



BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ
HUE CENTRAL HOSPITAL

ISSN 1859 - 3895

TẠP CHÍ

Y HỌC LÂM SÀNG

JOURNAL OF CLINICAL MEDICINE



Diễn đàn của người thầy thuốc

Số 37 - 2016

Bệnh viện Trung ương Huế

24. Bước đầu đánh giá kết quả hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính (Preliminary effective evaluation of chemotherapy for triple negative breast cancer) - *Nguyễn Thị Thúy, Phùng Phương, Nguyễn Văn Cầu, Nguyễn Trần Thúc Huân, Hồ Xuân Dũng.* 148
25. Đặc điểm tái phát và di căn của ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính điều trị Tamoxifen tại Bệnh viện K (Characteristics of recurrent and metastasis breast cancer with positive hormone receptors treated by tamoxifen at national cancer hospital) - *Vũ Hồng Thăng, Đào Thị Oanh.* 157
26. Đánh giá giá trị chẩn đoán ung thư vú bằng sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm tại Bệnh viện Trung ương Huế (Evaluating the potential usefulness of diagnostic on breast cancer by core biopsy guided with ultrasound at Hue central Hospital) - *Nguyễn Tựu, Nguyễn Phước Bào Quán, Lê Minh Toàn, Huỳnh Thị Minh Thảo, Nguyễn Thị Hoàng.* 165
27. Đánh giá các yếu tố tiên lượng về thời gian sống thêm của ung thư vú tái phát (Evaluate prognostic factors for survival from first relapse of breast cancer patients) - *Phùng Phương.* 172
28. Nghiên cứu mối tương quan giữa thuật toán ROMA với các đặc điểm giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh trong ung thư buồng trứng (Study on correlation of ROMA algorithm to pathological characteristics and the stages of disease in ovarian cancer) - *Đặng Huy Hoàng, Đặng Công Thuận, Lê Thị Phương Anh, Lê Thị Thu Hà, Trần Hữu An, Tôn Thất Ngọc.* 178
29. Ung thư tuyến giáp ở trẻ em dưới 18 tuổi: Đặc điểm xạ hình ^{131}I và kết quả sau điều trị ^{131}I (Differentiated thyroid carcinoma in children under 18 years old: ^{131}I whole-body scan imaging and results of ^{131}I therapy) - *Nguyễn Thị Nhung, Lê Quốc Khánh, Lê Duy Hưng, Nguyễn Thanh Hương, Lê Ngọc Hà.* 188
30. Nhân hai trường hợp bướu ác dạ dày ở trẻ em (Two cases report: malignant tumors of stomach in children) - *Nguyễn Trần Việt Tánh, Nguyễn Thanh Trúc, Hồ Trần Bàn, Trương Đình Khải.* 194
31. Nhân 2 trường hợp bướu nguyên bào phổi-màng phổi ở trẻ em (Case report: Two cases of pleuropulmonary-blastoma in children) - *Nguyễn Hoan Châu, Lưu Diệp Yến Anh, Mai Tấn Liên Bang, Hồ Trần Bàn, Vũ Trường Nhân, Trương Đình Khải.* 202
32. Hội chứng ly giải u (Tumour lysis syndrome) - *Phan Huy Thuấn.* 206
33. Hiệu quả điều trị bạch cầu cấp dòng lympho giai đoạn tấn công (To evaluate the effectiveness of treatment in induction phase of acute lymphoblastic leukemia)- *Trần Thị Liên Nhi, Bùi Ngọc Lan.* 213

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ BỘ BA ÂM TÍNH

Nguyễn Thị Thủy¹, Phùng Phương¹, Nguyễn Văn Cầu¹,
Nguyễn Trần Thúc Huan¹, Hồ Xuân Dung¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Carcinoma tuyến vú có ER, PR và Her 2(-)(thường được gọi là bộ ba âm tính (Triple negative-TN)) có đặc điểm khác biệt về lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học, khả năng đáp ứng với hóa chất, tái phát di căn và thường có tiên lượng xấu. Nghiên cứu này xác định một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng và đánh giá tỷ lệ tái phát sau 2 năm của bệnh nhân ung thư vú TN.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiến cứu trên 34 bệnh nhân ung thư vú TN được điều trị tại bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Kết quả: Tuổi trung bình: 52,5 tuổi. Khoảng tuổi thường gặp nhất trên 55 chiếm 35,3%. Nhóm mãn kinh chiếm 76,5%. Trung vị kích thước u trên lâm sàng là $3 \pm 1,7$ cm. 100% bệnh nhân có phân loại BIRADS IV-V trên mammography và siêu âm. Thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất 85,3%, tỷ lệ pT2 chiếm 70,6%, pN(+) chiếm 55,9%, độ mô học II, III chiếm tỷ lệ tương ứng 64,7%, 35,3%. Ki 67(+) mạnh chiếm 54,5%. Giai đoạn I, II, III, IV tương ứng 8,8%; 70,6%; 20,6%; 0%. Phác đồ điều trị AP, AC>T và phác đồ khác tương ứng 73,5%; 20,6%; 8,8%. Trung vị DFS là 20 tháng. Tỷ lệ tái phát là 17,6% (6/34) trong đó 2/3 trường hợp tái phát tại chỗ không được xạ trị mặc dù có pN(+). Có mối liên quan có giữa DFS và tình trạng di căn hạch.

