

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ Y TẾ**

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

**LÊ THANH ĐỨC**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ HOÁ TRỊ BỔ TRỢ TRƯỚC  
PHẪU THUẬT PHÁC ĐỒ AP TRONG UNG THƯ VÚ  
GIAI ĐOẠN III**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI 2014**

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới. Tỷ lệ mắc ung thư vú chuẩn theo tuổi thay đổi từ 2 - 5/100.000 người ở Nhật Bản và Mexico đến 30,4 – 39,4/100.000 người ở Đan Mạch, Iceland [1],[2]. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc bệnh ở miền Bắc là 27,3/100.000 người, đứng đầu trong các ung thư ở nữ, trong khi ở miền Nam là 17,1/100.000 người, đứng thứ hai sau ung thư cổ tử cung [2],[3].

Ung thư vú giai đoạn III với đặc điểm là bệnh lan rộng tại chỗ, di căn hạch vùng, còn được gọi là ung thư vú tiến triển tại chỗ (locally advanced breast cancer). Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn này không mổ được. Nếu cố mổ sẽ không lấy hết được mô bị ung thư, bệnh tái phát và tiến triển nhanh hơn.

Trước đây, ung thư vú giai đoạn III không mổ được thường được điều trị bằng xạ trị đơn thuần hoặc xạ trị kết hợp phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhân sống thêm 5 năm chỉ đạt 20-25% [4],[5]. Trong những năm gần đây, hoá trị trước phẫu thuật trở thành một bước tiến mới trong quản lý ung thư vú giai đoạn III không mổ được. Hoá trị giúp nhiều bệnh nhân chuyển từ không mổ được thành mổ được, thậm chí bảo tồn được vú. Phương pháp này giúp giảm tỷ lệ tái phát và đặc biệt tỷ lệ sống thêm 5 năm đạt hơn 40% với các thuốc hoá chất thế hệ trước và lên đến 75% với các phác đồ thế hệ mới [6],[7],[8],[9],[10],[11].

Adriamycin là một trong các thuốc có hiệu quả cao nhất với ung thư vú. Thuốc cho tỷ lệ đáp ứng trên 40% khi dùng đơn độc và 70% khi phối hợp với thuốc khác ở bệnh nhân chưa điều trị hoá chất [12],[13]. Vì vậy, hầu hết các phác đồ hoá chất cho ung thư vú luôn có adriamycin. Trong những năm gần đây, paclitaxel được phân lập từ vỏ cây thông đỏ Thái Bình Dương (*Taxus brevifolia*) đã cho hiệu quả vượt trội so với các thuốc thế hệ trước trong điều trị ung thư vú. Khi sử dụng đơn độc, thuốc có tỷ lệ đáp ứng 56-62% trên bệnh nhân chưa điều trị hoá chất [14],[15]. Đây là tỷ lệ đáp ứng cao nhất mà một

thuốc có đ-ợc đ-ối với ung th- vú. Việc phối hợp hai thuốc có hoạt tính cao nhất khi dùng đơn độc và không kháng chéo là paclitaxel với adriamycin sẽ có thể cho kết quả tốt nhất. Trong các nghiên cứu trên ung th- vú di căn và trong điều trị tr-ớc mổ, phối hợp adriamycin với paclitaxel (phác đồ AP) cho tỷ lệ đáp ứng đạt 58-94% với thời gian giữ đ-ợc đáp ứng kéo dài [16],[17],[18].

Tuy nhiên, tại Việt Nam hiện ch- a có nghiên cứu đánh giá vai trò của phác đồ AP trong điều trị bổ trợ tr-ớc phẫu thuật ung th- vú. Đ-ối với ung th- vú giai đoạn III không mổ đ-ợc có những yếu tố lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch dự báo khả năng đáp ứng với điều trị hoá chất [11],[19],[20],[21],[22],[23]. Đây là những vấn đề mới cần đ-ợc quan tâm nghiên cứu.

