

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**NGUYỄN VIỆT DŨNG**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT  
KẾT HỢP HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ VÚ  
CÓ BỘ BA THỤ THỂ ER, PR VÀ HER2 ÂM TÍNH**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2017**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**NGUYỄN VIỆT DŨNG**

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT  
KẾT HỢP HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ VÚ  
CÓ BỘ BA THỤ THỂ ER, PR VÀ HER2 ÂM TÍNH**

Chuyên ngành: Ung thư

Mã số: 62720149

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

Người hướng dẫn khoa học:

PSG.TS. Đoàn Hữu Nghị

**HÀ NỘI - 2017**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Việt Dũng, nghiên cứu sinh khoá 28 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 PGS.TS Đoàn Hữu Nghị.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu là Bệnh viện Trung ương Huế.

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

*Hà Nội, ngày tháng năm 2017*

**Người viết cam đoan**

**Nguyễn Việt Dũng**

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

AJCC	Ủy ban hợp tác phòng chống ung thư Hoa Kỳ ( <i>American Joint Committee Cancer</i> )
ASCO	Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ ( <i>American Society of Clinical Oncology</i> )
BN	Bệnh nhân
CLS	Cận lâm sàng
Cs	Cộng sự
ĐMH	Độ mô học
GD	Giai đoạn
GPB	Giải phẫu bệnh
HMMD	Hóa mô miễn dịch
K-UTVBBAT	Ung thư vú ngoài bộ ba âm tính
LS	Lâm sàng
MBH	Mô bệnh học
NCCN	Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ ( <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
PT	Phẫu thuật
UICC	Hiệp hội Quốc tế phòng chống ung thư ( <i>Union for International Cancer Control</i> )
UT	Ung thư
UTV	Ung thư vú
UTVBBAT	Ung thư vú có bộ ba âm tính
WHO	Tổ chức Y tế Thế giới ( <i>World Health Organization</i> )
XQ	Chụp X. Quang

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>	<b>3</b>
1.1. SƠ LƯỢC VỀ GIẢI PHẪU TUYẾN VÚ VÀ VÙNG NÁCH .....	3
1.1.1. Giải phẫu vú .....	3
1.1.2. Hệ thống bạch huyết tuyến vú.....	4
1.1.3. Chẩn đoán ung thư vú .....	7
1.2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH .....	10
1.2.1. Thể mô bệnh học .....	10
1.2.2. Độ mô học .....	11
1.2.3. Các typ phân tử UTBM tuyến vú trên hóa mô miễn dịch.....	12
1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ .....	15
1.3.1. Phẫu thuật.....	15
1.3.2. Điều trị hóa chất .....	20
1.4. UNG THƯ VÚ CÓ BỘ BA THỤ THỂ ÂM TÍNH.....	29
1.4.1. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư vú có bộ ba âm tính và các nghiên cứu.....	29
1.4.2. Đặc điểm tiên lượng.....	31
1.4.3. Các nghiên cứu về điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính ...	35
<b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>40</b>
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU .....	40
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.....	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	40
2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....	41
2.2.1. Nghiên cứu các đặc điểm chung .....	41
2.2.2. Nghiên cứu các đặc điểm bệnh học.....	42
2.2.3. Giải phẫu bệnh .....	45
2.2.4. Đánh giá ER, PR và HER2 trên hóa mô miễn dịch .....	46

2.2.5. Quy trình điều trị .....	47
2.2.6. Đánh giá kết quả của điều trị phẫu thuật kết hợp hóa trị hỗ trợ.....	51
2.2.7. Xử lý số liệu .....	54
2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU .....	54
<b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>56</b>
3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN .....	56
3.1.1. Tuổi .....	56
3.1.2. Trình trạng mãn kinh.....	57
3.1.3. Lý do nhập viện.....	57
3.1.4. Thời gian phát hiện u hoặc xuất hiện triệu chứng đau vú.....	58
3.1.5. Các yếu tố nguy cơ.....	58
3.1.6. Các triệu chứng lâm sàng .....	59
3.1.7. Các phương pháp chẩn đoán trước phẫu thuật.....	60
3.1.8. Hạch nách trên giải phẫu bệnh và kích thước u .....	61
3.1.9. Thể mô bệnh học .....	61
3.1.10. Độ mô học trong ung thư biểu mô ống xâm nhập .....	62
3.1.11. Các loại hình phẫu thuật.....	62
3.1.12. Giai đoạn ung thư sau phẫu thuật.....	63
3.1.13. Liên quan giữa các yếu tố bệnh học .....	63
3.1.14. Phác đồ hóa trị và loại hình hóa trị .....	65
3.1.15. Xạ trị hỗ trợ .....	66
3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ .....	66
3.2.1. Các biến chứng phẫu thuật.....	66
3.2.2. Các độc tính hóa trị .....	67
3.2.3. Tái phát sau điều trị.....	68
3.2.4. Di căn xa sau điều trị.....	69
3.2.5. Liên quan giữa một số yếu tố bệnh học và tái phát, di căn.....	70
3.2.6. Sống thêm sau điều trị.....	73

<b>Chương 4: BÀN LUẬN</b> .....	<b>91</b>
4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN .....	91
4.1.1. Các đặc điểm chung .....	91
4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	95
4.1.3. Mối liên quan giữa các yếu tố bệnh học .....	100
4.1.4. Bàn luận về phương pháp điều trị trong nghiên cứu.....	101
4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ.....	111
4.2.1. Các biến chứng phẫu thuật.....	111
4.2.2. Độc tính hóa trị.....	112
4.2.3. Tái phát và di căn sau điều trị .....	113
4.2.4. Sống thêm sau điều trị và tiên lượng.....	119
<b>KẾT LUẬN</b> .....	<b>128</b>
<b>KIẾN NGHỊ</b> .....	<b>130</b>
<b>MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN</b>	
<b>ĐẾN LUẬN ÁN</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các lựa chọn điều trị toàn thân hỗ trợ cho các giai đoạn ung thư vú I, II, IIIA và IIIC mổ được.....	21
Bảng 3.1.	Phân bố tuổi .....	56
Bảng 3.2.	Tình trạng mãn kinh.....	57
Bảng 3.3.	Lý do nhập viện .....	57
Bảng 3.4.	Thời gian phát hiện u vú hoặc xuất hiện đau vú.....	58
Bảng 3.5.	Các yếu tố nguy cơ .....	58
Bảng 3.6.	Các triệu chứng lâm sàng .....	59
Bảng 3.7.	Các phương pháp chẩn đoán trước phẫu thuật .....	60
Bảng 3.8.	Hạch nách giải phẫu bệnh.....	61
Bảng 3.9.	Thể mô bệnh học .....	61
Bảng 3.10.	Độ mô học trong ung thư biểu mô ống xâm nhập.....	62
Bảng 3.11.	Các loại hình phẫu thuật .....	62
Bảng 3.12.	Các giai đoạn ung thư sau phẫu thuật.....	63
Bảng 3.13.	Liên quan giữa kích thước u và hạch nách trên giải phẫu bệnh .	63
Bảng 3.14.	Liên quan giữa kích thước u trên giải phẫu bệnh và độ mô học	64
Bảng 3.15.	Liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh và giai đoạn ung thư chung ..	64
Bảng 3.16.	Liên quan giữa độ mô học và giai đoạn ung thư .....	65
Bảng 3.17.	Phác đồ hóa trị và loại hình hóa trị.....	65
Bảng 3.18.	Xạ trị hỗ trợ.....	66
Bảng 3.19.	Các biến chứng phẫu thuật .....	66
Bảng 3.20.	Các độc tính trên hệ tạo huyết .....	67
Bảng 3.21.	Các độc tính trên gan – thận .....	67
Bảng 3.22.	Các độc tính trên da, niêm mạc, hệ tiêu hóa.....	68
Bảng 3.23.	Tỷ lệ tái phát .....	68
Bảng 3.24.	Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện di căn xa sau điều trị .....	69
Bảng 3.25.	Các vị trí di căn xa .....	69
Bảng 3.26.	Thời gian tái phát, thời gian xuất hiện di căn .....	69
Bảng 3.27.	Liên quan giữa kích thước u giải phẫu bệnh và tái phát.....	70



Bảng 3.28.	Liên quan giữa độ mô học và tái phát .....	70
Bảng 3.29.	Liên quan giữa các giai đoạn ung thư và tái phát.....	71
Bảng 3.30.	Liên quan giữa kích thước u giải phẫu bệnh và di căn xa .....	71
Bảng 3.31.	Liên quan giữa độ mô học và di căn xa.....	72
Bảng 3.32.	Liên quan giữa giai đoạn ung thư và di căn xa.....	72
Bảng 3.33.	Sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm, 5 năm .....	73
Bảng 3.34.	Sống thêm trung bình giữa hai nhóm tuổi .....	74
Bảng 3.35.	Sống thêm trung bình theo tình trạng mãn kinh.....	75
Bảng 3.36.	Sống thêm theo kích thước u .....	76
Bảng 3.37.	Sống thêm theo độ mô học .....	77
Bảng 3.38.	Sống thêm trung bình theo di căn hạch .....	78
Bảng 3.39.	Tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn ung thư .....	79
Bảng 3.40.	Sống thêm theo phác đồ hóa trị .....	80
Bảng 3.41.	Sống thêm theo điều trị xạ bổ trợ .....	81
Bảng 3.42.	Các yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ .....	82
Bảng 3.43.	Sống thêm không bệnh .....	82
Bảng 3.44.	Sống thêm trung bình giữa hai nhóm tuổi .....	83
Bảng 3.45.	Sống thêm trung bình theo tình trạng mãn kinh.....	84
Bảng 3.46.	Sống thêm theo kích thước u .....	85
Bảng 3.47.	Sống thêm theo độ mô học .....	86
Bảng 3.48.	Sống thêm theo di căn hạch.....	87
Bảng 3.49.	Tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn ung thư .....	88
Bảng 3.50.	Sống thêm theo phác đồ hóa trị .....	89
Bảng 3.51.	Các yếu tố tiên lượng sống thêm không bệnh .....	90
Bảng 4.1.	Đặc điểm bệnh học qua các nghiên cứu .....	99
Bảng 4.2.	Chỉ định điều trị trong một số nghiên cứu ung thư vú có bộ ba âm tính .	111
Bảng 4.3.	Tỷ lệ tái phát, di căn trong một số nghiên cứu .....	117
Bảng 4.4.	Kết quả sống thêm và các yếu tố tiên lượng trong các nghiên cứu .	124

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Sống thêm toàn bộ.....	73
Biểu đồ 3.2.	Sống thêm theo nhóm tuổi.....	74
Biểu đồ 3.3.	Sống thêm theo tình trạng mãn kinh .....	75
Biểu đồ 3.4.	Sống thêm theo kích thước u.....	76
Biểu đồ 3.5.	Sống thêm theo độ mô học .....	77
Biểu đồ 3.6.	Sống thêm theo di căn hạch.....	78
Biểu đồ 3.7.	Sống thêm theo giai đoạn ung thư.....	79
Biểu đồ 3.8.	Sống thêm theo phác đồ hóa trị .....	80
Biểu đồ 3.9.	Sống thêm theo điều trị xạ hỗ trợ.....	81
Biểu đồ 3.10.	Sống thêm không bệnh .....	82
Biểu đồ 3.11.	Sống thêm theo nhóm tuổi.....	83
Biểu đồ 3.12.	Sống thêm theo tình trạng mãn kinh .....	84
Biểu đồ 3.13.	Sống thêm theo kích thước u.....	85
Biểu đồ 3.14.	Sống thêm theo độ mô học .....	86
Biểu đồ 3.15.	Sống thêm theo di căn hạch.....	87
Biểu đồ 3.16.	Sống thêm theo giai đoạn ung thư.....	88
Biểu đồ 3.17.	Sống thêm theo phác đồ hóa trị .....	89
Biểu đồ 4.1.	Sống thêm không bệnh trên bệnh nhân được điều trị bổ sung paclitaxel hoặc không điều trị theo các nhóm dựa trên tình trạng bộc lộ ER và HER2 .....	110
Biểu đồ 4.2.	Tỷ lệ di căn xa giữa ung thư vú có bộ ba âm tính so với nhóm ung thư vú khác trong nghiên cứu của Dent và Cs, 2007 ....	116
Biểu đồ 4.3.	Sống thêm không bệnh giữa hai nhóm ung thư vú bộ ba âm tính và không bộ ba âm tính .....	120

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh phổ biến ở phụ nữ tại nhiều nước, ước tính hàng năm có khoảng một triệu ca mới mắc trên thế giới trong đó có khoảng 170.000 ca ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính. Tại Hoa Kỳ, đây là ung thư gây chết đứng hàng thứ hai và là nguyên nhân tử vong chủ yếu ở phụ nữ 45 đến 55 tuổi [1]. Năm 2009, có 192.370 phụ nữ Mỹ được chẩn đoán ung thư vú trong đó có khoảng 40.170 ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính [1]. Tại Việt Nam, vẫn chưa có số liệu cụ thể về loại ung thư vú này. Ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính chiếm khoảng 15% các trường hợp ung thư vú. Mặc dầu, đây là loại ung thư gây chú ý và bàn luận rất nhiều trong thời gian gần đây nhưng thực ra, đây không phải là một thể bệnh mới trong ung thư vú. Thuật ngữ ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính (triple negative breast cancer) được định nghĩa như là một thể sinh học trong ung thư vú do thiếu sự biểu hiện của thụ thể nội tiết ER và PR cũng như không có sự bộc lộ quá mức của thụ thể yếu tố phát triển biểu bì 2 (Her2) trên bề mặt tế bào.

Đây là loại ung thư vú có tiên lượng xấu, có thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ kém hơn các nhóm ung thư vú khác; là thể bệnh làm giới hạn chỉ định đặc hiệu như điều trị nội tiết. Ung thư đầu tiên được đề ý đến trên nhóm bệnh nhân Mỹ gốc Phi và liên quan với đột biến gen BRCA1.

Phân loại kinh điển khối u dựa trên hình thái mô học có ý nghĩa trong điều trị và tiên lượng. Những hiểu biết mới về đặc điểm sinh học khối u, bộc lộ gen, các dấu ấn sinh học và sao chép gen; ung thư vú có thể được xếp thành các thể riêng biệt, mỗi thể được xác định bởi tính chất phân tử (DNA) giống nhau có cùng ý nghĩa tiên lượng, mức độ tiến triển và đáp ứng điều trị, phân loại này tỏ ra ưu việt hơn cách phân loại mô học thông thường. Ung thư vú có bộ ba âm tính có khoảng 75% là ung thư dạng đáy (basal-like carcinoma) và khoảng 25% là không phải dạng đáy (no basal). Ngược lại, có khoảng 75% ung thư dạng đáy là ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính. Ung thư vú dạng đáy

với đặc tính xâm lấn và sống thêm kém, biệt hóa kém khi khảo sát về hình thái học của tế bào [2],[3].

Về điều trị, cũng có một số đặc thù, ngoài phẫu thuật, chỉ định điều trị gặp phải những giới hạn đáng kể, tuy vậy, đây là loại ung thư có đáp ứng hóa trị tốt; hiện nay trên thế giới, có nhiều mô hình thử nghiệm điều trị khác nhau. Trên cơ sở các kết quả nghiên cứu đã có, các hướng dẫn điều trị của NCCN, ASCO, Hội nghị đồng thuận St. Gallen đã áp dụng hóa trị trong điều trị từ nhiều năm trở lại đây, với cả ung thư vú giai đoạn sớm T1N0. Như vậy, mô hình điều trị phẫu thuật kết hợp hóa trị đang được xem là lựa chọn phù hợp đem lại hiệu quả trên thế giới. Hóa chất được sử dụng trong điều trị là các anthracycline và các taxane, đây là các thuốc cho đáp ứng lâm sàng và bệnh học tốt.

Về bệnh học, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính thường xuất hiện ở phụ nữ trẻ tuổi, thời kỳ tiền mãn kinh; liên quan với kích thước u lớn, giai đoạn lâm sàng muộn, tình trạng di căn xa, độ mô học cao [2],[3].

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về thể bệnh này, nhưng tại Việt Nam các nghiên cứu về ung thư vú có bộ ba âm tính còn rất hạn chế về tất cả các mặt như lâm sàng, phương pháp điều trị cũng như đánh giá kết quả điều trị và tiên lượng. Vì vậy, chúng tôi chọn đề tài này với mục tiêu:

- 1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư vú có bộ ba thụ thể ER, PR và Her2 âm tính.***
- 2. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất hỗ trợ trong ung thư vú có bộ ba thụ thể ER, PR và HER âm tính và tiên lượng của bệnh.***

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN**

#### **1.1. SƠ LƯỢC VỀ GIẢI PHẪU TUYẾN VÚ VÀ VÙNG NÁCH**

##### **1.1.1. Giải phẫu vú**

Tuyến vú ở phụ nữ trưởng thành nằm theo trục dọc từ xương sườn II đến xương sườn VI, trục ngang từ bờ bên xương ức cho đến đường nách giữa. Phần chủ yếu của tuyến vú (khoảng 2/3) nằm trên cơ ngực lớn và phần còn lại (1/3) nằm trên cơ răng trước. Vú có hình nón hoặc bán cầu, hình dạng có thể thay đổi ở độ tuổi trước sinh đẻ và sau khi sinh con. Cấu trúc vú gồm ba thành phần gồm da, mô dưới da và mô vú (mô tuyến và mô đệm). Mô tuyến vú nối dài từ góc phần tư trên ngoài của vú, ngang qua lỗ nách Langer đến hố nách, được gọi là đuôi nách của Spence góp phần trong việc nâng đỡ tuyến vú trên thành ngực. Đuôi nách có thể nằm sâu trong hố nách liên quan trực tiếp đến các tuyến vùng nách, vì thế có thể nhầm với khối u hay hạch nách.

Tuyến vú gồm nhiều thùy (có thể từ 12 - 20 thùy), mỗi thùy có thể phân chia thành nhiều tiểu thùy, mỗi tiểu thùy gồm nhiều nang tuyến. Các thùy tuyến vú sắp xếp theo hình nan hoa hướng vào quầng núm vú và mỗi thùy được dẫn lưu bởi một ống tuyến dẫn sữa (đường kính 2mm), có 12 đến 20 ống tuyến dẫn sữa đổ vào các xoang chứa sữa dưới quầng vú, từ đó có khoảng 5 – 10 ống dẫn sữa mở ra ở núm vú. Núm vú có hình trụ, thường nằm ở khoảng gian sườn IV, là điểm tận cùng của thần kinh cảm giác vú, chứa các tuyến bã và tuyến bán hủy, không có nang lông, đáy núm vú được bao phủ xung quanh bởi quầng vú. Quầng vú có hình tròn, sẫm màu, đường kính thay đổi tùy người, có thể từ 2 – 6 cm, chứa các hạt Montgomery, đây là các tuyến bã nhày – trung gian giữa tuyến mồ hôi và tuyến sữa, trong thời kỳ tiết sữa, tuyến có tác dụng bôi trơn núm vú của người mẹ. Toàn bộ mô vú được bao phủ bởi cân ngực nông, cân này liên tục với cân nông Camper ở bụng. Mặt

sau của vú nằm trên cân ngực sâu, cân này che phủ cơ ngực lớn và cơ răng trước. Hai lớp cân này được liên kết với nhau bằng tổ chức xơ gọi là dây chằng Cooper, là phương tiện nâng đỡ tạo hình dáng tự nhiên cho vú. Những dây chằng này có ý nghĩa trên lâm sàng, trong trường hợp ung thư xâm lấn sẽ gây co rút, làm cho da bị co kéo hoặc dính da vú; tương tự khối u ác tính có thể xâm lấn sâu vào phần ngực phía dưới và cố định vào thành ngực [4],[5].

### **1.1.2. Hệ thống bạch huyết tuyến vú**

#### ***- Dẫn lưu bạch huyết của tuyến vú:***

Có bốn mạng lưới bạch huyết liên kết trong tuyến vú bao gồm mạng bạch huyết trên da, mạng bạch huyết thuộc tổ chức nông dưới da, mạng bạch huyết trong cân cơ ngực lớn và mạng bạch huyết trong tổ chức tuyến vú gồm cả mạng bạch huyết thùy và ống tuyến vú. Mạng bạch huyết trong tổ chức tuyến vú tạo thành bởi kết nối giữa các mạch bạch huyết đi kèm các ống dẫn sữa với mạng bạch huyết Sappey dưới quàng vú. Mạng bạch huyết trong cân cơ ngực lớn thiết lập sự kết nối với mạng bạch huyết dưới da thông qua các mạch bạch huyết đi dọc theo các tổ chức xơ sợi trong mô đệm của tuyến vú (dây chằng Cooper).

Dẫn lưu bạch huyết nông và sâu của vú được thực hiện bởi các mạch bạch huyết phân ly từ các vùng ngoài và trong của vú đi đến các hạch bạch huyết tương ứng ở vùng nách và dọc theo các bó mạch ngực trong. Các mạch bạch huyết đi từ các vùng trong của vú có thể nối với các mạch bạch huyết tương tự của vú đối bên thông qua các cầu nối giữa hai vú. Điều này giải thích vì sao trong một số trường hợp có sự xuất hiện di căn hạch nách đối bên hoặc di căn vú đối bên trong ung thư vú (theo Romrell và Netter). Các mạch bạch huyết từ vùng ngoài của vú ban đầu dẫn đến các hạch lympho ngực nằm dọc theo các bó mạch ngực trong, gần bờ dưới của cơ ngực lớn và các cơ ngực bé và đôi khi dẫn trực tiếp đến các hạch lympho dọc theo các mạch máu dưới vai (nhóm hạch vai). Các mạch bạch huyết còn có thể đi kèm với các mạch máu liên sườn và dẫn đến nhóm hạch vú trong, nằm gần đầu trong các xương sườn và từ đây, dẫn lưu bạch huyết đổ vào ống ngực (theo Lockhart và Williams).

Mạng bạch huyết của cân cơ ngực lớn không phải là thành phần chính trong hệ thống bạch huyết tuyến vú nhưng đóng vai trò thay thế trong trường hợp tắc nghẽn hệ thống bạch huyết chính do sự xâm lấn bạch mạch của ung thư. Mạng bạch huyết cân cơ ngực lớn dẫn lưu đến các mạch bạch huyết xuyên qua cơ ngực lớn và các cơ ngực bé đến các hạch đỉnh nách. Trên con đường xuyên cơ ngực này (con đường Groszman), một nhóm hạch trung gian đã được xác định, nó phân bố dọc theo mạch máu cùng vai ngực và nằm giữa cơ ngực lớn và các cơ ngực bé gọi là nhóm hạch Rotter, nhóm hạch này cũng được lấy bỏ trong phẫu thuật vét hạch nách trong ung thư vú.

Mặc dù theo trực quan, các hạch bạch huyết dọc theo các mạch máu vú trong tiếp nhận bạch huyết từ các phần trong của vú, nhưng các nghiên cứu chỉ ra rằng cả hai vùng hạch nách và hạch vú trong đều nhận được bạch huyết từ tất cả các góc phần tư của vú nhờ vào mạng lưới liên kết bạch huyết trên toàn vú. Tuy vậy, dẫn lưu bạch huyết đến vùng nách là con đường chủ yếu và chiếm hơn ba phần tư dẫn lưu bạch huyết của tuyến vú (theo Romrell và Bland).

Bạch huyết của tuyến vú đôi khi có thể dẫn lưu qua các mạch bạch huyết đi kèm với các nhánh ngoài của mạch máu liên sườn xuyên qua các cơ ngực dẫn đến các hạch vú trong nằm sau các khoảng liên sườn I, II, III, IV, dưới mạc nội ngực phía ngoài màng phổi, cách bờ ngoài xương ức 1,5 cm. Bạch huyết từ hạch vú trong có thể dẫn lưu trực tiếp vào nhóm hạch dưới đòn và đổ vào ống ngực. Xâm lấn hạch vú trong có tiên lượng xấu trong ung thư vú [4],[5].

**- Hệ thống bạch huyết vùng nách:**

Cunéo và Poirier (1902) là những người đầu tiên mô tả chi tiết hệ thống bạch huyết vùng nách. Nhiều tác giả sau đó cũng đã phân chia hạch vùng nách thành năm nhóm chính một cách khá tương đồng như Rouviere (1932), Lockhart (1959), Williams (1989). Có thể xếp các nhóm hạch nách theo chiều của tuần hoàn hồi lưu bạch huyết từ vú đến vùng nách để có thể thấy được con đường lan tràn tự nhiên của những tế bào ung thư vú.

\* *Nhóm hạch ngực ngoài hay vú ngoài:* gồm 3 – 5 hạch nằm dọc theo thành trong của hố nách bao quanh tĩnh mạch ngực ngoài và thần kinh của cơ răng trước (thần kinh ngực dài). Hạch nằm ở bờ dưới của cơ ngực bé (mức I) và phát triển đến phía sau cơ ngực bé (mức II), nhóm hạch này chủ yếu nhận bạch huyết từ thành ngực trước bao gồm cả tuyến vú, là những hạch đầu tiên bị xâm lấn bởi các tế bào ung thư vú. Từ nhóm hạch này, bạch huyết được dẫn lưu đến nhóm hạch trung tâm và hạch đỉnh nách.

\* *Nhóm hạch vai sau:* gồm 6 – 10 hạch nằm dọc thành sau của hố nách dựa trên mặt trước của cơ lưng rộng và bó mạch thần kinh vai sau hay ngực lưng (mức I). Nhóm hạch này nhận bạch huyết từ vùng bề mặt thành ngực sau và vùng cạnh vai và dẫn lưu đến nhóm hạch trung tâm và đỉnh nách.

Trong phẫu thuật vét hạch nách, khi phẫu tích qua nhóm hạch ngực ngoài và nhóm hạch vai, thần kinh ngực dài và bó mạch thần kinh ngực lưng được bảo tồn. Ở bờ ngoài hố nách, cần xác định nhánh trên thần kinh liên sườn cánh tay và bảo tồn, đây là nhánh thần kinh cảm giác chi phối cảm giác da vùng nách và vùng da mặt trong cánh tay.

\* *Nhóm hạch tĩnh mạch nách:* gồm 4 – 6 hạch nằm ở bờ dưới cơ ngực bé (mức I) cho đến phần sau cơ ngực bé (mức II). Hạch ở phía trước dưới tĩnh mạch nách, ở đoạn xa của tĩnh mạch nách và gần với thành ngoài của hố nách đến bờ trong cánh tay. Nhóm hạch này nhận bạch huyết hầu hết từ vùng chi trên và dẫn lưu trực tiếp đến nhóm hạch trung tâm và sau đó là nhóm hạch đỉnh nách.

\* *Nhóm hạch trung tâm:* gồm 3 – 4 hạch nằm ở phần cuối gân cơ ngực bé (mức II). Nhóm hạch này tiếp nhận bạch huyết của các nhóm trên và dẫn vào nhóm hạch đỉnh nách, nhóm hạch trung tâm thường bị xen ngang bởi thần kinh liên sườn cánh tay.

\* *Nhóm hạch đỉnh nách dưới đòn:* nằm ở vùng đỉnh nách, phía trên của cơ ngực bé (mức III). Nhóm hạch nằm dọc theo mặt trong phần xa của tĩnh



mạch nách và phần đầu của động mạch nách. Nhóm hạch đỉnh nách tiếp nhận bạch huyết đến từ tất cả các nhóm hạch nách cũng như tiếp nhận bạch huyết từ các hạch bạch huyết đi kèm với đoạn xa của tĩnh mạch đầu (cephalic vein). Các mạch bạch huyết phân ly từ nhóm hạch đỉnh nách kết hợp với nhau để hình thành thân dưới đòn sau đó nối với thân cảnh (dẫn lưu bạch huyết từ vùng đầu cổ) và thân phế quản trung thất (dẫn lưu bạch huyết từ tạng và thành ngực), rồi đổ vào ống bạch huyết lớn bên phải và ống ngực phía bên trái. Các ống bạch huyết này đổ vào điểm hợp lưu của tĩnh mạch cảnh trong và tĩnh mạch dưới đòn ở mỗi bên tại vùng cổ [4],[5].

### **1.1.3. Chẩn đoán ung thư vú**

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

*Một số dấu hiệu của ung thư vú:*

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

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

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

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

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

Ở giai đoạn muộn hơn thấy hạch nách to lên, có thể thấy cả hạch thượng đòn. Ở một số ít bệnh nhân xuất hiện hạch nách lớn không tương xứng với u tại vú hoặc thậm chí không tìm thấy nguyên nhân của vú bằng thăm khám lâm sàng. Ở giai đoạn muộn hơn nữa đôi khi u tại vú vỡ loét, tiết dịch hôi hoặc thậm chí chảy máu [6].

Khai thác các yếu tố nguy cơ như: có kinh sớm, mãn kinh muộn, không con, có con muộn (>35 tuổi), gia đình ung thư.

- Mãn kinh sớm: phụ nữ hành kinh lần đầu trong độ tuổi từ 12 – 16 tuổi, dưới 12 tuổi được xem là có kinh sớm.

- Mãn kinh muộn: phụ nữ có kỳ kinh cuối trong độ tuổi từ 45 – 55 tuổi. Mãn kinh sau 55 tuổi được xem là mãn kinh muộn.

### **1.1.3.2. Chụp nhũ ảnh**

Phụ nữ tuổi từ trên 35 nên được thực hiện hàng năm, việc tiến hành sàng lọc UTV bằng chụp vú giảm được 50% tỉ lệ chết do bệnh này. Chụp vú có thể phát hiện được ung thư vú thể ống tại chỗ bởi sự xuất hiện các hạt canxi nhỏ trên phim [7].

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

BIRADS 0: đánh giá chưa hoàn thiện

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

BIRADS 2: u lành tính

BIRADS 3: tổn thương có thể lành tính. Phân loại này được sử dụng khi tổn thương không đặc điểm lành tính nhưng khả năng ác tính dưới 2%.

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

BIRADS 4A: cơ hội ác tính là 2-9%

BIRADS 4B: cơ hội ác tính 10-49%.

BIRADS 4C: cơ hội ác tính 50-94%.

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

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

### **1.1.3.3. Chẩn đoán**

#### *Chẩn đoán xác định*

Chẩn đoán xác định ung thư vú bắt buộc phải có sự khẳng định của tế bào học và/hoặc mô bệnh học. Trên lâm sàng, chẩn đoán dựa vào 3 phương pháp: khám lâm sàng, tế bào học và chụp tuyến vú, nếu một trong ba yếu tố

này còn nghi ngờ thì bệnh nhân sẽ được tiến hành làm sinh thiết tức thì để chẩn đoán xác định hoặc sinh thiết kim, sinh thiết mở [8].

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

#### *Siêu âm tuyến vú và nách*

Phân biệt giữa u nang hay u đặc.

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

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

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

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

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

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

- Sàng lọc đối với phụ nữ có nguy cơ cao ung thư vú là phụ nữ có đột biến gen BRCA, hoặc tiền sử gia đình có người mang đột biến gen BRCA, có tiền sử xạ trị vào thành ngực như xạ trị Mantle trong u lympho. Chụp cộng hưởng từ tuyến vú có độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn chụp XQ tuyến vú và siêu âm vú, vì vậy được khuyến cáo cho sàng lọc phát hiện ung thư trên những đối tượng này, mặc dù chưa có bằng chứng giảm tỷ lệ tử vong do ung thư vú hoặc cải thiện thời gian sống thêm nếu sàng lọc bằng chụp cộng hưởng từ tuyến vú [10], [11].

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

## 1.2. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH

### 1.2.1. Thể mô bệnh học

Từ khi phân loại MBH của Tổ chức Y tế Thế giới được đề xuất năm 1968 đến nay, hệ thống phân loại của UTBM tuyến vú luôn được sửa đổi và bổ sung; điều đó nói lên tính chất phức tạp cả về hình thái của tổn thương và diễn biến LS của bệnh. Gần đây, WHO đã công bố bảng phân loại MBH ung thư vú mới nhất với một số sửa đổi bổ sung quan trọng vào năm 2012 [12].

#### \* Ung thư biểu mô xâm nhập

Ung thư biểu mô xâm nhập loại không đặc biệt (NST)	8500/3
UTBM đa dạng	8022/3
UTBM với tế bào đệm khổng lồ dạng huỷ cốt bào	8035/3
UTBM với hình ảnh ung thư biểu mô màng đệm	
UTBM với hình ảnh nhiễm melanin	
Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập	8520/3
UTBM tiểu thùy kính điện	
UTBM tiểu thùy đặc	
UTBM tiểu thùy nang	
UTBM tiểu thùy đa hình	
UTBM ống-tiểu thùy	
UTBM tiểu thùy hỗn hợp	
Ung thư biểu mô ống nhỏ	8211/3
Ung thư biểu mô dạng mắt sàng xâm nhập	8201/3
Ung thư biểu mô nhày	8480/3
Ung thư biểu mô với các đặc điểm tủy	
UTBM tủy	8510/3
UTBM tủy không điển hình	8201/3
UTBM tủy không đặc biệt với các đặc điểm tủy	8500/3

Ung thư biểu mô với sự biệt hóa tiết rụng đầu	
Ung thư biểu mô với sự biệt hóa tế bào nhân	
Ung thư biểu mô vi nhú xâm nhập	8507/3
Ung thư biểu mô dị sản typ không đặc biệt	8575/3
UTBM tuyến vảy độ thấp	8570/3
UTBM dị sản dạng u xơ	8572/3
UTBM tế bào vảy	8070/3
UTBM tế bào hình thoi	8032/3
UTBM dị sản với sự biệt hóa trung mô	
Biệt hóa dạng sụn	8571/3
Biệt hóa dạng xương	8571/3
Các loại biệt hóa trung mô khác	8575/3
UTBM dị sản hỗn hợp	8575/3
UTBM cơ biểu mô	8982/3

### 1.2.2. Độ mô học

Độ mô học (ĐMH) là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng mặc dù nó không được sử dụng như một thông số để đánh giá giai đoạn ung thư. Năm 1957, Bloom và Richardson đã sử dụng chia điểm các thông số: dựa vào sự hình thành ống nhỏ, sự đa hình thái của nhân và hoạt động nhân chia để phân ĐMH [14]. Năm 1993, Elston và cs đã đề xuất một phương pháp chia độ được cải biên từ cách chia độ của Bloom và Richardson. Phương pháp của họ chú trọng đến việc chuẩn bị mô, cố định bệnh phẩm và độ dày của tiêu bản phải thích hợp. Hệ thống chia độ của họ chỉ áp dụng cho ung thư biểu mô ống xâm nhập và các loại đặc biệt của ung thư vú xâm nhập như thể nhày, thể tuỷ.

Theo phương pháp của Elston, đối với sự hình thành ống nhỏ, sự đa hình thái của nhân dựa vào kích thước và hình dạng của nhân và tỷ lệ nhân chia phải đánh giá những vùng ngoại vi hoặc những vùng hoạt động nhân chia nhiều nhất và ít nhất 10 vi trường ở vật kính 40 [15].

Qua cách đánh giá ĐMH và kết quả nghiên cứu của các tác giả, chúng ta thấy ĐMH có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng bệnh. Đây có thể coi là một yếu tố tiên lượng độc lập. Dựa trên ĐMH, các nhà ung thư học còn đưa ra một phác đồ điều trị hỗ trợ chuẩn mực hơn nhằm giảm các biến chứng và nâng cao tỷ lệ sống thêm cho người bệnh. Ngày nay, xếp ĐMH là một công việc thường quy trong chẩn đoán MBH ung thư vú.

### 1.2.3. Các typ phân tử UTBM tuyến vú trên hóa mô miễn dịch

#### \* *Typ lòng ống A và B*

- **Typ lòng ống A** (tương ứng với loại phân tử lòng ống A, luminal A), là loại biệt hóa cao nhất, chiếm 30,7 - 55,0% tất cả các ung thư vú [16],[17], gồm các ung thư vú typ ống và typ tiểu thùy gồm cả hai biến thể kinh điển và đa hình. Mặc dù, phần lớn typ lòng ống A là typ ống xâm nhập loại không đặc biệt, song nhóm này cũng có nhiều typ MBH đặc biệt với tiên lượng tốt, như typ ống nhỏ, nhày, mắt sàng.

- **Typ lòng ống B** (tương ứng với loại phân tử lòng ống B, luminal B) chiếm 16,0 - 20,4% ung thư vú [16],[17]. Chúng bao gồm cả typ ống, typ tiểu thùy và thường biệt hóa vừa. Các u tiểu thùy cũng có cả hai typ kinh điển và đa hình.

Typ lòng ống bộc lộ thụ thể nội tiết và các dấu ấn biểu mô lòng ống của tuyến vú. Typ lòng ống A bộc lộ gen ER cao hơn và bộc lộ gen liên quan tới sự tăng sinh tế bào thấp hơn so với typ lòng ống B [18].

#### \* *Typ HER2*

Các u HER2 (tương tự phân loại phân tử ERBB2) chiếm 4,0 - 16,0% các khối u vú [17]. Về MBH, các khối u này thường không hình thành ống và nhân đa hình, ĐMH cao. Tuy nhiên, nhân chia 3 điểm chiếm <1/4 các khối u HER2. Do đó, NPI thường là 7 hoặc 8 điểm. Sự biệt hóa tiết rụng đầu chiếm ưu thế ở các khối u HER2. Các khối u này cũng có một số đặc điểm hình thái (hoại tử, xâm nhập bạch mạch) thường thấy ở u bộ ba âm tính [16].

Các u HER2 được đặc trưng bởi sự bộc lộ quá mức các gen khác như GRB7 trong giải trình tự ERBB2 [18]. Giống như typ dạng đáy, typ HER2 có tỷ lệ đột biến p53 cao (40-80%) ( $p=0,0002$ ) [20].

**\* Ung thư có bộ ba thụ thể âm tính và typ dạng đáy**

Ung thư có bộ ba âm tính (typ dạng đáy, basal like carcinoma) chiếm xấp xỉ 16,0 - 22,0% các ung thư vú. Về hình thái, hay gặp 3 typ MBH: dạng đám (50%), ống không đặc biệt (40%), hoặc UTBM bán hủy (10%). Các khối u này cũng có thể biểu hiện các đặc điểm dị sản tế bào hình thoi. Thể dạng đám là thể hình thái kinh điển đối với các u dạng đáy. Các khối u này có nhân đa hình cao, 2-5 nhân chia ở 1 vi trường có độ phóng đại lớn, hoại tử cục bộ và xâm nhập lympho, tương bào giống như UTBM thể tùy [16]. Sự bộc lộ CK5(+) chiếm 73% (11/15) u thể dạng đám, 62% (8/13) thể ống không đặc biệt và 75% (3/4) UTBM bán hủy. Ki67 bộc lộ cao ở các u dạng đám (71,3%), bộc lộ thấp hơn ở typ ống không đặc biệt (58,5%) và thấp nhất ở UTBM bán hủy (27%). Typ này có bờ xâm lấn, hiếm có thành phần nội ống và tăng sinh vi mạch dạng cầu thận [22].

Typ dạng đáy không bộc lộ ER và các gen liên quan, bộc lộ HER2 thấp, bộc lộ mạnh với CK5/6, CK17 và bộc lộ các gen liên quan tới tăng sinh tế bào cao [18]. Sử dụng 5 kháng thể có thể xác định typ này bằng nhuộm HMMD như ER(-), PR(-), HER2(-) và CK5/6 hoặc HER1(+) [13]. Typ này kết hợp với đột biến BRCA1 [22],[24]. Ribeiro và cs đã chứng minh rằng các tế bào lòng ống bình thường bộc lộ CK5/6, nó hoạt động như tế bào mầm. Các tế bào này trải qua sự biến đổi ác tính tạo nên typ dạng đáy của ung thư vú. Bình thường, BRCA1 có thể điều hòa sự tăng sinh các tế bào này, tuy nhiên, sự điều hòa của BRCA1 thấp có thể kích thích sự bộc lộ p53, dẫn tới một sự phát triển bất thường của các tế bào có CK5/6(+) này. Các khối u này rất ác tính, ĐMH cao và thường có đột biến p53 [20].

*Đặc điểm lâm sàng:*

Bằng phương pháp vi dây, xác định 80-90% các u bộ ba âm tính là typ dạng đáy [23],[24],[20]. Theo Carey và cs, typ u này chiếm tỷ lệ 20% và nó thường gặp ở phụ nữ Mỹ-Phi tiền mãn kinh (39%) hơn so với các phụ nữ Mỹ - Phi sau mãn kinh (14%) hoặc phụ nữ ở mọi lứa tuổi không phải người Mỹ - Phi (16%,  $p=0,0001$ ) [20]. Ở khối u này, tỷ lệ di căn hạch không tương ứng theo kích thước u như ở các typ khác.

*Đáp ứng điều trị:*

Loại u này có tiên lượng xấu [20],[22],[23],[24]. Vẫn không rõ liệu sự tiên lượng xấu này là do thiếu sự lựa chọn điều trị hay là do sự ác tính của chúng [21]. U bộ ba âm tính không nhạy cảm với điều trị nhắm trúng đích thông thường, tuy nhiên, khối u này nhạy cảm cao với hóa trị [19]. Typ bộ ba âm tính nói chung và typ dạng đáy nói riêng có tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn lớn hơn so với typ lòng ống.

\* **Hội nghị ung thư vú Quốc tế lần thứ 12 năm 2011 tại St Gallen**, (Thụy Sĩ) đã đồng thuận đưa thêm một cách tiếp cận mới trong ung thư vú là phân nhóm phân tử để đi đến các khuyến nghị về điều trị. Hội nghị đã đưa ra bảng tiêu chuẩn phân nhóm phân tử ung thư vú như sau [25]:

Typ phân tử		HMMD	Chú ý
Lòng ống A		-ER(+) và/hoặc PR(+) -HER2(-) -Ki67 $\leq$ 14% (thấp)	Ngưỡng Ki67 dựa vào phân nhóm PAM50 Quan trọng là kiểm soát chất lượng nhuộm Ki67
Lòng ống B	HER2(-)	-ER(+) và/hoặc PR(+) -HER2(-) -Ki67 cao	Sự tăng sinh cao là yếu tố tiên lượng xấu. Nếu xét nghiệm Ki67 tin cậy không có sẵn thì có thể dùng ĐMH để phân biệt giữa lòng ống A và lòng ống B.