Chúng tôi tiến hành đề tài “**Nghiên cứu hiệu quả hoá trị bổ trợ tr-ớc phẫu thuật phác đồ AP trong ung th- vú giai đoạn III**” với các mục tiêu:

**1. Đánh giá hiệu quả hoá trị bổ trợ tr-ớc phẫu thuật phác đồ AP trong ung th- vú giai đoạn III không mổ đ-ợc.**

**2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.**

Từ đó, so sánh với các nghiên cứu trên các phác đồ hoá chất thế hệ tr-ớc, chúng tôi sẽ đ- a ra khuyến cáo, kiến nghị về áp dụng thực tiễn phác đồ AP trong điều trị bổ trợ tr-ớc mổ ung th- vú giai đoạn III. Các yếu tố tiên l-ợng đ-ợc phát hiện sẽ là những công cụ hữu ích để các thầy thuốc và bệnh nhân đoán tr-ớc diễn biến của bệnh t-ơng đ-ối chính xác và có các ph-ơng án điều trị thích hợp theo các nhóm nguy cơ khác nhau.

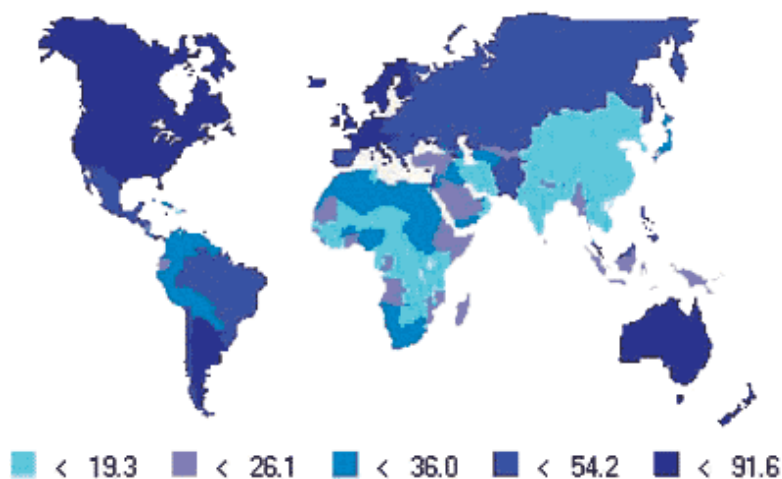
## Ch- ơng 1

### TỔNG QUAN

#### 1.1. DỊCH TỄ HỌC UNG TH- VÚ

##### 1.1.1. Tình hình mắc ung th- vú trên thế giới

Ung th- vú (UTV) là loại bệnh ung th- phổ biến nhất và gây tử vong cao nhất ở phụ nữ, chiếm 25% tỷ lệ chết do ung th- ở các n- ớc phát triển [1],[24],[25]. Nhìn chung trên thế giới, tỷ lệ mắc bệnh cao nhất ở Châu Âu, tỷ lệ mắc thấp nhất ở các n- ớc Châu Phi và Châu Á (Hình 1.1).



**Hình 1.1. Tỷ lệ mắc trên 100.000 ng- ời ở các vùng trên thế giới [26].**

Ung th- vú có xu h- ớng tăng nhanh ở nhiều n- ớc. Ng- ời ta nhận thấy tỷ lệ mắc UTV tăng gấp 2 lần so với những năm 50 của thế kỷ XX ở một số n- ớc có nền công nghiệp phát triển mạnh trong các năm qua nh- Nhật Bản, Singapore, một số thành phố của Trung Quốc [2].

Mặc dù tỷ lệ mắc tăng nh- ng tỷ lệ tử vong vẫn giữ ở mức ổn định do những tiến bộ về sàng lọc phát hiện sớm và những thành tựu đạt đ- ợc trong điều trị, đặc biệt là điều trị toàn thân [2].

Ở những nơi đ- ợc sàng lọc th- ờng xuyên bằng chụp X quang tuyến vú, UTV giai đoạn III hiếm khi v- ợt quá 5% số bệnh nhân đ- ợc phát hiện. Những vùng có điều kiện y tế kém, UTV ở giai đoạn này chiếm từ 30% đến 50% số

bệnh nhân [27]. Ung thư vú viêm với tính chất lan toả nhanh nên phần lớn ở giai đoạn III, chiếm từ 1% đến 3% các trường hợp UTV mới chẩn đoán [28].

### 1.1.2. Tình hình mắc ung thư vú tại Việt Nam

Tại Việt Nam, UTV cũng đứng đầu trong các ung thư ở nữ về tỷ lệ mắc. Theo ghi nhận ung thư ở Hà Nội và thành phố Hồ Chí Minh, tỷ lệ mắc UTV năm 2003 - ước tính khoảng 17,4/100.000 người [2],[3].