	HER2(+)	-ER(+) và/hoặc PR(+) -Bộc lộ quá mức hoặc khuếch đại HER2 -Ki67 bất kỳ	Điều trị nội tiết và kháng thể đơn dòng
HER2		-Bộc lộ quá mức hoặc khuếch đại HER2 - ER(-) và PR(-)	
Dạng đáy		-ER(-) và PR(-) -HER2(-)	-Khoảng 80% typ dạng đáy và bộ ba âm tính trùng lặp lên nhau, nhưng u bộ ba âm tính cũng thuộc một số typ MBH đặc biệt: tùy, dạng tuyến nang với nguy cơ di căn xa thấp. -Nhuộm CK đáy có thể giúp phân loại chính xác typ dạng đáy, nhưng chưa có đủ độ lặp lại để sử dụng thường qui.

Cách phân nhóm phân tử ung thư vú của St Gallen dựa vào các dấu ấn HMMD trên cơ sở dữ liệu bộc lộ gen. Các nhóm phân tử này có yếu tố nguy cơ, dịch tễ, diễn biến tự nhiên cũng khác nhau và quan trọng là đáp ứng khác nhau với liệu pháp điều trị toàn thân cũng như liệu pháp tại chỗ.

### 1.3. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

#### 1.3.1. Phẫu thuật

##### 1.3.1.1. Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt để cải biên

Đây là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến vú và vét hạch nách thành một khối (en bloc), bảo tồn cơ ngực lớn. Phẫu thuật này sớm trở nên phổ biến thay thế hoàn hảo cho phẫu thuật vú triệt để trước đó trong điều trị ung thư vú tại Hoa Kỳ [26],[27],[28],[29],[30].

Phẫu thuật này được trình bày đầu tiên bởi Patey tại Bệnh viện Middlesex, London vào năm 1932 và được phát triển vào năm 1936 bởi R.S. Handley, Auchincloss (1963), Madden (1965), Scanlon (1975); đây là những kỹ thuật được cải tiến dựa trên phẫu thuật Patey [26],[27],[28],[29],[30].

### ***Chỉ định***

- Tồn thương đa ổ: các thương tổn đa ổ có nguy cơ tái phát tại chỗ cao, nguy cơ tái phát sau 6 năm là 25% so với 11% tổn thương u đơn độc [26]. Ngay cả tổn thương đa ổ khu trú trong góc một phần tư vú cũng chỉ định phẫu thuật cắt vú triệt để. Ngày nay, với sự phát triển của ung thư thẫm mỹ, các tổn thương trong một phần tư vú có thể chỉ định phẫu thuật bảo tồn [26].

- Khối u với mọi kích thước đều có chỉ định của phẫu thuật cắt vú triệt để. Kích thước khối u tăng lên làm tăng nguy cơ của tái phát tại chỗ. Trên thực tế, các khối u nhỏ có thể thực hiện phẫu thuật bảo tồn, tiêu chuẩn thay đổi theo nhiều tác giả phương Đông và Âu Mỹ (dưới 2 - 4 cm). Khối u lớn hơn gần như bắt buộc phải thực hiện cắt vú triệt để tuy vậy có thể điều trị tân bổ trợ nhằm giảm kích thước khối u và tiến hành phẫu thuật bảo tồn [26].

- Vị trí khối u: Các khối u 1/2 trong của vú được chỉ định cắt vú triệt để vì có thể gây tổn khuyết làm biến dạng vú nếu sử dụng phẫu thuật bảo tồn. Bên cạnh đó, các khối u 1/2 ngoài tuyến vú hoặc khối u vùng trung tâm có thể cho phép phẫu thuật bảo tồn [26],[27],[28],[29].

- Thể mô bệnh học: các carcinoma thùy xâm nhập thường mang tổn thương đa ổ nên thường chỉ định cắt vú triệt để ngay ban đầu. Ngược lại, các dạng mô bệnh học thuận lợi khác như ung thư biểu mô ống nhỏ (tubular carcinoma) thường có kích thước u nhỏ và ít xâm lấn hạch nách khi chẩn đoán nên có thể thực hiện phẫu thuật bảo tồn, một dạng ít gặp khác là dạng ung thư biểu mô chế nhầy (mucinous carcinoma) có tiên lượng tốt cũng được chỉ định tương tự; tuy vậy, nếu ung thư tiến triển lúc chẩn đoán, thì chỉ định cắt vú triệt để vẫn được áp dụng cho các thể này [26].

- Sau phẫu thuật bảo tồn: cắt vú triệt để được thực hiện nếu u tái phát. Đối với khối u lớn, sau điều trị tân bổ trợ, nếu đáp ứng tốt, khối u thu gọn sẽ tiến hành phẫu thuật bảo tồn, trong trường hợp u tiến triển hoặc không đáp ứng điều trị, cần tiến hành phẫu thuật cắt vú triệt để và có thể phối hợp thêm xạ trị nhằm tăng khả năng cắt bỏ ung thư triệt căn [26].

### ***Biến chứng của phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên***

- *Nhiễm trùng vết mổ*

- *Tụ máu sau mổ*

- *Động dịch bạch huyết*: là biến chứng thường gặp trong cắt vú triệt để cải biên, nhiều bệnh nhân cần chọc hút dịch từ một đến vài lần, đôi khi dịch đọng hàng tháng.

- *Tổn thương thần kinh*: Đau vùng cánh tay có thể từ cảm giác tê rần như kiến bò ở đầu ngón tay đến mất cảm giác cánh tay hoàn toàn, do kéo dẫn đám rối thần kinh cánh tay trong phẫu thuật vét hạch nách. Tổn thương thần kinh ngực dài gây liệt cơ răng trước và làm tăng cử động nâng xương vai dẫn đến xương vai không khép vào thành ngực. Thần kinh ngực lưng bị thương tổn sẽ gây liệt cơ lưng rộng. Thần kinh liên sườn cánh tay bị cắt đứt khi phẫu tích, có thể gây tê bì hoặc mất cảm giác ở mặt trong 1/3 trên cánh tay

- *Phù bạch mạch cánh tay*: là biến chứng khó điều trị ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Tỷ lệ biến chứng khoảng 10 - 20%.

### ***1.3.1.2. Các biến thể của phẫu thuật cắt vú triệt để và tái tạo vú - bước tiến trong phẫu thuật cắt vú triệt để***

Với những tiến bộ của phẫu thuật tái tạo vú và vật liệu tái tạo, nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống và trạng thái tâm lý bệnh tật của bệnh nhân, nhưng vẫn đảm bảo được kết quả điều trị, các loại hình phẫu thuật triệt căn kết hợp tái tạo vú ra đời.

**\* *Phẫu thuật cắt vú tiết kiệm da và tái tạo vú tức thì (Skin - sparing Mastectomy with immediate breast reconstruction)***

Năm 1991, Toth và Lappert là những tác giả đầu tiên đề xuất khái niệm này, đây là loại phẫu thuật cắt vú triệt để kết hợp tái tạo vú trong cùng một thời điểm nhằm tránh các biến chứng của phẫu thuật cắt vú triệt để kinh điển và cải thiện được các vấn đề tâm lý điều trị cũng như chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư. Phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến vú, quầng núm vú và sẹo mổ sinh thiết cũ đồng thời chừa lại tối đa da vú (chỉ cần cắt da vú 1cm cách u là được), phẫu thuật này đảm bảo được tính chất triệt căn trong điều trị ung thư và thuận lợi cho tái tạo vú ngay sau đó [31].

Về chỉ định, phẫu thuật này áp dụng chủ yếu cho các ung thư giai đoạn I, II. Giai đoạn III được chỉ định tương đối nếu có các yếu tố tiên lượng thuận lợi. Đây cũng là kỹ thuật được áp dụng cho điều trị dự phòng ung thư vú.

Sử dụng kỹ thuật này, không cho thấy sự gia tăng tỷ lệ tái phát tại chỗ so với cắt vú triệt để cải biên; sự tái phát của bệnh là do hệ quả của tính chất bệnh lý chứ không nhất thiết là do ảnh hưởng của kỹ thuật mổ; do đó việc mở rộng diện cắt da không làm giảm đi tỷ lệ tái phát [32],[33].

**\* *Phẫu thuật cắt vú tiết kiệm da bảo tồn quầng núm vú (Nipple sparing mastectomy)***

Phức hợp quầng núm vú có thể tiềm ẩn các tế bào ung thư từ khối u nguyên phát lan tràn vào các ống tuyến và do vậy có nguy cơ tái phát khi được giữ lại [34]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tính an toàn về mặt ung thư học của phẫu thuật được nâng cao khi chọn lựa bệnh nhân phù hợp và điều này cũng mở ra một hướng điều trị phẫu thuật mới với các cơ sở vững chắc hơn. Phẫu thuật cắt vú bảo tồn quầng núm vú theo tiêu chuẩn được coi là một lựa chọn an toàn cho phụ nữ ung thư vú và không làm tăng tái phát hoặc làm giảm thời gian sống thêm. Gerber và cs., đã so sánh với ba nhóm bệnh nhân được phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên (MRM), cắt vú tiết kiệm da

(SSM), hoặc cắt vú bảo tồn quầng núm vú (NSM), số liệu được ghi nhận với gần 10 năm theo dõi. Tỷ lệ tái phát tại chỗ là 10,4% (SSM), 11,7% (NSM) và 11,5% (MRM). Không có khác biệt ý nghĩa giữa các phân nhóm và NSM được coi là một kỹ thuật an toàn về mặt ung thư học [35].

### ***1.3.1.3. Phẫu thuật bảo tồn vú và phẫu thuật ung thư thẩm mỹ vú***

Thử nghiệm NSABP-B06 cho kết quả kết quả sống thêm toàn bộ trong phẫu thuật cắt vú bảo tồn tương đương phẫu thuật cắt vú ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm [36]. Việc bổ sung xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật bảo tồn giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ từ 39 xuống còn 14% trong 20 năm. Việc lựa chọn các kỹ thuật xạ trị và việc bổ sung các phương pháp điều trị toàn thân hỗ trợ đã làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ trong phẫu thuật bảo tồn [37],[38]. Cho đến nay, xu hướng điều trị phẫu thuật ung thư vú đã tập trung vào hai lựa chọn chính: thực hiện cắt vú bảo tồn kết hợp xạ trị gọi là liệu pháp bảo tồn vú (Breast conserving therapy) và cắt bỏ vú với chuyển mô thay thế tùy chọn gọi là tái tạo vú hoặc tạo hình vú. Từ năm 2003, các kỹ thuật kết hợp các kỹ năng của cắt bỏ và tái tạo trong cùng thời điểm phẫu thuật đã được xây dựng như là một loại hình thứ ba của phẫu thuật ung thư vú, đó là phẫu thuật ung thư thẩm mỹ vú (oncoplastic surgery). Cách tiếp cận này bao gồm việc xây dựng lại các khuyết hồng do cắt bỏ bằng cách sử dụng các mô vú lân cận. Cả hai kỹ thuật được áp dụng từ các phương pháp cắt giảm mô vú thông thường và tái tạo [39].

Các chống chỉ định thông thường khi cân nhắc thực hiện bảo tồn vú bao gồm kích thước lớn khối u (> 5 cm), u xâm lấn da hoặc thành ngực, các khối u có tổn thương đa ổ, hoặc dự đoán kết quả thẩm mỹ kém, và bệnh nhân có chống chỉ định xạ trị [40].

*Chỉ định:*

- Ung thư vú đơn ổ (âm sàng, mammography, MRI)
- U Tis, T1, T2 (nhưng <4cm), N0, N1, M0

*Các loại hình cắt vú bảo tồn:*

<b>Loại PT</b>	<b>Rìa mô vú bình thường</b>	<b>Cắt bỏ da vú</b>	<b>Cân cơ ngực lớn</b>	<b>Đường rạch da</b>	<b>Khâu tuyến vú</b>
Cắt ¼ vú (Quadrantectomy)	> 2cm	Có	Cắt cân	Hình bầu dục ở 1/4 vú	Không
Cắt thùy tuyến (Segmental Lumpectomy)	> 1mm	Không	Không đến cân	Đường cong ở 1/4 vú	Không
Cắt u tiêu chuẩn (Standard Lumpectomy)	0,5–1 cm	Không	Không đến cân	Đường Langer với ½ trên Đường cong ở ½ dưới vú	Không
PT ung thư thâm mỹ (Oncoplastic surgery)	Cắt một thùy	Có	Bóc tách đến cân	Hình bình hành Batwing Donut T ngược	Có

*Kết quả ung thư học, tái phát tại chỗ và sống thêm*

Các nghiên cứu chứng minh liệu pháp bảo tồn có kết quả sống thêm toàn bộ tương đương với cắt vú triệt để; nhất là ở phụ nữ ung thư vú giai đoạn I và II [41].

Tỷ lệ tái phát tại chỗ sau điều trị với liệu pháp bảo tồn vú là 3-17%. Đa số bệnh nhân tái phát sau điều trị bảo tồn vú có thể được phẫu thuật cứu vớt với cắt bỏ vú [41].

### **1.3.2. Điều trị hóa chất**

#### ***1.3.2.1. Điều trị hóa chất bổ trợ (sau phẫu thuật) cho các trường hợp ung thư vú còn chỉ định phẫu thuật***

Giai đoạn và các đặc điểm phân tử quyết định sự cần thiết của liệu pháp bổ trợ và sự lựa chọn sử dụng phác đồ điều trị. Các đồng thuận quốc tế đề xuất hệ thống phân loại nhóm nguy cơ và các liệu pháp điều trị bổ trợ, theo hướng dẫn điều trị của ESMO (bảng 1.1) [42].

Việc lựa chọn điều trị bổ trợ dựa trên kiến thức về nguy cơ tái phát bệnh cho từng cá thể trong sự cân bằng với những nguy cơ trước mắt và lâu

dài. Phương pháp này cho phép xác định rõ những lợi ích mong đợi từ việc điều trị hợp lý dựa trên tình trạng bệnh lý đặc thù của người bệnh.

*Bảng 1.1. Các lựa chọn điều trị toàn thân hỗ trợ cho các giai đoạn ung thư vú I, II, IIIA và IIIC mổ được*

<b>Nhóm bệnh nhân</b>	<b>Hình thức điều trị</b>
Phụ nữ tiền mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính (ER hoặc PR)	Không điều trị hỗ trợ
	Tamoxifen
	Tamoxifen kết hợp hóa trị
	Thuốc ức chế buồng trứng kết hợp tamoxifen
	Thuốc ức chế buồng trứng kết hợp ức chế aromatase
Phụ nữ tiền mãn kinh, thụ thể nội tiết âm tính (ER và PR)	Không điều trị hỗ trợ
	Hóa trị
Phụ nữ mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính (ER hoặc PR)	Không điều trị hỗ trợ
	Điều trị thuốc ức chế aromatase ngay từ đầu, hoặc điều trị tamoxifen sau đó tiếp tục điều trị thuốc ức chế aromatase, có thể kết hợp hóa trị hoặc không.
Phụ nữ đã mãn kinh, thụ thể nội tiết âm tính (ER và PR)	Không điều trị hỗ trợ
	Hóa trị

***Hóa trị hỗ trợ trong những năm từ 1970 đến 2000: các phác đồ có anthracycline so với cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil (CMF):***

Kết quả đạt được có thể thấy qua thử nghiệm EBCTCG so sánh điều trị các phác đồ có anthracycline (doxorubicin hoặc epirubicin) với phác đồ CMF (cyclophosphamide, methotrexate và fluorouracil) trên cả hai nhóm bệnh nhân ung thư vú tiền mãn kinh và đã mãn kinh [43]. So với CMF, phác đồ có anthracycline làm giảm đi 11% nguy cơ tái phát bệnh hàng năm, và giảm 16% nguy cơ tử vong hàng năm, tỷ lệ có ý nghĩa thống kê [43]. Trên những bệnh nhân ung thư vú có hạch nách dương tính, điều trị hỗ trợ phác đồ FAC liều

chuẩn đạt kết quả cao hơn so với liều thấp [44], ngoài ra bổ sung doxorubicin vào phác đồ điều trị hỗ trợ cũng mang lại hiệu quả trong số những bệnh nhân có khối u bộ lộ thụ thể HER2 / neu [45].

***Hóa trị hỗ trợ từ năm 2000 đến nay: vai trò của các taxane trong điều trị hỗ trợ:***

Một số thử nghiệm đã xác định những lợi ích của việc bổ sung thêm một taxane (paclitaxel hoặc docetaxel) vào phác đồ hóa chất hỗ trợ có anthracycline cho phụ nữ ung thư vú có hạch nách dương tính. Phân tích gộp dựa trên 13 nghiên cứu đã chứng minh rằng bổ sung taxane đã cải thiện cả sống thêm không bệnh (DFS) và sống thêm toàn bộ (OS) (DFS: HR, 0.83; 95% CI, 0,79-0,87;  $p < 0,001$ ; OS: HR, 0.85; 95% CI, 0,79-0,91;  $p < 0,001$ ) [46]. Nghiên cứu CLB-9344 trong ung thư vú có hạch nách dương tính với liều điều trị doxorubicin (60, 75, và 90 mg/ m<sup>2</sup>) và liều cố định cyclophosphamide (600 mg/ m<sup>2</sup>) mỗi 3 tuần cho bốn chu kỳ. Sau 4 đợt điều trị AC (doxorubicin và cyclophosphamide), tiếp theo với paclitaxel (175 mg/ m<sup>2</sup>) mỗi 3 tuần cho bốn chu kỳ cho kết quả: tăng liều doxorubicin không mang lại lợi ích, bổ sung paclitaxel cải thiện ý nghĩa về sống thêm không bệnh thêm 5% và sống thêm toàn bộ là 3% [47]. Thử nghiệm NSABP-B-28 với 3.060 phụ nữ bị ung thư vú có hạch nách dương tính được điều trị tương tự, bốn chu kỳ AC và tiếp theo bốn chu kỳ paclitaxel cho kết luận: cải thiện sống thêm không bệnh có ý nghĩa khi bổ sung các paclitaxel (HR 0,83; 95% CI, 0,72-0,96;  $p = 0,006$ ; 5 năm DFS, 76%, so với 72%) và có khác biệt nhỏ về sống thêm toàn bộ nhưng không có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,46$ ) [48].

Phác đồ TAC (docetaxel kết hợp doxorubicin và cyclophosphamide) trong điều trị hỗ trợ cũng có hiệu quả trong thử nghiệm BCIRG-001 (Breast Cancer International Research Group's trial) khi so sánh với phác đồ FAC trên 1.491 phụ nữ ung thư vú có hạch nách dương tính [49],[50]. Tỷ lệ sống thêm



không bệnh 5 năm là 75% ở nhóm TAC, so với tỷ lệ 68% ở nhóm FAC ( $p = 0,001$ ). Tuy vậy, thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu do sốt và nhiễm trùng thường gặp hơn ở nhóm TAC.

Lịch trình hóa trị (liều lượng, mật độ) cũng ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Hóa trị phác với liều tăng cường (dense dose) ở phụ nữ bị ung thư vú có thụ thể HER2-âm tính trong thử nghiệm CLB-9741 trên 2.005 bệnh nhân có hạch nách dương tính, sử dụng đồng thời AC tiếp theo bởi paclitaxel so với với liệu trình kết hợp doxorubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide mỗi 2 tuần so với liệu trình mỗi 3 tuần cho kết quả: tại thời điểm theo dõi trung bình 68 tháng, điều trị liều tăng cường cải thiện sống thêm không bệnh ( $p = 0,018$ ), nhưng không cải thiện sống thêm toàn bộ ( $p = 0,12$ ), không có sự tương tác giữa mật độ và trình tự điều trị [51].

Nghiên cứu so sánh sử dụng liều tăng cường so với liều tiêu chuẩn (2 tuần so với 3 tuần) trên 17.188 bệnh nhân cho kết quả: các bệnh nhân được hóa trị liều liều tăng cường đạt sống thêm toàn bộ tốt hơn ( $p = 0,0001$ ) và có tỷ lệ sống thêm không bệnh cao hơn ( $p < 0,001$ ) nhất là những bệnh nhân có thụ thể ER âm tính (HR, 0,8;  $p = 0,002$ ) [52].

### ***Độc tính của hóa trị***

Hóa trị hỗ trợ có liên quan với một số ảnh hưởng độc hại đặc trưng khác nhau tùy theo các loại thuốc và cá thể sử dụng trong mỗi phác đồ. Các độc tính phổ biến bao gồm:

- Buồn nôn và ói mửa.
- Suy tủy.
- Rụng tóc.
- Viêm niêm mạc.
- Suy tim (anthracycline).
- Huyết khối tắc mạch.
- Mãn kinh sớm.
- Bệnh ác tính thứ hai.

Việc sử dụng các phác đồ có anthracycline, đặc biệt có kèm theo một liều tăng của cyclophosphamide có nguy cơ tích lũy của việc phát triển bệnh bạch cầu cấp tính là 0,2% đến 1,7% sau 5 năm [53],[54]. Nguy cơ này tăng lên đến hơn 4% ở bệnh nhân dùng liều tích lũy cao của cả hai loại hóa chất epirubicin ( $> 720 \text{ mg/ m}^2$ ) và cyclophosphamide ( $> 6300 \text{ mg/ m}^2$ ) [55]. Phân tích gộp EBCTCG cho thấy những bệnh nhân được hóa trị phối hợp giảm 20% tỷ lệ phát triển ung thư vú đối bên hàng năm (với SD= 10) [56], lợi ích này tuy có ý nghĩa giới hạn, nhưng cho thấy rằng hóa trị không làm tăng nguy cơ mắc bệnh đối bên.

**\* Điều trị hóa chất ung thư vú có thụ thể HER2/neu âm tính**

Đối với ung thư vú có thụ thể HER2/ neu âm tính, không có loại phác đồ hóa chất hỗ trợ duy nhất nào được coi là tiêu chuẩn. Nghiên cứu EBCTCG sử dụng hóa trị hỗ trợ với phác đồ có anthracycline so với không điều trị cho thấy cải thiện ý nghĩa nguy cơ tái phát (RR, 0,73; 95% CI, 0,68-0,79), giảm tỷ lệ tử vong ung thư vú (RR, 0,79; 95%CI, 0,72-0,85), và giảm ý nghĩa tỷ lệ tử vong chung (RR 0,84; 95% CI, 0,78-0,91), và đem lại lợi ích sống thêm tuyệt đối thêm 5% [57].

**\* Điều trị hóa chất ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính**

*Hóa trị phối hợp*

Sự kết hợp các thuốc hóa chất gây độc tế bào trong hóa trị áp dụng liều dày đặc hoặc theo chu kỳ điều trị vẫn là điều trị chuẩn cho ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính giai đoạn sớm [58]. Liedkle và cs., đánh giá trên 1.118 bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ trong đó có 255 (23%) bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính cho kết quả [59]: bệnh nhân UTVBBAT có tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR) cao hơn so với những bệnh nhân K-UTVBBAT (22% so với 11%;  $p = 0,034$ ).

*Các Platinum*

Các Platinum đã nổi lên như là loại thuốc ưa thích để điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính. Một thử nghiệm điều trị 28 phụ nữ ung thư vú có bộ ba âm tính ở giai đoạn II và III với bốn chu kỳ cisplatin tân hỗ trợ cho kết quả tỷ lệ đáp

ứng hoàn toàn 22% [60]. Thử nghiệm CALGB-40.603, đánh giá lợi ích của việc bổ sung carboplatin với paclitaxel và doxorubicin kết hợp cyclophosphamide trong điều trị tân bổ trợ và một số thử nghiệm đang tiếp tục nghiên cứu.

*Các chất ức chế Poly (ADP-ribose) polymerase (PARP)*

Các chất ức chế PARP vẫn đang được đánh giá trong các thử nghiệm lâm sàng đối với bệnh nhân bị đột biến gen BRCA và trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính [61]. PARPs là một tổ hợp của các enzym tham gia vào các chu trình tế bào phức tạp, bao gồm sửa chữa DNA.

**\* Điều trị ung thư vú có thụ thể HER2/neu dương tính**

*Hóa trị kết hợp trastuzumab*

Thử nghiệm HERA (BIG-01-01 [NCT00045032]) sử dụng phác đồ hóa trị có anthracycline trước hoặc sau phẫu thuật, kết hợp xạ trị vùng hoặc không. Trastuzumab được dùng mỗi 3 tuần bắt đầu trong vòng 7 tuần khi hoàn thành điều trị ban đầu. Các bệnh nhân điều trị 1 năm trastuzumab có tuổi trung bình là 49, 33% có hạch nách âm tính, và gần 50% có thụ thể nội tiết âm tính [62,63]. Trong một phân tích kết hợp giữa NSABP-B-31 (NCT00004067) và NCCTG-N9831 (NCT00005970), trastuzumab được dùng hàng tuần, đồng thời, hoặc ngay sau khi sử dụng paclitaxel của phác đồ AC kết hợp paclitaxel (AC-T) [64,65]:

- Kết quả của HERA trong phân tích chung của hai nghiên cứu, với tổng kết 3.676 bệnh nhân, đã xác định có sự cải thiện rõ về sống thêm không bệnh 3 năm (HR 0,48;  $p < 0,001$ , 87% so với 75%) và cải thiện về sống thêm toàn bộ (HR 0,67;  $p = 0,015$ ) [64].
- Kết quả phân tích được cập nhật với thời gian theo dõi trung bình 8,4 năm, cho thấy việc bổ sung trastuzumab với hóa trị đã cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ là 37% (HR 0,63; 95% CI, 0,54-0,73;  $p < 0,001$ ) và làm tăng tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm từ 75,2% lên đến 84% [66]. Lợi ích sống thêm còn được thấy trong thử nghiệm BCIRG-006 (NCT00021255).

### **\* Điều trị ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính**

#### *Tamoxifen và hóa trị*

Dựa trên kết quả phân tích của EBCTCG, sử dụng tamoxifen trên bệnh nhân đã được hóa trị không làm giảm bớt lợi ích của hóa trị [43]. Tuy nhiên, việc sử dụng đồng thời tamoxifen với hóa trị liệu làm giảm hiệu quả hơn so với điều trị tuần tự [67].

#### *Cắt bỏ buồng trứng, tamoxifen và hóa trị*

Việc bổ sung cắt bỏ buồng trứng với hóa trị liệu và/ hoặc tamoxifen đã không cho thấy cải thiện kết quả điều trị có ý nghĩa [68,69,70].

#### **1.3.2.2. Hóa trị trước phẫu thuật**

Hóa trị trước phẫu thuật, còn được gọi là hóa trị ban đầu hoặc hóa trị tân bổ trợ, được chỉ định cho những bệnh nhân bị ung thư vú tiến triển tại vùng với mục đích giảm thể tích khối u cho phép phẫu thuật dễ dàng hơn. Hóa trị trước phẫu thuật được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II hoặc III có khả năng mổ được nhằm mục đích tăng kiểm soát bệnh tiến triển sau phẫu thuật. Một phân tích gộp đã chứng minh rằng hóa trị trước phẫu thuật cho kết quả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ tương tự khi so sánh với điều trị bổ trợ với cùng phác đồ hóa trị [71]. Hiện nay, có sự đồng thuận về quan điểm sử dụng hóa trị trước phẫu thuật với khuyến cáo sử dụng anthracycline và taxane, các thử nghiệm cho thấy sử dụng anthracycline và taxane trước phẫu thuật đạt tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với các phác đồ thay thế khác [72],[73].

Tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR) đã được sử dụng như một công cụ đánh giá thay thế cho kết quả điều trị lâu dài, tương tự như DFS (sống thêm không bệnh), EFS (sống thêm không biến cố), và sống thêm toàn bộ (OS), trong các thử nghiệm lâm sàng về hóa trị trước phẫu thuật. pCR được định nghĩa là không còn sự hiện diện của ung thư xâm lấn tồn dư tại vú và hạch nách trên giải phẫu bệnh sau điều trị tân bổ trợ.

**\* Ung thư vú có HER2/neu âm tính**

Các nghiên cứu cho thấy điều trị tân bổ trợ sử dụng phác đồ có anthracycline đã nâng cao tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn vú, nhưng không cải thiện tỉ lệ sống thêm. Thử nghiệm EORTC-10.902 cho thấy không có sự cải thiện về sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ nhưng có sự gia tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn khi sử dụng phác đồ FEC trước phẫu thuật [74].

Bổ sung taxane vào phác đồ hóa trị có anthracycline cho ung thư vú có HER2 âm tính đem lại hiệu quả trong thử nghiệm NSABP B-27: cải thiện đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng cao hơn so với điều trị AC đơn thuần (63,6% cho AC theo sau là docetaxel và 40,1% cho AC đơn thuần;  $p < 0,001$ ) và bệnh học (26,1% cho AC theo sau là docetaxel và 13,7% cho AC đơn thuần;  $p < 0,001$ ). Liệu trình anthracycline/ taxane đồng thời (TAC) có hiệu quả tương tự so với điều trị tuần tự (AC-T) [75].

Sự kết hợp thêm các hóa chất khác (ví dụ capecitabine) vào phác đồ có anthracycline và taxane không làm tăng tỷ lệ bảo tồn vú cũng như cải thiện tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn [76].

Có một số kết quả đầy hứa hẹn với sự bổ sung của carboplatin vào các phác đồ hóa trị kết hợp anthracycline và taxane ở bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính (TNBC) được thấy trong thử nghiệm GeparSixto, carboplatin được thêm vào phác đồ chứa taxane và anthracycline cho tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn về bệnh học cao hơn so với anthracycline/ taxane đơn thuần (36,9% so với 53,2%;  $p = 0,005$ ). Thử nghiệm CALGB 40603 so sánh phác đồ anthracycline kết hợp taxane với phác đồ anthracycline/ taxane kết hợp carboplatin ở bệnh nhân giai đoạn II và giai đoạn III ung thư vú bộ ba âm tính cho tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn cao hơn trên nhóm kết hợp carboplatin (54% so với 41%,  $p = 0,0029$ ).

**\* Ung thư vú có HER2/neu dương tính**

Sau thành công trong điều trị bổ trợ, các báo cáo ban đầu từ các nghiên cứu pha II đã chỉ ra việc cải thiện tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về bệnh học khi sử

dụng trastuzumab, một kháng thể đơn dòng gắn kết các miền ngoại bào của HER2, đã được thêm vào phác đồ chứa anthracycline và taxane trong điều trị tân bổ trợ [77]. Điều này đã được khẳng định trong các nghiên cứu pha III [78,79].

Có sự cải thiện tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn khi bổ sung trastuzumab vào phác đồ chứa anthracycline và taxane trong điều trị tân bổ trợ [77]. Điều này đã được khẳng định trong nghiên cứu pha III (NOAH) trên những bệnh nhân ung thư vú tiến triển tại vùng có HER2 dương tính hoặc ung thư vú thể viêm được hóa trị trước phẫu thuật có kết hợp hoặc không 1 năm điều trị trastuzumab [79]. Kết quả nghiên cứu khẳng định rằng việc bổ sung trastuzumab trong hóa trị trước phẫu thuật có kết quả không chỉ giúp cải thiện đáp ứng lâm sàng (87% so với 74%) và đáp ứng bệnh học (vú và nách, 38%, so với 19%) mà còn cải thiện sống thêm không bệnh [79].

Bên cạnh đó, thử nghiệm pha III (Z1041 [NCT00513292]) trên bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính dùng trastuzumab tuần tự hoặc đồng thời với anthracycline (fluorouracil, epirubicin, cyclophosphamide) trong điều trị tân bổ trợ cho kết quả không có khác biệt có ý nghĩa về tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn giữa các nhóm và kết luận là không sử dụng đồng thời trastuzumab với các anthracycline [80].

### ***1.3.2.3. Điều trị hóa chất cho ung thư tiến triển tại chỗ và ung thư vú thể viêm***

Các phác đồ hóa trị chuẩn cho điều trị ban đầu tương tự như trong hóa trị bổ trợ, mặc dù kết quả của các thử nghiệm chưa cho thấy lợi ích rõ ràng với hóa trị liều tăng cường (dense dose) [81].

Đối với những bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật, liệu pháp tại chỗ có thể bao gồm cắt bỏ vú kết hợp vét hạch nách và xạ trị thành ngực và hệ hạch vùng. Điều trị bảo tồn vú cũng có thể được can nhắc trên những bệnh nhân có đáp ứng tốt một phần hay hoàn toàn với hóa trị tân bổ trợ [82], có thể bổ sung hóa trị tiếp sau mổ. Cùng với phẫu thuật, hóa trị cho ung thư vú tiến triển tại vùng hoặc ung thư vú thể viêm nên được điều trị với mục

đích triệt căn. Nghiên cứu hồi cứu, 70 bệnh nhân ung thư vú tiên triển tại vùng có di căn hạch thượng đòn được hóa trị trước phẫu thuật. Bệnh nhân sau đó được điều trị tại chỗ bao gồm phẫu thuật cắt vú và vét hạch nách hoặc phẫu thuật bảo tồn vú và vét hạch nách trước hoặc sau xạ trị. Những bệnh nhân không đáp ứng với hóa trị trước phẫu thuật được điều trị bằng phẫu thuật và/ hoặc xạ trị. Sau khi kết thúc điều trị tại chỗ, hóa trị được tiếp tục trong 4-15 chu kỳ, tiếp theo bởi xạ trị, kết quả cho thấy 32% bệnh nhân có di căn hạch thượng đòn cùng bên và không có bằng chứng di căn xa (pN3c) đã kéo dài sống thêm không bệnh (DFS) 10 năm với điều trị đa mô thức [83].

Các thử nghiệm khác cũng đã khẳng định rằng bệnh nhân ung thư vú tiên triển tại vùng và ung thư vú thể viêm có thể kéo dài sống thêm không bệnh nếu chỉ định hóa trị ban đầu [81].

#### **1.4. UNG THƯ VÚ CÓ BỘ BA THỤ THỂ ÂM TÍNH**

##### **1.4.1. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư vú có bộ ba âm tính và các nghiên cứu**

Ung thư vú có bộ ba âm tính thường xuất hiện ở lứa tuổi trẻ, phần lớn được phát hiện qua chương trình tầm soát ung thư vú có tổ chức trên các đối tượng có nguy cơ. Trong số những phụ nữ trải qua sàng lọc ung thư vú thường xuyên, ung thư vú có bộ ba âm tính thường xuất hiện trong khoảng thời gian theo dõi trung gian giữa hai lần thăm khám (giữa hai lần chụp nhũ ảnh) có thể cho thấy phần nào đặc tính tiên triển của bệnh trên lâm sàng. Bệnh nhân thường có những đặc điểm mô bệnh học không thuận lợi với độ mô học cao, kích thước khối u lớn và thường có hạch xâm lấn [84]. Phần lớn các khối u trong ung thư vú bộ ba âm tính là một ổ, ung thư biểu mô ống xâm lấn (chiếm khoảng 90%) với phần mô học còn lại như ung thư thể tủy, thể bài tiết, apocrine/ histiocytoid, ung thư dạng tuyến nang, ung thư thể dị sản (metaplastic breast carcinoma), ung thư thể thùy xâm lấn và các ung thư biểu mô phát sinh từ các trường hợp tăng sản tuyến thể ống nhỏ (microglandular adenosis) [85].

Các loại tuyến nang và ung thư biểu mô chế tiết, có bệnh cảnh lâm sàng thâm lặng và tiên lượng tốt hơn ngay cả khi không hóa trị [86]. Ngay cả ung thư tủy cổ điển, mặc dù có đặc tính rất tăng sinh và biệt hóa kém, nhưng rất nhạy cảm với xạ trị và có kết quả tốt như trong nghiên cứu của Fourquet và cs, có tỷ lệ sống thêm không tái phát, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ 6 năm là 86, 83, và 83%, tương ứng với lần lượt các thể mô học trên [87]. Các ung thư biểu mô dạng di sản độ mô học cao có thể đề kháng với điều trị hóa chất và có tiên lượng xấu, trong khi loại mô học thấp của ung thư biểu mô dạng dị sản có thể có tiên lượng tốt hơn (ví dụ như ung thư biểu mô dạng xơ sợi-fibromatosis-like carcinoma) [88].

Thiếu các cơ sở xác định mối liên quan giữa kích thước khối u và xâm lấn hạch bạch huyết vùng nách trong ung thư vú có bộ ba âm tính và ung thư vú loại này có vẻ ưu tiên lan tràn theo đường máu hơn, dẫn đến sự phát triển di căn não và phổi [89]. Về điều này, kết quả khác nhau trong các nghiên cứu [84],[90],[91]. Ung thư vú có bộ ba âm tính có đặc tính xâm lấn và có tiên lượng xấu. Dent và cs., (2007), nghiên cứu 1601 bệnh nhân ung thư vú với thời gian theo dõi trung bình là 8,1 năm, có 180 bệnh nhân (11,2%) được chẩn đoán ung thư vú có bộ ba âm tính, so với những nhóm ung thư vú khác, ung thư vú có bộ ba âm tính có khả năng cho di căn ( $p < 0,0001$ ) và tử vong ( $p < 0,001$ ) trong vòng 5 năm sau khi được chẩn đoán, đỉnh điểm là 3 năm [84].

### ***Đặc điểm chẩn đoán hình ảnh***

Ung thư vú có bộ ba âm tính có một số đặc thù trên nhũ ảnh (mammography) so với các trường hợp ung thư vú có HER2 dương tính và ER dương tính. Mặc dù có kích thước u lớn khi chẩn đoán, nhưng có đến 18% không bộc lộ rõ đặc điểm [92],[93],[94]. Trên phim nhũ ảnh, ung thư vú có bộ ba âm tính là một khối, với bờ rõ trong 20-24% trường hợp và không thể hiện tổn thương vi vôi hóa trong 49-100% các trường hợp và thiếu các đặc tính nghi



ngờ điển hình của khối u ác tính [92],[93],[95]. Tỷ trọng vú (mammographic density- MD) có thể góp phần cho khả năng chẩn đoán cao hơn trên các khối u bị bỏ qua trong các phương pháp chẩn đoán ban đầu. Thay đổi tỷ trọng vú có thể là do bản chất sinh học khác nhau của khối u.

Trên siêu âm, ung thư vú bộ ba âm tính xuất hiện với một khối riêng biệt có bờ rõ trong 21-27%, các tổn thương với dấu hiệu tăng cường âm phía sau được xác định trong 24-41% các trường hợp [93],[94],[95]. Mặc dù tổn thương có giới hạn rõ trên siêu âm và dấu tăng âm là tổn thương điển hình trong các khối u vú lành tính, u nang hoặc áp-xe. Tuy nhiên, dấu hiệu tăng cường âm phía sau cũng có thể xác định một thành phần chất lỏng bên trong, như trong hoại tử khối u, là một đặc tính thường gặp khi đánh giá trên giải phẫu bệnh của ung thư vú có bộ ba âm tính [96].

Về hình ảnh cộng hưởng từ (MRI), Uematsu cho thấy các đặc tính thường gặp nhất bao gồm bờ tổn thương mịn có tăng cường tín hiệu, kiểu tăng cường ổn định và cường độ tín hiệu cao trong u trên hình ảnh T2W [97].

Các tài liệu cho thấy rằng sử dụng [18F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose trong chụp cắt lớp phát xạ positron (18F-FDG-PET) không nên sử dụng trong chẩn đoán ban đầu ung thư vú và nên được sử dụng để phát hiện các tổn thương di căn xa hoặc theo dõi đáp ứng với hóa trị, vì hầu hết các khối u có thụ thể nội tiết dương tính được chứng minh có hấp thu FDG thấp hoặc dạng vết [98]. Một dữ liệu sơ bộ cho thấy rằng PET có thể có độ nhạy cao trong ung thư vú có bộ ba âm tính vì có khả năng hấp thu 18F-FDG cao hơn so với các phân nhóm khác [99]. PET/CT khảo sát tình trạng di căn hạch nách với độ chính xác cao hơn so với các khối u có ER dương tính và HER2 dương tính [100].

#### **1.4.2. Đặc điểm tiên lượng**

Ung thư vú có bộ ba âm tính có tỷ lệ tái phát rất cao trong những năm đầu tiên sau điều trị đặc biệt cao điểm trong 3 năm đầu tiên; sau đó, nguy cơ tái phát nhanh chóng giảm đi. Ngược lại, hơn 50% các trường hợp ung thư vú có

ER dương tính tái phát trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 năm sau phẫu thuật [84],[101],[102]. Mô hình tái phát tại chỗ tại vùng trên bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính được đặc trưng bởi sự tăng nhanh tỷ lệ tái phát trong 2 năm đầu tiên sau khi chẩn đoán và có một đỉnh cao trong 2-3 năm và sau đó nguy cơ tái phát giảm đi trong vòng 5 năm kế tiếp và nguy cơ rất thấp sau đó nữa. Không giống như các nhóm ung thư vú khác, đa đa số ung thư vú có bộ ba âm tính không có bằng chứng về tiến triển bệnh sau 8 năm và không có bất kỳ sự tái phát nào sau đó. Các tác giả tóm tắt như sau: (a) ung thư vú có bộ ba âm tính thường xuất hiện ở khoảng thời gian trung gian theo dõi bệnh, (b) có liên quan giữa kích thước khối u và tình trạng hạch nhưng yếu, (c) nguy cơ tái phát tăng nhanh sau điều trị, (d) đỉnh cao tái phát là 1-3 năm, (e) di căn xa thường xảy ra trước khi có tái phát tại chỗ, (f) tái phát tại chỗ không dự báo cho di căn xa, (g) tăng tỷ lệ tử vong trong 5 năm đầu tiên, (h) đa số các trường hợp tử vong xảy ra trong 5 năm đầu tiên, và (i) có sự tiến triển nhanh chóng từ di căn xa đến tử vong [84].

Một số dữ liệu cho thấy cả hai loại ung thư vú có bộ ba âm tính và ung thư vú có HER2 dương tính có nguy cơ tái phát tại chỗ cao ngay cả sau khi cắt bỏ vú. Nguy cơ phát triển di căn xa và dẫn đến tử vong sau tái phát tại chỗ tại vùng cao trong ung thư vú có bộ ba âm tính so với các phân nhóm khác [103]. Sống thêm sau tái phát di căn cũng ngắn hơn so với các phân nhóm khác và điều này có thể được giải thích bởi ái tính di căn tạng và di căn phổi so với ung thư vú có ER dương tính (loại này có nhiều khả năng di căn xương và da) [101,104]. Ngoài ra, còn có nguy cơ cao phát triển di căn não và thời gian sống thêm trung bình sau khi di căn não ngắn hơn so với bệnh nhân phát triển di căn não từ các nhóm ung thư vú khác [105].

Giá trị tiên lượng của các biến như độ mô học khối u, tình trạng hạch nách và kích thước khối u vẫn còn là dấu hỏi trong ung thư vú có bộ ba âm

tính. Ki-67 mang giá trị tiên lượng trong một số nghiên cứu [106]. Ung thư vú có bộ ba âm tính có liên quan với bộc lộ cao Ki67 và p53 so với các khối u không phải bộ ba âm tính, đặc điểm này có thể góp phần cho tiên lượng xấu hơn. Thụ thể nội tiết âm tính có liên quan với tăng bộc lộ Ki67 và bộc lộ p53. Sự gia tăng bộc lộ Ki67 (> 10%) nhưng không bộc lộ p53, có liên quan ý nghĩa với di căn hạch, cho thấy Ki67 có giá trị trong tiên lượng tốt hơn. Tăng bộc lộ của EGFR và cytokeratin (CK) 5/6 và giảm bộc lộ thụ thể androgen (AR) có thể liên quan với di căn hạch và di căn xa trong loại ung thư dạng đày của ung thư vú bộ ba âm tính và do đó, liệu pháp nhắm đích kháng EGFR và kháng AR có thể là lựa chọn điều trị nếu hóa trị thất bại [107].

Ung thư vú bộ ba âm tính có kích thước u nhỏ (T1) và hạch âm tính có khả năng tiên triển chậm [108]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan giữa đáp ứng bệnh học hoàn toàn (pCR) và tiên lượng tốt, nhưng giá trị tiên lượng của pCR thời gian gần đây cho thấy có mức độ giới hạn và chỉ cho một số phân nhóm ung thư vú, chẳng hạn như ung thư vú bộ ba âm tính, HER2 dương tính, và luminal B (HER2 âm tính) [109]. Phác đồ có anthracycline hoặc phác đồ có anthracycline/taxane trong điều trị ung thư vú có bộ ba âm tính đạt tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn lên đến 20-45% [109,110].

Đáp ứng bệnh học hoàn toàn sau hóa trị tân bổ trợ là một dấu hiệu tiên lượng thuận lợi trong ung thư vú có bộ ba âm tính [59], các yếu tố có khả năng dự đoán pCR, chẳng hạn như dấu ấn tăng sinh Ki67 có thể giải thích cho sự đáp ứng với hóa trị và ảnh hưởng của nó đối với tiên lượng. Sự tương quan của Ki67 với kết quả điều trị ung thư vú đã được chứng minh cả ở những bệnh nhân đang hóa trị và những bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp nội tiết [111], một số tác động của nó đối với kết quả điều trị dường như không liên quan đến bất kỳ hình thức điều trị đặc hiệu nào. Do đó, chúng ta có thể thừa nhận mối tương quan của Ki67 với kết quả điều trị ung thư vú bao gồm một tập hợp của các hiệu ứng tiên lượng và dự báo.

Kết quả khác nhau trong các nghiên cứu về tiên lượng ung thư vú có bộ ba âm tính.

Nghiên cứu của Fasching và cs., đã chứng minh giá trị tiên lượng của Ki67 trên bệnh nhân ung thư vú xâm lấn được điều trị hỗ trợ, Ki67 được nhuộm thường quy từ sinh thiết lõi trực tiếp trong 552 bệnh nhân sau quy trình cố định và đúc, phân tích cho thấy đây là một yếu tố tiên lượng độc lập cho đáp ứng bệnh học hoàn toàn (OR =3,5), sống thêm toàn bộ (HR= 8,1) và sống thêm không di căn xa (HR = 32). Nghiên cứu cũng cho thấy rằng những bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính hoặc ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính và HER2 âm đã có một tiên lượng thuận lợi hơn khi đạt được đáp ứng bệnh học hoàn toàn, mặc dù các nhóm bệnh nhân có tỷ lệ tăng sinh Ki67 cao [112].

Nghiên cứu của Schmidt và cs., phân tích ảnh hưởng tiên lượng của kích thước khối u, tình trạng hạch vùng, độ mô học, số điểm HER2 và chỉ số Ki-67 trong 121 bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính. Mục đích chính của phân tích này là để tìm ra sự khác biệt về sống thêm giữa các bệnh nhân với bộ ba âm tính và các mức độ bộc lộ HER2. Các tác giả nhận thấy kích thước khối u, tình trạng hạch và điểm số HER2 là các yếu tố tiên lượng quan trọng. Bệnh nhân có HER2 điểm 0 có một kết quả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ kém. Ngược lại, mức độ bộc lộ của Ki-67 và phân độ mô học dường như không có bất kỳ giá trị tiên lượng nào trong ung thư vú có bộ ba âm tính [113].

Hiện nay, việc tìm kiếm các dấu ấn tiên lượng chính thuần nhất trong ung thư vú có bộ ba âm tính trong các nghiên cứu vẫn đang được tiến hành nhưng điều này có vẻ rất khó khăn để xác định. Ngược lại, việc phát triển các yếu tố dự đoán nguy cơ bệnh tồn dư nhằm xác định nguy cơ tái phát thấp trong ung thư vú bộ ba âm tính sau khi hoàn thành hóa trị có thể rất hữu ích. Những thông tin này có thể dễ dàng thu thập được trong liệu pháp hóa trị tăng cường trước phẫu thuật (như pCR) trong nhóm bệnh này để xác định kết quả sống thêm lâu dài tốt hơn trên bệnh nhân được chỉ định hóa trị [74]. Các yêu

câu lâm sàng cấp bách nhất hiện nay cho ung thư vú có bộ ba âm tính có thể là phát triển các loại thuốc mới có hiệu quả hơn [114].

Yếu tố chủng tộc đã được báo cáo là một yếu tố tiên lượng độc lập, phụ nữ Mỹ gốc Phi thường có tiên lượng kém hơn. Tiên lượng ở những bệnh nhân lớn tuổi (> 70 tuổi) tốt hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi [115].

### **1.4.3. Các nghiên cứu về điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính**

#### ***Phẫu thuật***

Điều trị tại chỗ tại vùng trong ung thư vú có bộ ba âm tính tương tự như điều trị các ung thư vú xâm lấn khác, bệnh nhân có thể được phẫu thuật cắt vú triệt để hoặc bằng phẫu thuật bảo tồn vú tiếp theo bởi xạ trị gọi là liệu pháp bảo tồn vú. Phẫu thuật bảo tồn vú vẫn là điều trị tiêu chuẩn trong ung thư vú có bộ ba âm tính có kích thước u nhỏ, (T1,T2); phẫu thuật cắt vú triệt để được chỉ định cho các khối u lớn, khối u đa ổ hoặc tổn thương lan tỏa và ở những bệnh nhân sau khi được phẫu thuật bảo tồn có diện cắt dương tính. Bệnh nhân ung thư vú bộ ba thụ thể âm tính có khối u lớn, có thể đạt được đáp ứng bệnh học hoàn toàn sau hóa trị tân bổ trợ, và cho phép thực hiện phẫu thuật bảo tồn [59],[110].

Có mối liên quan giữa ung thư vú bộ ba âm tính và đột biến BRCA1 và 75% phụ nữ ung thư vú có đột biến BRCA1 là ung thư vú có bộ ba âm tính. Điều này có ý nghĩa đối với việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cắt vú triệt để nhằm làm giảm nguy cơ tiên triển sau điều trị cần được cân nhắc mạnh mẽ cho những bệnh nhân có đột biến BRCA1 [116]. Tuy nhiên, các nghiên cứu của Couch và cs xác định các đột biến mất đoạn gen gặp trong 14,6% trên tất cả các bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính. Trong số này, 11,2% có đột biến ở gen BRCA1 là 8,5% và BRCA2 là 2,7%. Điều này có nghĩa rằng đại đa số các bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính không mang gen BRCA đột biến và hiện nay, thực hành phẫu thuật không nên được thay đổi cho những bệnh nhân này. Ngoài ra còn có mâu thuẫn về bằng chứng khi đánh giá kết

quả điều trị của bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính mang đột biến trên cả hai gen BRCA [117],[118]. Trong một nghiên cứu, trong số 77 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính, những người có đột biến gen BRCA (19,5%) gồm 15,6% BRCA1 và 3,9% BRCA2 đã có thời gian sống thêm không tái phát (RFS) tốt hơn có ý nghĩa khi so sánh với những bệnh nhân không có đột biến ( $p = 0,016$ ) [119]. Trong một nghiên cứu khác của Bayraktar và cs., bao gồm 227 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính nguy cơ cao, 50% ( $n = 114$ ) được thử nghiệm dương tính với BRCA1/ 2 cho thấy không có khác biệt ý nghĩa trong tiên lượng tổng thể đối với bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính mang đột biến BRCA1/ 2 so với những bệnh nhân không có đột biến BRCA1/ 2 trong vòng 5 năm đầu tiên sau khi chẩn đoán (tỷ lệ sống thêm không tái phát: 74 và 81%,  $p = 0,21$ ) [118].

### ***Điều trị toàn thân trong ung thư vú có bộ ba âm tính***

Ung thư vú có bộ ba âm tính có thể nhạy cảm với hóa trị, thể hiện qua tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn cao sau hóa trị tân bổ trợ [59],[110]. Điều trị tân bổ trợ là can thiệp điều trị trước phẫu thuật nhằm làm giảm kích thước của khối u, cho phép phẫu thuật được thực hiện dễ dàng hơn. Đối với các khối u có thể phẫu thuật được, liệu pháp tân bổ trợ cho phép tăng tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn. Phân tích hồi cứu từ các thử nghiệm lâm sàng lớn đã chỉ ra rằng việc thiếu bộc lộ ER dự đoán khả năng đáp ứng cao hơn với hóa trị so với các khối u có ER dương tính [120]. Trong phân tích gộp EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), phụ nữ ung thư vú có ER âm được điều trị phác đồ phối hợp đa hóa chất đã cho thấy có sự giảm đáng kể nguy cơ tái phát và tỷ lệ tử vong, với tỷ lệ tái phát 10 năm là 33% ở BN trong độ tuổi dưới 50 tuổi so với 45% đối với những bệnh nhân không được hóa trị ( $p < 0,00001$ ); và đối với phụ nữ trong độ tuổi từ 50-69 tuổi, tỷ lệ tương ứng là 42 so với 52% ( $p < 0,00001$ ) [120].

Các nghiên cứu khác nhau về hóa trị tân bổ trợ trong ung thư vú có bộ ba âm tính đã khẳng định rằng đáp ứng bệnh học hoàn toàn có thể được sử dụng như là một chỉ số thay thế cho việc đánh giá đáp ứng dài hạn và sống thêm [121]. Nhưng điều này chỉ đúng khi pCR được định nghĩa là không còn bệnh tồn dư trong cả hai vị trí vú và nách. Một phân tích gộp thực hiện bởi Von Minckwitz và cs đánh giá 6377 bệnh nhân ung thư vú có thể mổ được hoặc ung thư tiến triển tại vùng, không có di căn xa đã được điều trị tân bổ trợ với anthracycline và taxane có hoặc không có trastuzumab. Các tác giả kết luận rằng chỉ số đáp ứng bệnh học hoàn toàn là một thay thế hiệu quả cho đánh giá sống thêm trong các thể luminal B (HER2-âm), khối u HER2 dương tính (không luminal) và bộ ba âm tính, nhưng không dành cho việc đánh giá luminal A hoặc các khối u luminal B/ HER2 dương tính [109].

Cortazar và cs thu được dữ liệu từ 12 thử nghiệm quốc tế bao gồm 11.955 bệnh nhân trong phân tích đáp ứng và so sánh ba định nghĩa thông dụng nhất của pCR-ypT0 ypN0, ypT0 /is ypN0, và ypT0 /is trong mối liên quan với sự sống thêm không có biến cố (EFS) và sống thêm toàn bộ trong các phân nhóm khác nhau, cho thấy rằng việc loại bỏ khối u từ cả hai vị trí vú và hạch bạch huyết vùng nách (ypT0 ypN0 hoặc ypT0 /is ypN0) có sống thêm tốt hơn với sự cải thiện sống thêm không biến cố (STKBC) (ypT0 ypN0: HR 0,44; ypT0 /is ypN0: HR 0,48) và sống thêm toàn bộ (ypT0 ypN0: HR 0,36; ypT0 /is ypN0: HR 0,36) so với việc chỉ loại bỏ ung thư tại vú (ypT0 /is; STKBC: HR 0,60; OS: HR 0,51); và có mối liên quan mạnh mẽ giữa chỉ số đáp ứng bệnh học hoàn toàn và kết quả lâu dài ở những bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính (STKBC: HR= 0,24; OS: HR 0,16) và các ung thư có HER2 dương tính được điều trị trastuzumab.

Các tác giả cũng đã thực hiện một phân tích thử nghiệm theo cấp độ để đánh giá liệu PCR có thể được sử dụng như một điểm đánh giá kết thúc thay thế

cho sống thêm không biến cố hoặc sống thêm toàn bộ, nhưng ghi nhận được là ít có liên quan giữa sự gia tăng tần số đáp ứng hoàn toàn về mặt bệnh lý và sống thêm không biến cố ( $R^2 = 0,03$ ) và sống thêm toàn bộ ( $R^2 = 0,24$ ) [122].

Trong một nghiên cứu của Liedtke và cs bao gồm 1118 bệnh nhân ung thư vú, xác định được tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn cao ở những bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính so với những bệnh nhân không phải bộ ba âm tính (22 so với 11%;  $p = 0,034$ ) trong điều trị tân bổ trợ [59]. Nghiên cứu cũng lưu ý trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính, đáp ứng điều trị tân bổ trợ có thể rất nhanh chóng, thậm chí chỉ sau hai chu kỳ điều trị [123]. Điều này thể hiện vai trò của việc theo dõi bệnh thường xuyên trên bệnh nhân với việc đánh dấu khối u trước điều trị (bằng hình xăm hoặc clip) giúp khu trú khối u để tiến hành phẫu thuật.

Bổ sung taxane cho các phác đồ có anthracycline đã cho thấy cải thiện sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ, độc lập với sự bộc lộ ER [46], [124]. Các phác đồ Anthracycline kết hợp taxane cấu thành nên chế độ hóa trị chuẩn hiện nay cho bệnh nhân ung thư vú và đã được chứng minh là có hoạt tính cao cũng trong ung thư vú có bộ ba âm tính. Huober và cs báo cáo tỷ lệ pCR là 39% trong 509 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính được điều trị với TAC (docetaxel / doxorubicin / cyclophosphamide) hoặc TAC-NX (TAC-vinorelbine / capecitabine), là đại diện cho một tỷ lệ PCR cao nhất đạt được, trong một thử nghiệm đa trung tâm [123].

Ung thư vú dạng đáy (basal-like carcinoma) trong ung thư bộ ba âm tính đáp ứng kém với điều trị phác đồ có anthracycline so với các phân nhóm ung thư vú khác trong một số nghiên cứu [125],[126]. Ngược lại, những bệnh nhân ung thư vú dạng đáy này lại có đáp ứng tốt hơn với điều trị phác đồ có taxane khi so với các phân nhóm khác [126]. Việc tránh điều trị anthracycline là không cần thiết trên các bệnh nhân có nguy cơ xuất hiện độc tính trên tim.



Trong thực tế hiện tại, cả hai loại thuốc này vẫn được kết hợp với nhau. Von Minckwitz và cs., nghiên cứu các đặc điểm về phân liều sử dụng của sự kết hợp này và kết luận rằng đối với bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính, điều trị với liều tích lũy cao của anthracyclines ( $\geq 300$  mg/ m<sup>2</sup> doxorubicin hoặc tương đương) và taxanes ( $\geq 400$  mg/ m<sup>2</sup> docetaxel hoặc tương đương) cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về bệnh học cao hơn (OR = 1,49 và 1,73, tương ứng) khi so sánh với kết quả điều trị liều tích lũy thấp [127].

Ung thư vú có bộ ba âm tính gắn liền với đột biến dòng mầm trong gen BRCA-1 và sự bất ổn của bộ gen đặc hiệu trong BRCA-1 (các tế bào bị đột biến BRCA1 là thiếu cơ chế sửa chữa DNA) làm cho chúng nhạy cảm với các tác nhân platinum. Các muối platin (cisplatin, carboplatin, v.v.) bám vào DNA, gây liên kết ngang DNA và phá vỡ DNA sợi đôi gọi ra các cơ chế sửa chữa DNA [128]. Việc thiếu cơ chế sửa chữa này trong các bệnh nhân đột biến BRCA-1 (2) gây ra chết tế bào theo chương trình chứ không phải sửa chữa. Với việc sử dụng đơn độc cisplatin trong điều trị tân bổ trợ trong nhóm đột biến BRCA-1, cho tỷ lệ pCR ở mức rất cao thay đổi từ 72- 90% trong các báo cáo, nhưng số lượng bệnh nhân trong các nghiên cứu này còn giới hạn (n = 10 và 25) hoặc dữ liệu đã hồi cứu tản mác [129],[130],[131]. Cải thiện đáp ứng đã được báo cáo khi điều trị phác đồ có platinum kết hợp với taxanes ở bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính so với không phải bộ ba âm tính, mặc dù đây là những báo cáo đơn lẻ và trong các nhánh nghiên cứu [132], [133]. Nhưng, một thử nghiệm pha II lớn hơn bao gồm 94 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính không thể xác định sự gia tăng tỷ lệ pCR sau khi thêm carboplatin vào phác đồ có anthracycline - taxane [134]. Trong ung thư vú có bộ ba âm tính không đột biến BRCA-1, hiệu quả của platinum vẫn là một vấn đề cần nghiên cứu thêm.

## **Chương 2**

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

#### **2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU**

Gồm 114 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú có bộ ba thụ thể ER, PR và Her2 âm tính, được điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất tại khoa Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 03/2009 đến hết tháng 03/ 2016.

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

- Ung thư vú có giai đoạn lâm sàng I, II, III theo phân loại AJCC-2010
- Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô xâm lấn, thể mô bệnh học theo phân loại của WHO - 2003
- Được phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên hoặc bảo tồn kết hợp hóa trị hoặc phác đồ có anthacyclin đơn thuần với 6 chu kỳ hoặc phác đồ taxane kết hợp anthracyclin gồm 6 chu kỳ TA hoặc 8 chu kỳ AC-T, có hoặc không có xạ trị
- Có xếp độ mô học theo Scarff- Bloom- Richardson đối với ung thư biểu mô thể ống xâm lấn
- Có kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch đánh giá thụ thể nội tiết ER, PR và thụ thể yếu tố phát triển biểu mô Her2/neu âm tính.
- Hồ sơ bệnh án đầy đủ, rõ ràng.
- Trực tiếp ghi nhận vào mẫu bệnh án nghiên cứu khi nhận bệnh, theo dõi bệnh, đánh giá điều trị và tái khám.
- Có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần tái khám định kỳ và/ hoặc qua trả lời thư theo mẫu soạn sẵn được gửi đến bệnh nhân và gia đình.

##### **2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ**

- Ung thư biểu mô tại chỗ.
- Các bệnh nhân điều trị trước năm 2009 đến điều trị vì tái phát và di căn trong thời gian nghiên cứu.
- Di căn xa tại thời điểm chẩn đoán.

- Không hoàn thành đúng phác đồ phẫu thuật kết hợp 6 chu kỳ phác đồ có anthracyclin đơn thuần hoặc 6 chu kỳ phác đồ anthracyclin + taxane (AT), hoặc 8 chu kỳ hóa trị (cho riêng phác đồ AC-T: anthracyclin + taxane) theo quy trình điều trị của nghiên cứu

- Bệnh nhân có thai hoặc ung thư vú thể viêm.
- Mất thông tin sau điều trị.

## 2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### \* Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả lâm sàng, can thiệp lâm sàng không đối chứng.

### \* Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 03/2009 đến tháng 03/2016, tại Bệnh viện Trung ương Huế.

### \* Cỡ mẫu cho nghiên cứu mô tả:

Được xác định theo công thức:

$$d = \frac{Z^2_{(1-\alpha/2)} \cdot p \cdot (1-p)}{d^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu

Z là hệ số tin cậy thu được từ bảng Z ứng với giá trị  $\alpha$  được chọn (thường chọn Z là 95% tương ứng với  $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$  và  $\alpha = 0,05$ ),

$\alpha$  là mức ý nghĩa thống kê,

p là hiệu quả giả định,

d là sai số ước lượng sao cho sự biến thiên của kết quả nghiên cứu không quá lớn ( $d = 0,1$ )

Chúng tôi chọn  $p = 0,64$  tương đương tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm (64%) của ung thư vú có bộ ba âm tính theo nghiên cứu của Liedkle và cs. (2008) [59].

Chúng tôi tính được cỡ mẫu là  $n = 88$

### *Các tiêu chuẩn nghiên cứu*

#### 2.2.1. Nghiên cứu các đặc điểm chung

- Phân bố ung thư theo tuổi.

- Hoàn cảnh phát hiện u.
- Một số yếu tố nguy cơ.

### **2.2.2. Nghiên cứu các đặc điểm bệnh học**

#### **2.2.2.1. Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

- Vị trí u: vú phải hay trái, các góc phần tư vú, vùng trung tâm
- Kích thước u: đo kích thước u khi thăm khám
- Tính chất khối u: mật độ, ranh giới, mức độ xâm lấn
- Tình trạng hạch vùng (nách, thượng đòn): hạch di động hay dính nhau và dính tổ chức xung quanh
- Xét nghiệm tế bào học u vú và hạch nách (nếu có): đánh giá dương tính và âm tính hoặc nghi ngờ
- Chụp nhũ ảnh: xác định ung thư vú dựa trên các tiêu chuẩn của hệ thống đánh giá BIRADS bao gồm 0,I,II,III,IV,V [7]
- Sinh thiết lõi

#### **2.2.2.2. Nghiên cứu trong mổ**

- Đo kích thước u: theo 3 chiều ngang, dọc và dày tính theo cm. Chọn kích thước lớn nhất
  - Vị trí của u: vùng trung tâm, các góc phần tư vú
  - Mức độ xâm lấn của khối u: u xâm lấn da, thành ngực
  - Tính chất của hạch: hạch di động hay gây dính, số lượng hạch
- Khối u và hạch được đánh dấu và xét nghiệm giải phẫu bệnh

#### **2.2.2.3. Chẩn đoán giai đoạn: theo AJCC- 2010**

**T: u nguyên phát:** kích thước u được đo cả phần xâm nhập vi thể.

Tx: không xác định được

To: không có bằng chứng về u nguyên phát

Tis: ung thư biểu mô tại chỗ

T1: u có kích thước lớn nhất  $\leq 2$  cm

T1mic: xâm lấn vi thể đường kính lớn nhất  $\leq 0,1$ cm

T1a: u có đường kính lớn nhất  $0,1\text{cm} < u \leq 0,5\text{cm}$

T1b: u có đường kính lớn nhất  $0,5\text{cm} < u \leq 1\text{cm}$

T1c: u có đường kính lớn nhất  $1\text{cm} < u \leq 2\text{cm}$

T2: u có kích thước  $2\text{cm} < u \leq 5\text{cm}$

T3: u có kích thước  $> 5\text{cm}$

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

T4a : u xâm lấn tới thành ngực

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

T4c : bao gồm cả T4a và Tb

T4d : ung thư vú dạng viêm

### **N: Hạch vùng**

NX: hạch vùng không đánh giá được

N0: không có di căn hạch nách

N1: di căn hạch một bên còn di động

N2: di căn hạch một bên còn di động nhưng cố định vào một hạch khác hoặc cấu trúc khác

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: di căn không xác định được

M0: Không có di căn xa

M1: Có di căn xa

Xếp giai đoạn như sau:

<b>Giai đoạn</b>	<b>T</b>	<b>N</b>	<b>M</b>
0	Tis	No	Mo
I	T <sub>1</sub>	No	Mo
IIA	To	N <sub>1</sub>	Mo
	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	Mo
	T <sub>2</sub>	No	Mo
IIB	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	Mo
	T <sub>3</sub>	No	Mo
	IIIA	To	N <sub>2</sub>
T <sub>1</sub>		N <sub>2</sub>	Mo
T <sub>2</sub>		N <sub>2</sub>	Mo
T <sub>3</sub>		N <sub>1</sub> , N <sub>2</sub>	Mo
IIIB	T <sub>4</sub>	Bất kỳ N	Mo
	IIIC	Bất kỳ T	N <sub>3</sub>
IV		Bất kỳ T	Bất kỳ N

- Các BN được điều trị trước đó được xếp lại giai đoạn theo AJCC 2010

- Chẩn đoán giai đoạn lâm sàng dựa trên đánh giá trước, trong mổ

- Đối chiếu với chẩn đoán giải phẫu bệnh (pTNM) để có chẩn đoán giai đoạn bệnh.

### **2.2.3. Giải phẫu bệnh**

- Kết quả giải phẫu bệnh được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh lý - Bệnh viện Trung ương Huế

- BN được điều trị từ 2009 đến cuối 2010 được xét nghiệm hóa mô miễn dịch tại Khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K Hà Nội

#### **2.2.3.1. Phân loại mô học**

- Đánh giá u vú và hạch nách: kích thước u, mức độ xâm lấn vi thể trên u, hạch

- Xác định loại mô học của đối tượng nghiên cứu: Phân loại mô học dựa vào phân loại của WHO 2003 gồm 20 loại [137]. Phân loại WHO 1982 cải biên gồm 15 loại, sử dụng trước 2012 được xếp lại. Trong nghiên cứu, đều trùng lặp về danh pháp và đặc điểm mô học.

#### **2.2.3.2. Phân độ mô học cho ung thư biểu mô ống xâm nhập**

Phân độ mô học 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:

- 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 cho ung thư biểu mô ống xâm nhập được tính như sau:***

+ Độ I: Biệt hoá rõ: 3-5 điểm

+ Độ II: Biệt hoá vừa: 6-7 điểm

+ Độ III: Biệt hoá kém: 8-9 điểm

### 2.2.3.3. ***Đánh giá tình trạng hạch***

- Xác định hạch ác tính trên tiêu bản mô bệnh học

- Đếm số lượng hạch nách và đếm số hạch nách di căn

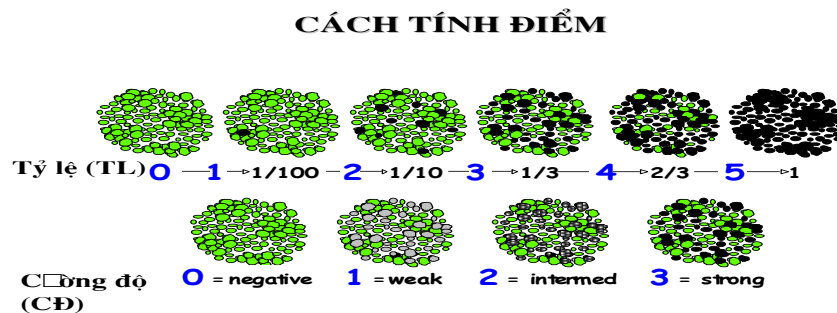
- Xác định xâm lấn vỏ hạch trên tiêu bản mô bệnh học qua quan sát khi cắt lọc bệnh phẩm trên các hạch gây dính nhau hoặc dính tổ chức mỡ ngoài hạch, dựa vào mô tả hạch cũng như đánh dấu của phẫu thuật viên để đối chiếu.

### 2.2.4. **Đánh giá ER, PR và HER2 trên hóa mô miễn dịch**

**Cách đánh giá kết quả**

+ ***Đối với ER, PR***

Đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn của Allred, dựa vào tỷ lệ (TL) và cường độ (CĐ):





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

+ **Đối với Her-2/neu**

Kiểu bắt màu nhuộm khi dương tính: nhuộm màng tế bào

Đánh giá kết quả: theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất Dako được chia từ 0 đến 3+:

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.

Chỉ 2+ và 3+ mới được coi là dương tính.

Nếu tế bào vú lành cạnh u âm tính, tế bào u dương tính thì u được coi là dương tính. Nếu tế bào u âm tính, tiêu bản chứng dương tính thì u được coi là âm tính. Nếu tế bào vú lành dương tính, tế bào u dương tính thì coi là dương tính giả, phải nhuộm lại (bình thường tế bào vú lành không bộc lộ gen Her-2/neu). Nếu bào tương bắt màu nâu, phản ứng coi như không đặc hiệu.

**2.2.5. Quy trình điều trị**

Phẫu thuật kết hợp hóa chất: phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên hoặc bảo tồn kết hợp hóa chất bổ trợ:

Anthracyclin đơn thuần (FAC, AC, FEC): 6 chu kỳ, mỗi 3 tuần.

Anthracyclin kết hợp Taxane:

+ AT (paclitaxel kết hợp doxorubicin): 6 chu kỳ, mỗi 3 tuần

+ AC-T: 4 chu kỳ AC (doxorubicin kết hợp cyclophosphomide) mỗi 3 tuần, tiếp theo là 4 chu kỳ Paclitaxel, mỗi 3 tuần

Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật 4 - 6 tuần

\* Điều trị phẫu thuật ngay cho các bệnh nhân ung thư giai đoạn I, II và III có khả năng mổ được sau đó hóa trị hỗ trợ

\* Điều trị hóa trị trước phẫu thuật cho các ung thư giai đoạn III không mổ được, được xác định khi bệnh nhân có một trong các đặc điểm sau:

- Phù da cam lan rộng trên 1/3 vú
- Loét, hoại tử da rộng
- Có các nốt vệ tinh trên da
- Ung thư vú kèm viêm
- Khối u vú cố định thành ngực
- Khối u lớn cạnh xương ức
- Phù cánh tay
- Hạch nách lớn, dính
- Hạch nách kém di động do dính cấu trúc sâu của hố nách
- Xâm lấn hạch thượng đòn cùng bên

Với cách đánh giá này, 8 bệnh nhân ở giai đoạn III B có khối u T4b chỉ xâm lấn da diện nhỏ; hoặc chỉ gây co kéo da hoặc dính da vú; hoặc sần da cam diện nhỏ; có 2 BN có loét da vú diện vừa (T4b) vẫn còn chỉ định phẫu thuật triệt căn ban đầu. Như vậy, trong nghiên cứu, chúng tôi điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cho 4 bệnh nhân ung thư giai đoạn IIIC, có xâm lấn hạch thượng đòn.

Xạ trị phối hợp theo hướng dẫn điều trị của NCCN 2010 có đối chiếu qua các năm, chỉ định xạ trị được thống nhất như sau: chỉ định cho các trường hợp ung thư vú di căn hạch nách và/ hoặc khối u trên 5cm, xạ trị với phân liều 2 Gy mỗi ngày, tổng liều 50 Gy. Xạ trị sau khi kết thúc hóa trị 3- 4 tuần:

- Xạ trị thành ngực toàn diện vú đơn thuần cho các bệnh nhân có khối u trên 5 cm và hạch nách âm tính; bệnh nhân có từ 1 – 3 hạch nách dương tính trên giải phẫu bệnh với khối u mọi kích thước; bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn vú

- Xạ trị thành ngực toàn diện vú kèm xạ trị hệ hạch nách, hệ hạch thượng đòn và hạch vú trong đối với các bệnh nhân có di căn từ 4 hạch nách trở lên.

### ***Các quy trình kỹ thuật***

\* *Cắt tuyến vú triệt để cải biên.*

*Kỹ thuật:*

- Rạch da quanh u, núm vú và quầng vú theo một trong hai đường Mayer (đường chéo) và Stewart (đường ngang), đường rạch da phải trùm lấy diện u, diện xâm lấn da hoặc đường mổ sinh thiết.

- Lấy hết toàn bộ mô tuyến vú kèm cân cơ ngực lớn và bảo tồn các cơ ngực, cơ răng trước.

- Vét toàn bộ mô hạch nách, tổ chức bạch mạch và tổ chức mỡ vùng nách cùng bên thành một khối bao gồm hạch mức I (phía dưới ngoài cơ ngực bé) và hạch mức II (bên dưới cơ ngực bé) với giới hạn trên là bờ dưới tĩnh mạch nách.

\* *Phẫu thuật bảo tồn:*

Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện phẫu thuật bảo tồn chỉ áp dụng cho các trường hợp u nhỏ, dưới 2 cm. Phẫu thuật thực hiện bằng cắt rộng thùy tuyến có u kết hợp tạo hình dịch chuyển mô vú tại chỗ tránh tổn khuyết, tất cả bệnh nhân đều được tiến hành vét hạch nách như trong phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên. Bệnh phẩm cùng với các mặt cắt được chuyển xét nghiệm giải phẫu bệnh nhằm đảm bảo diện cắt âm tính. Chúng tôi thực hiện cho 4 trường hợp ung thư vú sớm T1N0M0.

### ***Xử lý bệnh phẩm vú và hạch sau mổ.***

Toàn bộ bệnh phẩm vú có chứa khối u và hạch nách được đánh dấu và chuyển lên Khoa Giải phẫu bệnh. Tại Khoa Giải Phẫu bệnh tiến hành phẫu tích cắt lọc bệnh phẩm, đo kích thước của u và ghi nhận đường kính lớn nhất của u (đơn vị cm) trên đại thể, nếu số lượng u vú trên 2 thì lấy u có đường kính lớn nhất; phẫu tích hạch nách và mô tả đại thể tình trạng hạch nách: số lượng hạch nách, hạch xâm lấn tổ chức mỡ ngoài vỏ hạch.

### ***Các trường chiếu xạ***

*Tiêu chuẩn kỹ thuật xạ trị hậu phẫu ung thư vú [135].*

#### ***Trường chiếu vú***

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

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

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

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

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

Che chắn bảo vệ tim (bên trái), nhu mô phổi, và ngay cả tổ chức xung quanh diện chiếu xạ để tránh xơ hóa.

Liều xạ áp dụng cho xạ toàn vú là 50 Gy, phân liều 2 Gy mỗi ngày

\* Đối với xạ toàn vú sau phẫu thuật bảo tồn vú, chúng tôi tiến hành nâng liều xạ tại giường u thêm 16 Gy.

### ***Trường chiếu hệ hạch nách và thượng đòn***

Bao gồm các nhóm hạch khác nhau trong hố nách và thượng, hạ đòn.

+ Giới hạn trên: phần dưới thanh quản.

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

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

+ Giới hạn trong: đường giữa xương ức.

### ***Trường chiếu hạch vú trong***

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

***Tổng liều xạ:*** phân liều 2 Gy/ngày x 5 ngày/tuần, tổng liều 50 Gy

## **2.2.6. Đánh giá kết quả của điều trị phẫu thuật kết hợp hóa trị bổ trợ**

### ***2.2.6.1. Biến chứng, độc tính***

- Các biến chứng sau phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên và phẫu thuật bảo tồn vú

- Đánh giá độc tính: theo tiêu chuẩn đánh giá của WHO 2000 bao gồm độc tính trên hệ tạo huyết, độc tính ngoài hệ tạo huyết, độc tính trên hệ tiêu hóa.

\* *Đánh giá độc tính trên hệ huyết học và chức năng gan thận (theo WHO năm 2000) [136].*

+ Độc tính trên hệ huyết học

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

+ Độc tính trên gan thận

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

### 2.2.6.2. Tái phát

- Thời gian xuất hiện tái phát
- Tỷ lệ tái phát
- Khảo sát mối liên quan giữa tái phát với các yếu tố bệnh học: kích thước u, độ mô học, giai đoạn ung thư

### 2.2.6.3. Di căn xa

- Thời gian xuất hiện di căn xa
- Vị trí di căn
- Tỷ lệ di căn xa
- Khảo sát mối liên quan giữa di căn xa với các yếu tố bệnh học: kích thước u, độ mô học, giai đoạn ung thư

### 2.2.6.4. Đánh giá tiên lượng ung thư vú có bộ ba âm tính

Đánh giá mối tương qua giữa ung thư vú có bộ ba âm tính với các yếu tố:

- + Tuổi: hai nhóm tuổi  $\leq 45$  tuổi và  $> 45$  tuổi

- + Tình trạng mãn kinh: còn kinh, đã mãn kinh
- + Kích thước u:  $u \leq 2\text{cm}$ ,  $2 < u \leq 5\text{cm}$ ,  $> 5\text{cm}$
- + Di căn hạch: không di căn hạch và có di căn hạch trên giải phẫu bệnh.
- + Độ mô học: độ I, độ II, độ III
- + Giai đoạn ung thư: theo 3 giai đoạn chính I, II và III
- + Di căn xa: có di căn xa và chưa di căn xa
- + Phác đồ hóa trị: hai loại phác đồ anthracyclin đơn thuần và taxane kết hợp anthracyclin
- + Xạ trị hỗ trợ: có xạ trị và không có xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật kết hợp hóa trị.

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

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

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

Theo dõi các tổn thương tái phát di căn, ngày tái phát di căn, ngày mất theo dõi, ngày tử vong để đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ tích lũy 5 năm, thời gian sống thêm không bệnh tích lũy 5 năm.

#### ***2.2.6.6. Sống thêm***

Đánh giá sống thêm: hện khám bệnh, gửi thư, gọi điện để có thông tin cuối, xác định thời gian sống thêm không bệnh (không tái phát) và thời gian sống thêm toàn bộ theo phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện Kaplan - Meier.

- Thời gian sống thêm: là khoảng thời gian tính từ thời điểm bắt đầu can thiệp điều trị và thời điểm kết thúc nghiên cứu hoặc rút khỏi nghiên cứu hoặc có thông tin cuối.

- Tình trạng người bệnh: sống hay chết, sống khỏe mạnh hay tái phát di căn

- Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ khi bắt đầu điều trị (ngày phẫu thuật) tới khi tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng.

- Thời gian sống không bệnh hoặc thời gian sống thêm không tái phát được tính từ thời điểm điều trị đến ngày được xác định tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc có di căn xa.

*Xác định thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ*

*Phân bố sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh theo các yếu tố tiên lượng (nêu trên) qua phân tích đơn biến*

*Xác định các yếu tố tiên lượng độc lập qua phân tích đa biến.*

### **2.2.7. Xử lý số liệu**

+ Các bệnh nhân đều được đăng ký thông tin và mã hóa các dữ liệu.

+ Phân tích tỷ lệ sống thêm, liên quan giữa các yếu tố bệnh học với thời gian sống thêm, tái phát, di căn bằng phần mềm SPSS 16.0.

+ Các thuật toán sử dụng: Tần suất, tỷ lệ, số trung bình, so sánh hai số trung bình, so sánh số liệu tính cặp; sử dụng kiểm định tương quan  $\chi^2$ , kiểm định Logrank trong phân tích đơn biến và phương trình hồi quy Cox trong phân tích đa biến nhằm xác định các yếu tố tiên lượng

+ Mức ý nghĩa thống kê xác lập khi  $p \leq 0,05$ .

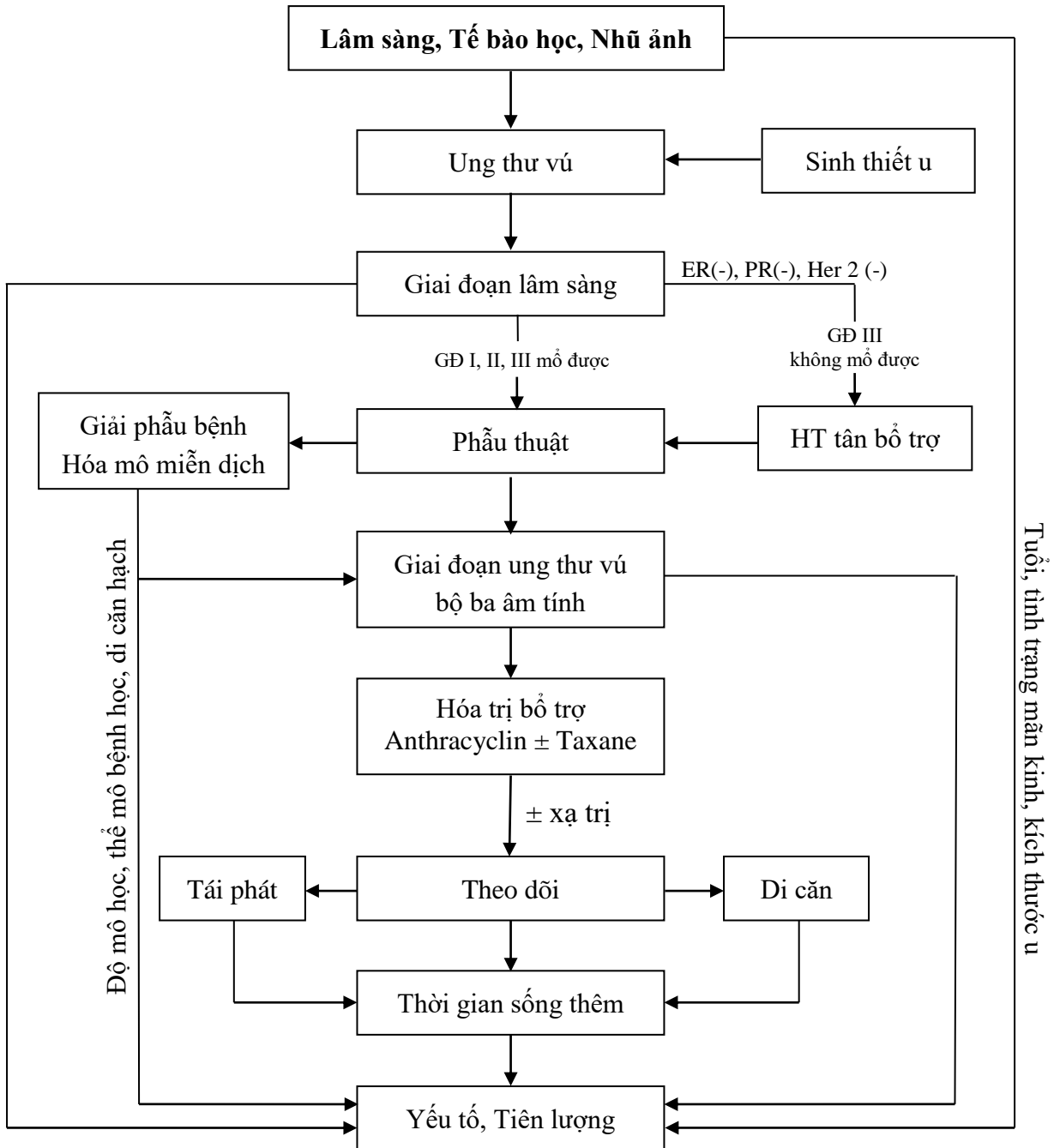
### **2.3. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU**

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

Các công trình nghiên cứu trên thế giới khẳng định việc điều trị phác đồ phẫu thuật kết hợp hóa chất hỗ trợ trên bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính mang lại hiệu quả cao và an toàn.



## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN

#### 3.1.1. Tuổi

*Bảng 3.1. Phân bố tuổi*

Nhóm tuổi	Số BN	Tỷ lệ %
20-30	2	1,8
31-40	23	20,2
41-50	48	42,1
51-60	26	22,8
61-70	12	10,5
71-80	3	2,6
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>
Tuổi TB ( $\bar{X} \pm SD$ )	$\bar{X} \pm SD = 48,18 \pm 0,97$ $T_{MAX} = 76,0$ và $T_{MIN} = 24$	

*Nhận xét:*

- Bệnh nhân chủ yếu trong độ tuổi trước 50 tuổi, chiếm 64,1%.
- Tuổi nhỏ nhất 24, lớn nhất là 76.
- Tuổi trung bình là  $48,18 \pm 0,97$ .
- Có 3 Bệnh nhân trên 70 tuổi cũng được đưa vào nghiên cứu dựa trên các yếu tố: thể trạng tốt, các xét nghiệm đánh giá toàn thân được ghi nhận trong giới hạn bình thường, không có các bệnh lý khác kèm theo.

### 3.1.2. Trình trạng mãn kinh

*Bảng 3.2. Trình trạng mãn kinh*

<b>Trình trạng mãn kinh</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Còn kinh	70	61,4
Mãn kinh	44	38,6
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

Bệnh nhân chủ yếu ở thời kỳ tiền mãn kinh. Trong nhóm này, phần lớn các bệnh nhân ở vào thời kỳ hoạt động kinh nguyệt khi chu kỳ kinh nguyệt còn bình thường, phần lớn chưa có các dấu hiệu sắp mãn kinh.

### 3.1.3. Lý do nhập viện

*Bảng 3.3. Lý do nhập viện*

<b>Lý do nhập viện</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
U vú	106	93,0
Đau vú	8	7,0
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

Bệnh nhân vào viện chủ yếu là do phát hiện khối u vú, qua siêu âm hoặc tự sờ thấy.

### 3.1.4. Thời gian phát hiện u hoặc xuất hiện triệu chứng đau vú

*Bảng 3.4. Thời gian phát hiện u vú hoặc xuất hiện đau vú*

<b>Thời gian phát hiện</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Dưới 3 tháng	67	58,7
Từ 3 đến 6 tháng	32	28,1
Trên 6 tháng	15	13,2
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

- Bệnh nhân chủ yếu phát hiện u dưới 3 tháng.
- Rất ít bệnh nhân đi khám sau phát hiện u muộn.
- Phần lớn các khối u từ khi phát hiện cho đến khi khám bệnh có kích thước tăng nhanh.

### 3.1.5. Các yếu tố nguy cơ

*Bảng 3.5. Các yếu tố nguy cơ*

<b>Các yếu tố nguy cơ</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Gia đình ung thư	9	7,9
Có kinh sớm	11	9,6
Mãn kinh muộn	5	4,4
Không con	7	6,1
<b>Tổng cộng</b>	<b>22</b>	<b>28,0</b>

*Nhận xét:*

- Bệnh nhân có thân nhân như chị em gái ruột, mẹ ruột, chị em ruột của mẹ mắc ung thư vú có một tỷ lệ nhỏ trong nghiên cứu.
- Bệnh nhân không có người thân mắc ung thư buồng trứng.

### 3.1.6. Các triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.6. Các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng		Số BN	Tỷ lệ %
Vị trí u vú	1/4 trên trong	15	13,1
	1/4 dưới trong	9	7,9
	1/4 trên ngoài	51	44,7
	1/4 dưới ngoài	38	33,3
	Trung tâm	25	21,9
	Toàn vú	6	5,3
Đặc điểm u, hạch	U đặc, cứng	114	100
	U đơn độc	108	94,7
	Trên 2 khối	6	5,3
	U giới hạn rõ	65	57
	U giới hạn không rõ	49	43
	Sần da cam	8	7
	Loét da vú	3	2,6
	Đau vú	14	12,3
	Hạch nách LS	55	48,2
	Hạch thượng đòn	4	3,5

*Nhận xét:*

- Các khối u chủ yếu ở vị trí 1/4 trên ngoài
- Phần lớn là các khối u đơn độc, giới hạn rõ. Nhưng có đến 43% các khối u có bờ nhám, ranh giới với mô vú không rõ do thâm nhiễm tuyến xung quanh.
- Có 11 trường hợp có khối u T4b trên lâm sàng với đặc điểm khối u xâm lấn da, quầng vú, 3 trường hợp có loét da vú trong đó có 2 trường hợp loét da vú diện vừa.
- Khám lâm sàng phát hiện được hạch nghi ngờ xâm lấn trong 48,2% các trường hợp, tất cả các trường hợp này đều được xét nghiệm tế bào học tại hạch dương tính.
- Xét nghiệm tế bào tại hạch thượng đòn dương tính trong 4 trường hợp có di căn hạch thượng đòn.

### 3.1.7. Các phương pháp chẩn đoán trước phẫu thuật

Bảng 3.7. Các phương pháp chẩn đoán trước phẫu thuật

Các phương pháp chẩn đoán		Số BN	Tỷ lệ %
Tế bào học	Dương tính	97	85,1
	Âm tính	5	4,4
	Nghi ngờ	12	10,5
	Tổng cộng	114	100
Chụp nhũ ảnh	Tồn thương đặc hiệu (BIRAD 5)	44/87	50,6
	Không đặc hiệu	43/87	49,4
Sinh thiết lõi	Dương tính	23/25	92,0
	Âm tính	2/25	8,0
Sinh thiết mở	Dương tính	36/36	100

*Nhận xét:*

- Các phương pháp chẩn đoán tế bào học và sinh thiết lõi cho độ chính xác cao.

- Chụp nhũ ảnh cho thấy tỷ lệ các tổn thương đặc hiệu không cao. Các tổn thương đặc hiệu bao gồm tổn thương vi vôi hóa tập trung và/ hoặc tổn thương dạng hình sao (BIRAD 5). Chỉ tiến hành chụp nhũ ảnh cho 87% các BN do xen kẽ có các đợt bảo trì máy và máy hỏng.

- Các trường hợp chỉ có 1 trên 3 dấu hiệu lâm sàng, tế bào học và nhũ ảnh nghi ngờ hoặc âm tính được sinh thiết lõi hoặc sinh thiết mở.

- Có 11 BN được chẩn đoán và quyết định phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên dựa trên kết quả khám lâm sàng và xét nghiệm tế bào học dương tính, nhũ ảnh có thương tổn nghi ngờ BIRAD 4.

### 3.1.8. Hạch nách trên giải phẫu bệnh và kích thước u

Bảng 3.8. Hạch nách giải phẫu bệnh

Hạch nách giải phẫu bệnh	Số BN		Tỷ lệ %
Dương tính	56		49,1
Âm tính	58		50,9
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>		<b>100</b>
Kích thước u	Min	Max	TB ( $\bar{X} \pm SD$ )
Kích thước u lâm sàng	1	10	3,96 $\pm$ 1,48
Kích thước u giải phẫu bệnh	1	8	3,85 $\pm$ 1,37

Nhận xét:

- Tỷ lệ di căn hạch nách khá cao
- Khác biệt giữa kích thước u lâm sàng và kích thước u giải phẫu bệnh không có ý nghĩa ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.9. Thể mô bệnh học

Bảng 3.9. Thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Số BN	Tỷ lệ %
UT biểu mô ống xâm nhập	94	82,5
UT biểu mô tủy	1	0,9
UT biểu mô tiểu thùy xâm nhập	6	5,3
UT biểu mô nhày	3	2,6
UT biểu mô nhú	2	1,8
UT biểu mô dị sản	4	3,5
UT biểu mô khác	4	3,5
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

- Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm chủ yếu.
- Có 4 trường hợp ung thư biểu mô khác không xếp được loại mô học.

### 3.1.10. Độ mô học trong ung thư biểu mô ống xâm nhập

*Bảng 3.10. Độ mô học trong ung thư biểu mô ống xâm nhập*

<b>Độ mô học</b>	<b>Số BN</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Độ I	5	5,4
Độ II	45	48,9
Độ III	42	45,7
<b>Tổng cộng</b>	<b>92</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

- Chỉ xếp độ mô học cho ung thư biểu mô ống xâm lấn theo hệ thống phân độ mô học của Scarff - Bloom - Richardson, như vậy nghiên cứu thực hiện xếp độ mô học cho 92 trường hợp có thể mô học là ung thư thể ống xâm nhập. Có 2 trường hợp ung thư thể ống xâm nhập không xếp độ mô học.

- Các thể mô học khác không xếp độ mô học do chưa có tiêu chuẩn xếp độ mô học cho các thể này.

- Chủ yếu ung thư có độ mô học cao.

### 3.1.11. Các loại hình phẫu thuật

*Bảng 3.11. Các loại hình phẫu thuật*

<b>Các loại hình phẫu thuật</b>	<b>Số bệnh nhân</b>	<b>Tỷ lệ %</b>
Phẫu thuật bảo tồn	4	3,5
Cắt vú triệt để cải biên	110	96,5
<b>Tổng số</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

- Các bệnh nhân chủ yếu được điều trị cắt vú triệt để cải biên

- Các trường hợp phẫu thuật bảo tồn áp dụng cho khối u có kích thước dưới 2cm.



### 3.1.12. Giai đoạn ung thư sau phẫu thuật

Bảng 3.12. Các giai đoạn ung thư sau phẫu thuật

Giai đoạn ung thư	n	Tỷ lệ %
I	6	5,3
IIA	48	42,1
IIB	30	26,3
IIIA	16	14,0
IIIB	10	8,8
IIIC	4	3,5
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

- Bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn II và III
- Bệnh nhân có giai đoạn I và IIA chiếm 47,4%, đa số các bệnh nhân trong nhóm này có kích thước u nhỏ và chưa xâm lấn hạch nách.
- Nhiều BN trong nhóm giai đoạn IIIA, IIIB được phát hiện hạch nách thâm nhiễm mô mỡ và dính lẫn nhau (N2) làm tăng mức độ so với chẩn đoán trước phẫu thuật.
- 4 BN ở giai đoạn IIIC có xâm lấn hạch thượng đòn (N3).

### 3.1.13. Liên quan giữa các yếu tố bệnh học

#### 3.1.13.1. Liên quan giữa kích thước u và hạch nách trên giải phẫu bệnh

Bảng 3.13. Liên quan giữa kích thước u và hạch nách trên giải phẫu bệnh

Hạch nách GPB KT u GPB	Dương tính		Âm tính		Chung	
	n	%	n	%	n	%
$u \leq 2$ cm	0	0,0	5	8,6	5	4,4
$2 < u \leq 5$ cm	29	51,8	48	82,8	77	67,5
$u > 5$ cm	27	48,2	5	8,6	32	28,1
<b>Tổng cộng</b>	<b>56</b>	<b>100</b>	<b>58</b>	<b>100</b>	<b>114</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 24,78$ p<0,01					

Nhận xét:

- Khối u dưới 2cm không di căn hạch nách.
- Khối u trên 5cm có tỷ lệ di căn hạch nách cao.
- Mọi liên quan giữa kích thước u và hạch nách có ý nghĩa thống kê.

### 3.1.13.2. Liên quan giữa kích thước u trên giải phẫu bệnh và độ mô học

Bảng 3.14. Liên quan giữa kích thước u trên giải phẫu bệnh và độ mô học

Độ mô học KT u GPB	Độ I		Độ II		Độ III	
	n	%	n	%	n	%
$u \leq 2$ cm	0	0,0	2	4,4	1	2,4
$2 < u \leq 5$ cm	4	80,0	30	66,7	28	66,7
$u > 5$ cm	1	20,0	13	28,9	13	31,0
<b>Tổng cộng</b>	<b>5</b>	<b>100</b>	<b>45</b>	<b>100</b>	<b>42</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 0,77$ $p > 0,05$					

Nhận xét:

Có 92 bệnh nhân ung thư thể ống xâm nhập được xếp độ mô học, so sánh giữa kích thước u và độ mô học trên 92 bệnh nhân này không cho thấy mối liên quan ý nghĩa, kích thước u tăng không làm tăng độ mô học và ngược lại.

### 3.1.13.3. Liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh và giai đoạn ung thư

Bảng 3.15. Liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh và giai đoạn ung thư chung

TG phát hiện bệnh GDUT chung	< 3 tháng		3-6 tháng		>6 tháng	
	n	%	n	%	n	%
I	1	1,5	3	9,4	2	13,3
II	44	65,7	24	75,0	10	66,7
III	22	32,8	5	15,6	3	20,0
<b>Tổng cộng</b>	<b>67</b>	<b>100</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>15</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 8,18$ $p = 0,085$ ( $>0,05$ )					

Nhận xét:

Với thời gian phát hiện bệnh đến khi được chẩn đoán dưới 3 tháng không làm tăng tỷ lệ chẩn đoán ung thư sớm, số BN ở giai đoạn II và III còn cao.

### 3.1.13.4. Liên quan giữa độ mô học và các giai đoạn ung thư

Bảng 3.16. Liên quan giữa độ mô học và giai đoạn ung thư

GDUT \ Độ mô học	I	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC
	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)
Độ I	0 (0,0)	3(7,9)	1(3,8)	0 (0,0)	1 (12,5)	0 (0,0)
Độ II	3 (75,0)	16 (42,1)	14 (53,8)	7 (50,0)	4 (50)	1 (50)
Độ III	1 (25,0)	19 (50,0)	11 (42,3)	7 (50,0)	3 (37,5)	1 (50)
<b>Tổng cộng</b>	<b>4 (100)</b>	<b>38 (100)</b>	<b>26 (100)</b>	<b>14 (100)</b>	<b>8 (100)</b>	<b>2 (100)</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 4,19$ p =0,938 (>0,05)					

Nhận xét:

Khảo sát không có mối liên quan giữa độ mô học và giai đoạn ung thư đối với 92 bệnh nhân ung thư thể ống xâm nhập được xếp độ mô học, độ mô học cao không làm tăng giai đoạn ung thư.

### 3.1.14. Phác đồ hóa trị và loại hình hóa trị

Bảng 3.17. Phác đồ hóa trị và loại hình hóa trị

Phác đồ hóa trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Anthracyclin đơn thuần	25	21,9
Taxane kết hợp Anthracyclin	89	78,1
<b>Tổng số</b>	<b>114</b>	<b>100</b>
Loại hình hóa trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Bỏ trợ sau phẫu thuật	110	96,5
Bỏ trợ trước phẫu thuật	4	3,5
<b>Tổng số</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

- Phác đồ điều trị chủ yếu là phác đồ phối hợp Taxane và Anthracycline
- Phác đồ điều trị tuân tự Taxane sau Anthracyclin được áp dụng sau năm 2013.

- Điều trị bỏ trợ sau phẫu thuật cho 96,5% BN, 4 trường hợp ung thư tiến triển rộng tại vùng có gia đoạn IIIC (xâm lấn hạch thượng đòn, chưa có di căn xa) được điều trị bỏ trợ trước phẫu thuật nhằm tăng khả năng cắt bỏ triệt căn.

- Điều trị hóa trị bỏ trợ cho tất cả các bệnh nhân theo quy trình nghiên cứu

### 3.1.15. Xạ trị bổ trợ

Bảng 3.18. Xạ trị bổ trợ

Xạ trị bổ trợ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có xạ trị	69	62,3
Không xạ trị	45	37,7
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

Xạ trị theo hướng dẫn điều trị của NCCN. Các BN có chỉ định xạ trị được xạ trị bổ trợ sau hóa trị từ 2 – 4 tuần, chỉ định xạ trị cho các BN có khối u T3, hoặc khối u T2 nhưng có di căn hạch nách và 4 trường hợp phẫu thuật bảo tồn.

## 3.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

### 3.2.1. Các biến chứng phẫu thuật

Bảng 3.19. Các biến chứng phẫu thuật

Biến chứng phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Không có biến chứng	59	51,7
Tụ dịch vết mổ tại vú, nách	22	19,3
Đau vùng mổ, cánh tay, thành ngực	11	9,6
Hạn chế vận động	5	4,4
Phù bạch mạch	2	1,8
> Hai biến chứng	15	13,2
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

- Chủ yếu gặp các biến chứng nhẹ, không ảnh hưởng đến kế hoạch điều trị bổ trợ.

- Các biến chứng chủ yếu do vết hạch, thường gặp là đau vùng mổ và tụ dịch vết mổ.

- 2 bệnh nhân xuất hiện phù bạch mạch sau điều trị 5 năm.

### 3.2.2. Các độc tính hóa trị

#### 3.2.2.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Tất cả các bệnh nhân đều hoàn thành liệu trình hóa trị; bệnh nhân không xảy ra độc tính trên tim mạch.

Bảng 3.20. Các độc tính trên hệ tạo huyết

Mức độ độc tính	Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)
	Độ 0	Độ I	II	III	IV	
Giảm bạch cầu	56 (49,1)	31 (27,2)	21 (18,4)	4 (3,5)	2 (1,7)	114
Giảm bạch cầu hạt	58 (50,9)	25 (21,9)	18 (15,8)	5 (4,4)	8 (7,0)	114
Giảm huyết sắc tố	43 (37,7)	51 (44,7)	19 (16,7)	1 (0,9)	0 (0)	114
Giảm tiểu cầu	95 (83,3)	9 (7,9)	5 (4,4)	5 (4,4)	0 (0)	114

Nhận xét:

- Các độc tính chủ yếu là độ I, II. Độc tính độ III, IV rất hiếm gặp
- Các bệnh nhân giảm bạch cầu độ III, IV được sử dụng thuốc kích bạch cầu, các bệnh nhân giảm tiểu cầu độ III được chuyển tiểu cầu trong điều trị
- Không có độc tính nghiêm trọng ảnh hưởng đến liệu trình hóa trị.

#### 3.2.2.2. Độc tính trên gan - thận

Bảng 3.21. Các độc tính trên gan – thận

Mức độ độc tính	Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)
	Độ 0	Độ I	II	III	IV	
SGOT	79 (69,3)	22 (19,3)	11 (9,6)	1 (0,9)	1 (0,9)	114
SGPT	79 (69,3)	22 (19,3)	11 (9,6)	1 (0,9)	1(0,9)	114
Ure	106 (93,0)	6 (5,3)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	114
Creatinin	106 (93,0)	6 (5,3)	2 (1,7)	0 (0)	0 (0)	114

Nhận xét:

- Các độc tính chủ yếu là độ I, II. Không có độc tính trên thận độ III, IV. chỉ 1 BN xuất hiện suy gan độ IV xảy ra ở chu kỳ 5 của phác đồ TA.
- Không có độc tính nghiêm trọng ảnh hưởng đến liệu trình hóa trị.

### 3.2.2.3. Độc tính trên da, niêm mạc, hệ tiêu hóa

Bảng 3.22. Các độc tính trên da, niêm mạc, hệ tiêu hóa

Mức độ độc tính	Số bệnh nhân (%)					Tổng (100%)
	Độ 0	Độ I	II	III	IV	
Da	99 (86,8)	15 (13,2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	114
Niêm mạc họng, miệng	83 (72,8)	19 (16,7)	8 (7,0)	4 (3,5)	0 (0)	114
Nôn mửa	20 (17,5)	81 (71,1)	12 (10,5)	1 (0,9)	0 (0)	114

Nhận xét:

- Các độc tính chủ yếu là độ I, II
- Nôn mửa độ I gặp trong đa số bệnh nhân
- Không có độc tính nghiêm trọng ảnh hưởng đến liệu trình hóa trị.

### 3.2.3. Tái phát sau điều trị

Bảng 3.23. Tỷ lệ tái phát

Tỷ lệ tái phát	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tái phát	9	7,9
Không có tái phát tại vùng	105	92,1
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

Nhận xét:

- Tái phát có tỷ lệ thấp trong nghiên cứu
- Thời gian xuất hiện tái phát tại vùng sớm nhất là 11 tháng
- Thời gian xuất hiện tái phát tại vùng muộn nhất là 48 tháng
- Phần lớn tái phát xuất hiện trong 3 năm đầu sau điều trị

### 3.2.4. Di căn xa sau điều trị

*Bảng 3.24. Tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện di căn xa sau điều trị*

Tỷ lệ di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Di căn xa	32	28,1
Chưa di căn xa	82	71,9
<b>Tổng cộng</b>	<b>114</b>	<b>100</b>

*Nhận xét:*

Tỷ lệ di căn xa sau điều trị cao trong nghiên cứu

*Bảng 3.25. Các vị trí di căn xa*

Vị trí di căn	Tần số di căn	Tỷ lệ số di căn/ tổng số BN (%)
Phổi	18	15,8
Xương	3	2,6
Não	10	8,8
Gan	10	8,8
<b>Tổng cộng</b>	<b>41/32 BN</b>	

*Nhận xét:*

- Chủ yếu là các di căn tạng đặc biệt là di căn phổi sau đó là di căn não và gan
- Di căn xương rất ít gặp
- Có 9 BN xuất hiện di căn 2 tạng tại thời điểm phát hiện di căn xa sau điều trị (2 BN di căn não + gan, 4 BN di căn não + phổi, 3 BN di căn gan + phổi), có tỷ lệ 7,9%

- Thời gian xuất hiện di căn sớm nhất là 5 tháng, muộn nhất là 49 tháng sau điều trị

- Di căn chủ yếu xảy ra trong 3 năm đầu sau điều trị

*Bảng 3.26. Thời gian tái phát, thời gian xuất hiện di căn*

Thời gian tái phát, xuất hiện di căn	Min	Max	TB ( $\bar{X} \pm SD$ )
Thời gian tái phát (n=9)	11	48	24,33 $\pm$ 13,14
Thời gian xuất hiện di căn (n=32)	5	49	21,25 $\pm$ 12,38

*Nhận xét:*

- Thời gian xuất hiện tái phát trung bình 24 tháng.
- Thời gian xuất hiện di căn xa trung bình 21 tháng.

### 3.2.5. Liên quan giữa một số yếu tố bệnh học và tái phát, di căn

#### 3.2.5.1. Liên quan giữa kích thước u giải phẫu bệnh và tái phát

Bảng 3.27. Liên quan giữa kích thước u giải phẫu bệnh và tái phát

KT u GPB	Tái phát		Không tái phát	
	n	%	n	%
$u \leq 2$ cm	0	0,0	5	4,8
$2 < u \leq 5$ cm	3	33,3	74	70,5
$u > 5$ cm	6	66,7	26	24,7
<b>Tổng cộng</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 0,77$ p > 0,05			

Nhận xét:

Khối u trên 5 cm có tỷ lệ tái phát cao hơn tuy vậy không có mối liên quan giữa kích thước u giải phẫu bệnh và tái phát.

#### 3.2.5.2. Liên quan giữa độ mô học và tái phát

Bảng 3.28. Liên quan giữa độ mô học và tái phát

Độ mô học	Tái phát		Không tái phát	
	n	%	n	%
Độ I	0	0,0	5	6,0
Độ II	4	44,4	41	49,4
Độ III	5	55,6	37	44,6
<b>Tổng cộng</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>83</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 0,515$ p > 0,05 (p=0,773)			

Nhận xét:

Trong tổng số 92 bệnh nhân ung thư thể ống xâm lấn được xếp độ mô học, không có bệnh nhân nào ung thư độ I có tái phát, bệnh nhân ung thư độ II và độ III có xuất hiện tái phát nhưng không có mối liên quan giữa độ mô học và tái phát sau điều trị.



### 3.2.5.3. Liên quan giữa các giai đoạn ung thư và tái phát

Bảng 3.29. Liên quan giữa các giai đoạn ung thư và tái phát

GDUT \ Tái phát	Tái phát		Không tái phát	
	n	%	n	%
I	0	0,0	6	5,7
IIA	2	22,2	46	43,8
IIB	1	11,1	29	27,6
IIIA	3	33,3	13	12,4
IIIB	2	22,3	8	7,6
IIIC	1	11,1	3	2,9
<b>Tổng cộng</b>	<b>9</b>	<b>100</b>	<b>105</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 8,51$ $p > 0,05$ ( $p=0,130$ )			

Nhận xét:

Giai đoạn III có tần số tái phát/ số bệnh nhân khá cao, giai đoạn I không có tái phát tuy vậy không có mối liên quan giữa giai đoạn ung thư và tái phát.

### 3.2.5.4. Liên quan giữa kích thước u giải phẫu bệnh và di căn xa

Bảng 3.30. Liên quan giữa kích thước u giải phẫu bệnh và di căn xa

KT u GPB \ Di căn xa	Di căn xa		Không di căn	
	n	%	n	%
$u \leq 2$ cm	0	0,0	5	6,1
$2 < u \leq 5$ cm	11	30,0	66	80,5
$u > 5$ cm	21	70,0	11	13,4
<b>Tổng cộng</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>82</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 35,78$ $p < 0,01$			

Nhận xét:

Kích thước u có liên quan ý nghĩa với di căn xa, tỷ lệ di căn xa cao trong nhóm kích thước u lớn đặc biệt với khối u trên 5 cm.

### 3.2.5.5. Liên quan giữa độ mô học và di căn xa

Bảng 3.31. Liên quan giữa độ mô học và di căn xa

Độ mô học \ Di căn xa	Di căn xa		Không di căn	
	n	%	n	%
Độ I	1	4,0	4	6,0
Độ II	13	52,0	32	47,7
Độ III	11	44,0	31	46,3
<b>Tổng cộng</b>	<b>25</b>	<b>100</b>	<b>67</b>	<b>100</b>
<b>p</b>	$\chi^2 = 0,217$		p = 0,897 (>0,05)	

Nhận xét:

92 bệnh nhân ung thư thể ống xâm lấn được đối chiếu giữa độ mô học và di căn xa, được xác định không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa.

### 3.2.5.6. Liên quan giữa giai đoạn ung thư và di căn xa

Bảng 3.32. Liên quan giữa giai đoạn ung thư và di căn xa

GDUT \ Di căn xa	Di căn xa		Không di căn	
	n	%	n	%
I	0	0,0	6	7,3
IIA	2	6,2	46	56,2
IIB	10	31,3	20	24,4
IIIA	9	28,1	7	8,5
IIIB	8	25,0	2	2,4
IIIC	3	9,4	1	1,2
<b>Tổng cộng</b>	<b>32</b>	<b>100</b>	<b>82</b>	<b>100</b>
	$\chi^2 = 44,04$		p = 0,000 (<0,001)	

Nhận xét:

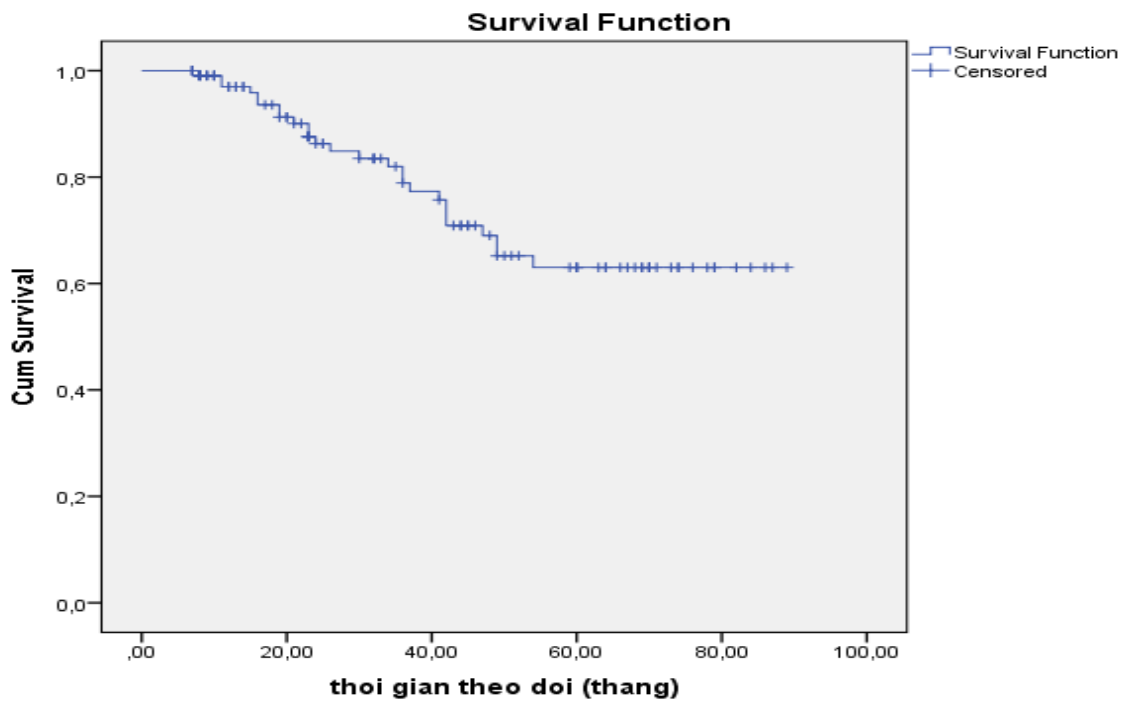
Giai đoạn ung thư có liên quan chặt chẽ với di căn xa, giai đoạn càng cao làm tăng tỷ lệ di căn xa, ung thư giai đoạn III có tần số di căn/ số BN rất cao.

### 3.2.6. Sống thêm sau điều trị

#### 3.2.6.1. Sống thêm toàn bộ

Bảng 3.33. Sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm, 5 năm

Sống thêm toàn bộ	Thời gian		
	3 năm	4 năm	5 năm
Tỷ lệ sống thêm tích lũy	91,3	87,6	82,0
Thời gian sống trung bình	68,1 tháng (SE= 3,35)		
Thời gian theo dõi trung bình	36,85 ± 2,28 tháng (7 - 89)		



Biểu đồ 3.1. Sống thêm toàn bộ

**\* Sống thêm theo nhóm tuổi**

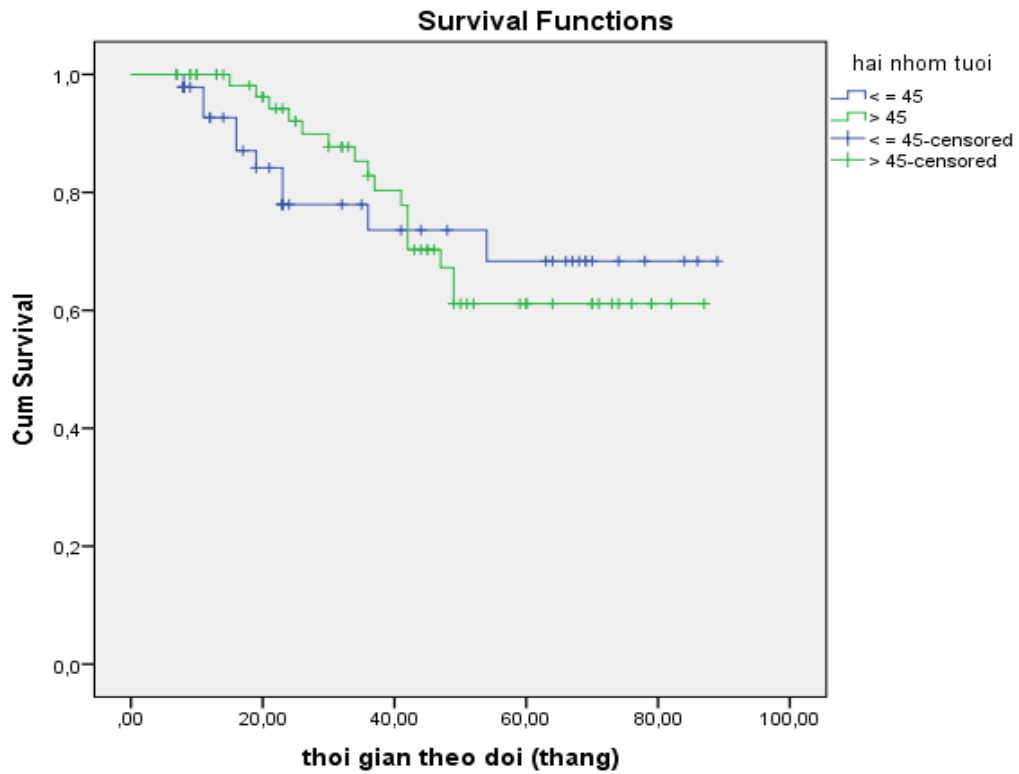
*Bảng 3.34. Sống thêm trung bình giữa hai nhóm tuổi*

Nhóm tuổi	TG sống thêm TB	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ sống thêm	
				Số BN	%
≤ 45	68,84 ± 5,43	49	10	39	79,6
> 45	67,23 ± 3,97	65	16	49	75,4

p= 0,865

*Nhận xét:*

Khác biệt sống thêm giữa hai nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê.



*Biểu đồ 3.2. Sống thêm theo nhóm tuổi*

**\* Sống thêm theo tình trạng mãn kinh**

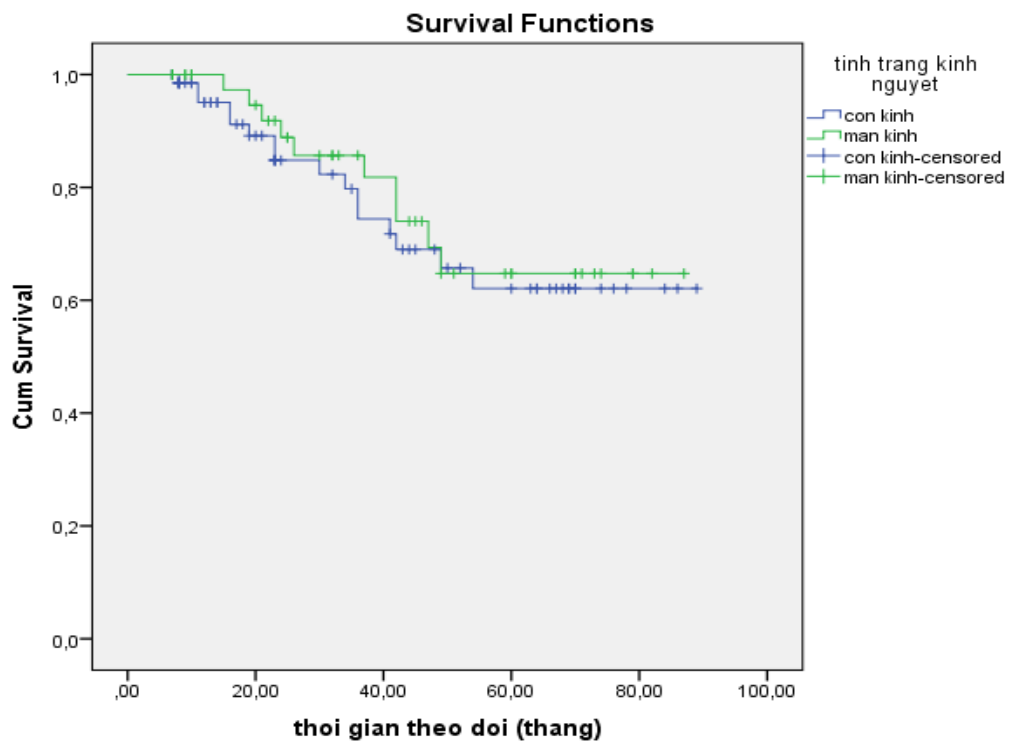
*Bảng 3.35. Sống thêm trung bình theo tình trạng mãn kinh*

Tình trạng mãn kinh	TG sống thêm TB	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ sống thêm	
				Số BN	%
Chưa mãn kinh	67,11 ± 4,46	70	16	54	77,1
Đã mãn kinh	68,52 ± 4,83	44	10	34	77,3

p = 0,640

*Nhận xét:*

- Không có sự khác biệt về sống thêm giữa hai nhóm
- Mặc dù sống thêm trung bình ở bệnh nhân đã mãn kinh cao hơn



*Biểu đồ 3.3. Sống thêm theo tình trạng mãn kinh*

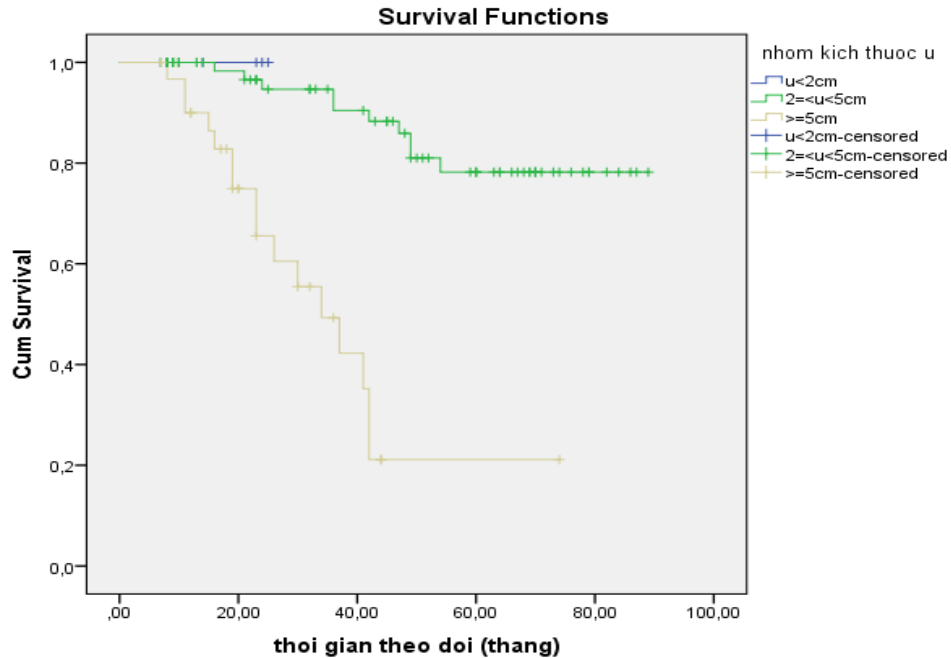
\* *Sống thêm theo kích thước u*Bảng 3.36. *Sống thêm theo kích thước u*

Kích thước u (cm)	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ sống thêm	
			Số BN	%
$u \leq 2$	5	0	5	100
$2 < u \leq 5$	77	10	67	87
$u > 5$	32	16	16	50

$p = 0,000$

*Nhận xét:*

- Có sự khác biệt về sống thêm giữa các nhóm
- Sống thêm cao hơn ở nhóm khối u kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 5 cm với khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,0001$ ).



Biểu đồ 3.4. *Sống thêm theo kích thước u*

**\* Sống thêm theo độ mô học**

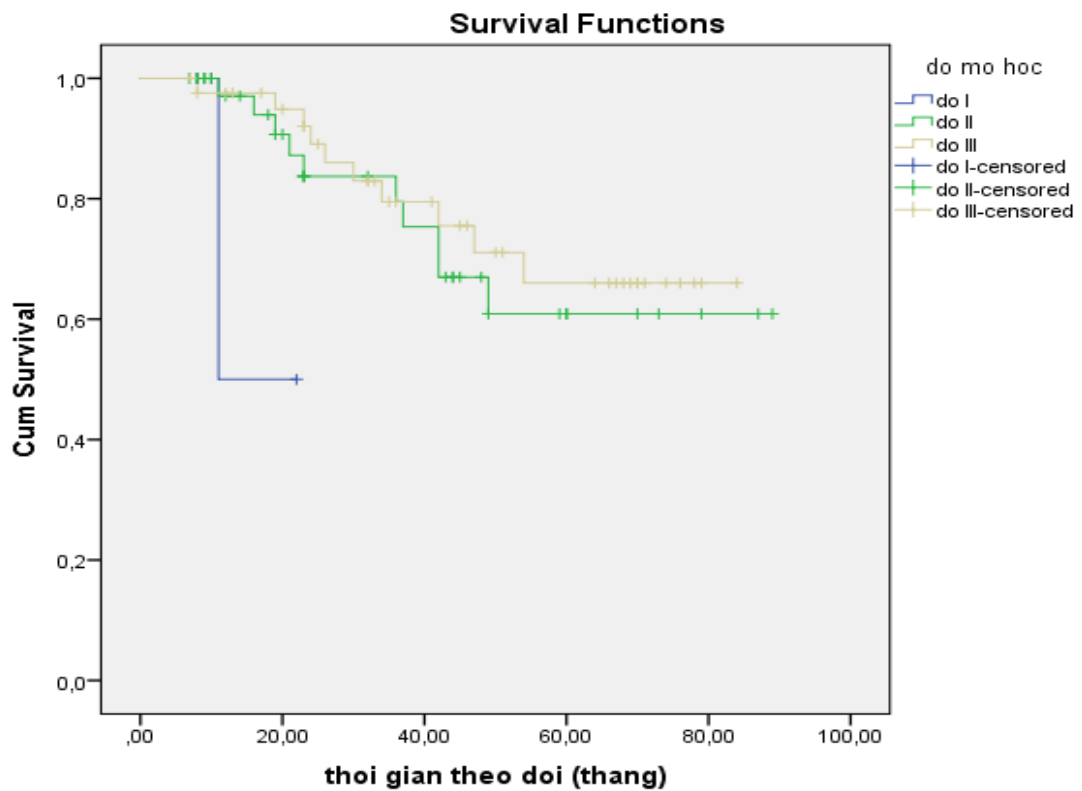
*Bảng 3.37. Sống thêm theo độ mô học*

Độ mô học	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ sống thêm	
			Số BN	%
I	5	1	4	80,0
II	45	10	35	77,8
III	42	10	32	76,2

p= 0,091

*Nhận xét:*

Không có sự khác biệt về sống thêm giữa các nhóm.