Đối với UTV giai đoạn III vẫn còn ít tác giả quan tâm nghiên cứu, hiện chúng tôi chưa có số liệu về tỷ lệ bệnh nhân trong giai đoạn này.

## 1.2. BỆNH SINH UNG THƯ VÚ

Đa số các trường hợp UTV xâm nhập phát sinh từ tế bào biểu mô lót mặt trong thùy hoặc ống dẫn sữa của tuyến vú. Các ung thư xuất phát từ các thành phần khác của tuyến vú rất hiếm gặp. Do vậy, khi nhắc đến UTV là nói đến ung thư biểu mô (UTBM) của vú. Các tế bào biểu mô này bị ung thư hoá, nhân lên với tốc độ khoảng 60 ngày một chu kỳ. Ban đầu, các tế bào nhân lên nhúng nhau phá vỡ ra ngoài màng đáy. Nếu bệnh được phát hiện ở giai đoạn này, người ta gọi là UTBM tại chỗ. Về sau, khối u phát triển phá vỡ màng đáy, trở thành ung thư xâm nhập. Từ ổ ung thư nguyên phát, bệnh lan rộng bằng các cách sau:

- Xâm lấn trực tiếp: sự xâm lấn trực tiếp thừng phân nhánh, cho hình ảnh hình sao đặc trưng khi phẫu tích bệnh phẩm và trên phim chụp X-quang vú. Nếu không điều trị, u sẽ phát triển ra da ở nông và căn cơ ngực ở sâu.
- Phát triển dọc theo các ống trong tuyến vú: có thể gây tổn thương toàn bộ vú, điển hình là UTV viêm.
- Theo đường bạch huyết: nhờ mạng lưới mạch bạch huyết dày đặc, UTV lan tới các hạch bạch huyết trong đó hạch nách là vị trí hay gặp bởi là vị trí chính dẫn lưu dịch, bạch huyết của vú. Từ đây tế bào ung thư tiếp tục đi lên các hạch thượng đòn rồi đi vào hệ tĩnh mạch. Các hạch vú trong cũng bị di căn, sau đó tới các hạch trung thất.

- Theo đường máu: thường tới xương, phổi, gan, não. Khoảng 20-30% các bệnh nhân hạch bạch huyết cũng có di căn xa chứng tỏ di căn theo đường máu là chủ yếu ở các bệnh nhân này.

### 1.3. XẾP GIAI ĐOẠN UNG THƯ VÚ

#### 1.3.1. Hệ thống xếp giai đoạn theo khối u, hạch và di căn (TNM)

Bảng 1.1. là hệ thống xếp giai đoạn mới nhất (năm 2009) của Hiệp hội Phòng chống Ung thư Quốc tế (UICC) do Ủy ban Liên kết chống Ung thư Hoa Kỳ (AJCC) đề xuất [29],[30].

**Bảng 1.1. Hệ thống xếp giai đoạn ung thư vú của UICC- 2009**

T: U nguyên phát

$T_x$	Không đánh giá được có u nguyên phát hay không
$T_0$	Không có u nguyên phát
$T_{is}$	UTBM tại chỗ, UTBM nội ống, UTBM thụ tại chỗ, bệnh Paget núm vú không có u
$T_1$	U có đường kính lớn nhất $\leq 2$ cm
$T_{1mic}$	Vi xâm nhập đường kính lớn nhất $\leq 0,1$ cm
$T_{1a}$	U có đường kính lớn nhất $> 0,1$ cm và $\leq 0,5$ cm
$T_{1b}$	U có đường kính lớn nhất $> 0,5$ cm và $\leq 1$ cm
$T_{1c}$	U có đường kính lớn nhất $> 1$ cm và $\leq 2$ cm
$T_2$	U có đường kính lớn nhất $> 2$ cm và $\leq 5$ cm
$T_3$	U có đường kính lớn nhất $> 5$ cm
$T_4$	U xâm lấn thành ngực hoặc da bất kể kích thước nào (thành ngực gồm xương sườn, cơ gian sườn, cơ răng cưa trước, không tính cơ ngực)
$T_{4a}$	U xâm lấn thành ngực
$T_{4b}$	Phù (gồm phù da cam), loét da vùng vú, có các nốt trên da vú cùng bên
$T_{4c}$	Biểu hiện cả $T_{4a}$ và $T_{4b}$
$T_{4d}$	UTBM viêm