*Biểu đồ 3.5. Sống thêm theo độ mô học*

**\* Sống thêm theo tình trạng di căn hạch nách**

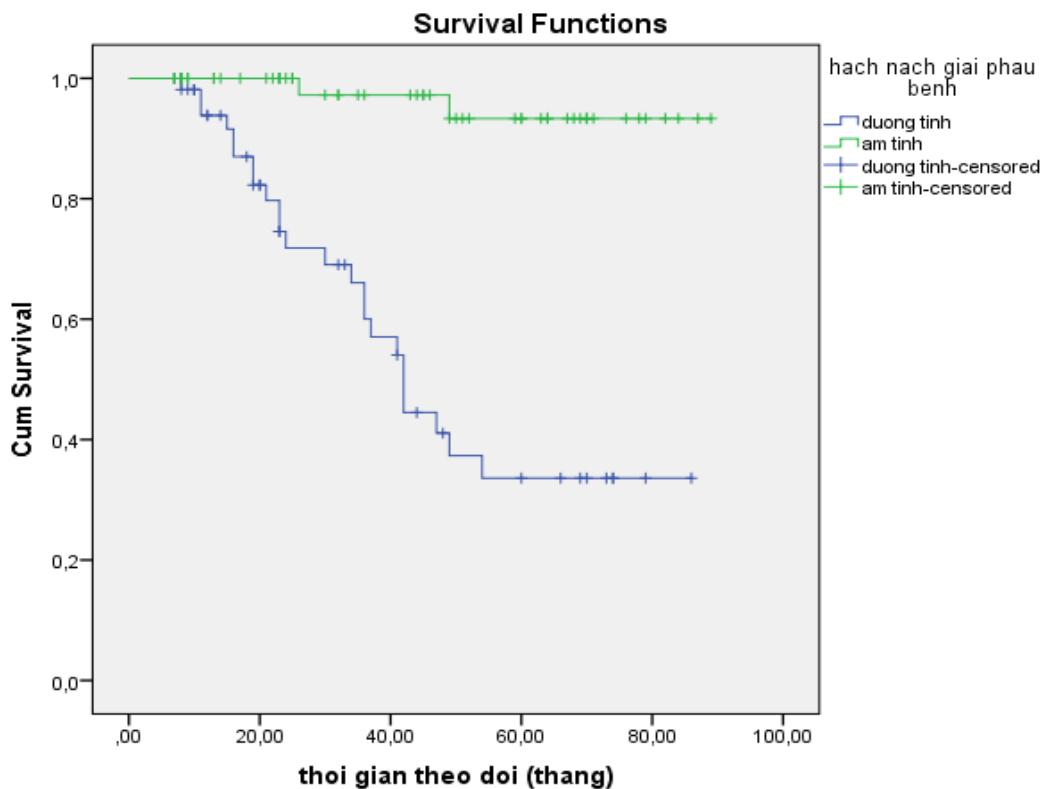
*Bảng 3.38. Sống thêm trung bình theo di căn hạch*

Di căn hạch	TG sống thêm TB	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ sống thêm	
				Số BN	%
Di căn hạch	49,69 ± 4,65	56	24	32	57,1
Không di căn hạch	85,69 ± 2,27	58	2	56	96,6

p= 0,000

*Nhận xét:*

- Sống thêm cao hơn ở các bệnh nhân chưa di căn hạch.
- Khác biệt về sống thêm giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê.



*Biểu đồ 3.6. Sống thêm theo di căn hạch*



**\* Sống thêm theo giai đoạn ung thư**

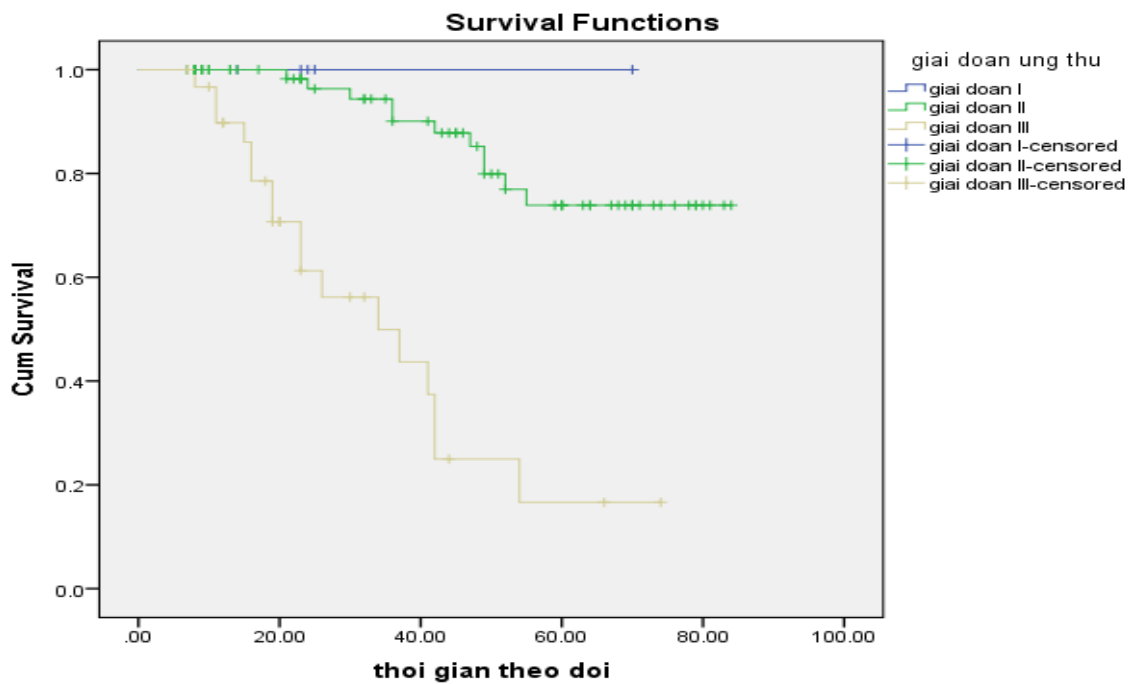
*Bảng 3.39. Tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn ung thư*

Giai đoạn ung thư	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ sống thêm	
			Số BN	%
I	6	0	6	100
II	77	10	67	87,0
III	31	16	15	48,4

p= 0,000

*Nhận xét:*

- Có sự khác biệt về sống thêm giữa các nhóm.
- Sống thêm giảm dần theo các giai đoạn tăng dần.



*Biểu đồ 3.7. Sống thêm theo giai đoạn ung thư*

**\* Sống thêm theo phác đồ hóa trị**

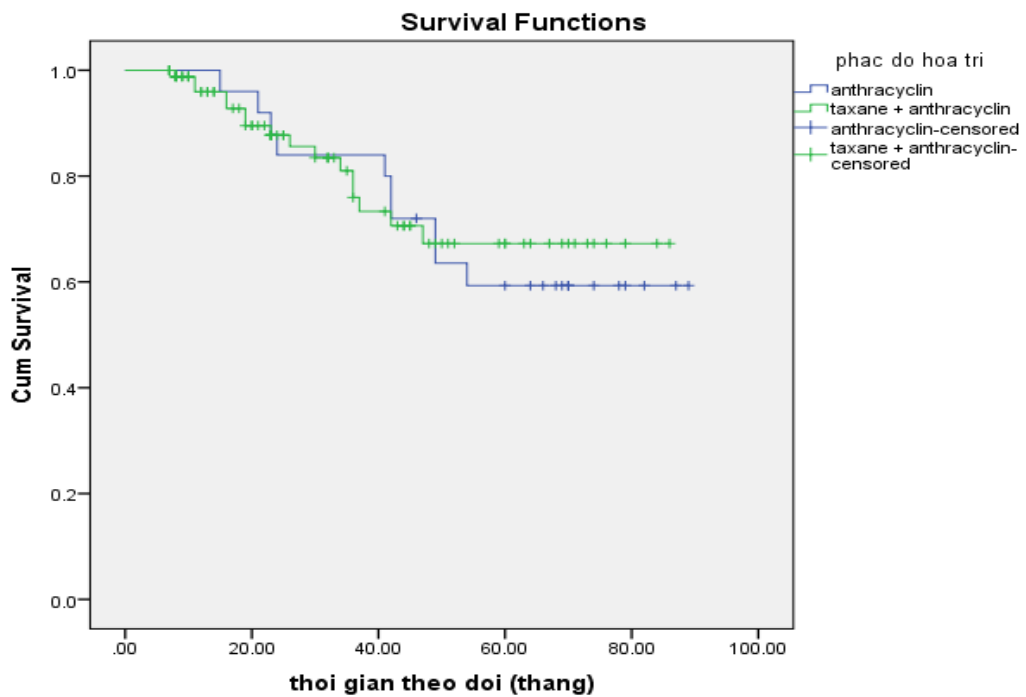
*Bảng 3.40. Sống thêm theo phác đồ hóa trị*

Phác đồ hóa trị	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ ST	
			Số BN	%
Anthracyclin	25	10	15	60,0
Taxane + anthracyclin	89	16	73	82,0

p= 0,792

*Nhận xét:*

- Không có sự khác biệt về sống thêm theo các phác đồ hóa trị.
- Tuy tỷ lệ thời gian sống thêm cao hơn trong nhóm hóa trị phác đồ taxane kết hợp anthracyclin



*Biểu đồ 3.8. Sống thêm theo phác đồ hóa trị*

**\* Sống thêm theo điều trị xạ bổ trợ**

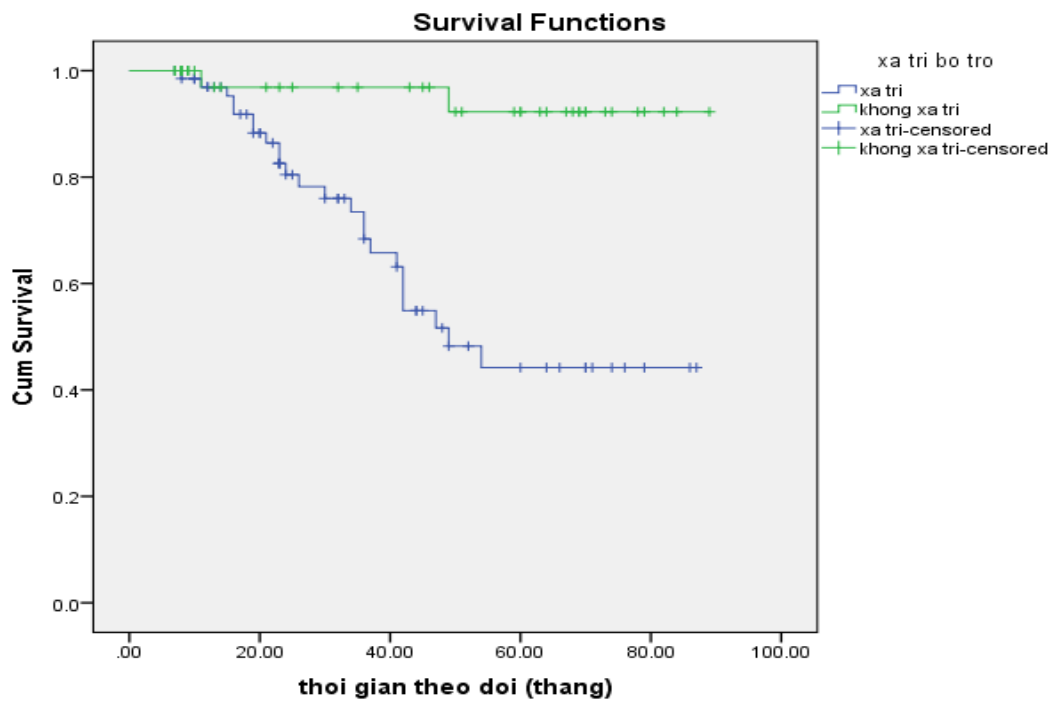
*Bảng 3.41. Sống thêm theo điều trị xạ bổ trợ*

Xạ trị bổ trợ	TG sống thêm TB	Số BN	Tử vong	Tỷ lệ ST	
				Số BN	%
Có xạ trị	56,82 ± 4,37	69	24	45	65,2
Không xạ trị	84,72 ± 2,95	45	2	43	95,6

$p < 0,001$

*Nhận xét:*

Bệnh nhân không xạ trị có thời gian sống thêm cao hơn bệnh nhân có xạ trị với khác biệt có ý nghĩa.



*Biểu đồ 3.9. Sống thêm theo điều trị xạ bổ trợ*

**\* Các yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ trong phân tích đa biến**

*Bảng 3.42. Các yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ*

Yếu tố	p	OR	KTC 95 %	
			Lower	Upper
Tuổi	0,678	0,724	0,158	3,314
TT mãn kinh	0,525	1,561	0,395	6,163
Hạch nách GPB	0,005	20,293	2,434	169,186
ĐMH	0,039	14,722	1,150	188,509
Giai đoạn UT	0,083	8,081	0,401	10,798
Phác đồ hóa trị	0,526	2,224	0,188	26,330
Kích thước u	0,003	15,178	2,525	91,226

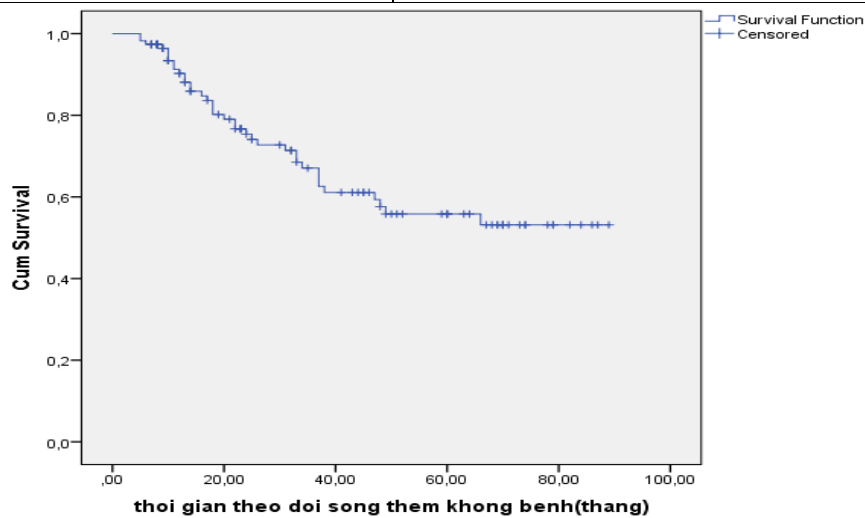
*Nhận xét:*

Xâm lấn hạch nách trên giải phẫu bệnh, độ mô học và kích thước u là các yếu tố tiên lượng độc lập.

**3.2.6.2. Sống thêm không bệnh**

*Bảng 3.43. Sống thêm không bệnh*

Sống thêm không bệnh	Thời gian		
	3 năm	4 năm	5 năm
Tỷ lệ sống thêm tích lũy	85,9	79,0	72,7
Thời gian sống trung bình	59,87 tháng (SE= 3,67)		



*Biểu đồ 3.10. Sống thêm không bệnh*

**\* Sống thêm không bệnh theo nhóm tuổi**

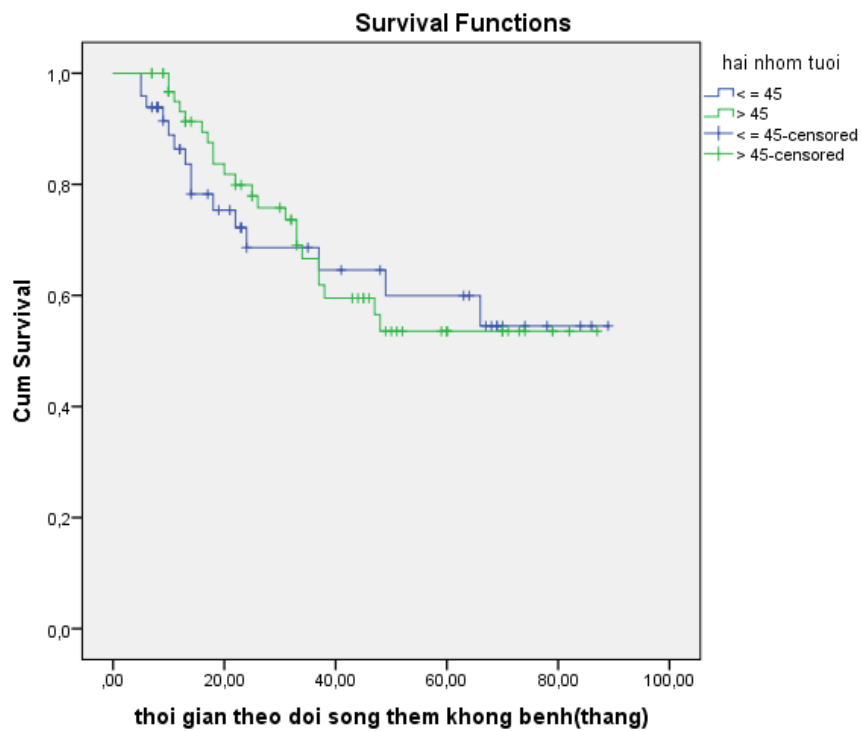
*Bảng 3.44. Sống thêm trung bình giữa hai nhóm tuổi*

Nhóm tuổi	TG sống thêm không bệnh TB	Số BN	Tái phát di căn	Tỷ lệ sống thêm	
				Số BN	%
≤ 45	60,12 ± 5,89	49	15	34	69,4
> 45	59,21 ± 4,49	65	22	43	66,2
Tổng	59,87 ± 3,66	114	37	77	67,5

p=0,782

*Nhận xét:*

Khác biệt sống thêm giữa hai nhóm tuổi không có ý nghĩa.



*Biểu đồ 3.11. Sống thêm theo nhóm tuổi*

**\* Sống thêm theo tình trạng mãn kinh**

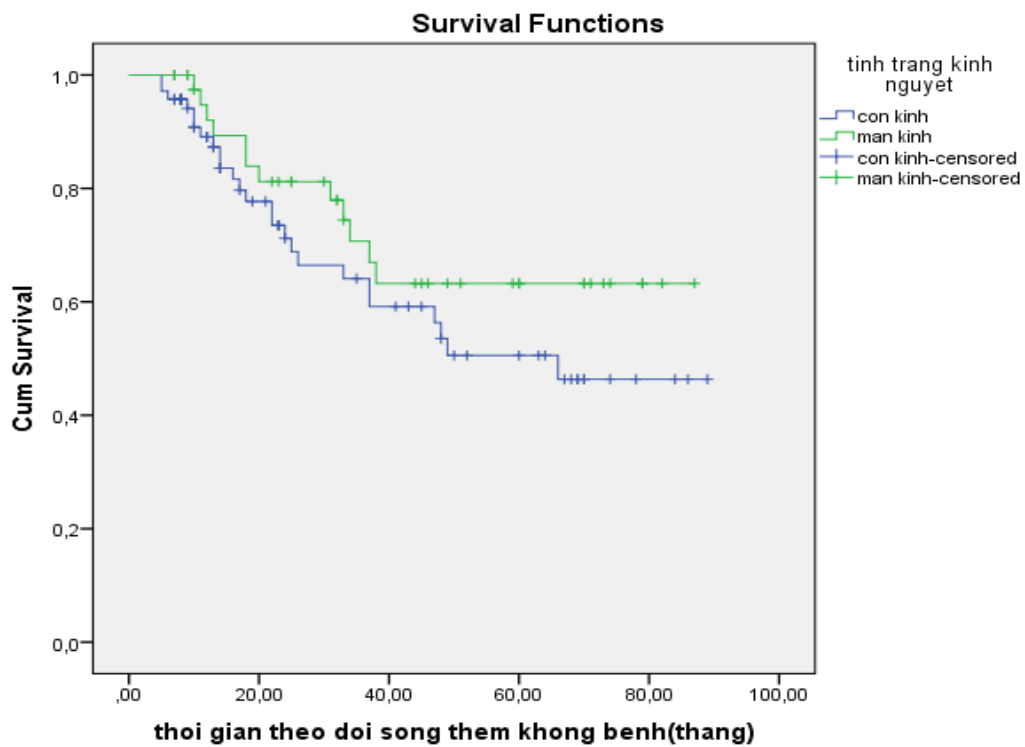
*Bảng 3.45. Sống thêm trung bình theo tình trạng mãn kinh*

Tình trạng mãn kinh	TG sống thêm không bệnh TB	Số BN	Tái phát di căn	Tỷ lệ sống thêm	
				Số BN	%
Chưa mãn kinh	56,09 ± 4,82	70	25	45	64,3
Đã mãn kinh	64,00 ± 5,39	44	12	32	72,7

$p = 0,205$

Nhận xét:

- Không có sự khác biệt về sống thêm giữa hai nhóm
- Mặc dù sống thêm trung bình ở bệnh nhân đã mãn kinh cao hơn



*Biểu đồ 3.12. Sống thêm theo tình trạng mãn kinh*

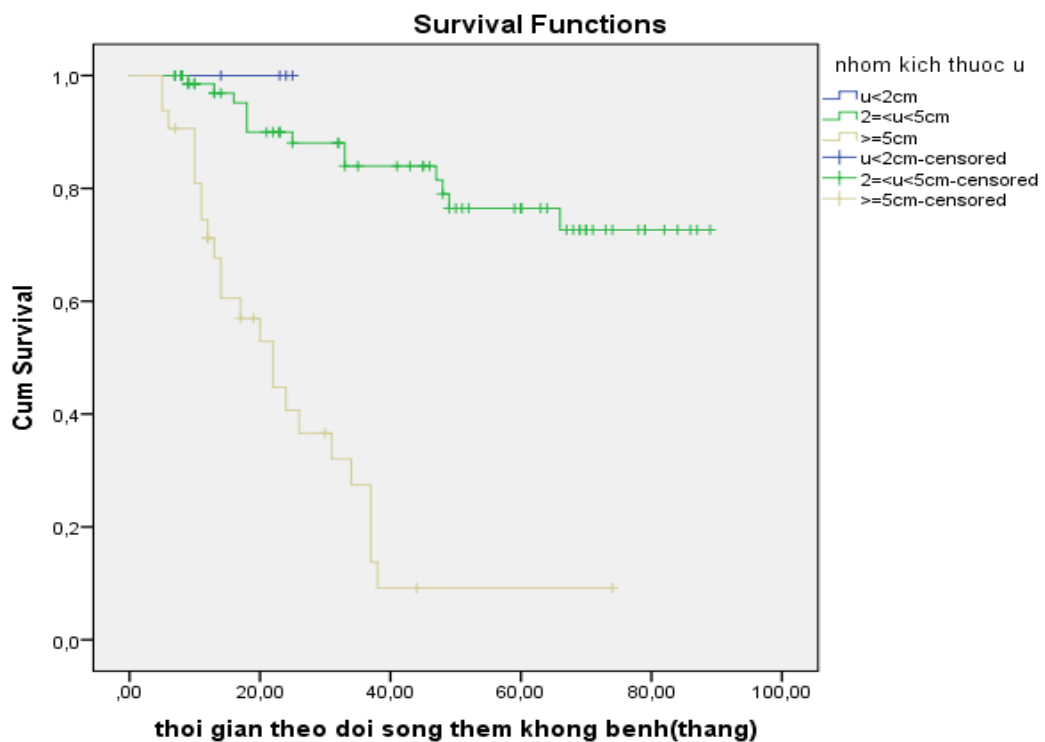
\* *Sống thêm theo kích thước u*Bảng 3.46. *Sống thêm theo kích thước u*

Kích thước u (cm)	Số BN	Tái phát di căn	Tỷ lệ sống thêm	
			Số BN	%
$u \leq 2$	5	0	5	100
$2 < u \leq 5$	77	13	64	83,1
$u > 5$	32	24	8	25,0

$p < 0,001$

*Nhận xét:*

Sống thêm cao hơn ở nhóm khối u kích thước nhỏ hơn 5 cm với khác biệt có ý nghĩa ( $p < 0,0001$ )



*Biểu đồ 3.13. Sống thêm theo kích thước u*

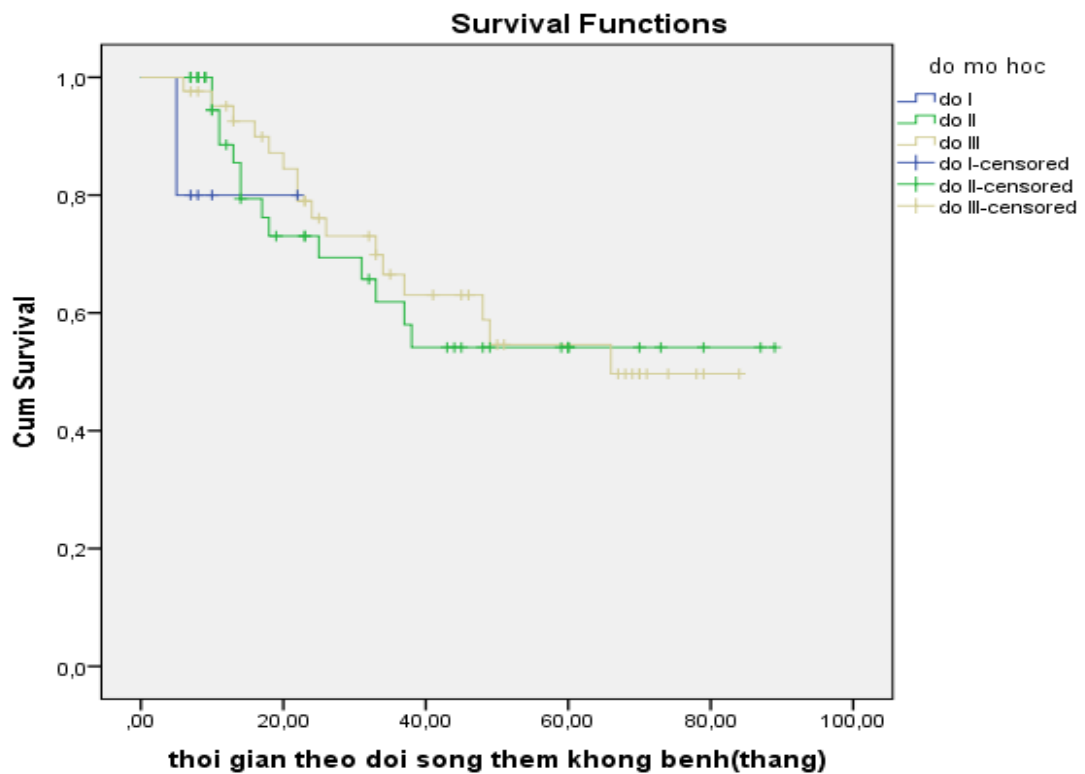
\* *Sống thêm theo độ mô học*Bảng 3.47. *Sống thêm theo độ mô học*

Độ mô học	Số BN	Tái phát di căn	Tỷ lệ sống thêm	
			Số BN	%
I	5	1	4	80,0
II	45	14	31	68,9
III	42	16	26	61,9

p= 0,577

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về sống thêm giữa các nhóm

Biểu đồ 3.14. *Sống thêm theo độ mô học*



**\* Sống thêm theo tình trạng di căn hạch nách**

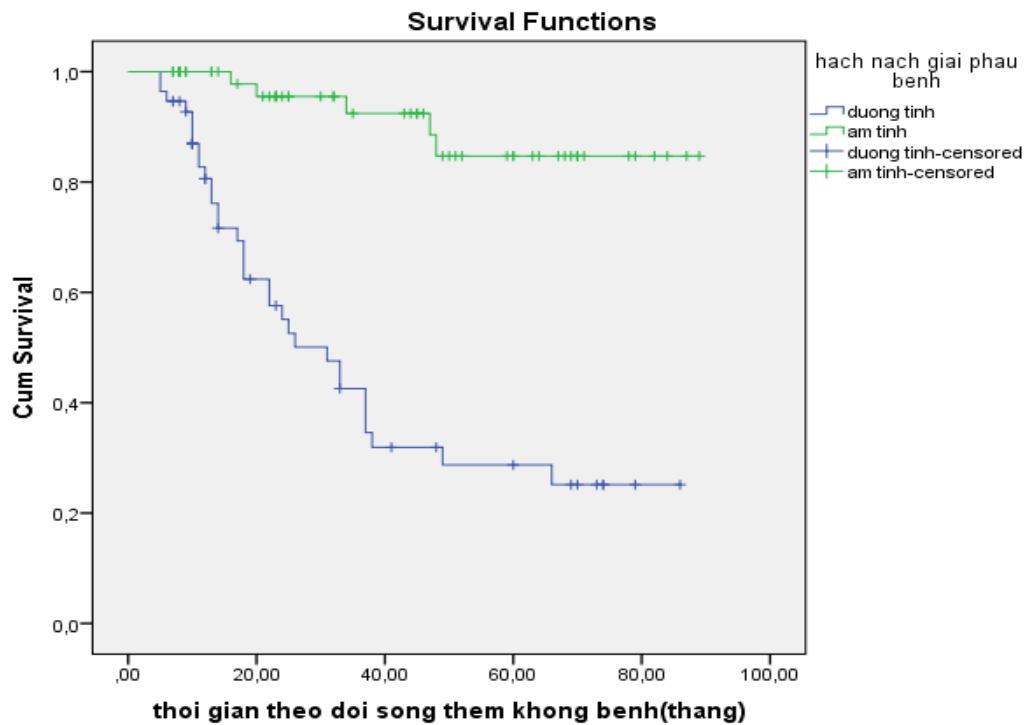
*Bảng 3.48. Sống thêm theo di căn hạch*

Di căn hạch	TG sống thêm TB	Số BN	Tái phát di căn	Tỷ lệ sống thêm	
				Số BN	%
Di căn hạch	39,49 ± 4,59	56	32	24	42,9
Không di căn hạch	80,92 ± 3,36	58	5	53	91,4

$p < 0,001$

*Nhận xét:*

- Sống thêm cao hơn ở các bệnh nhân chưa di căn hạch
- Khác biệt về sống thêm giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê



*Biểu đồ 3.15. Sống thêm theo di căn hạch*

**\* Sống thêm theo giai đoạn ung thư**

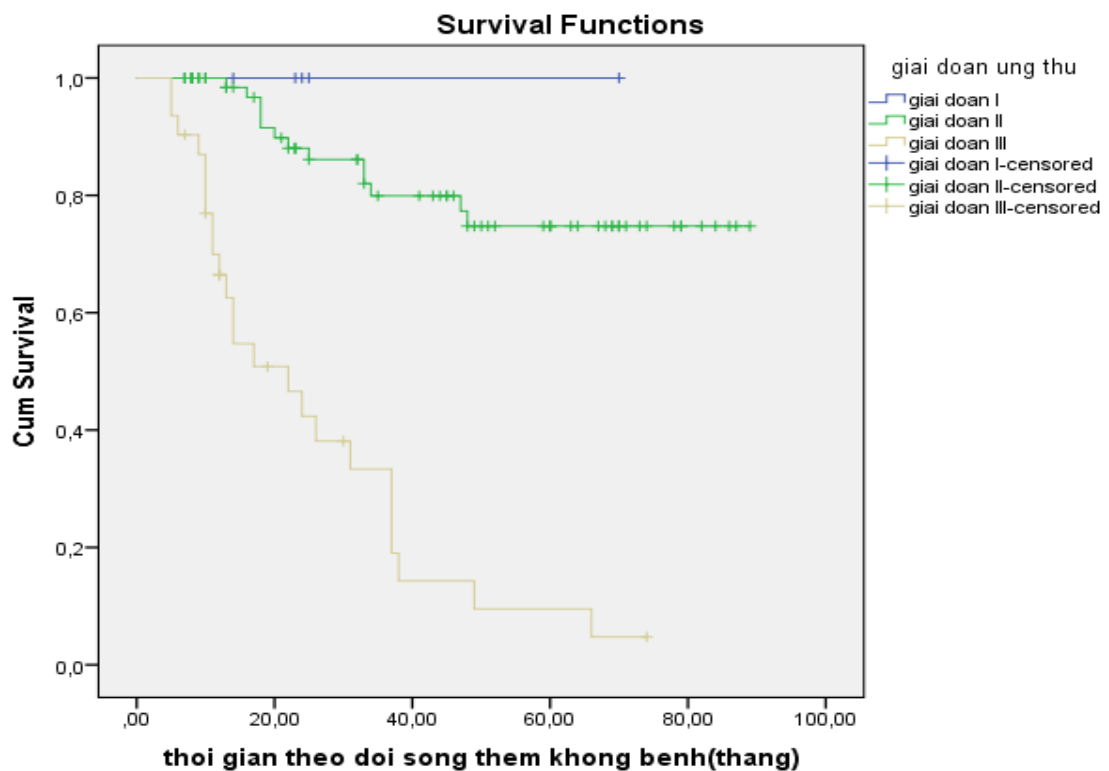
*Bảng 3.49. Tỷ lệ sống thêm theo giai đoạn ung thư*

Giai đoạn ung thư	Số BN	Tái phát di căn	Tỷ lệ sống thêm	
			Số BN	%
I	6	0	6	100
II	77	13	64	83,1
III	31	24	7	22,6

$p < 0,001$

*Nhận xét:*

- Có sự khác biệt về sống thêm giữa các nhóm
- Sống thêm giảm dần theo các giai đoạn tăng dần



*Biểu đồ 3.16. Sống thêm theo giai đoạn ung thư*

**\* Sống thêm theo phác đồ hóa trị**

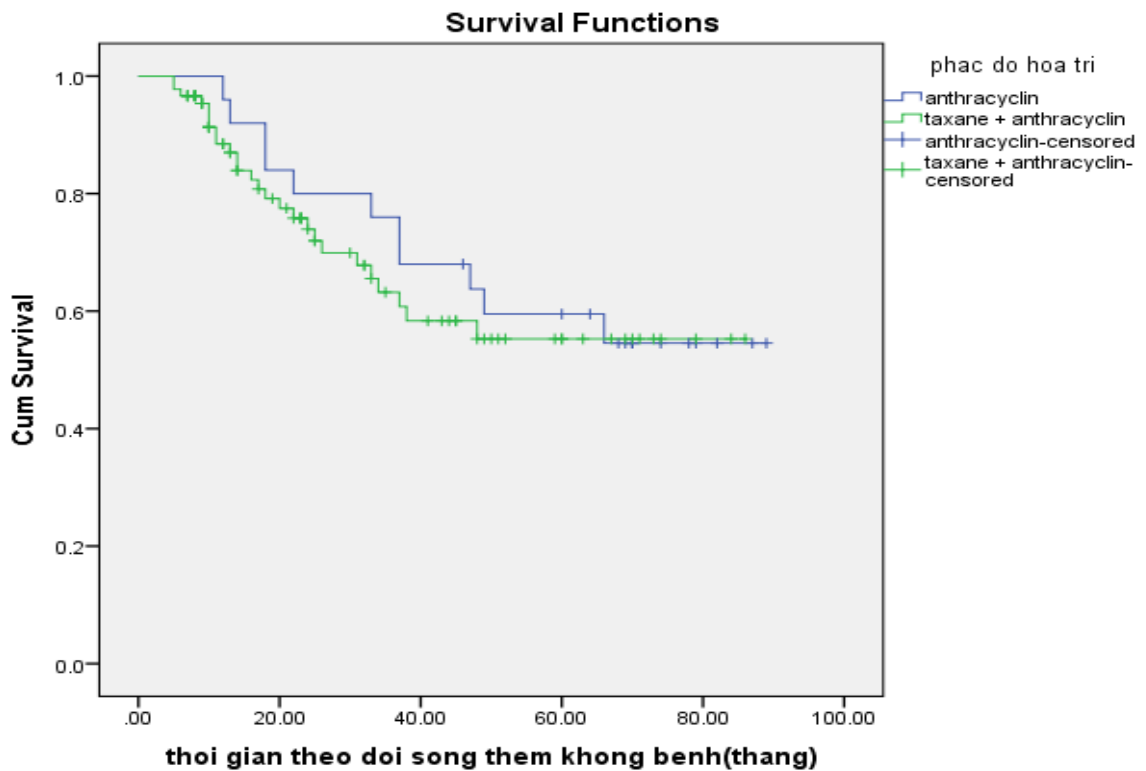
*Bảng 3.50. Sống thêm theo phác đồ hóa trị*

Phác đồ hóa trị	TG sống thêm TB	Số BN	Tái phát di căn	Tỷ lệ ST	
				Số BN	%
Anthracyclin	63,49 ± 6,08	25	11	14	56,0
Taxane + anthracyclin	57,65 ± 4,33	89	26	63	70,8

$p = 0,617$

*Nhận xét:*

Không có sự khác biệt về sống thêm theo các phác đồ hóa trị



*Biểu đồ 3.17. Sống thêm theo phác đồ hóa trị*

**\* Các yếu tố tiên lượng sống thêm không bệnh trong phân tích đa biến**

*Bảng 3.51. Các yếu tố tiên lượng sống thêm không bệnh*

<b>Yếu tố</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>KTC 95 %</b>	
Tuổi	0,167	0,482	0,171	1,356
TT mãn kinh	0,063	2,639	0,948	7,348
Hạch nách GPB	0,009	5,420	1,538	19,093
Độ mô học	0,028	16,169	1,349	193,865
Giai đoạn ung thư	0,886	0,910	0,252	3,291
Phác đồ hóa trị	0,594	0,698	0,186	2,614
Kích thước u	0,002	0,125	0,033	0,479

*Nhận xét:*

- Xâm lấn hạch nách trên giải phẫu bệnh, độ mô học và kích thước u là các yếu tố tiên lượng độc lập.

## **Chương 4**

### **BÀN LUẬN**

#### **4.1. ĐẶC ĐIỂM BỆNH NHÂN**

##### **4.1.1. Các đặc điểm chung**

Trong thời gian tiếp nhận điều trị ung thư vú từ 03/2009 đến hết tháng 03/2016, chúng tôi ghi nhận có 156 trường hợp ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính trên tổng số 1918 trường hợp ung thư vú chung. Trong số 156 trường hợp ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, chỉ có 114 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn nghiên cứu, số còn lại thường rơi vào các trường hợp ung thư di căn hoặc từ chối điều trị hóa chất. Như vậy, tỷ lệ chung của ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính tại Bệnh viện của chúng tôi có khoảng 12%, tỷ lệ này dao động qua các năm từ 10 – 14%. Tỷ lệ thấp hơn so với nhiều nghiên cứu trên thế giới.

Ung thư vú là ung thư có thể gặp ở các lứa tuổi khác nhau ở phụ nữ, chúng tôi đã từng điều trị cho các bệnh nhân ung thư có tuổi đời còn rất trẻ, dưới 20. Theo các nghiên cứu trên thế giới, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính thường gặp ở bệnh nhân trẻ tuổi, thời kỳ tiền mãn kinh [1],[13].

Theo một phân tích của Dent và cộng sự (2007), tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 53, thấp hơn có ý nghĩa so với các loại ung thư vú không phải bộ ba âm tính (các loại ung thư vú này có tuổi trung bình là 57,7, với  $p < 0,0001$ ) [84].

Nghiên cứu của Liedkle và cộng sự (2008) cho thấy tuổi mắc trung bình của ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính là 48, trẻ hơn so với tuổi mắc trung bình của ung thư vú ngoài bộ ba âm tính (50, với  $p = 0,002$ ), ung thư vú có bộ ba âm tính chủ yếu xảy ra trong độ tuổi từ 40 đến 60 tuổi, có tỷ lệ 60,4%, và lứa tuổi từ 40 đến 49 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 34,1% [59].

Nghiên cứu của tôi cũng có tuổi mắc trung bình là 48 tuổi, và lứa tuổi từ 40 đến 60 chiếm chủ yếu (64,9%), đỉnh cao là 41 đến 50 tuổi (42,1%). Tuổi dưới 50 có tỷ lệ 64,1% trong nghiên cứu.

Các nghiên cứu về ung thư vú có bộ ba âm tính trên thế giới bắt đầu được tiến hành bằng việc phân tích các nhóm ung thư vú, các tác giả đã nhận thấy một sự khác biệt về tuổi khá lớn khi so sánh tuổi mắc trong nhóm ung thư vú này với các nhóm ung thư vú còn lại, nhất là khi so sánh với các nhóm ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, đặc biệt là các nhóm ung thư dạng lòng ống (luminal), vậy phải chăng lứa tuổi trẻ là lứa tuổi khá đặc hiệu trong ung thư vú có bộ ba âm tính? Trong thực tế điều trị, với quan sát thông thường, chúng tôi có thể nhận thấy rõ điều này khi tiếp nhận một bệnh nhân trẻ tuổi vào điều trị.

Phần lớn các nghiên cứu cũng xác nhận điều này, trong nghiên cứu của Cai (2009), tuổi mắc trung bình của UTVBBAT là 50 tuổi, thấp hơn so với tuổi mắc trung bình của ung thư vú ngoài bộ ba âm tính, ở các nhóm ung thư vú này, tuổi mắc bệnh trung bình là 57,5 tuổi [138]. Nghiên cứu của Yuan và cs.(2008), cho thấy rằng 57,8% số bệnh nhân UTVBBAT là phụ nữ tiền mãn kinh với tuổi mắc trung bình là 49,8 tuổi [139]. Còn Yang (2008) cũng xác định rằng, so với các bệnh nhân thuộc nhóm ung thư vú khác, các bệnh nhân UTVBBAT thường có tuổi mắc dưới 35 tuổi nhiều hơn [140].

Mới đây, trong một nghiên cứu của Jingdan và cs (2016), tuổi khởi bệnh trung bình của bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính là 50,4 tuổi, thấp hơn so với những bệnh nhân ung thư vú không phải bộ ba âm tính, tuổi dưới 35 cho tỷ lệ cao hơn ở nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính, kết quả tương đồng với báo cáo của Yang [141].

Trong nhiều nghiên cứu, tình trạng mãn kinh cũng là một yếu tố đánh giá tiên lượng của ung thư vú nói chung và ung thư vú có bộ ba âm tính nói riêng, bởi lẽ sự khác biệt về mặt sinh học của hai nhóm bệnh nhân còn kinh và mãn kinh có ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị và tiên lượng. Carey và cs. (2006), đã phát hiện ra có một tỷ lệ cao bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể

âm tính trên đối tượng bệnh nhân người Mỹ gốc Phi ở thời kỳ tiền mãn kinh và có đến 39% bệnh nhân ung thư vú người Mỹ gốc Phi này là ung thư vú có bộ ba âm tính, tỷ lệ này ở phụ nữ da trắng chỉ 16% [13].

Tình trạng mãn kinh cũng là một yếu tố được xét đến trong nghiên cứu của chúng tôi, phụ nữ ung thư vú có bộ ba âm tính giai đoạn còn hành kinh chiếm đến 61,4%, con số này cao hơn nghiên cứu của Yuan và cs.(2008) [139]. Trong nhiều nghiên cứu ung thư vú, khi so sánh với loại ung thư vú khác, có thể thấy bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính ở giai đoạn tiền mãn kinh với số bệnh nhân lớn hơn các nhóm ung thư vú khác.

Các yếu tố nguy cơ thông thường của ung thư vú như tình trạng kinh nguyệt, tình trạng hôn nhân và sinh sản cũng được khảo sát trong nghiên cứu; chúng tôi cũng gặp một tỷ lệ bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này.

Theo Anders và cs.(2009), ung thư vú có bộ ba thụ thể nội tiết có một số đặc điểm trái ngược với ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính (các thể luminal) như nguy cơ tăng lên theo số lần sinh nở và tuổi mang thai lần đầu tiên càng trẻ, tuổi hành kinh càng muộn cũng làm giảm nguy cơ ung thư vú này. Một số yếu tố khác làm giảm nguy cơ của ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính (thể dạng đáy) như kéo dài thời gian cho con bú mẹ, tăng số lần nuôi con bằng sữa mẹ. Tình trạng béo phì đặc biệt là béo bụng ở hai nhóm tuổi tiền mãn kinh và hậu mãn kinh cũng làm tăng nguy cơ mắc bệnh, có mối liên quan chặt chẽ giữa chỉ số BMI và nguy cơ ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính [1].

Một tỷ lệ nhỏ ung thư gia đình trong nghiên cứu của tôi (7,9%) cũng gợi ý đến bản chất phân tử; theo các nghiên cứu, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính có liên quan đến một tỷ lệ đột biến gen BRCA1.

Một số báo cáo cho rằng UTVBBAT có tỷ lệ ung thư vú gia đình cao hơn so với ung thư vú ngoài bộ ba âm tính [139],[140]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ những người có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư vú trong nhóm

UTVBBAT cao hơn có ý nghĩa so với nhóm K-UTVBBAT. Kết quả cho thấy rằng UTVBBAT có xu hướng thừa kế từ gia đình.

Ung thư vú có bộ ba âm tính có liên quan chặt chẽ với các trường hợp ung thư vú có đột biến gen BRCA1. Ở Trung Quốc, một nước Châu Á lân cận, tỷ lệ đột biến BRCA1 gia đình là 8%, và người có đột biến gen BRCA1 có nhiều khả năng bị ung thư vú hơn với nguy cơ là 60% - 80%; những người bị ung thư vú do đột biến gen BRCA1 chủ yếu rơi vào nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính [143]. Cleator (2007) cho thấy khoảng 75% ung thư vú có bộ ba âm tính có liên quan với gen BRCA1; ngược lại, khoảng 80 - 90% ung thư vú có liên quan gen BRCA1 là ung thư vú có bộ ba âm tính [144]. Ung thư vú có đột biến gen BRCA1 cho thấy một tiên lượng xấu [145],[146].

Về lý do nhập viện, bệnh nhân đến khám sau khi phát hiện được khối u vú, các bệnh nhân khác được siêu âm phát hiện u khi có nghi ngờ về khối u vú trước đó. Phần lớn các bệnh nhân đến bệnh viện trước 6 tháng, đặc biệt là trước 3 tháng, đây là một sự khác biệt qua thời gian khi ngày càng có nhiều bệnh nhân được nâng cao các kiến thức về bệnh ung thư vú. Tuy nhiên, nếu xét đến mức độ tiến triển của khối u, thì đây cũng là một bằng chứng cho thấy khối u thường có tiến triển nhanh; qua khai thác bệnh sử, có thể nhận thấy bệnh nhân phát hiện khối u và chỉ thật sự cảm thấy lo lắng khi nhận ra khối u vú tăng kích thước nhanh. Mặc dù bệnh nhân đến viện với thời gian không quá muộn, nhưng phần lớn các khối u phát hiện được trên lâm sàng chủ yếu ở giai đoạn u T2 hoặc T3; nói một cách khác, chúng tôi tiếp nhận bệnh nhân với thời gian từ khi phát hiện cho đến khi nhập viện với thời gian không quá dài, nhưng cũng không làm tăng lên tỷ lệ ung thư vú ở giai đoạn sớm.

Theo các nghiên cứu, ung thư vú có bộ ba âm tính thường xuất hiện ở lứa tuổi trẻ hơn, và ở lứa tuổi này, ý thức khám bệnh định kỳ cũng khá cao. Thông qua thăm khám định kỳ, phần lớn được phát hiện qua chương trình tầm



soát ung thư vú có tổ chức trên các đối tượng có nguy cơ và do đó hầu hết các bệnh nhân khi phát hiện ban đầu với khối u được sờ thấy trên lâm sàng. Trong số những phụ nữ trải qua sàng lọc ung thư vú thường xuyên, ung thư vú có bộ ba âm tính thường xuất hiện trong khoảng thời gian theo dõi trung gian giữa hai lần thăm khám (giữa hai lần chụp nhũ ảnh) có thể cho thấy phần nào đặc tính tiến triển nhanh của bệnh trên lâm sàng.

#### **4.1.2. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu, vị trí u thường gặp là 1/4 trên ngoài (44,7%), đây là vị trí mà tổ chức tuyến vú đạt độ dày và thể tích cao nhất; cũng như ung thư vú nói chung, về vị trí u, ung thư vú có bộ ba âm tính cũng có kết quả tương đồng. Nghiên cứu của Nguyễn Đình Tùng (2004), cũng cho thấy 1/4 trên ngoài là vị trí thường gặp (41,7%). Có khác biệt về các vị trí 1/4 khác; nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ khối u ở vị trí 1/4 dưới ngoài và vị trí trung tâm cũng khá cao, các vị trí khác như 1/4 trên trong và 1/4 dưới trong ít gặp hơn so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Tùng [147].

Vị trí u cũng là một yếu tố tiên lượng quan trọng, có liên quan đến di căn hạch, vị trí 1/4 trên ngoài cho di căn hạch nách nhanh hơn nhưng ngược lại, vị trí u 1/4 trên trong cho nguy cơ di căn hạch vú trong, chuỗi hạch rất khó kiểm soát trong điều trị và có tiên lượng xấu. Các vị trí khối u ở 1/2 trong có xu hướng xâm lấn thành ngực nhanh hơn gây bất lợi trong điều trị triệt căn.

Tính chất khối u được phát hiện trong nghiên cứu cũng không có khác biệt cơ bản so với khối u ác tính vú nói chung, phần lớn là các khối u đơn độc (94,7%), cứng giới hạn rõ (57%); không phát hiện khối u dạng nang; ở giai đoạn triển triển khi u lớn, có thể thấy khối u xâm nhiễm vào mô vú xung quanh, cứng và bờ không đều (43%), một số trường hợp có thể gặp nhiều khối (5,3%). Ở giai đoạn muộn, khối u xâm lấn da cho hình ảnh co kéo da, sần da

cam hoặc loét da vú, trong nghiên cứu chúng tôi gặp 11 trường hợp khối u có đặc điểm này, hạch nách lâm sàng sờ thấy trong 48,2% trường hợp, phần lớn các hạch khi sờ thấy đều có tính chất nghi ngờ ung thư xâm lấn, tất cả các trường hợp này đều được xét nghiệm tế bào tại hạch. 4 trường hợp muộn hơn được phát hiện hạch thượng đòn trước điều trị. Tất cả 4 trường hợp này được sinh thiết u chẩn đoán mô học và hóa mô miễn dịch có kết quả ung thư vú bộ ba âm tính và được điều trị hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật sau đó được phẫu thuật cắt vú triệt để và xạ trị.

Bên cạnh khám lâm sàng, việc chẩn đoán trước mổ bằng chọc hút tế bào kim nhỏ, chụp nhũ ảnh (mammography), siêu âm cũng được chúng tôi thực hiện tốt và đây được xem như là các tiêu chuẩn bắt buộc nhằm nâng cao kết quả chẩn đoán chính xác trước điều trị. Trong nghiên cứu, xét nghiệm tế bào học phát hiện được 85,1% dương tính, tất cả các trường hợp này đều có kết quả mô bệnh học khẳng định. Các trường hợp âm tính và nghi ngờ được sinh thiết lõi hoặc sinh thiết mở để xác chẩn. Việc thực hiện nhũ ảnh trong nghiên cứu của chúng tôi không được thực hiện cho tất cả các bệnh nhân bởi lẽ có các thời gian máy ngưng hoạt động do sửa chữa hoặc do bảo trì máy; trên nhũ ảnh, các tổn thương đặc hiệu để chẩn đoán ung thư vú như tình trạng vi vôi hóa tập trung, tổn thương hình sao hoặc co cụm gập gãy; không tìm thấy hình ảnh điển hình trong 49,4% các trường hợp, chúng tôi xếp loại các tổn thương theo BIRAD và chỉ các trường hợp BIRAD 5 mới được xem là tổn thương ác tính, tỷ lệ này trong nghiên cứu là 50,6%. Một số các tổn thương được xem là có nguy cơ ác tính cao cũng được xếp vào nhóm tổn thương không đặc hiệu, các trường hợp này cũng được chúng tôi sinh thiết u trước phẫu thuật triệt căn. Theo các nghiên cứu, có thể thấy được lý do của nó. Ung thư vú có bộ ba âm tính có các đặc điểm khác biệt trên nhũ ảnh so với các trường hợp ung thư vú có HER2 dương tính và ER dương tính. Mặc dù có

kích thước u lớn khi chẩn đoán so với các phân nhóm ung thư vú khác, nhưng có đến 18% các ung thư bộ ba âm tính không bộc lộ rõ khi chụp nhũ ảnh ban đầu. Trên phim nhũ ảnh, ung thư vú có bộ ba âm tính là một khối với bờ rõ trong 20-24% trường hợp, không gặp tổn thương vi vôi hóa trong 49% đến gần 100% các trường hợp (thay đổi trong các nghiên cứu) và thiếu các đặc tính nghi ngờ điển hình của bệnh ung thư vú như hình dạng bờ không đều của khối và tổn thương vi vôi hóa tập trung trong khối [92], [93],[94],[95].

Tỷ lệ hạch nách dương tính trên giải phẫu bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 49,1%, đây là một con số khá khiêm tốn nếu so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu 180 trường hợp ung thư vú có bộ ba âm tính, Dent và cs., đã xác định tỷ lệ di căn hạch cao 54,4% so với 45,6% ở nhóm ung thư không phải bộ ba âm tính ( $p=0,02$ ) [84]. Jingdan và cs.(2016), cũng cho thấy một tỷ lệ di căn hạch cao trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính 64,6% so với 48,1% trong ung thư vú không bộ ba âm tính với khác biệt có ý nghĩa [141].

Cũng trong nghiên cứu của Dent và cs.(2007), kích thước u trung bình ở nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính là 3 cm, cao hơn so với các nhóm ngoài bộ ba âm tính (2,1 cm, với  $p < 0,001$ ) [84]; trong nghiên cứu của tôi, kích thước u trung bình là 3,8 cm trên giải phẫu bệnh, đối chiếu kích thước u trên lâm sàng và trên giải phẫu bệnh không có sự khác biệt. Sau mỗi trường hợp phẫu thuật, kích thước u được chúng tôi đánh giá trong mổ và sau mổ một cách chính xác sau khi phẫu tích u và hạch ra khỏi tổ chức tuyến vú và nách rồi gửi bệnh phẩm về Khoa Giải phẫu bệnh.

Về thể mô bệnh học, chúng tôi có kết quả tương đồng với các nghiên cứu. Thể mô học chiếm đại đa số là loại ung thư thể ống xâm nhập, có tỷ lệ 82,5%; ung thư thể tiểu thùy xâm nhập có tỷ lệ thấp 5,3%; ngoài ra, chỉ có một số ít các thể mô bệnh học khác. Trên giải phẫu bệnh, theo các nghiên

cứu, phần lớn các khối u trong ung thư vú bộ ba âm tính là một ổ, mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô ống xâm lấn (chiếm khoảng 90%) với phần mô bệnh học còn lại như ung thư thể tủy, thể bài tiết, apocrine/ histiocytoid, ung thư dạng tuyến nang, ung thư thể dị sản (metaplastic breast carcinoma-MBC), ung thư thể thùy xâm lấn và các ung thư biểu mô phát sinh từ các trường hợp tăng sản tuyến thể ống nhỏ (microglandular adenosis) [85].

Một số trong số này, như loại tuyến nang và ung thư biểu mô chế tiết, có liên quan với bệnh cảnh lâm sàng thâm lạng và tiên lượng tốt hơn ngay cả khi không hóa trị [86]. Ngay cả ung thư tủy cổ điển, với đặc tính rất tăng sinh và biệt hóa kém, rất nhạy cảm với xạ trị và có kết quả tốt như đã thấy trong một nghiên cứu của Fourquet và cs. (1987), cho tỷ lệ sống thêm không tái phát, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ 6 năm là 86, 83, và 83%, tương ứng với lần lượt các thể mô học trên [87]. Trong một nghiên cứu khác bao gồm 71 bệnh nhân ung thư thể tủy, sống thêm không di căn xa 10 năm là 81,4% với hóa trị liệu chỉ được chỉ định cho 11 bệnh nhân [148]. Các ung thư biểu mô dạng dị sản độ mô học cao metaplastic có thể đề kháng với điều trị gây độc tế bào toàn thân và có liên quan với tiên lượng xấu, trong loại mô học thấp của ung thư biểu mô dạng dị sản có thể có tiên lượng tốt hơn (ví dụ như ung thư biểu mô dạng xơ sợi: fibromatosis-like carcinoma) [149].

Tổng hợp các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của các nghiên cứu ở các vùng khác nhau trên thế giới được mô tả trong bảng 4.1 dưới đây, có thể thấy tỷ lệ ung thư gia đình cao trong nghiên cứu của Li Zang (2012) [150]. Nghiên cứu của Liedkle (2008) và Dent (2007) cho tỷ lệ mô học độ III cao so với các nghiên cứu khác. Tỷ lệ di căn hạch nách khá tương đồng giữa các nghiên cứu, tỷ lệ trội hơn gặp trong nghiên cứu của Jingdan Qiu (2016). Mô bệnh học thể ống chiếm ưu thế trong phần lớn các nghiên cứu; tỷ lệ mô học thể ống cao trong nghiên cứu của Liedkle (2008).

Bảng 4.1. Đặc điểm bệnh học qua các nghiên cứu

Đặc điểm	Dent & cs (2007), n=180 [84]	Liedkle & Cs (2008), n=255 [59]	Li Zhang & Cs (2012), n=356 [150]	Jingdan Qiu & Cs (2016), n=322 [141]	NC này, n=114
Tuổi TB	53	48		50	48
Tiền mãn kinh			52,8%	48,14%	61,4%
UT gia đình			23%	11,49%	7,9%
Kt u $u \leq 2\text{cm}$	36,5%	12,2%			4,4%
$2 < u \leq 5\text{cm}$	55,6%	52,2%			67,5%
$u > 5\text{cm}$	7,9%	32,5%	13,8%	12,7%	28,1%
Di căn hạch	54,4%		56,5%	64,6%	49,1%
ĐMH I	9,8%	0,8%			5,4%
II	24,2%	11,4%			48,9%
III	66,0%	85,1%	21,4%	21,43%	45,7%
CDHA	19,6%				50,6%
MBH ống		86,3%	64,3%	63,35%	82,5%
GĐUT III			21,9%	27,95	26,3%

Nghiên cứu của Zingdan Qiu (2016) và Li Zang (2012) cho các kết quả tương đương nhau như tỷ lệ ung thư gia đình cao và cao hơn so với ung thư vú ngoài bộ ba âm tính, tuổi mắc bệnh trẻ hơn ung thư ngoài bộ ba âm tính. Cả hai nghiên cứu này cũng chỉ ra các đặc điểm lâm sàng tiến triển hơn so với các ung thư vú ngoài bộ ba âm tính như: khối u trên 5cm có tỷ lệ cao hơn, di căn hạch nách có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa, ung thư giai đoạn III có tỷ lệ cao hơn có ý nghĩa, mô học độ III cũng cao hơn có ý nghĩa, tái phát và di căn sớm hơn sau điều trị. Nghiên cứu của Liedkle (2008) là một điển hình về tiến triển và tiên lượng xấu với 32,5% ung thư có u trên 5cm; 85,1% ung thư có mô học độ III.

### 4.1.3. Mối liên quan giữa các yếu tố bệnh học

Quá trình tiến triển thông thường của ung thư bắt đầu từ việc gia tăng kích thước của khối u; trong ung thư vú, con đường xâm lấn và di căn hạch bạch huyết xảy ra tất yếu. Các nghiên cứu đã so sánh mối liên quan giữa kích thước khối u nguyên phát và tình trạng hạch vùng và đã tìm thấy có mối liên kết rõ rệt, kích thước u hay tình trạng hạch vùng đều là những yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư vú. Nghiên cứu của Nguyễn Đình Tùng (2004) cho kết quả có mối liên quan có ý nghĩa giữa sự gia tăng kích thước khối u và tình trạng di căn hạch nách trong ung thư vú [147].

Còn đối với ung thư vú có bộ ba âm tính, liệu có những khác biệt gì? Nghiên cứu của Dowsett và cs (2005), đã cho thấy thiếu mối quan hệ giữa tăng kích thước khối u và xâm lấn hạch bạch huyết vùng nách trong ung thư vú có bộ ba âm tính và ung thư vú loại này có vẻ ưu tiên lan tràn theo đường máu hơn, dẫn đến sự phát triển di căn não và phổi [89].

Trong nghiên cứu của tôi, có mối liên quan giữa kích thước u và tình trạng hạch, nghiên cứu cho thấy các khối u dưới 2cm không gây di căn hạch và ngược lại, các khối u có kích thước từ 5cm trở lên có tỷ lệ di căn hạch nách cao với 27/32 trường hợp, và đây là mối liên quan có ý nghĩa ( $p < 0,01$ ). Cũng tương tự như vậy, nghiên cứu của Weiling Sun (2016) trên 956 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, tác giả đã tìm thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa kích thước khối u và di căn hạch, khối u có kích thước dưới 2 cm cho di căn hạch nách trong 27,9% trường hợp trong khi khối u có kích thước trên 2cm cho tỷ lệ di căn hạch nách đến 48,4% [151].

Tuy vậy, mối quan hệ giữa ung thư vú có bộ ba âm tính và tình trạng hạch bạch huyết vẫn chưa rõ ràng, một số nghiên cứu đã không cho thấy sự liên quan; bên cạnh một số đặc điểm bệnh học được xác định có sự liên quan với di

căn hạch bạch huyết thì đồng thời một số đặc điểm bệnh học khác cũng không tìm thấy được sự liên quan rõ rệt [84],[90],[91].

Một điều có thể thấy trong nghiên cứu đó là các khối u có kích thước lớn thường có độ mô học cao. Theo y văn, độ mô học cao cho thấy khả năng phát triển mạnh của khối u hơn và nó có liên quan đến các giai đoạn tiến triển của bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi phát hiện, khối u có kích thước từ 2 đến dưới 5 cm có độ mô học II và III trong 58/62 trường hợp, khối u từ 5cm trở lên trong 26/27 trường hợp, tuy vậy đây chỉ là một con số gợi ý mà thôi ( $p > 0,05$ ).

Khảo sát mối liên quan giữa thời gian phát hiện bệnh và giai đoạn ung thư, chúng tôi khá ngạc nhiên rằng, phần lớn các bệnh nhân phát hiện u trong vòng 3 tháng trước khi nhập viện, nhưng tỷ lệ ung thư giai đoạn III khá cao và có đến 22/67 trường hợp ung thư giai đoạn III vào khoảng thời gian phát hiện này. Để lý giải, cũng có thể cho rằng, có khá nhiều bệnh nhân chỉ phát hiện có khối u vú khi khối u đã có kích thước lớn nhất định và nhiều bệnh nhân không biết có khối u tồn tại trước đó, thậm chí lý do phát hiện đôi khi cũng rất tình cờ như qua khám sàng lọc hoặc siêu âm. Bên cạnh đó, một khả năng hoàn toàn có thể xảy ra trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, đó là sự tiến triển nhanh chóng của bệnh, nhiều bệnh nhân mô tả khối u vú có sự thay đổi đáng kể từ khi phát hiện chỉ trong một khoảng thời gian ngắn. Trong nghiên cứu của tôi, không tìm thấy mối liên quan này.

#### **4.1.4. Bàn luận về phương pháp điều trị trong nghiên cứu**

Nghiên cứu áp dụng điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất cho tất cả các trường hợp ung thư vú có bộ ba âm tính ngay cả với ung thư giai đoạn sớm. Đây là điểm mới và đặc thù của nghiên cứu trong thực hành điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính so với việc chỉ định thường quy trong điều trị ung thư vú nói chung. Trong thời gian đầu triển khai nghiên cứu này, đã có nhiều

bằng chứng về đặc điểm bệnh học và vai trò của hóa trị bổ trợ trong điều trị thể ung thư vú đặc biệt này. Trong các hướng dẫn điều trị Quốc tế như St.Gallen, NCCN bảy giờ, vẫn chưa đạt được sự đồng thuận cao, khuyến cáo hóa trị cho ung thư vú có bộ ba âm tính giai đoạn sớm chỉ mang thông điệp “cân nhắc hóa trị”. Cho đến nay, chỉ định điều trị phẫu thuật kết hợp hóa trị được xem là điều trị tiêu chuẩn cho thể bệnh ung thư vú này.

#### **4.1.4.1. Điều trị phẫu thuật**

Phẫu thuật là phương pháp điều trị tại chỗ, điều trị tại chỗ trong ung thư vú có bộ ba âm tính tương tự như điều trị các ung thư vú xâm lấn khác, bệnh nhân được phẫu thuật cắt vú triệt để (modified radical mastectomy) hoặc phẫu thuật bảo tồn vú (breast conserving surgery) kết hợp xạ trị gọi là liệu pháp bảo tồn vú (breast conserving therapy). Phẫu thuật bảo tồn vú vẫn là điều trị tiêu chuẩn trong ung thư vú có bộ ba âm tính có kích thước u nhỏ, T1 và T2; phẫu thuật cắt vú triệt để được chỉ định cho các khối u lớn, khối u đa ổ hoặc tổn thương lan tỏa và ở những bệnh nhân sau khi được phẫu thuật bảo tồn có diện cắt dương tính. Bệnh nhân ung thư vú bộ ba thụ thể âm tính có khối u lớn, có thể đạt được đáp ứng bệnh học hoàn toàn sau hóa trị tân bổ trợ, và cho phép thực hiện phẫu thuật bảo tồn [59],[152].

Nghiên cứu của chúng tôi xác định mô hình điều trị cắt vú triệt để cải biên kết hợp hóa chất là mô hình điều trị chuẩn, mục tiêu điều trị là nhằm cải thiện tốt kiểm soát tại vùng bởi vì phần lớn bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn tiên triển, chỉ số ít bệnh nhân có giai đoạn u nhỏ dưới 2 cm được điều trị bảo tồn.

Phẫu thuật bảo tồn được chúng tôi cân nhắc cẩn thận trong chỉ định; một số trường hợp khác mặc dù có u dưới 2cm, nhưng đối chiếu với kích thước vú nhỏ, chúng tôi vẫn quyết định phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên. Phẫu thuật thực hiện bằng cắt rộng thùy tuyến có u kết hợp tạo hình dịch chuyển mô vú tại chỗ tránh tổn khuyết, tất cả bệnh nhân đều được tiến hành vét hạch nách như



trong phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên. Bệnh phẩm cùng với các mặt cắt được chuyển xét nghiệm giải phẫu bệnh nhằm đảm bảo diện cắt âm tính. Chúng tôi thực hiện cho 4 trường hợp ung thư vú sớm T1N0M0. Đối với các trường hợp phẫu thuật bảo tồn vú, sau mổ đều được tiến hành xạ trị bổ trợ. Theo các nghiên cứu, phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị có kết quả ngang bằng phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên trong ung thư vú giai đoạn sớm I, IIA.

Về ý nghĩa của phẫu thuật, trong nghiên cứu của chúng tôi, có đến 47,4% bệnh nhân có giai đoạn I, IIA. Với giai đoạn này, trong các loại ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính/ HER2 âm tính (các thể lòng ống-luminal A), chỉ cần tiến hành điều trị phẫu thuật triệt căn và điều trị bổ trợ bằng liệu pháp nội tiết là đủ trong đa số trường hợp.

Theo y văn, có mối liên quan giữa ung thư vú bộ ba âm tính và đột biến BRCA1 và 75% phụ nữ ung thư vú có đột biến BRCA1 là ung thư vú có bộ ba âm tính. Điều này có ý nghĩa đối với việc lựa chọn phương pháp phẫu thuật cắt vú triệt để nhằm làm giảm nguy cơ tiến triển sau điều trị cần được cân nhắc mạnh mẽ cho những bệnh nhân có đột biến BRCA1 [116]. Trong điều kiện nước ta, xét nghiệm đột biến BRCA1 tỏ ra chưa phù hợp trong việc chỉ định cho phần lớn các bệnh nhân, chúng ta chỉ có thể cân nhắc áp dụng loại hình phẫu thuật chủ yếu dựa trên giai đoạn lâm sàng của bệnh, tuy vậy đặc điểm phân tử này của bệnh cũng đáng được lưu tâm trong chỉ định phẫu thuật.

Một số nghiên cứu so sánh kết quả sau điều trị ở những bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính so với ung thư vú nói chung đã cho thấy có liên quan đến việc lựa chọn phẫu thuật. Tuy vậy, kết quả của các nghiên cứu cũng không thật sự thống nhất. Trong một nghiên cứu của Parker và cs. (2010), đã chứng minh được rằng loại hình phẫu thuật có tác động đến kết quả điều trị ở bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính, sống thêm không bệnh 5 năm khi điều trị bảo tồn và cắt vú triệt để lần lượt là 68 và 57%, ( $p = 0,14$ ), sống thêm

toàn bộ 5 năm tốt hơn trên bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn so với nhóm phẫu thuật cắt vú (89 so với 69%;  $p = 0,018$ ), tuy không có khác biệt ý nghĩa về tỷ lệ kiểm soát tại chỗ trên hai nhóm [160]. Ngược lại, các nghiên cứu khác cũng cho kết quả tỷ lệ tái phát tại chỗ sau điều trị bảo tồn vú lớn hơn trên bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính [161],[162]. Đồng thời, những nghiên cứu này cũng nhấn mạnh việc thiếu các thử nghiệm lâm sàng tiến cứu để đánh giá ảnh hưởng của sự lựa chọn phương pháp phẫu thuật đến tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng trên bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính.

Trong giai đoạn từ tháng 1 năm 2009 đến hết tháng 3 năm 2016, trong tổng số 156 trường hợp ung thư vú có bộ ba âm tính, tôi đã trực tiếp thực hiện phẫu thuật cho 52 trường hợp, các bệnh nhân còn lại được thông qua hội chẩn, được giải thích đưa vào nghiên cứu và được các đồng nghiệp tiến hành phẫu thuật. Cho đến nay, có 114 trường hợp đủ điều kiện để đánh giá kết quả.

Một thực tế trong điều trị của nghiên cứu là có một tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn trong và sau phẫu thuật cao hơn so với chẩn đoán trước phẫu thuật, các bệnh nhân này được phát hiện hạch nách có tình trạng phá vỡ vỏ bao hạch gây xâm nhiễm tổ chức mỡ xung quanh và gây dính nhau khi được đánh giá trong thời gian vết hạch nách làm tăng giai đoạn lâm sàng so với trước mổ. Những trường hợp như vậy có thể cân nhắc hình thức xạ trị hệ hạch sau khi hoàn thành phẫu thuật kết hợp hóa trị hỗ trợ.

Chúng tôi xây dựng tiêu chuẩn điều trị phẫu thuật kết hợp hóa trị như sau:

\* Điều trị phẫu thuật ngay cho các bệnh nhân ung thư giai đoạn I, II và III có khả năng mổ được sau đó hóa trị hỗ trợ

\* Điều trị hóa trị trước phẫu thuật cho các ung thư giai đoạn III không mổ được, được xác định khi bệnh nhân có một trong các đặc điểm sau: phù da cam lan rộng trên 1/3 vú; loét, hoại tử da rộng; có các nốt vệ tinh trên da; khối u vú cố định thành ngực; khối u lớn cạnh xương ức; phù cánh tay; hạch nách

lớn, dính; hạch nách kém di động do dính cấu trúc sâu của hố nách; xâm lấn hạch thượng đòn cùng bên

Với cách đánh giá này, có 8 bệnh nhân ở giai đoạn III B có khối u T4b chỉ xâm lấn da diện nhỏ; hoặc chỉ gây co kéo da chưa gây loét da hoặc dính quầng vú; hoặc sản da cam diện nhỏ (T4b) vẫn còn chỉ định phẫu thuật triệt căn ban đầu. Có 2 BN với diện loét da vừa (giai đoạn IIIB) cũng được phẫu thuật ngay, cả 2 trường hợp này được điều trị trong năm 2009, khi mà vai trò của hóa chất hỗ trợ trước phẫu thuật vẫn còn nhiều băn khoăn về ảnh hưởng của điều trị tân bổ trợ đối với thời gian sống thêm toàn bộ nên không được đẩy mạnh chỉ định trong nghiên cứu lúc đó.

Như vậy, trong nghiên cứu, chúng tôi điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật cho 4 bệnh nhân ung thư giai đoạn IIIC, có xâm lấn hạch thượng đòn.

#### **4.1.4.2. Hóa trị**

Thiếu các phương pháp điều trị đặc hiệu trong ung thư vú có bộ ba âm tính, nên hóa trị là phương pháp điều trị chính cùng với phẫu thuật, chúng tôi chỉ định hóa trị trong ung thư vú dựa trên nhiều bằng chứng về hiệu quả điều trị trên thế giới trong nhóm bệnh ung thư vú đặc biệt này. Chỉ định hóa trị cho các trường hợp ung thư có bộ ba âm tính ngay cả khi ung thư ở giai đoạn sớm T1N0. Đây được xem là chỉ định đặc thù điều trị cho loại ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính.

Cho đến nay, vẫn chưa có các nghiên cứu lớn trên thế giới xác định hiệu quả của hóa trị trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính so với không hóa trị. Các nghiên cứu phần lớn chỉ cho thấy kết quả sống thêm kém trong các nghiên cứu hồi cứu. Từ khoảng năm 2009 - 2010 trở lại đây, chỉ định hóa trị dần được xem là bắt buộc trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính vì tiên lượng xấu của chúng. Khi tìm hiểu các nghiên cứu trên thế giới,

chúng tôi đã không tìm thấy các nghiên cứu lớn so sánh lợi ích giữa việc điều trị hóa chất và không điều trị hóa chất trong các thử nghiệm lâm sàng đối chứng, có lẽ vì vấn đề đạo đức nghiên cứu. Các nghiên cứu chỉ tập trung đánh giá về hiệu quả của các phác đồ hóa trị và hình thức hóa trị trong ung thư vú có bộ ba âm tính thông qua đánh giá tỷ lệ đáp ứng bệnh học trong điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật và kết quả sống thêm so với các loại ung thư vú ngoài bộ ba âm tính từ đó xác định được mức độ nhạy cảm với hóa chất và kết quả của hóa trị. Như vậy, việc áp dụng hóa trị hỗ trợ là vô cùng cần thiết trong điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính.

Các kết quả từ các thử nghiệm lâm sàng về bằng chứng sống thêm kém trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính đã được bổ sung trong chỉ định theo các hướng dẫn điều trị của NCCN, St Gallen, ESMO [153],[154],[155].

Việc lựa chọn phác đồ điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi cũng theo kết quả từ các nghiên cứu.

Mặc dù có tiên lượng xấu, ung thư vú có bộ ba âm tính vẫn nhạy cảm với hóa trị, các thuốc có hiệu quả và cho tỷ lệ đáp ứng cao là các Anthracycline và các Taxane, đây là các thuốc điều trị chuẩn cho các phác đồ tân bổ trợ và bổ trợ cho đáp ứng lâm sàng tốt trong nhiều nghiên cứu. Các phác đồ có taxane hiệu quả hơn so với các phác đồ chỉ có anthracyclin đơn thuần.

Với các phác đồ kinh điển, theo các nghiên cứu, các phác đồ có anthracyclin là các phác đồ có hiệu quả trong điều trị tân bổ trợ ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính [59]. Tuy vậy vai trò trong điều trị bổ trợ còn chưa rõ ràng.

Có thể điếm qua một số nghiên cứu làm cơ sở để chọn lựa phác đồ phù hợp của chúng tôi.

Một số các nghiên cứu so sánh hiệu quả của hai phác đồ CMF và CEF (cyclophosphamide, epirubicin và 5-fluorouracil) trong điều trị bổ trợ ung thư

vú có bộ ba thụ thể âm tính. Nghiên cứu MA5 so sánh hai phác đồ trên ở phụ nữ ung thư vú giai đoạn sớm thời kỳ tiền mãn kinh có hạch nách dương tính đã cho một kết quả khá bất ngờ, đây là một phân tích hồi cứu trong một nhóm nhỏ bệnh nhân ung thư vú dạng đáy (một dạng chủ yếu của ung thư vú có bộ ba âm tính và trong nghiên cứu này được xác định là âm tính với thụ thể nội tiết và HER2, dương tính với cytokeratin 5/6 hoặc thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì), nhưng kết quả cho thấy phác đồ CMF đạt tỉ lệ sống 5 năm cao hơn có ý nghĩa trên bệnh nhân so với CEF (71% so với 51%) [156]. Cho đến nay, đây là một trong số ít các nghiên cứu ủng hộ phác đồ CMF trong điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính.

Nhiều nghiên cứu cho kết quả củng cố cho việc sử dụng anthracyclin trong điều trị ung thư vú có bộ ba âm tính, kết quả của một thử nghiệm pha III trên những bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, cho thấy việc bổ sung anthracyclin làm tăng sống thêm có ý nghĩa, phác đồ CMF đơn thuần có sống thêm không bệnh 5 năm kém hơn so với phác đồ kết hợp epirubicin và CMF (59% so với 85%,  $p = 0,002$ ) và sống thêm toàn bộ cao hơn ý nghĩa trong nhóm kết hợp (91% so với 73%,  $p = 0,002$ ) [157].

Có hai loại phác đồ hóa chất được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: thứ nhất là, phác đồ đa hóa chất trên nền tảng anthracyclin như FAC, AC và FEC với 6 chu kỳ mỗi 3 tuần; thứ hai là, phác đồ phối hợp taxane với anthracyclin bao gồm: AT (paclitaxel với doxorubicin) với 6 chu kỳ mỗi 3 tuần và AC-T với 4 chu kỳ AC mỗi 3 tuần tiếp theo là 4 chu kỳ paclitaxel mỗi 3 tuần.

Như vậy, trong nghiên cứu của chúng tôi, đối với việc sử dụng các phác đồ kinh điển trong điều trị, trên những bệnh nhân có điều kiện kinh tế hạn chế, chúng tôi áp dụng các phác đồ có anthracyclin bao gồm AC, FAC và

FEC; các phác đồ này được áp dụng phổ biến trong điều trị ung thư vú tại Bệnh viện Trung ương Huế trong khoảng thời gian trước năm 2012. Tỷ lệ áp dụng phác đồ này trong nghiên cứu của tôi là 21,9%.

Phác đồ phối hợp taxane và anthracyclin nhằm đạt hiệu quả điều trị tối ưu dựa trên các bằng chứng của các nghiên cứu. Nhiều năm trở lại đây, chúng tôi áp dụng tốt hình thức hóa trị phối hợp này.

Trong nghiên cứu, chúng tôi ứng dụng phác đồ có taxane cho 78,1% trường hợp. Đây quả thực là một cố gắng lớn trong việc áp dụng điều trị cho các bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính trên địa bàn Miền Trung của nước ta.

Chúng tôi không có các bằng chứng đầy đủ về tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu, bởi vì chỉ có 4 bệnh nhân giai đoạn IIIC được điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật. Theo Liedkle và cs. (2008), tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn của ung thư vú có bộ ba âm tính trong điều trị tân bổ trợ cao gấp đôi các nhóm ung thư vú ngoài bộ ba âm tính [59]. Trong 4 bệnh nhân được điều trị tân bổ trợ và tất cả đều ở giai đoạn IIIC, có 2 bệnh nhân đạt được đáp ứng bệnh học hoàn toàn khi được tiến hành phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên sau đó, 2 bệnh nhân còn lại vẫn còn tồn dư hạch thượng đòn sau hóa trị tân bổ trợ, các bệnh nhân được phẫu thuật cắt vú và sau đó tiếp tục được điều trị hóa trị sau phẫu thuật, đánh giá sau khi hoàn thành hóa trị, các hạch thượng đòn không còn sờ thấy khi thăm khám và siêu âm cũng không phát hiện thương tổn.

Đúc kết các nghiên cứu trên thế giới làm cơ sở cho chỉ định điều trị cho thấy:

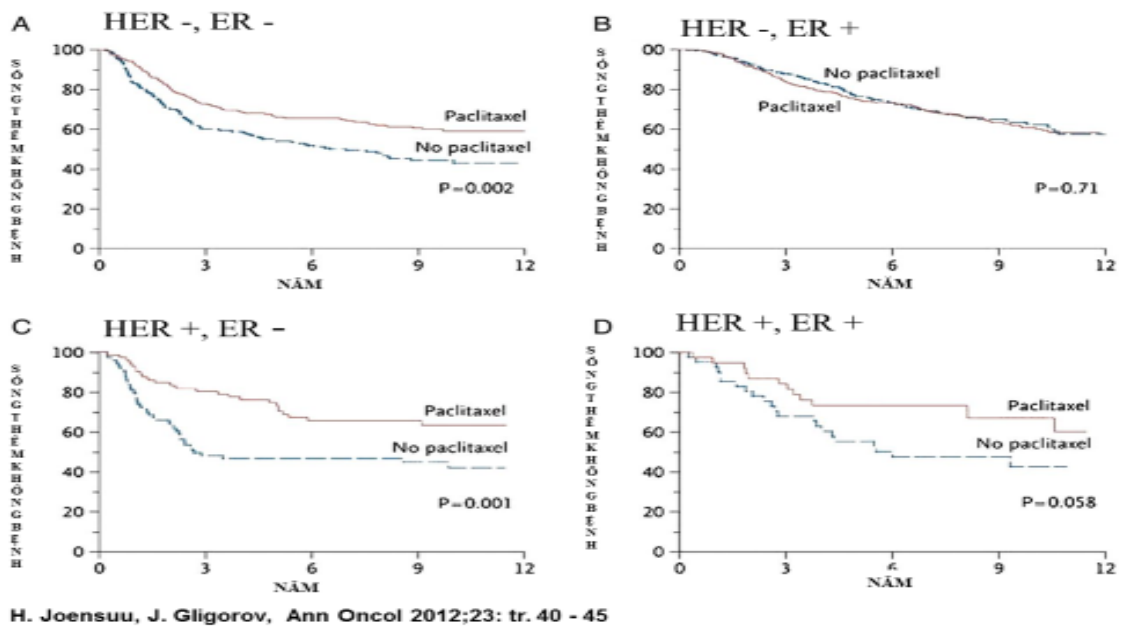
Các kết quả phân tích trong nhiều nghiên cứu lớn cho thấy, việc kết hợp taxane với cyclophosphamide và doxorubicin mang đến hiệu quả trong điều trị ung thư vú có bộ ba âm tính và sự kết hợp này cũng đạt kết quả điều trị cao hơn so với hóa trị với các phác đồ không bao gồm taxane [163]. Một phân tích gộp từ 12 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hóa trị hỗ trợ bằng phác đồ có

docetaxel với phác đồ không có taxane đã cải thiện sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính [163].

Trong điều trị ung thư vú có nguy cơ cao với hạch nách âm tính, nghiên cứu GEICAM 9805 cũng cho thấy phác đồ TAC (docetaxel, doxorubicin và cyclophosphamide) có hiệu quả hơn so với phác đồ FAC (fluorouracil, doxorubicin và cyclophosphamide) trong điều trị bổ trợ, trong nghiên cứu này, thời gian sống thêm không bệnh được phân tích cho các nhóm ung thư vú dựa trên bộc lộ thụ thể nội tiết ER, PR và HER2, kết quả cho thấy bệnh nhân ở nhóm ung thư vú có HER2 âm đạt sống thêm không bệnh cao; trong nhóm ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, phác đồ TAC cho ưu thế về sống thêm không bệnh so với phác đồ FAC (HR= 0,59; 95% CI 0,32-1,07; p = 0,08) [164].

Nghiên cứu BCIRG 001 (The Breast Cancer International Research Group) cũng đã chứng minh phác đồ TAC có hiệu quả hơn so với phác đồ FAC trong điều trị bổ trợ ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính có hạch nách dương tính qua phân tích sống thêm không bệnh 3 năm cho thấy ưu thế sống thêm cao khi hóa trị với phác đồ TAC (74% so với phác đồ FAC là 60%; HR 0,50; 95% CI 0,29-1,00, p= 0,051) [158].

Hayes và cộng sự (2007) đã xác định hiệu quả điều trị của việc bổ sung paclitaxel tiếp theo sau hóa trị bổ trợ phác đồ AC cho tất cả các phân nhóm sinh học trong nghiên cứu CALGB9344 trên 1322 bệnh nhân ung thư vú. Việc kết hợp paclitaxel đã cải thiện sống thêm không bệnh trong các nhóm ung thư vú có thụ thể nội tiết âm tính và thụ thể HER2 âm tính. Lợi ích sống thêm cũng được thấy trên các nhóm ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính độc lập với tình trạng ER, nhưng không đạt hiệu quả sống thêm trên nhóm ung thư vú HER2 âm tính và ER dương [159].



**Biểu đồ 4.1.** Sống thêm không bệnh trên bệnh nhân được điều trị bổ sung paclitaxel hoặc không điều trị theo các nhóm dựa trên tình trạng bộc lộ ER và HER2 (Nguồn: *N Engl J Med* 2007;357:1496-1506) [159].

#### 4.1.4.3. Xạ trị

Cho đến nay, vẫn chưa có chỉ định xạ trị nào được xem là đặc thù, áp dụng riêng cho ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính. Xạ trị được chỉ định theo hướng dẫn điều trị chung cho ung thư vú.

Xạ trị phối hợp theo hướng dẫn điều trị của NCCN 2010 có đối chiếu qua các năm. Trong nghiên cứu, chỉ định xạ trị được thống nhất như sau: chỉ định cho các trường hợp ung thư vú di căn hạch nách và/ hoặc khối u trên 5cm, xạ trị với phân liều 2 Gy mỗi ngày, tổng liều 50 Gy. Xạ trị sau khi kết thúc hóa trị 3- 4 tuần:

- Xạ trị thành ngực toàn diện vú đơn thuần cho các bệnh nhân có khối u trên 5 cm và hạch nách âm tính; bệnh nhân có từ 1 – 3 hạch nách dương tính trên giải phẫu bệnh với khối u mọi kích thước; bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn vú
- Xạ trị thành ngực toàn diện vú kèm xạ trị hệ hạch nách, hệ hạch thượng đòn và hạch vú trong đối với các bệnh nhân có di căn từ 4 hạch nách trở lên.