**Bảng 1.1. Hệ thống xếp giai đoạn ung th- vú của UICC- 2009 (tiếp)**


---

<b>N : Hạch vùng</b>	
$N_x$	Không đánh giá đ- ợc di căn hạch vùng (đã lấy bỏ tr- ớc đó)
$N_0$	Không di căn hạch vùng
$N_1$	Di căn hạch nách cùng bên di động
$N_2$	Di căn hạch nách cùng bên cố định hoặc dính nhau hoặc di căn hạch vú trong cùng bên nh- ng không di căn hạch nách
$N_{2a}$	Di căn hạch nách cùng bên cố định hoặc dính nhau
$N_{2b}$	Di căn hạch vú trong cùng bên nh- ng không di căn hạch nách
$N_3$	Di căn hạch hạ đòn cùng bên có hoặc không kèm hạch nách cùng bên, hoặc di căn hạch vú trong cùng bên kèm di căn hạch nách cùng bên, hoặc di căn hạch th- ợng đòn cùng bên có hoặc không kèm hạch nách hoặc hạch vú trong cùng bên.
$N_{3a}$	Di căn tới hạch hạ đòn cùng bên
$N_{3b}$	Di căn hạch vú trong cùng bên có kèm hạch nách cùng bên
$N_{3c}$	Di căn hạch th- ợng đòn cùng bên
<b>M : Di căn xa</b>	
$M_x$	Không xác định đ- ợc di căn xa hay không
$M_0$	Không di căn xa
$M_1$	Có di căn xa

---

### 1.3.2. Xếp giai đoạn lâm sàng

Từ cách xếp giai đoạn TNM nói trên, các giai đoạn của UTV đ- ợc nhóm lại nh- trình bày trong Bảng 1.2. Cách phân loại mới xếp thêm giai đoạn III<sub>C</sub> đ- ợc tách ra từ một nhóm của III<sub>B</sub> cũ.

**Bảng 1.2. Phân chia giai đoạn ung th- vú**

Giai đoạn	TNM t- ơng ứng
0	T <sub>is</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
I	T <sub>1</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
II <sub>A</sub>	T <sub>0</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>1</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>2</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
II <sub>B</sub>	T <sub>2</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>3</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub>
III <sub>A</sub>	T <sub>0</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> T <sub>1</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> T <sub>2</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub> T <sub>3</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>3</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>
III <sub>B</sub>	T <sub>4</sub> N <sub>0</sub> M <sub>0</sub> T <sub>4</sub> N <sub>1</sub> M <sub>0</sub> T <sub>4</sub> N <sub>2</sub> M <sub>0</sub>
III <sub>C</sub>	T bất kỳ, N <sub>3</sub> , M <sub>0</sub>
IV	T bất kỳ, N bất kỳ, M <sub>1</sub>

### 1.3.3. Ung th- vú giai đoạn III mổ đ- ợc và không mổ đ- ợc

Phân chia giai đoạn nói trên có ý nghĩa nhiều trong tiên l- ợng bệnh. Tuy vậy, đối với UTV giai đoạn III, cách phân chia trên ch- a sát với thực tế điều trị. Trong điều trị, các tr- ờng hợp UTV giai đoạn III cần chia ra loại mổ đ- ợc



và không mổ đ-ợc. Ng-ời ta còn gọi UTV giai đoạn III không mổ đ-ợc là UTV tiến triển tại chỗ.

Haagensen và Stout đã phân định những tr-ờng hợp mà phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn có kết quả thấp, nguy cơ tái phát cao [31]. Các đặc điểm của UTV giai đoạn III không mổ đ-ợc nh- sau:

- Phù da lan rộng trên 1/3 vú
- Loét da rộng
- Có các nốt vệ tinh
- Ung th- vú viêm
- Khối u cố định thành ngực
- Khối u cạnh x-ơ ngực, với nhiều khả năng di căn hạch vú trong
- Phù cánh tay
- Hạch nách từ 2,5 cm trở lên
- Hạch nách dính cấu trúc sâu của nách
- Di căn hạch th- ợng đòn cùng bên

Nh- vậy, t-ơng ứng với hệ thống xếp giai đoạn TNM có thể phân chia nh- sau:

- Giai đoạn III không mổ đ-ợc: gồm hầu hết các tr-ờng hợp của giai đoạn III, cụ thể nh- sau:

❖ Tổn th- ơng tại vú không cho phép mổ:

+ Tất cả các tr-ờng hợp  $T_{4a}$ ,  $T_{4c}$ ,  $T_{4d}$ , N bất kỳ,  $M_0$ .