Chỉ định xạ trị cho các bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính không phải là một tiêu chuẩn bắt buộc trong nghiên cứu của chúng tôi, trong khi phác đồ phẫu thuật kết hợp hóa trị hỗ trợ là tiêu chí để tiến hành nghiên cứu và được áp dụng cho tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu thì chỉ định xạ trị được tuân thủ theo hướng dẫn điều trị. Chúng tôi tiến hành xạ trị cho 62,3% bệnh nhân. Có 4 bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn được tăng liều thêm tại diện mô 16 Gy. Chỉ định xạ trị như với tất cả các trường hợp ung thư vú khác ngoài bộ ba âm tính.

*Bảng 4.2. Chỉ định điều trị trong một số nghiên cứu ung thư vú có bộ ba âm tính*

Điều trị	Liedkle & Cs(2008) n=255 [59]	Che Lin & Cs (2012), n= 416 [165]	Li Zang & Cs.(2012) n=356 [150]	Shrestha Pal (2014) n=128 [166]	NC này, n=114
Cắt vú TĐ	59,6%	100%	94,6%	67%	96,5%
Bảo tồn	40,4%				3,5%
Hóa trị	100%	100% (BT FEC)	90,2%	63%	100%
Xạ trị	8,2%		24,2%	16%	59,8%
PT+HT	100%	100%		41%	100%

## 4.2. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

### 4.2.1. Các biến chứng phẫu thuật

Chúng tôi thực hiện phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên trong 96,5% trường hợp, bệnh nhân được cắt vú đồng thời vét hạch nách, các biến chứng chủ yếu do vét hạch nách gây ra. Chúng tôi chủ trương phẫu thuật vét hạch bảo tồn tốt các cơ quan như mạch máu và thần kinh vận động, cảm giác vùng nách, thắt cắt mạch máu, ống bạch mạch cẩn thận và có chọn lọc nhằm hạn chế tối đa các biến chứng do phẫu thuật vét hạch nách gây ra.

Có gần 50% bệnh nhân có biến chứng sau mổ, tuy vậy không gặp các biến chứng trầm trọng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và ảnh hưởng đến các liệu pháp toàn thân hỗ trợ tiếp theo. Các biến chứng sớm xuất hiện trong thời gian hậu phẫu và không gây kéo dài thời gian quá mức có thể làm chậm thời gian điều trị hóa chất hỗ trợ. Các biến chứng sau phẫu thuật không nghiêm trọng và đều được khắc phục tốt, chủ yếu là tụ dịch bạch huyết, đau vùng vai, cánh tay và da thành ngực, chăm sóc vết mổ và phục hồi chức năng vận động giúp cải thiện tốt các biến chứng và điều này không ảnh hưởng lớn đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Tỷ lệ các biến chứng sau phẫu thuật khá tương đồng so với nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật Scanlon, một loại phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên được áp dụng khá phổ biến trong điều trị ung thư vú tại Bệnh viện Trung ương Huế [147].

#### **4.2.2. Độc tính hóa trị**

Có hai loại phác đồ hóa chất được áp dụng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: thứ nhất là, phác đồ đa hóa chất trên nền tảng anthracyclin như FAC, AC và FEC với 6 chu kỳ mỗi 3 tuần; thứ hai là, phác đồ phối hợp taxane với anthracyclin bao gồm: AP (paclitaxel với doxorubicin hoặc epirubicin) với 6 chu kỳ mỗi 3 tuần và AC-T với 4 chu kỳ AC mỗi 3 tuần tiếp theo là 4 chu kỳ paclitaxel mỗi 3 tuần. Phác đồ phối hợp taxane và anthracyclin nhằm đạt hiệu quả điều trị tối ưu dựa trên các bằng chứng của các nghiên cứu. Đây là các phác đồ khá an toàn, ít gây độc tính trong điều trị bệnh nhân ung thư vú.

Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy phần lớn các trường hợp có độc tính huyết học, độc tính trên tạng và da, niêm mạc hoặc toàn thân khác chủ yếu ở mức độ I và II, một số có độc tính độ III, IV được điều chỉnh nội khoa tốt và đảm bảo duy trì đúng phác đồ điều trị, đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. So sánh với một số nghiên cứu, chúng tôi ít gặp các độc tính độ III và độ IV hơn. Nghiên cứu của Francesco và Cs. (2012) cho tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3

và 4 cao, 53% trong phác đồ hóa xạ trị đồng thời sau phẫu thuật với liều tăng cường Doxetaxel kết hợp epirubicin và phác đồ CMF [167].

Các nghiên cứu về độc tính của hóa trị cho ung thư vú nói chung với phác đồ tương tự trong nghiên cứu cũng cho các kết quả khác nhau.

Nghiên cứu của Lê Thanh Đức, áp dụng phác đồ AP (paclitaxel kết hợp doxorubicin) 6 chu kỳ trong điều trị tân bổ trợ ung thư vú giai đoạn III cũng cho thấy độc tính gặp chủ yếu ở độ I và II [168].

### **4.2.3. Tái phát và di căn sau điều trị**

#### **4.2.3.1. Tái phát**

Tái phát là sự tiến triển trở lại tại vùng của ung thư sau điều trị ban đầu. Theo các nghiên cứu, ung thư vú có bộ ba âm tính có tỷ lệ tái phát rất cao trong những năm đầu tiên sau điều trị đặc biệt cao điểm trong 3 năm đầu tiên; sau đó, nguy cơ tái phát nhanh chóng giảm đi. Ngược lại, hơn 50% các trường hợp ung thư vú có ER dương tính tái phát trong khoảng thời gian từ 5 đến 10 năm sau phẫu thuật [84],[101],[102]. Tỷ lệ tái phát trong nghiên cứu của tôi là 7,9% với thời gian xuất hiện tái phát trung bình là 24,33 tháng. Tỷ lệ tái phát khá thấp tương đương với nghiên cứu của Jingdan và cs (7,45%) [141]. Đây là điểm mâu thuẫn nếu so sánh với các nghiên cứu Âu Mỹ; so với nghiên cứu của Jingdan, nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng một cách tương đối về đặc điểm bệnh học nên sẽ dễ lý giải khi tìm thấy điểm chung về tỷ lệ tái phát như vậy, nhưng các nghiên cứu từ phương Tây và Bắc Mỹ thì lại có tỷ lệ tái phát cao hơn; có thể thấy trong các nghiên cứu của Dent và cs. (13%) [84], Kyndy và cs. (18%) [170], Rodiriguez và cs. (17,4%) [171]. Và trong các nghiên cứu này, tỷ lệ tái phát tại chỗ trong các nghiên cứu này cao hơn ý nghĩa so với ung thư vú không bộ ba âm tính. Có thể lấy kết quả nghiên cứu về tái phát của Dent để đối chiếu, chúng tôi thấy rằng một số đặc điểm bệnh học có vẻ như thuận lợi hơn so với nghiên cứu của Jingdan và nghiên cứu của

chúng tôi như là tỷ lệ kích thước khối u trên 5 cm chỉ 7,9% trong khi khối u dưới 2 cm có tỷ lệ cao 36,5%; di căn hạch chiếm 54,4% trường hợp thấp hơn so với Jingdan (64,6%); nhưng độ mô học III lại cao hơn tương đối (66%), cao hơn so với NC của Jingdan (21,43%) và chúng tôi (45,7%). Và Dent cũng đã xác định được các yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến kết quả điều trị bao gồm tuổi, độ mô học, di căn hạch, kích thước u và hóa trị. Vậy có vai trò nào của độ mô học cao, tuổi trẻ và chỉ định hóa trị đối với tình trạng tái phát sau điều trị? Có lẽ, việc điều trị thận trọng đa mô thức trong ung thư vú có bộ ba âm tính ngay cả ung thư có giai đoạn sớm đã mang lại kết quả điều trị tốt hơn cho thể bệnh được xem là xấu này theo báo cáo của các nghiên cứu gần đây.

Dent và một số tác giả đã có các ghi nhận về đặc điểm tái phát của ung thư vú có bộ ba âm tính như sau: nguy cơ tái phát nhanh sau điều trị, di căn xa thường xảy ra trước khi xuất hiện tái phát và tái phát không có giá trị dự báo xuất hiện di căn xa [84]. Điều này không hẳn đã có sự thống nhất giữa các tác giả, một số dữ liệu cho thấy cả hai loại ung thư vú có bộ ba âm tính và ung thư vú có HER2 dương tính có nguy cơ tái phát tại chỗ cao ngay cả sau khi cắt bỏ vú. Nguy cơ phát triển di căn xa và dẫn đến tử vong sau tái phát tại chỗ tại vùng cao trong ung thư vú có bộ ba âm tính so với các phân nhóm khác [103].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tái phát xuất hiện sớm nhất 11 tháng, muộn nhất là 48 tháng và chủ yếu xảy ra trong 3 năm đầu sau điều trị, kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới [84],[141],[170],[171].

Khi so sánh với các phân nhóm ung thư vú khác, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính có liên quan với sự gia tăng tỷ lệ tái phát tại chỗ sau điều trị. Gabos và cs (2010), khảo sát mối liên quan giữa các phân nhóm sinh học (phân loại theo thụ thể nội tiết và Her2) và tình trạng tái phát tại chỗ tại vùng sau điều trị trên 618 ca ung thư vú; trong phân tích đa biến, tác giả nhận thấy ung thư vú có bộ ba âm tính, khối u  $\geq 2$  cm, di căn hạch làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ sau điều trị (với p lần lượt là 0,023; 0,048 và 0,0034); cũng như

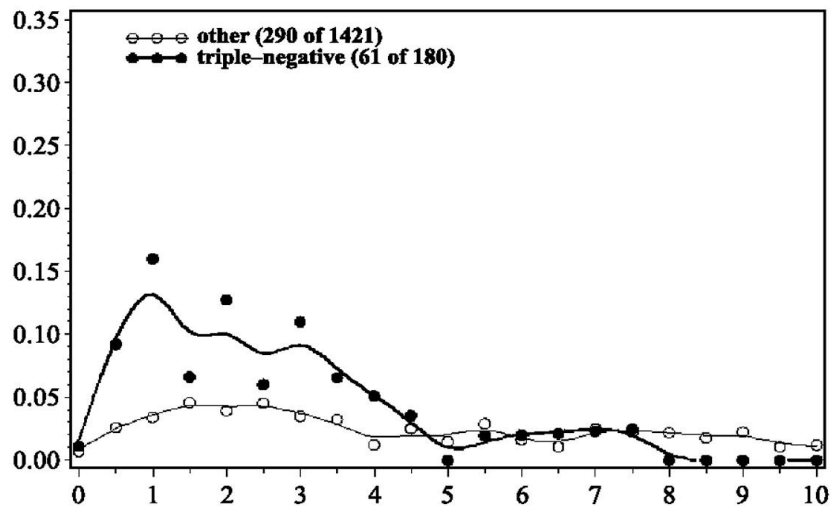
vậy, trong nhóm bệnh nhân được phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên, ung thư vú có bộ ba âm tính và tình trạng di căn hạch nách làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ (với p lần lượt là 0,0069 và 0,0047) [172]. Nghiên cứu này đã góp phần lý giải cho tỷ lệ tái phát cao trong các nghiên cứu về bộ ba âm tính.

Trong nghiên cứu, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan giữa tái phát sau điều trị và các yếu tố bệnh học, một số yếu tố bệnh học được khảo sát như kích thước u, độ mô học và giai đoạn ung thư. Điểm chung là các khối u có kích thước  $\leq 2$  cm, mô học độ I, giai đoạn I đều không xuất hiện tái phát. Khối u trên 5 cm có tần số tái phát/ số BN khá cao là 6/32; mô học độ II và độ III có tần số tái phát tăng dần; ung thư giai đoạn III có tần số tái phát/ số BN cao. Giai đoạn ung thư IIA cũng có 2/48 trường hợp tái phát. Theo nghiên cứu của Albulkarim và cs (2011), các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn IIA (T1,T2-N0) được phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên không xạ trị hậu phẫu làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ sau điều trị [173].

Cả ba loại hình điều trị phẫu thuật, hóa trị và xạ trị đều có vai trò trong việc kiểm soát tại chỗ ung thư vú trong đó phẫu thuật và xạ trị là điều trị triệt căn tại chỗ. Theo NCCN, xạ trị không cần thiết chỉ định cho các trường hợp ung thư vú có kích thước u dưới 5 cm và hạch âm tính. Trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, nghiên cứu của Albulkarim và cs cho thấy, điều trị hóa chất bổ trợ làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ; đối với ung thư giai đoạn IIA, thời gian sống thêm 5 năm không tái phát cao hơn ở nhóm phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị so với phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên nhưng không xạ trị hậu phẫu (96% so với 90% với  $p=0,027$ ) và phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên không xạ trị là yếu tố tiên lượng độc lập cho việc gia tăng tái phát tại chỗ so với liệu pháp bảo tồn vú (phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị) [173]. Điều này có thể gợi ý đến vai trò của xạ trị trong ung thư vú có bộ ba âm tính giai đoạn sớm, tuy nhiên đây mới chỉ là nghiên cứu trên số bệnh nhân còn ít ỏi (77 BN) và chúng ta cần những bằng chứng củng cố tốt hơn nữa.

#### 4.2.3.2. Di căn xa sau điều trị

Tỷ lệ di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi là 28,1%, cao hơn so với nghiên cứu của Jingdan và cs. (20,5%) [141], tuy vậy lại thấp hơn nghiên cứu của Dent và cs. (34%) [84].



Biểu đồ 4.2. Tỷ lệ di căn xa giữa ung thư vú có bộ ba âm tính so với nhóm ung thư vú khác trong nghiên cứu của Dent và Cs, 2007

Các vị trí di căn thường gặp trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là phổi, não và gan, di căn xương rất ít gặp (3 trường hợp), đặc điểm di căn này tương đồng với nhiều nghiên cứu trên thế giới.

Theo Dent và một số tác giả, ung thư vú có bộ ba âm tính có một số đặc điểm của di căn như sau: di căn xa thường xảy ra trước khi xuất hiện tái phát và tái phát không có giá trị tiên báo sự xuất hiện của di căn xa [84]. Nhưng, theo các tác giả khác, nguy cơ phát triển di căn xa và dẫn đến tử vong sau tái phát tại chỗ tại vùng cao trong ung thư vú có bộ ba âm tính so với các phân nhóm khác [103]. Thời gian sống thêm sau di căn cũng ngắn hơn so với các phân nhóm ung thư vú khác và điều này có thể được giải thích bởi ái tính di căn tạng so với một số thể ung thư vú ngoài bộ ba âm tính như ung thư vú có thụ thể ER dương tính (loại này có nhiều khả năng di căn xương và da)

[101],[104]. Ngoài ra, còn có nguy cơ cao phát triển di căn não với thời gian sống thêm trung bình sau di căn não bị rút ngắn so với bệnh nhân phát triển di căn não từ các nhóm ung thư vú khác [105].

*Bảng 4.3. Tỷ lệ tái phát, di căn trong một số nghiên cứu*

<b>Tái phát Di căn</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Dent n=180 [84]</b>	<b>Kaplan n= 183 [175]</b>	<b>Kyndi n= 153 [170]</b>	<b>Jingdan n= 322 [141]</b>	<b>Nguyen n=89 [174]</b>
Tái phát	9	7,9	13%	3%	18%	7,45%	7,4%
Di căn	32	28,1	34%	13%		20,5%	19%

Đặc điểm di căn trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính còn được thấy rõ trong một số nghiên cứu

Nghiên cứu của Jingdan Qiu (2016) trên 1578 bệnh nhân ung thư vú được điều trị từ tháng 1 năm 2005 đến tháng 6 năm 2009, có 322 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính (tỷ lệ 20,41%) với các đặc điểm bệnh học khá tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu với thời gian theo dõi trung bình là 71 tháng (60 - 84 tháng), giữa hai nhóm ung thư vú cũng có chênh lệch đáng kể về tỷ lệ di căn xa, 20,5% trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính so với 11,07% cho tất cả các phân nhóm ung thư vú khác ( $p= 0,038$ ). Nghiên cứu cũng cho thấy tính chất di căn, trong số 66 trường hợp xuất hiện di căn xa sau điều trị, các di căn tạng là thường gặp với 50% di căn phổi, 25,76% di căn gan, 18,18% di căn não và chỉ có 6,06% di căn xương; có khác biệt có ý nghĩa về vị trí di căn khi so sánh với ung thư vú ngoài bộ ba âm tính, với các phân nhóm này, di căn phổi, gan, não và xương tương ứng lần lượt là 17,98%; 14,39%; 5,76% và 61,87% với khác biệt có ý nghĩa qua các giá trị  $p$  lần lượt là ( $p=0,04$ ; 0,031; 0,029 và  $p < 0,001$ ) [141]. Nghiên cứu của Weilling Sun (2016) với 239

bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính chỉ có 2,5% bệnh nhân xuất hiện di căn xương và di căn tạng có tỷ lệ 10,5% [151].

Cùng chia sẻ với kết quả này, nghiên cứu của Liedkle cũng chỉ ra nguy cơ di căn tạng cao hơn ( $p = 0,0005$ ) và nguy cơ di căn xương thấp hơn ( $p = 0,027$ ) với thời gian sống thêm sau tái phát cũng ngắn hơn ( $p < 0,0001$ ) trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính khi phân tích tương quan với các nhóm ung thư vú ngoài bộ ba âm tính. Tỷ lệ tái phát và chết cao chỉ trong 3 năm đầu sau điều trị, số di căn tạng chiếm 74% trên tổng số di căn xa và di căn xương chỉ gặp 13% [59].

Di căn xa chủ yếu xảy ra trong 3 năm đầu sau điều trị cũng là đặc điểm di căn trong nghiên cứu của chúng tôi với thời gian xuất hiện di căn sớm nhất là 5 tháng, muộn nhất là 49 tháng sau điều trị.

Như vậy, các nghiên cứu cũng đã xác định được đặc điểm tái phát và di căn trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, minh chứng cho đặc điểm tiên lượng xấu của thể bệnh ung thư vú này.

Chúng tôi tìm mối liên quan giữa di căn xa với một số yếu tố bệnh học và xác định được mối liên quan có ý nghĩa giữa di căn xa với các yếu tố kích thước u ( $p < 0,001$ ) và giai đoạn ung thư ( $p < 0,001$ ). Khối u  $\leq 2$  cm không xuất hiện di căn xa trong thời gian theo dõi, trong khi khối u trên 2 cm nhất là trên 5 cm có tần số di căn cao. Ung thư giai đoạn I không xuất hiện di căn xa; với các giai đoạn tăng dần thì tần số di căn xa cũng tăng lên, đặc biệt là ung thư giai đoạn III. Nguyên nhân di căn xa có khởi nguồn từ các yếu tố bệnh học phản ánh mức độ tiến triển nhanh của bệnh; trong nghiên cứu, chúng tôi xác định được các đặc điểm bệnh học cho tiên lượng xấu khá tương đồng với phần lớn các nghiên cứu về ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính như tỷ lệ độ mô học III cao, tỷ lệ di căn hạch cao, tỷ lệ ung thư giai đoạn III khá cao, kích thước u lớn.



#### 4.2.4. Sống thêm sau điều trị và tiên lượng

Đánh giá sống thêm sau điều trị để có thể thấy được toàn cảnh tình trạng bệnh lý, mức độ nặng hay nhẹ của bệnh, tiến triển của bệnh. Bệnh có tiên lượng tốt hay xấu bên cạnh các đặc điểm bệnh học đặc thù của bệnh còn phụ thuộc vào hiệu quả của phác đồ điều trị. Khảo sát mối liên quan giữa sống thêm sau điều trị với các đặc điểm bệnh học và can thiệp điều trị cho thấy được ý nghĩa sự ảnh hưởng của các yếu tố này trên tiên lượng của bệnh.

Trong bối cảnh ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính được cho là ung thư có tiên lượng xấu qua kết quả của các nghiên cứu trên thế giới, nhất là các nghiên cứu từ Âu - Mỹ, bắt đầu bằng nghiên cứu trên một nhóm bệnh nhân Mỹ gốc Phi. Kết quả điều trị của chúng tôi đạt tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm và 5 năm lần lượt là 91,3%, 87,6% và 82,0%. Tại Châu Á, các nghiên cứu gần đây cũng cho thấy kết quả điều trị tốt, cải thiện rất nhiều so với các nghiên cứu trước đây, do chúng ta ngày càng hiểu hơn về đặc điểm bệnh học của bệnh và có cách tiếp cận điều trị tốt hơn.

So sánh với nghiên cứu của Liedkle và cs - một trong những nghiên cứu đầu tiên về điều trị ung thư vú có bộ ba âm tính, được công bố cách đây gần 10 năm thì kết quả sống thêm 3 năm và 5 năm của chúng tôi có tỷ lệ cao hơn hẳn.

Phân tích nghiên cứu của Liedkle, có thể thấy một số điểm khác biệt so với các phân nhóm ung thư vú khác để thấy được tiên lượng xấu của ung thư vú có bộ ba âm tính, cụ thể:

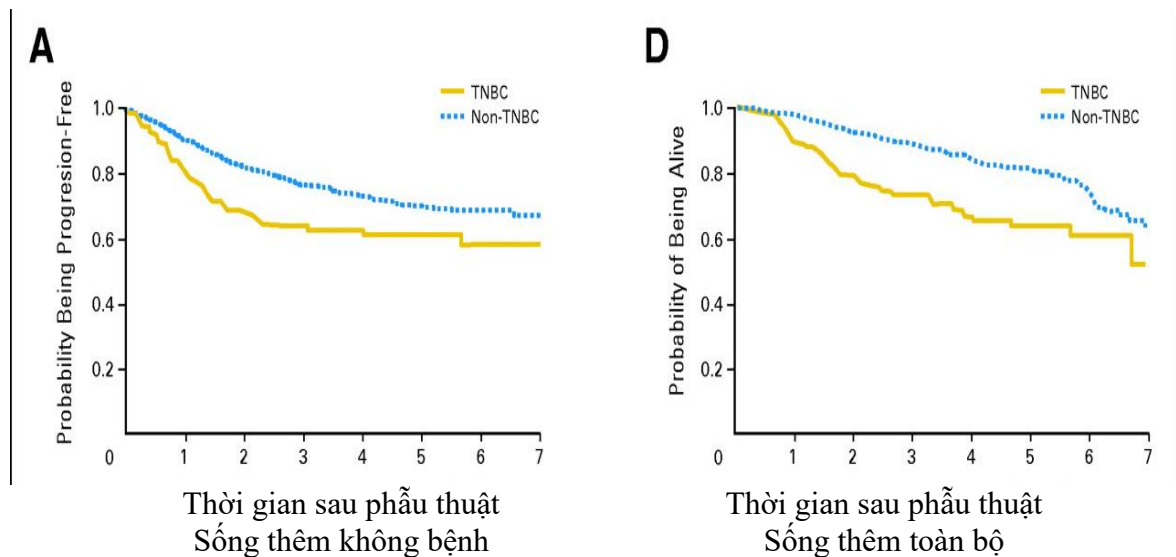
- Mặc dù có tỷ lệ đáp ứng bệnh học hoàn toàn cao hơn hẳn các nhóm ung thư vú ngoài bộ ba âm tính nhưng lại giảm thời gian sống thêm không tiến triển bệnh 3 năm ( $p < 0,0001$ ) và sống thêm toàn bộ 3 năm ( $p < 0,0001$ ). Các yếu tố làm giảm sống thêm không bệnh bao gồm tuổi trẻ ( $p = 0,015$ ), mô học thể ống ( $p = 0,0022$ ), độ mô học cao ( $p = 0,0016$ ) và giai đoạn u cao ( $p = 0,0056$ ) [59].

- Tương tự, sống thêm toàn bộ 3 năm thấp trong nhóm ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, chỉ đạt 74% so với 89% trong nhóm ung thư vú không phải bộ ba âm tính ( $p < 0,0001$ ), các yếu tố làm giảm sống thêm toàn bộ 3 năm bao gồm ung thư thể ống ( $p = 0,017$ ), độ mô học cao ( $p < 0,0001$ ) và giai đoạn u cao ( $p = 0,020$ ) [59].

- Thời gian sống thêm không bệnh 1, 3 và 5 năm trong nhóm ung thư vú có BBTTAT lần lượt là 81%, 63% và 61% so với 90%, 76%, và 70% trong nhóm ung thư vú ngoài bộ ba âm tính [59].

- Sống thêm toàn bộ 1, 3 và 5 năm lần lượt là 90%, 74% và 64% so với 97%, 89% và 81% trong nhóm ung thư vú ngoài bộ ba âm tính [59].

- Trong nhóm điều trị tân bổ trợ, nếu đáp ứng bệnh học hoàn toàn đạt được, thì những bệnh nhân ung thư vú có BBTTAT và ung thư vú không phải BBTTAT có sống thêm tương tự nhau ( $p = 0,24$ ) nhưng ngược lại, những bệnh nhân ung thư vú có BBTTAT còn bệnh tồn dư sau hóa trị tân bổ trợ lại có thời gian sống thêm toàn bộ kém hơn ( $p < 0,0001$ ).



*Biểu đồ 4.3. Sống thêm không bệnh giữa hai nhóm ung thư vú bộ ba âm tính và không bộ ba âm tính (Liedkle & cs. 2008)*

*(Nguồn: Journal of Clinical Oncology;26(8):1275-1281) [59]*

Đi tìm sự lý giải cho điều này, tuy chúng tôi cũng thấy được một số tương đồng giữa NC của Liedkle và chúng tôi về đặc điểm bệnh học như là trội mô bệnh học thể ống; tương đồng về độ tuổi và tình trạng mãn kinh. Tuy nhiên, có thể thấy một số khác biệt nổi bật trong NC của Liedkle bao gồm: ung thư giai đoạn III có tỷ lệ cao, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, trội mô học độ III và điều trị chủ yếu là điều trị tân bổ trợ; điều trị không thống nhất giữa các phác đồ, phẫu thuật cắt vú triệt để thực hiện trong 59,6% trường hợp. Những đặc điểm này có thể là nguyên nhân dẫn đến kết quả sống thêm kém trong nghiên cứu của Ông [59]. Bên cạnh đó, việc xác định các yếu tố tiên lượng sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của Liedkle cho thấy ảnh hưởng trực tiếp của các yếu tố tuổi trẻ (tuổi trung bình là 48), mô bệnh học thể ống (86,3%), độ mô học III (85,1%), kích thước u lớn (tỷ lệ kích thước u trên 5 cm là 32,5%) đối với thời gian sống thêm. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả sống thêm tốt hơn có lẽ do mô học độ III cho ung thư thể ống xâm lấn có tỷ lệ thấp hơn nhiều (45,7%) vì độ mô học phản ánh được mức độ ác tính của ung thư; tỷ lệ khối u trên 5 cm cũng thấp hơn so với Liedkle (28,1%), bệnh nhân được điều trị triệt căn hơn (96,5% được cắt vú triệt để). Có thể thấy chỉ định hóa trị trong nghiên cứu của Liedkle chủ yếu là hóa trị tân bổ trợ do tỷ lệ ung thư tiến triển tại chỗ cao, và mức độ đáp ứng bệnh học cũng ảnh hưởng đến chỉ định điều trị triệt căn và kết quả điều trị, nghiên cứu của Liedkle cũng đã xác định được các yếu tố ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng bệnh học bao gồm tuổi tại thời điểm chẩn đoán, tình trạng mãn kinh, thể mô bệnh học, độ mô học, kích thước u, tình trạng hạch nách, phác đồ hóa trị tân bổ trợ, số chu kỳ hóa trị và loại hình phẫu thuật (bảo tồn hoặc cắt vú) [59].

Các nghiên cứu của Âu - Mỹ trong cùng khoảng thời gian này cũng cho các kết quả tương tự.

Nghiên cứu của Dent (2007), cho chiều hướng sống thêm xấu trong nhóm ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, tỷ lệ di căn xa cao, tỷ lệ chết trong 5 năm sau điều trị là 70%. Kết quả này phụ thuộc vào các yếu tố tiên lượng bao gồm tuổi, độ mô học, di căn hạch, kích thước u và phác đồ hóa trị. Có thể thấy rõ tỷ lệ di căn hạch cao (54,4%) và ưu thể độ mô học III (66%) trong nghiên cứu của Dent để giải thích cho tiên lượng xấu của thể bệnh ung thư vú này [84].

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác định các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm là kích thước u, độ mô học, di căn hạch nách, giai đoạn ung thư trong phân tích đơn biến.

Như đã nêu ở trên, ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính đầu tiên được nghiên cứu trên đối tượng bệnh nhân Mỹ gốc Phi - những phụ nữ được quan sát lâm sàng cho thấy có tiên lượng xấu, cũng như các nghiên cứu ở thời kỳ đầu khi chúng ta bắt đầu hiểu được thuật ngữ “bộ ba âm tính” cũng đã cho thấy tiên lượng xấu của thể bệnh này và phần lớn các kết quả nghiên cứu được đúc kết trong điều trị từ các nước Âu Mỹ.

Tìm hiểu các nghiên cứu từ Châu Á, thấy nổi lên các nghiên cứu đến từ Trung Quốc, Đài Loan..., các Quốc gia khá tương đồng về địa lý, phong tục tập quán và ít nhiều tương đồng về yếu tố chủng tộc. Một số các nghiên cứu tại Châu Á gần đây về ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính cũng góp phần khẳng định tiên lượng kém hơn so với các thể ung thư vú ngoài bộ ba âm tính nhưng đã cho thấy có sự cải thiện đáng kể về sống thêm của thể bệnh này.

Nghiên cứu của Jingdan (2016), cho kết quả sống thêm kém hơn trong nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính, tuy vậy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm cũng cao hơn nghiên cứu của chúng tôi (88,51%) [141]. Trong phân tích đơn biến, nghiên cứu này xác định các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh bao gồm tuổi, kích thước u, tình trạng hạch nách, giai đoạn lâm

sàng, độ mô học, thể mô bệnh học, phương pháp phẫu thuật; và các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ là kích thước u, tình trạng hạch nách, và giai đoạn lâm sàng; các yếu tố tiên lượng độc lập cho sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh là tuổi, di căn hạch và độ mô học [141]. Nếu so sánh với nghiên cứu của chúng tôi về kết quả sống thêm, có thể thấy mặc dù sống thêm không bệnh 5 năm đạt kết quả tương tự (72% so với 72,7%), nhưng sống thêm toàn bộ 5 năm của chúng tôi có kết quả thấp hơn (82% so với 88,5%). Về điều này, mặc dù về giai đoạn ung thư có sự tương đương (ung thư giai đoạn III của chúng tôi là 26,3% so với 27,95% của Jingdan), tỷ lệ di căn hạch cao hơn trong nghiên cứu của Jingdan (64,6% so với 49,1%); tuy vậy, tỷ lệ khối u trên 5 cm của chúng tôi cao hơn hẳn (28,1% so với 12,7%) và ung thư có mô học độ III của chúng tôi cao hơn gấp đôi (45,7% so với 21,43%). Kích thước u lớn và độ mô học cao phản ánh được mức độ tiến triển và tính chất ác tính của ung thư, kích thước u là yếu tố tiên lượng độc lập cho cả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi.

Trước đó, cũng tại Trung quốc, nghiên cứu của Li Zhang (2012) trên 356 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính cũng cho kết quả sống thêm tương đương nghiên cứu của Jingdan. Tỷ lệ sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ 5 năm lần lượt là 75,7% và 86,6%. Sở dĩ có kết quả khá tốt như vậy là do mẫu nghiên cứu có một số đặc điểm bệnh học thuận lợi hơn nếu so sánh với nghiên cứu của chúng tôi như: độ mô học III chỉ 21,4%, kích thước u trên 5 cm chỉ 13,8%; mặc dù có tỷ lệ di căn hạch cao hơn (56,5% so với 49,1%) nhưng chỉ có 21,9% ung thư giai đoạn III. Nghiên cứu này cũng xác định được các yếu tố tiên lượng cho thời gian sống thêm toàn bộ là ung thư giai đoạn III, u trên 5 cm và di căn hạch [150].

Bảng 4.4. Kết quả sống thêm và các yếu tố tiên lượng trong các nghiên cứu

Nghiên cứu	STKB				STTB				YT tiên lượng	
	1	3	4	5	1	3	4	5	STKB	STTB
<b>Dent (2007)</b> n=180 [84]									Tuổi, ĐMH, DC hạch, KT u, Hóa trị	
<b>Liedtke (2008)</b> n=255 [59]	81	63		61	90	74		64	Tuổi trẻ MBH ống ĐMH cao T cao	MBH ống ĐMH cao T cao
<b>Li Zhang (2012)</b> n= 356 [150]				75,7				86,6	Tuổi <35 GĐ III U >5cm DC hạch ĐMH 3 UT thể ống	GĐ III U > 5cm DC hạch
<b>Shrestha Pal (2014)</b> n=1228 [166]								62%		Tuổi GĐ ung thư
<b>Weiling Sun (2016)</b> n=956 (25% PT+ FEC) [151]	95	88,3		69,0	97,5	92,1		71,1	KT u, DC hạch, GĐ ung thư	
<b>Jingdan Qiu (2016)</b> n= 322 [141]				72,0				88,5	Tuổi DC hạch ĐMH	Tuổi DC hạch
<b>NC này</b>		85,9	79,0	72,7		91,3	87,6	82,0	KT u DC hạch GĐ UT	KT u DC hạch GĐ UT

Ảnh hưởng của điều trị trên kết quả sống thêm cũng được gợi ý qua phân tích ở bảng 4.4. Các nghiên cứu của Shrestha Pal (Anh Quốc, 2014) là một nghiên cứu hồi cứu trên 128 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính, phẫu thuật được thực hiện chỉ trong 67% bệnh nhân, hóa trị chỉ định chỉ trong 63% trường hợp, kết quả sống thêm toàn bộ 5 năm chỉ đạt 62% [166]. Nghiên cứu của Liedkle như phân tích ở trên cũng đạt sống thêm kém bởi bên cạnh một số đặc điểm phản ánh tính chất ác tính như độ mô học cao, giai đoạn muộn..., thì phải chăng có vai trò của điều trị, mặc dù tất cả bệnh nhân đều được điều trị phẫu thuật kết hợp hóa trị nhưng có lẽ tính chất triệt căn của điều trị phần nào giảm đi do việc chỉ định phẫu thuật bảo tồn có tỷ lệ cao trong nghiên cứu (40,4%) ?, và mặc dù hóa trị được thực hiện trong 100% các trường hợp tuy chưa có sự thống nhất về phác đồ điều trị và phần lớn là điều trị hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật [59]. Các nghiên cứu ở Châu Á cho kết quả sống thêm tốt hơn như trong nghiên cứu của Li Zhang. Trong nghiên cứu này, có thể thấy một số đặc điểm bệnh học ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh có phần thuận lợi hơn so với một số các nghiên cứu Âu Mỹ góp phần làm tiên lượng bệnh tốt hơn nhưng đặc biệt, với việc chỉ định điều trị phối hợp phẫu thuật và hóa trị đạt tỷ lệ cao hơn đã đem lại sự cải thiện đáng kể về kết quả sống thêm. Trong báo cáo của Li Zhang vào năm 2012 đã cho thấy việc áp dụng điều trị với 94,6% được phẫu thuật cắt vú triệt căn và 90,2% bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ; 24,2% bệnh nhân được xạ trị sau phẫu thuật và hóa trị [150].

Ngược lại, theo báo cáo của Weiling Sun (2016), trong tổng số 956 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính ở giai đoạn từ I đến IIIA, thì chỉ có 25% bệnh nhân (239 bệnh nhân) được điều trị phẫu thuật cắt vú triệt căn hoặc cắt vú bảo tồn kết hợp phác đồ hóa trị FEC, kết quả là có 69,0% bệnh nhân đạt sống thêm không bệnh 5 năm và chỉ có 71,1% bệnh nhân đạt thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm [151].

Vũ Hồng Thăng và Cs. (2012) nghiên cứu 108 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể ER(-), PgR(-) và HER2(-) giai đoạn còn mổ được điều trị tại bệnh viện K từ năm 2002-2004, trong đó có 52 BN được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ anthracyclin có hoặc không kết hợp taxane, nghiên cứu cho kết quả sống thêm cao hơn trong nhóm bệnh nhân không điều trị hóa chất. Cụ thể là sống thêm 2 năm, 5 năm và 9 năm ở nhóm không điều trị hóa chất lần lượt là 97,1%; 83,1% và 77,5% trong khi ở nhóm có điều trị hóa chất tỷ lệ này là 80%; 71% và 71%, tương ứng. Nhưng riêng trong nhóm ung thư vú bộ ba thụ thể dương tính có di căn hạch, thì kết quả sống thêm toàn bộ cao hơn trong nhóm có điều trị hóa chất, cụ thể là thời gian sống thêm toàn bộ 2 năm, 5 năm và 9 năm trong nhóm có điều trị hóa chất lần lượt là 96%; 91,45 và 84,4% trong khi tỷ lệ sống thêm tương ứng trong nhóm không điều trị hóa chất là 86,7%; 78,8% và 78,8% ( $p = 0,613$ ). Tác giả lý giải cho điều này bằng dấu hỏi về vai trò của hóa trị hỗ trợ trong ung thư vú có bộ ba âm tính tuy đã có sự thừa nhận về hiệu quả của hóa trị hỗ trợ đối với ung thư vú có hạch nách dương tính. Về vấn đề này, theo tôi, có lẽ do đây là một nghiên cứu hồi cứu trên đối tượng bệnh nhân được điều trị trong thời gian từ 2002 đến 2004, khi mà chỉ định hóa trị hỗ trợ phần lớn chỉ áp dụng cho các trường hợp ung thư vú tiến triển: kích thước u lớn, di căn hạch nách, độ mô học cao (độ III), nên có thể các bệnh nhân được chỉ định hóa trị vào thời gian đó phần lớn ở giai đoạn tiến triển, ngược lại đối tượng bệnh nhân không chỉ định hóa trị có thể có giai đoạn lâm sàng thuận lợi hơn nên do vậy có kết quả sống thêm tốt hơn chăng? Điều này có thể cũng được lý giải nếu phân tích sống thêm trong nhóm ung thư vú có hạch nách dương tính, có thể thấy vai trò của hóa trị hỗ trợ trong nghiên cứu trên [176].

Nghiên cứu hồi cứu của Phùng Thị Huyền và Cs (2011) trên 190 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính được điều trị trong giai đoạn từ năm 2005



đến 2007 tại Bệnh viện K, có 80 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đánh giá sống thêm. Nghiên cứu cho kết quả sống thêm không bệnh 2, 3, 4, 5 năm lần lượt là 70%, 70%, 67,3% và 67,3% và sống thêm toàn bộ 2, 3, 4, 5 năm tương ứng là 87,2%; 76,9%; 74,2% và 70%. Kết quả sống thêm thấp hơn khi đối chiếu với kết quả sống thêm của chúng tôi. Kết quả như vậy chủ yếu là do thực tế điều trị, như tác giả phân tích, trong thời gian từ 2005 đến 2007, phần lớn các bệnh nhân chỉ được điều trị phẫu thuật triệt căn và xạ trị, hóa trị được chỉ định trên số ít bệnh nhân với các phác đồ hóa chất cổ điển như AC, FAC, EC, CMF; một số rất ít được điều trị với taxane [177].

Một nghiên cứu hồi cứu được báo cáo gần đây (2014) đánh giá kết quả điều trị ung thư vú có bộ ba âm tính giai đoạn sớm thực hiện trên 230 bệnh nhân ung thư giai đoạn từ I đến IIIA điều trị tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM trong giai đoạn từ 2009 đến 2010 cho kết quả sống thêm cao hơn nghiên cứu của chúng tôi, sống thêm không bệnh 5 năm là 84,1% và sống thêm toàn bộ 5 năm là 85,3%. Mô thức điều trị với 92,6% BN được phẫu thuật cắt vú triệt để cải biên, 4,3% điều trị bảo tồn; 90,4% BN được hóa trị hỗ trợ với phác đồ anthracyclin (75,6%) và taxane (23,9%); 71,3% BN được xạ trị hỗ trợ. Nghiên cứu chỉ thực hiện trên bệnh nhân ung thư vú sớm, di căn hạch chỉ 33%, thấp hơn NC của chúng tôi, khối u T2 chiếm 70%. So với chúng tôi, rõ ràng nghiên cứu mang các đặc điểm bệnh học thuận lợi hơn nên kết quả sống thêm tốt hơn cũng là dễ hiểu, tuy vậy nghiên cứu chưa phản ánh được bức tranh toàn cảnh về ung thư vú có bộ ba âm tính cũng như chỉ mang tính hồi cứu và chưa đề xuất được phác đồ điều trị cho thể bệnh này mặc dù nghiên cứu có mẫu khá lớn. Điểm sáng của nghiên cứu là ngay trong thời gian 2009 – 2010, đã triển khai khá tốt điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất với tỷ lệ đáng khích lệ trong điều trị ung thư vú có bộ ba âm tính giai đoạn sớm [178].

## KẾT LUẬN

Nghiên cứu điều trị phẫu thuật kết hợp hóa chất hỗ trợ cho 114 trường hợp ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, tôi xin rút ra các kết luận sau:

### 1. Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

- Bệnh nhân chủ yếu trong độ tuổi trước 50 tuổi, chiếm 64,1%, cao nhất là 41 - 50 tuổi

- Chủ yếu ở thời kỳ tiền mãn kinh

- Tuổi trung bình là  $48,17 \pm 0,97$  (24 - 74)

- Bệnh nhân nhập viện có triệu chứng u vú chiếm chủ yếu (93%)

- Khối u thường 1 khối, hạch nách sờ thấy trong 48,2% trường hợp

- Chẩn đoán trước mổ có độ chính xác cao, kết hợp khám lâm sàng, xét nghiệm tế bào học và sinh thiết chẩn đoán chính xác toàn bộ các trường hợp.

- Bệnh nhân ung thư giai đoạn II có tỷ lệ cao nhất (68,4%), nhưng vẫn còn nhiều bệnh nhân ở giai đoạn III (26,3%)

- Độ mô học II và III chiếm chủ yếu (84,6%)

- Ung thư biểu mô ống xâm nhập có tỷ lệ 82,5%

- Có mối liên quan ý nghĩa giữa các yếu tố kích thước u và di căn hạch, di căn xa và giai đoạn ung thư.

- 96,5% bệnh nhân được cắt vú triệt để cải biên, phẫu thuật bảo tồn có xạ trị diện vú đối với 4 trường hợp kích thước u nhỏ dưới 2cm và hạch nách âm tính.

- Hóa trị hầu hết được điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật (96,5%)

### 2. Kết quả điều trị và tiên lượng

- Không có các biến chứng phẫu thuật trầm trọng ảnh hưởng lớn đến bệnh nhân và phác đồ điều trị.

- Độc tính hóa trị trên hệ huyết học, gan thận, da niêm mạc chủ yếu là độ I và II. Không có độc tính quan trọng ảnh hưởng đến phác đồ điều trị.

- Tỷ lệ tái phát thấp 7,9%.
- Tỷ lệ di căn xa cao 28,1%
- Di căn tạng và di căn não thường gặp, ít gặp di căn xương
- Tỷ lệ thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm, 4 năm và 5 năm lần lượt là 91,3%, 87,6% và 82,0%.
- Tỷ lệ thời gian sống thêm không bệnh 3, 4 và 5 năm lần lượt là 85,9%, 79,0% và 72,7%
- Các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm sau điều trị bao gồm kích thước u, di căn hạch và độ mô học. Đây là các yếu tố độc lập liên quan đến sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ trong phân tích đa biến.

## **KIẾN NGHỊ**

1. Cần xác định ung thư vú có bộ ba âm tính là thể bệnh ung thư vú đặc thù, có tiến triển nhanh và tiên lượng xấu để chỉ định điều trị chính xác, điều trị sớm cho bệnh nhân.
2. Tiếp tục nghiên cứu với thời gian dài trên đối tượng bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính. Nghiên cứu đặc điểm sinh học bằng cách tăng cường các dấu ấn hóa mô miễn dịch để xác định mối tương quan lâm sàng và đặc điểm phân tử trong ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính.

## **MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Nguyễn Việt Dũng, Đoàn Hữu Nghị (2011). Một số đặc điểm bệnh học và kết quả điều trị ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính. *Hội nghị khoa học Nghiên cứu sinh lần thứ XVII*. Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Nguyễn Việt Dũng, Đoàn Hữu Nghị, Đặng Như Bảo, Tôn Thất Cầu (2011). Các yếu tố tiên lượng trong ung thư vú có bộ ba thụ thể ER, PR, HER2 âm tính. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, 384 - 388.
3. Nguyễn Việt Dũng, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Thị Kỳ Giang, Lê Kim Hồng (2016). Một số đặc điểm bệnh học và ảnh hưởng của phác đồ điều trị trên bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 4, 138 - 143.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anders CK, Carey LA (2009), Biology, metastatic patterns, and treatment of patients with triple-negative breast cancer. *Clin Breast cancer*, 2: 73-81.
2. Tim C. de Ruijter, Jurgen Veeck, Joep P. J. de Hoon, Manon van Engeland, Vivianne C. Tjan-Heijnen. (2011), Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*, 137:183–192.
3. Roohi Ismail-Khan, MD, and Marilyn M. B (2010), A Review of Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer control*, 17(3): 173-176.
4. Anson & Me Vay (1980). The breast. *Surgical Anatomy*, Volume I, sixth edition.
5. Jose Rafael Macea (2006). Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast. *Int. J. Morphol.*, 24(4): 697-704
6. Nguyễn Bá Đức (2004). Bệnh ung thư vú. Nhà xuất bản y học, 67-69.
7. D'Orsi CJ, Sickles EA, Mendelson EB, Morris EA, et al (2013). American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System BI-RADS, 5th ed, (Eds), American College of Radiology, Reston, VA, 5; 758-61.
8. Flobbe K, Bosch AM, Kessels AG, et al (2003). The additional diagnostic value of ultrasonography in the diagnosis of breast cancer. *Arch Intern Med*, 163: 1194.
9. Stomper PC, Waddell BE, Edge SB, Klippenstein DL et al (2009). Breast MRI in the Evaluation of Patients with Occult Primary Breast Carcinoma. *Breast J.* 5(4): 230.
10. Kriege M, Brekelmans CT, Boetes C et al (2004). Efficacy of MRI and mammography for breast-cancer screening in women with a familial or genetic predisposition. *N Engl J Med.* 351(5): 427.
11. Alfred C .Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK et al (2009). Ductal carcinoma in situ. In: *Diseases of the Breast*, 4th, (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia. 321.

12. Lakhani S.R, Elis I.O, Schnitt S.J, et al (2012). *WHO Classification of Tumors of the Breast*, IARC, Lyon, France.
13. Carey L.A, Perou C.M, Livasy C.A, et al (2006). Race, breast cancer subtypes, and survival in the Carolina Breast Cancer Study. *JAMA*, 295(21), 2492-502.
14. Bloom H.J.G and Richardson W.W (1957). Histologic grading and prognosis in breast cancer: a study of 1709 cases of which 359 have been followed for 15 years. *Cancer*, 2, 353-77.
15. Elston C.W and Ellis I.O (1993). Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*, 46, 189-90.
16. Bhargava R, Esposito N.N and Dabbs D.J (2010). Immunohistology of the Breast. *Diagnostic Immunohistochemistry: Theranostic and genomic applications*, Saunders, USA, 763-819.
17. Adly S, Hewedi I.H and Mokhtar N.M (2010). Clinicopathologic Significance of Molecular Classification of Breast Cancer: Relation to Nottingham Prognosis Index. *Journal of the Egyptian Nat*, 22(4), 209-15.
18. Perou C.M, Sørli T, Eisen M.B, et al (2000). Molecular portraits of human breast tumours. *Nature*, 406(6797), 747-52.
19. Rouzier R, Perou C.M, Symmans W.F, et al (2005). Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 11, 5678-85.
20. Carey L.A, Perou C.M, Dressler L.G, et al (2004). Race and the poor prognosis basal-like breast cancer (BBC) phenotype in the populationbased Carolina Breast Cancer Study. *J Clin Oncol(suppl)*, 9510.
21. Brenton J.D, Carey L.A, Ahmed A.A and Caldas C (2005). Molecular classification and molecular forecasting of breast cancer: ready for clinical application?. *J Clin Oncol*, 23, 7350-60.
22. Foulkes W.D, Stefansson I.M, Chappuis P.O, et al (2003). Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 95(19), 1482-5.

23. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al (2003). Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100(14), 8418-23.
24. Nielsen T.O, Hsu F.D, Jensen K, et al (2004). Immunohistochemical and clinical characterization of the basal-like subtype of invasive breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 10, 5367-74.
25. Goldhirsch A, Wood W.C and Coates A.S (2011). Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer. Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Annals of Oncology*, 10, 1093.
26. Kuerer HM et al. (2010), Operative management. *Breast surgical oncology*. The McGraw-Hill Companies, copyright 2010
27. Scanlon EF, Caprini JA (1975), Modified radical mastectomy. *Cancer*, 35: 710-713
28. Nemoto T, Vana J, Bedwani RN, et al. (1980), Management and survival of female breast cancer: Results of a national survey by the American College of Surgeons. *Cancer*; 45: 2917 – 2924.
29. Veronesi U, Cascinelli N et al. (2002). Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*; 347: 1227-1232
30. Hermann RE, Steiger E. (1978), Modified radical mastectomy. *Surgical clinics of North America*, 58 (4), 743-754
31. Toth B, Lappert P. (1991), Modified skin incisions for mastectomy: the need for plastic surgical input in preoperative planning, *Plast Reconstr Surg*, 87 (6), 1048–53
32. Spiegel A. (2003), Recurrence following treatment of ductal carcinoma in situ with skin-sparing mastectomy and immediate breast reconstruction, *Plast Reconstr Surg*, 111 (2) 706–11.
33. Carlson G (2003), Local recurrence after skin-sparing mastectomy: tumour biology or surgical conservatism? *Ann Surg Oncol*, 10 (2), 108–12



34. Singletary SE, Robb GL. (2003), Oncologic safety of skin-sparing mastectomy, *Ann Surg Oncol*, 10: 95-7.
35. Gerber B, Krause A, Dieterich M, et al. (2009), The oncological safety of skin sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction: an extended follow-up study, *Ann Surg*; 249:461-8.
36. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. (2002), Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer, *N Engl J Med*, 347(16):1233–41.
37. Bartelink H, Horiot JC, Poortmans P, Struikmans H, Van den Bogaert W, Barillot I, et al. (2001), Recurrence rates after treatment of breast cancer with standard radiotherapy with or without additional radiation, *N Engl J Med* 345(19): 1378–87.
38. Vaidya JS, Wenz F, Bulsara M, Tobias JS, Joseph D, Baum M. (2014), Radiotherapy for breast cancer, the TARGIT-A trial – authors’ reply. *Lancet*, 383(9930):1719–20.
39. Rainsbury RM. (2007), Surgery insight: oncoplastic breast-conserving reconstruction - indications, benefits, choices and outcomes, *Nature Clinical Practice Oncology*; 4(11): 657–664.
40. Bold RJ. (2002), Update: surgical management of breast cancer: today and tomorrow, *Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals*; 17(1): 1–9.
41. Sakorafas GH. (2001), Breast cancer surgery—historical evolution, current status and future perspectives, *Acta Oncologica*; 40(1):5–18.
42. Senkus E, Kyriakides S, Penault-Llorca F, et al. (2013), Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 24 (Suppl 6): 7-23.
43. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) (2005), Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials, *Lancet* 365 (9472): 1687-717.

44. Thor AD, Berry DA, Budman DR, et al. (1998), ErbB-2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymph node-positive breast cancer, *J Natl Cancer Inst* 90 (18): 1346-60.
45. Paik S, Bryant J, Park C, et al. (1998), ErbB-2 and response to doxorubicin in patients with axillary lymph node-positive, hormone receptor-negative breast cancer, *J Natl Cancer Inst*, 90 (18): 1361-70
46. De Laurentiis M, Canello G, D'Agostino D, et al.(2008), Taxane-based combinations as adjuvant chemotherapy of early breast cancer: a meta-analysis of randomized trials, *J Clin Oncol*, 26 (1): 44-53.
47. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, 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, *J Clin Oncol*, 21 (6): 976-83.
48. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky B, et al. (2005), Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28, *J Clin Oncol* 23 (16): 3686-96.
49. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. (2005), Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer, *N Engl J Med*, 352 (22): 2302-13.
50. Perez EA (2005), TAC--a new standard in adjuvant therapy for breast cancer?, *N Engl J Med*, 352 (22): 2346-8.
51. Hudis C, Citron M, Berry D, et al. (2005), Five year follow-up of INT C9741: dose-dense (DD) chemotherapy (CRx) is safe and effective, *Breast Cancer Research and Treatment*, 94 (Suppl 1): A-41.
52. Petrelli F, Cabiddu M, Coiu A, et al.(2015), Adjuvant dose-dense chemotherapy in breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Breast Cancer Res Treat*, 151 (2): 251-9.
53. Smith RE, Bryant J, DeCillis A, et al. (2003), Acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome after doxorubicin-cyclophosphamide adjuvant therapy for operable breast cancer: the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Experience, *J Clin Oncol* 21 (7): 1195-204.

54. Crump M, Tu D, Shepherd L, et al. (2003), Risk of acute leukemia following epirubicin-based adjuvant chemotherapy: a report from the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, *J Clin Oncol* 21 (16): 3066-71.
55. Praga C, Bergh J, Bliss J, et al. (2005), Risk of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in trials of adjuvant epirubicin for early breast cancer: correlation with doses of epirubicin and cyclophosphamide, *J Clin Oncol*, 23 (18): 4179-91.
56. Polychemotherapy for early breast cancer (1998), An overview of the randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet*, 352 (9132): 930-42.
57. Peto R, Davies C, Godwin J, et al. (2012), Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials, *Lancet*, 379 (9814): 432-44, 2012.
58. Mehta RS. (2008), Dose-dense and/or metronomic schedules of specific chemotherapies consolidate the chemosensitivity of triple-negative breast cancer: a step toward reversing triple-negative paradox, *J Clin Oncol*, 26 (19): 3286-8.
59. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. (2008), Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer, *J Clin Oncol*, 26 (8): 1275-81.
60. Silver DP, Richardson AL, Eklund AC, et al. (2010), Efficacy of neoadjuvant Cisplatin in triple-negative breast cancer, *J Clin Oncol*, 28 (7): 1145-53.
61. Anders CK, Winer EP, Ford JM, et al.(2010), Poly (ADP-Ribose) polymerase inhibition: "targeted" therapy for triple-negative breast cancer, *Clin Cancer Res*, 16 (19): 4702-10.
62. Smith I, Procter M, Gelber RD, et al.(2007), 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: a randomised controlled trial, *Lancet*, 369 (9555): 29-36.

63. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al.(2013), 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 382 (9897): 1021-8.
64. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. (2005), Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer, *N Engl J Med* 353 (16): 1673-84.
65. Perez E, Romond E, Suman V, et al. (2007), Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. [Abstract], *J Clin Oncol*, 25 (Suppl 18): 512, 6s.
66. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al. (2014), Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831, *J Clin Oncol*, 32 (33): 3744-52.
67. Albain KS, Barlow WE, Ravdin PM, et al. (2009), Adjuvant chemotherapy and timing of tamoxifen in postmenopausal patients with endocrine-responsive, node-positive breast cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial, *Lancet*, 374 (9707): 2055-63.
68. Schmid P, Untch M, Kossé V, et al. (2007), Leuprorelin acetate every-3-months depot versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil as adjuvant treatment in premenopausal patients with node-positive breast cancer: the TABLE study, *J Clin Oncol* 25 (18): 2509-15.
69. Wolff AC, Davidson NE (2006), Still waiting after 110 years: the optimal use of ovarian ablation as adjuvant therapy for breast cancer, *J Clin Oncol* 24 (31): 4949-51.
70. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al.(2014), Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group, *J Clin Oncol*, 32 (35): 3948-58.

71. Mauri D, Pavlidis N, Ioannidis JP (2005), Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: a meta-analysis, *J Natl Cancer Inst* 97 (3): 188-94.
72. Bear HD, Anderson S, Brown A, et al. (2003), The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-27, *J Clin Oncol*, 21 (22): 4165-74.
73. Smith IE, Dowsett M, Ebbs SR, et al. (2005), Neoadjuvant treatment of postmenopausal breast cancer with anastrozole, tamoxifen, or both in combination: the Immediate Preoperative Anastrozole, Tamoxifen, or Combined with Tamoxifen (IMPACT) multicenter double-blind randomized trial, *J Clin Oncol* 23 (22): 5108-16.
74. Van der Hage JA, van de Velde CJ, Julien JP, et al. (2001), Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European Organization for Research and Treatment of Cancer trial 10902, *J Clin Oncol*, 19 (22): 4224-37.
75. Vriens BE, Aarts MJ, de Vries B, et al. (2013), Doxorubicin/cyclophosphamide with concurrent versus sequential docetaxel as neoadjuvant treatment in patients with breast cancer, *Eur J Cancer* 49 (15): 3102-10.
76. Von Minckwitz G, Rezai M, Loibl S, et al. (2010), Capecitabine in addition to anthracycline- and taxane-based neoadjuvant treatment in patients with primary breast cancer: phase III GeparQuattro study, *J Clin Oncol* 28 (12): 2015-23.
77. Buzdar AU, Ibrahim NK, Francis D, et al. (2005), Significantly higher pathologic complete remission rate after neoadjuvant therapy with trastuzumab, paclitaxel, and epirubicin chemotherapy: results of a randomized trial in human epidermal growth factor receptor 2-positive operable breast cancer, *J Clin Oncol*, 23 (16): 3676-85.
78. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. (2010), Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study, *J Clin Oncol*, 28 (12): 2024-31.

79. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. (2010), Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort, *Lancet*, 375 (9712): 377-84.
80. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. (2013), Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial, *Lancet Oncol*, 14 (13): 1317-25.
81. Petrelli F, Coiu A, Lonati V, et al. (2016), Neoadjuvant dose-dense chemotherapy for locally advanced breast cancer: a meta-analysis of published studies, *Anticancer Drugs* 27 (7): 702-8.
82. Berg CD, Swain SM. (1994), Results of Concomitantly Administered Chemoradiation for Locally Advanced Noninflammatory Breast Cancer, *Semin Radiat Oncol*, 4 (4): 226-235.
83. Brito RA, Valero V, Buzdar AU, et al. (2001), Long-term results of combined-modality therapy for locally advanced breast cancer with ipsilateral supraclavicular metastases: The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center experience, *J Clin Oncol*, 19 (3): 628-33.
84. Dent R, Trudeau M, Pritchard KI et al (2007), Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence, *Clin Cancer Res* 13: 4429–4434.
85. Montagna E, Maisonneuve P, Rotmensz N et al (2013), Heterogeneity of triple-negative breast cancer: histologic subtyping to inform the outcome, *Clin Breast Cancer*, 13:31–39.
86. Azoulay S, Laé M, Fréneaux P et al (2005), KIT is highly expressed in adenoid cystic carcinoma of the breast, a basal-like carcinoma associated with a favorable outcome, *Mod Pathol*, 18:1623–1631.

87. Fourquet A, Vilcoq JR, Zafrani B, Schlienger F, Jullien D, Campana F (1987), Medullary breast carcinoma: the role of radiotherapy as primary treatment, *Radiother Oncol*, 10:1–6.
88. Hennessy BT, Giordano S, Broglio K et al (2006), Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast, *Ann Oncol*, 17:605–613.
89. Dowsett M, Cuzick J, Wale C, Howell T, Houghton J, Baum M (2005), Retrospective analysis of time to recurrence in the ATAC trial according to hormone receptor status: an hypothesis-generating study, *J Clin Oncol*, 23:7512–7517.
90. Crabb SJ, Cheang MC, Leung S, Immonen T, Nielsen TO, Huntsman DD, Bajdik CD, Chia SK (2008), Basal breast cancer molecular subtype predicts for lower incidence of axillary lymph node metastases in primary breast cancer, *Clin Breast Cancer*, 8:249–256.
91. Tan DS, Marchió C, Jones RL, Savage K, Smith IE, Dowsett M, Reis-Filho JS (2008), Triple negative breast cancer: molecular profiling and prognostic impact in adjuvant anthracycline-treated patients, *Breast Cancer Res Treat*, 111:27–44.
92. Yang WT, Dryden M, Broglio K et al (2008), Mammographic features of triple receptor-negative primary breast cancers in young premenopausal women, *Breast Cancer Res Treat*, 111:405–410.
93. Wang Y, Ikeda DM, Narasimhan B, Longacre TA, Bleicher RJ, Pal S, Jackman RJ, Jeffrey SS (2008), Estrogen receptor-negative invasive breast cancer: imaging features of tumors with and without human epidermal growth factor receptor type 2 overexpression, *Radiology* 246:367–375.
94. Dogan BE, Gonzalez-Angulo AM, Gilcrease M, Dryden MJ, Yang WT (2010), Multimodality imaging of triple receptor-negative tumors with mammography, ultrasound, and MRI, *AJR Am J Roentgenol*, 194:1160–1166.
95. Ko ES, Lee BH, Kim HA, Noh WC, Kim MS, Lee SA (2010), Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings, *Eur Radiol*, 20:1111–1117.

96. Lerma E, Peiro G, Ramón T et al (2007), Immunohistochemical heterogeneity of breast carcinomas negative for estrogen receptors, progesterone receptors and Her2/neu (basal-like breast carcinoma), *Mod Pathol*, 20:1200–1207.
97. Uematsu T, Kasami M, Yuen S (2009), Triple-negative breast cancer: correlation between MR imaging and pathologic findings, *Radiology* 250:638–647.
98. Dogan BE, Turnbull LW (2012), Imaging of triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 23: 23 – 29.
99. Basu S, Chen W, Tchou J, Mavi A, Cermik T, Czerniecki B, Schnall M, Alavi A (2008), Comparison of triple-negative and estrogen receptor-positive/progesterone receptor-positive/HER2-negative breast carcinoma using quantitative fluorine-18 fluorodeoxyglucose/positron emission tomography imaging parameters: a potentially useful method for disease characterization, *Cancer*, 112:995–1000.
100. Straver ME, Aukema TS, Olmos RA, Rutgers EJ, Gilhuijs KG, Schot ME, Vogel WV, Peeters MJ (2010), Feasibility of FDG PET/CT to monitor the response of axillary lymph node metastases to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients, *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37:1069–1076.
101. Kennecke H, Yerushalmi R, Woods R, Cheang MC, Voduc D, Speers CH, Nielsen TO, Gelmon K (2010), Metastatic behavior of breast cancer subtypes, *J Clin Oncol*, 28:3271–3277.
102. Jatoi I, Anderson WF, Jeong JH, Redmond CK (2011), Breast cancer adjuvant therapy: time to consider its time-dependent effects, *J Clin Oncol*, 29:2301–2304.
103. Montagna E, Bagnardi V, Rotmensz N et al (2012), Breast cancer subtypes and outcome after local and regional relapse, *Ann Oncol* 23:324–331.
104. Smid M, Wang Y, Zhang Y, Sieuwerts AM, Yu J, Klijn JG, Foekens JA, Martens JW (2008), Subtypes of breast cancer show preferential site of relapse. *Cancer Res*, 68:3108–3114.



105. Heitz F, Harter P, Traut A, Lueck HJ, Beutel B, du Bois A (2008), Cerebral metastases (CM) in breast cancer (BC) with focus on triple-negative tumors. *J Clin Oncol*, 26,(15), abst. 1010.
106. Aleskandarany MA, Green AR, Benhasouna AA, Barros FF, Neal K, Reis-Filho JS, Ellis IO, Rakha EA (2012), Prognostic value of proliferation assay in the luminal, HER2-positive, and triple-negative biologic classes of breast cancer. *Breast Cancer Res*,14:R3.
107. Peng Y (2012), Potential prognostic tumor biomarkers in triple-negative breast carcinoma, *Beijing Da Xue Xue Bao*, 44:666–672.
108. Canello G, Maisonneuve P, Rotmensz N et al (2011), Prognosis in women with small (T1 mic, T1a, T1b) node-negative operable breast cancer by immunohistochemically selected subtypes, *Breast Cancer Res Treat*, 127:713–720.
109. Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU et al (2012), Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* 30:1796–1804.
110. Straver ME, Glas AM, Hannemann J et al (2010), The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 119:551–558.
111. Yerushalmi R, Woods R, Ravdin PM, Hayes MM, Gelmon KA (2010). Ki67 in breast cancer: prognostic and predictive potential, *Lancet Oncol*, 11:174–183.
112. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L et al (2011), Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*, 11:486
113. Schmidt G, Meyberg-Solomayer G, Gerlinger C et al (2014), Identification of prognostic different subgroups in triple negative breast cancer by Her2-neu protein expression, *Arch Gynecol Obstet*, 290:1221–1229.

114. Győrffy B, Hatzis C, Sanft T, Hofstatter E, Aktas B, Pusztai L (2015), Multigene prognostic tests in breast cancer: past, present, future, *Breast Cancer Res*, 17:11
115. Aapro M, Wildiers H (2012), Triple-negative breast cancer in the older population, *Ann Oncol*, 23(6):52–55
116. Eiermann W, Vallis KA (2012), Locoregional treatments for triple-negative breast cancer, *Ann Oncol*, 23(6):30–34.
117. Gonzalez-Angulo AM, Timms KM, Liu S et al (2011), Incidence and outcome of BRCA mutations in unselected patients with triple receptor-negative breast cancer, *Clin Cancer Res*, 17:1082–1089
118. Bayraktar S, Gutierrez-Barrera AM, Liu D et al (2011), Outcome of triple-negative breast cancer in patients with or without deleterious BRCA mutations. *Breast Cancer Res Treat*, 130:145–153
119. Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N (2009), Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma. *Clin Breast Cancer*, 9:96–100.
120. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG, Clarke M, Coates AS, Darby SC et al (2008), Adjuvant chemotherapy in oestrogen-receptor-poor breast cancer: patient-level meta-analysis of randomised trials, *Lancet*, 371:29–40
121. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD et al (2008), Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27, *J Clin Oncol* 26:778–785.
122. Cortazar P, Zhang L, Untch M et al (2014), Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis, *Lancet*, 384:164–172.
123. Huober J, von Minckwitz G, Denkert C et al (2010), Effect of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy in different biological breast cancer phenotypes: overall results from the GeparTrio study, *Breast Cancer Res Treat*, 124:133–140.

124. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Peto R, Davies C, Godwin J et al (2012), Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomised trials. *Lancet*, 379:432–444.
125. Martin M, Romero A, Lopez Garcia-Asenjo J et al (2010), Molecular and genomic predictors of response to single-agent doxorubicin (ADR) versus single-agent docetaxel (DOC) in primary breast cancer (PBC), *J Clin Oncol* 28(15suppl):502
126. Martin M, Romero A, Cheang MC et al (2011), Genomic predictors of response to doxorubicin versus docetaxel in primary breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 128:127–136.
127. Minckwitz G, Untch M, Nuesch E et al (2011), Impact of treatment characteristics on response of different breast cancer phenotypes: pooled analysis of the German neo-adjuvant chemotherapy trials, *Breast Cancer Res Treat*, 125:145–156.
128. Isakoff SJ (2010), Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J*, 16:53–61.
129. Gronwald J, Byrski T, Huzarski T et al (2009), Neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients, *J Clin Oncol* 27(15): 502.
130. Byrski T, Huzarski T, Dent R et al (2009), Response to neoadjuvant therapy with cisplatin in BRCA1-positive breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*, 115:359–363.
131. Byrski T, Gronwald J, Huzarski T et al (2010), Pathologic complete response rates in young women with BRCA1-positive breast cancers after neoadjuvant chemotherapy, *J Clin Oncol*, 28:375–379.
132. Sikov WM, Dizon DS, Strenger R et al (2009), Frequent pathologic complete responses in aggressive stages II to III breast cancers with every-4-week carboplatin and weekly paclitaxel with or without trastuzumab: a Brown University Oncology Group Study, *J Clin Oncol*, 27:4693–4700.

133. Chang HR, Glaspy J, Allison MA, Kass FC, Elashoff R, Chung DU, Gornbein J (2010), Differential response of triple-negative breast cancer to a docetaxel and carboplatin-based neoadjuvant treatment, *Cancer*, 116: 4227–4237.
134. Alba E, Chacon JL, Lluch A et al (2011), Chemotherapy (CT) with or without carboplatin as neoadjuvant treatment in patients with basal-like breast cancer: GEICAM 2006–03-A multicenter, randomized phase II study, *J Clin Oncol*, 29(15):1015
135. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Hữu Thợi, Bùi Công Toàn và cs (2003). *Thực hành xạ trị bệnh ung thư*. Nhà xuất bản Y học Hà Nội, 289-93.
136. Trần Văn Thuận và cs, (2005), "*Đánh giá kết quả hỗ trợ hóa chất phác đồ Adriamycin - Cyclophosphamid trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II -III với ER dương tính có điều trị nội tiết*", Luận án tiến sỹ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội, 85 - 87.
137. Cleator S, Ashworth A (2004), "Molecular profiling of breast cancer: clinical implications", *Br J Cancer*; 90: 1120-4.
138. Cai MQ, Chen Q, Shi CM. (2009), Progression for triple-negative breast cancer, *Chinese Clinical Oncology*, 14:286–287.
139. Yuan ZY, Wang SS, Gao Y. et al (2008), Clinical characteristics and prognosis of triple-negative breast cancer: a report of 305 cases, *Chin J Cancer*, 27:561–565.
140. Yang DH, Liu H, Zhao J (2008), Clinicopathologic Features and Prognosis of Triple Negative Breast Cancer. *Chinese Clinical Oncology*, 35:501 – 504.
141. Jingdan Qiu, Xinying Xue, Chao Hu, Hu Xu, Deqiang Kou, Rong Li, and Ming Li (2016). Comparison of Clinicopathological Features and Prognosis in Triple-Negative and Non-Triple Negative Breast Cancer, *J Cancer*, 7(2): 167–173.
142. Rakha EA, Reis-Filho JS, Ellis IO (2008), Basal-like breast cancer: a critical review, *J Clin Oncol*, 26(15):2568-2581.

143. Sun B, Wu SK, Song ST (2007), Research in progress of triple-negative breast cancer, *Oncology Progress*, 5:549–52.
144. Cleator S, Heller W, Coombes RC (2007), Triple-negative breast cancer: therapeutic options, *Lancet Oncol*, 8:235–44.
145. Stoppa-Lyonnet D, Ansquer Y, Dreyfus H. et al (2000), Familial invasive breast cancers: worse outcome related to BRCA-1 mutations. *J Clin Oncol*. 18:4053–59.
146. Kennedy R D, Quinn J E, Mullan P B. et al (2004), The role of BRAC-1 in the cellular response to chemotherapy, *J Natl Cancer I*, 96: 1659–68.
147. Nguyễn Đình Tùng (2004), *Nghiên cứu tình trạng di căn hạch nách và kết quả điều trị ung thư vú bằng phẫu thuật Scanlon*. Luận án Tiến sĩ Y học. Học viện Quân Y.
148. Dendale R, Vincent-Salomon A, Mouret-Fourme E et al (2003), Medullary breast carcinoma: prognostic implications of p53 expression, *Int J Biol Markers*, 18:99–105.
149. Hennessy BT, Giordano S, Broglio K et al (2006), Biphasic metaplastic sarcomatoid carcinoma of the breast, *Ann Oncol*, 17:605–613.
150. Li Zang, Chun FH, Guo D. et al. (2012), Analysis of clinical features and outcome of 356 triple-negative breast cancer patients in China. *Breast Care*;7:13–7.
151. Weiling Sun, Chu Hong Li et al (2016), Prognostic analysis of triple-negative breast cancer patients treated with adjuvant chemotherapy of fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide. *Oncol Lett*; 11(3): 2320–2326.
152. Straver ME, Glas AM, Hannemann J et al (2010), The 70-gene signature as a response predictor for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer, *Breast Cancer Res Treat*, 119:551–558.
153. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer v2. 2011. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/breast.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/breast.pdf) (21 August 2012, date last accessed).

154. Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al (2011), Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St.: Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011, *Ann Oncol*, 22:1736-1747.
155. Aebi S, Davidson T, Gruber G, et al (2010), Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol*, 21(5):12-24.
156. Cheang M, Chia SK, Tu D, et al (2009), Anthracyclines in basal breast cancer: The NCIC-CTG trial MA5 comparing adjuvant CMF to CEF, *J Clin Oncol*, 27:519.
157. Rocca A, Paradiso A, Sismondi P, et al (2011), Benefit from CMF with or without anthracyclines in relation to biologic profiles in early breast cancer, *J Clin Oncol*, 29s. Abstr 1031.
158. Hugh J, Hanson J, Cheang MC, et al (2009), Breast cancer subtypes and response to docetaxel in node-positive breast cancer: use of an immunohistochemical definition in the BCIRG 001 trial, *J Clin Oncol*, 27:1168-1176.
159. Hayes DF, Thor AD, Dressler LG, et al (2007), HER2 and response to paclitaxel in node-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 357:1496-1506.
160. Parker CC, Ampil F, Burton G, Li BD, Chu QD (2010), Is breast conservation therapy a viable option for patients with triple-receptor negative breast cancer?, *Surgery*, 148:386–391
161. Solin LJ, Hwang WT, Vapiwala N (2009), Outcome after breast conservation treatment with radiation for women with triple-negative early-stage invasive breast carcinoma, *Clin Breast Cancer*, 9:96–100.
162. Panoff JE, Hurley J, Takita C et al (2011), Risk of locoregional recurrence by receptor status in breast cancer patients receiving modern systemic therapy and post-mastectomy radiation, *Breast Cancer Res Treat*, 128:899–906
163. Laporte S, Jones S, Chapelle C, et al (2009), Consistency of effect of docetaxel-containing adjuvant chemotherapy in patients with early stage breast cancer independent of nodal status: meta-analysis of 12 randomized clinical trials, *Cancer Res*, 69 (1). Abstr 605.

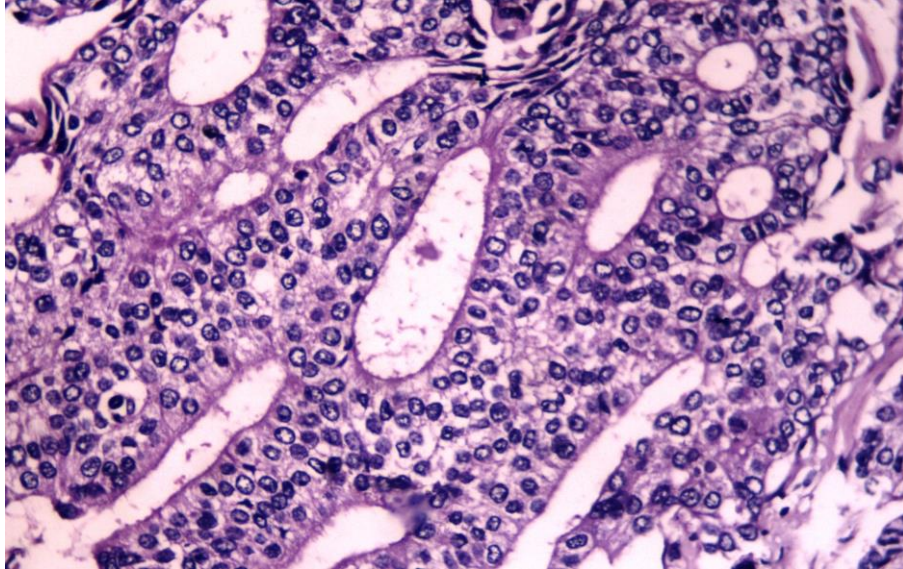
164. Martin M, Segui MA, Anton A, et al (2010), Adjuvant docetaxel for high-risk, node-negative breast cancer, *N Engl J Med*, 363:2200-2210.
165. Che Lin, Su-Yu Chien, Shou-Jen Kuo, Li-Sheng Chen et al (2012), A 10-year Follow-up of Triple-negative Breast Cancer Patients in Taiwan, *Jpn J Clin Oncol*, 42 (3): 161-167.
166. Shrestha Pal, Margreet Lüchtenborg, Elizabeth A. Davies and Ruth H. Jack (2014), The treatment and survival of patients with triple negative breast cancer in a London population, *SpringerPlus*, 3:553
167. Francesco et al (2013), Triple negative breast cancer: multipronged approach, single- arm pilot phase II study, *Cancer Medicine*, 1 (1): 89- 95.
168. Lê Thanh Đức (2014), *Nghiên cứu hiệu quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật phúc đồ AP trong ung thư vú giai đoạn III*. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
169. Freedman GM, Anderson PR, Li T et al (2009), Locoregional recurrence of triple negative breast cancer after breast-conserving surgery and radiation, *Cancer*, 115: 946–951.
170. Kyndi M, Sorensen FB, Knudsen H et al (2008), Estrogen receptor, progesterone receptor, her-2, and response to postmastectomy radiotherapy in high-risk breast cancer: the Danish Breast Cancer Cooperative Group, *J Clin Oncol*, 26: 1419–1426.
171. Rodriguez-Pinilla SM, Sarrío D, Honrado E et al (2006), Prognostic significance of basal-like phenotype and fascin expression in node-negative invasive breast carcinomas, *Clin Cancer Res*, 12: 1533–1539.
172. Gabos Z, Thoms J, Ghosh S et al (2010). The association between biological subtype and locoregional recurrence in newly diagnosed breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*; 124(1):187-194
173. Abdulkarim BS, Cuartero J, Hanson J et al (2011). Increased risk of locoregional recurrence for women with T1-2N0 triple-negative breast cancer treated with modified radical mastectomy without adjuvant radiation therapy compared with breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*; 29(21): 2852-2858.

174. Nguyen PL, Taghian AG, Katz MS et al. (2008), Breast cancer subtype approximated by estrogen receptor, progesterone receptor, and HER-2 is associated with local and distant recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*; 26: 2373–2378.
175. Kaplan G, Malmgren J. (2008), Impact of triple negative phenotype on breast cancer prognosis. *Breast J 2008*; 14: 456–463.
176. Vũ Hồng Thăng, Hoàng Thị Cúc (2012), Đánh giá hiệu quả hoá chất hỗ trợ trong bệnh ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính, *Tạp chí ung thư học Việt nam*, số 4, 310-7.
177. Phùng Thị Huyền, Đặng Thị Vân Anh và Cs. (2011). Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư vú có ER (-), PR (-), HER2 (-). *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, 482 - 489.
178. Quan Anh Tiên, Cung Thị Tuyết Anh và Cs. (2014). Kết quả điều trị ung thư vú giai đoạn sớm ER (-), PR (-), HER2 (-). *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, 247-253

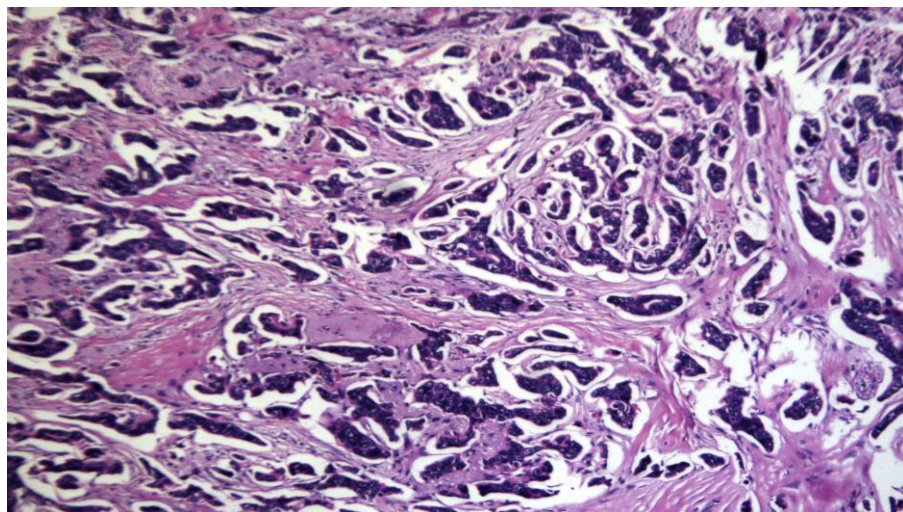


## PHỤ LỤC

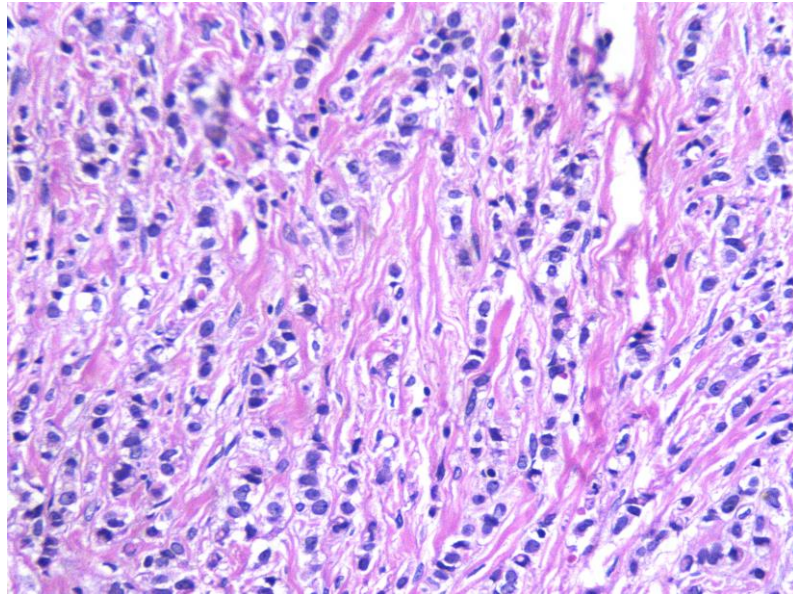
\* Một số thể mô học ung thư biểu mô tuyến vú



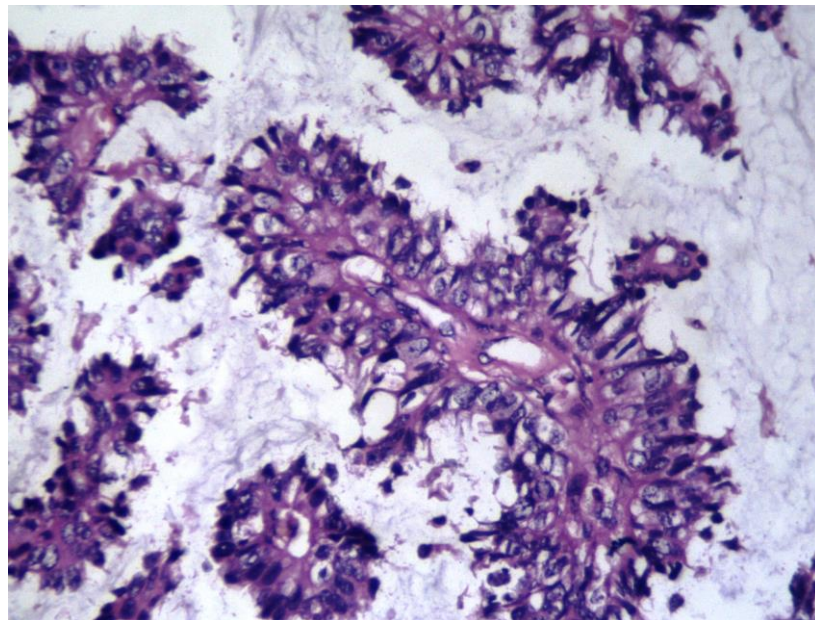
*Hình 1. Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập  
(Nguồn: Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện TƯ Huế)*



*Hình 2. Ung thư biểu mô thể ống nhỏ  
(Nguồn: Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện TƯ Huế)*



**Hình 3. Ung thư biểu mô thùy xâm nhập**  
(Nguồn: Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện TƯ Huế)



**Hình 4. Ung thư biểu mô nhú**  
(Nguồn: Khoa Giải phẫu bệnh, Bệnh viện TƯ Huế)

**UNG THƯ VÚ CÓ BỘ BA THỤ THỂ ÂM TÍNH  
T4N3M0 ( IIC)**



*BN. Trần Thị H. (69 tuổi, điều trị năm 2010)*

## PHẪU THUẬT CẮT VÚ TRIỆT ĐỂ CẢI BIÊN



*BN Nguyễn Thị Hồng H. ( 49 tuổi, điều trị 2015)*