+ Các tr-ờng hợp  $T_{4b}$  có phù, loét da rộng, có nhiều nốt vệ tinh trên da với tổn th- ơng da rộng hơn 1/3 vú, N bất kỳ,  $M_0$ .

❖ Tổn th- ơng tại hạch không cho phép mổ

+ Tất cả các tr-ờng hợp T bất kỳ,  $N_{2b}$ ,  $N_3$ ,  $M_0$ .

+ Các tr-ờng hợp T bất kỳ,  $N_{2a}$ ,  $M_0$  có hạch cố định hoặc đ-ờng kính khối hạch  $\geq 2,5$ cm hoặc gây phù cánh tay.

- Giai đoạn III mổ đ-ợc: u nguyên phát và hạch đều không dính với mô xung quanh, gồm một số tr-ờng hợp giai đoạn III<sub>A</sub>:  $T_3N_1 M_0$  và các tr-ờng hợp

chọn lọc trong số  $N_{2a}$  ( $T_0N_{2a}M_0$ ,  $T_1N_{2a}M_0$ ,  $T_2N_{2a}M_0$ ,  $T_3N_{2a}M_0$ ) có các hạch nách dính nhau nh- ng di động, kích thước khối hạch d- ới 2,5cm. Các tr- ờng hợp khối u xâm lấn da ít (1/3 vú), có thể khâu kín vết mổ sau cắt bỏ và hạch nách di động cũng có thể mổ đ- ợc. Các tr- ờng hợp này đ- ợc chọn lọc trong số  $T_{4b}N_0M_0$ ,  $T_{4b}N_1M_0$  và  $T_{4b}N_{2a}M_0$ .

#### 1.4. ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

Điều trị UTV theo khoa học hiện nay bao gồm các biện pháp sau:

##### 1.4.1. Các ph- ơng pháp tại chỗ, tại vùng

###### 1.4.1.1. *Phẫu thuật*

- Phẫu thuật bảo tồn: chỉ cắt rộng vùng mô có u và vết hạch nách bên vú tổn th- ơng. Phẫu thuật bảo tồn chỉ đ- ợc thực hiện khi khối u nhỏ, đơn ổ, không ở vùng trung tâm. Ph- ơng pháp giúp giữ đ- ợc tuyến vú, có ý nghĩa về thẩm mỹ.

- Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên: cắt toàn bộ tuyến vú, để lại cơ ngực, vết hạch nách bên vú tổn th- ơng. Ph- ơng pháp hạn chế tàn phá so với phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn theo Halsted tr- ớc đây (cắt cả các cơ ngực tới sát x- ơng s- ờn).

- Phẫu thuật tạo hình: tái tạo lại tuyến vú sau cắt bỏ bằng các ph- ơng pháp khác nhau (vạt cơ, đặt túi n- ớc muối sinh lý..v.v.).

- Phẫu thuật sạch sẽ: loại bỏ tổn th- ơng tại vú ở giai đoạn muộn, đặc biệt các tổn th- ơng loét dai dẳng, ảnh h- ưởng chất l- ợng sống của bệnh nhân.

- Phẫu thuật triệu chứng: cố định x- ơng gãy...

###### 1.4.1.2. *Xạ trị*

Ph- ơng pháp sử dụng bức xạ I-on hoá năng l- ợng cao tác động vào tổn th- ơng (u, hạch) hoặc vùng còn nhiều tế bào ung th- ơng sau mổ. Đây là ph- ơng pháp điều trị tại chỗ, tại vùng. Các ph- ơng pháp xạ trị trong UTV bao gồm:

- Xạ trị sau phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên: xạ trị thành ngực và hạch vùng, đ- ợc chỉ định cho các tr- ờng hợp có u >5cm và/hoặc > 3 hạch nách d- ơng tính nhằm giảm thiểu tái phát tại chỗ, tại vùng. Với các tr- ờng