Kết luận: Tỷ lệ tái phát nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ AP cao hơn AC>T, tuy nhiên cần nghiên cứu thêm. Cần mở rộng chỉ định xạ trị hậu phẫu trên nhóm bệnh nhân TN đặc biệt bệnh nhân có pN(+).

Từ khóa: Hóa trị, Carcinoma tuyến vú có bộ ba âm tính.

ABSTRACT

PRELIMINARY EFFECTIVE EVALUATION OF CHEMOTHERAPY FOR TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER

Nguyen Thi Thuy¹, Phung Phuong¹, Nguyen Van Cau¹,
Nguyen Tran Thuc Huan¹, Ho Xuan Dung¹

Background: Triple negative breast cancer (TNBC) is defined as breast cancer that is negative for estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2. It differs from others about clinical, paraclinical, histopathological features, chemotherapy response, recurrent rate and poor outcome. The aim of this study is to define clinical, paraclinical features and evaluate recurrence rate in the first 2 years of TNBC treated.

Materials and methods: A retrospective and prospective descriptive study was conducted on 34 TNBC

1. Bộ môn Ung bướu, Trường Đại học
Y Dược Huế

- Ngày nhận bài (Received): 15/7/2016; Ngày phản biện (Revised): 14/8/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 22/8/2016
- Người phản biện: Phạm Như Hiệp
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Văn Cầu
- Email: nguyenvancau2009@gmail.com; ĐT: 0906501455

patients undergoing treatment at Hue University hospital.

Results: The median age was 52.5 years, the most common age interval is more 55 years, accounting for 35.5%. Postmenopausal rate was 76.5%. Median tumor diameter on palpation was $3\text{cm} \pm 1,7\text{cm}$. 100 % patients in breast ultrasound and mammography were classified BIRADS IV-V. Invasive ductal carcinoma was the most common types (70.6%), positive lymph node rate was 55.9%, tumour grade II, III group rate was 64.7%, 35.3% correspondingly, 54.5% of strong Ki67 expression was identified. Stage I, II, III, IV incident were 8.8%; 70.6%; 20.6%; 0% respectively. Chemotherapy regimen AP, AC>T and others rate were 73.5%; 20.6%; 8.8%. The median DFS time was 20 months. The recurrence rate was 17.6%, 2 out of 3 local recurrence patients had positive lymph node without receiving radiotherapy. Nodal status was found to have a significant impact on disease free survival time.

Conclusions: The recurrence rate of AP regimen group was higher than AC>T one, however there need to have further study. It should be indicated further postoperative radiotherapy in TNBC particularly positive lymph node.

Key words: Chemotherapy; Triple negative breast cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là một bệnh ung thư thường gặp và gây tử vong nhiều nhất cho phụ nữ. Số liệu thống kê của Globocan - cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (International Agency for Research on Cancer, IARC) năm 2012 [6] về ung thư vú cho thấy trên thế giới có khoảng 1,67 triệu người mắc mỗi năm với xuất độ chuẩn theo tuổi 43,3 /100.000 người. Riêng ở Hoa Kỳ có 232.714 người mắc mỗi năm với xuất độ chuẩn theo tuổi 92,9 /100.000 người. Việt Nam nằm trong nhóm các nước có xuất độ trung bình (<40/100.000 người) với xuất độ chuẩn theo tuổi là 23 /100.000 người và tử suất là 9,9 /100.000 người. Theo ghi nhận quần thể ung thư trong những năm gần đây cho thấy Ung thư vú là bệnh ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ Việt Nam, bệnh đã vượt qua ung thư cổ tử cung. Hiện nay, tiên lượng ung thư vú dựa trên bộc lộ gen và tít phân tử gồm 4 nhóm: Luminal A (ER/PR+ Her2neu -), Luminal B (ER/PR+ Her2neu +), Basal like (ER/PR - Her2neu - (bộ ba âm tính- Triple negative viết tắt là TN)), Her2neu+ (ER/PR - Herneu2 +). Trong đó tỷ lệ có bộ ba âm tính chiếm 10 - 15% bệnh nhân ung thư vú, nhóm này có tỷ lệ tái phát nhanh, đề kháng với một số phác đồ hoá trị. Đáng chú ý, tỷ lệ tái phát của nhóm bộ ba âm tính là 33,17% với thời gian sống toàn bộ là 81,8 tháng so với nhóm không có bộ ba âm tính là 97,9 tháng

(với $p < 0,001$) và thời gian sống không bệnh là 89 tháng so với nhóm không có bộ ba âm tính 113,8 tháng (với $p < 0,001$). [3]

Vấn đề được đặt ra là: Vai trò của hoá trị trên bệnh nhân ung thư vú thuộc nhóm có bộ ba âm tính? Do đó chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu: "Bước đầu đánh giá kết quả hoá trị ở bệnh nhân Ung thư vú có bộ ba âm tính" với mục tiêu:

1. Xác định một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của Ung thư vú có bộ ba âm tính
2. Đánh giá tỷ lệ tái phát sau 2 năm của bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 34 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính được điều trị hóa chất từ tháng 5/2009 - 5/2016 tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Tiêu chí chọn mẫu

- Bệnh nhân được chẩn đoán khẳng định mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú
- Có xét nghiệm ER (-), PR (-), Her2 (-) bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch
- Điều trị bằng các phương pháp: phẫu thuật, hóa trị và ± xạ trị
- Có đầy đủ thông tin nghiên cứu và bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Bước đầu đánh giá kết quả hóa trị ở bệnh nhân...

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính từ chối hóa trị
- Hồ sơ thiếu thông tin cần thiết
- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu

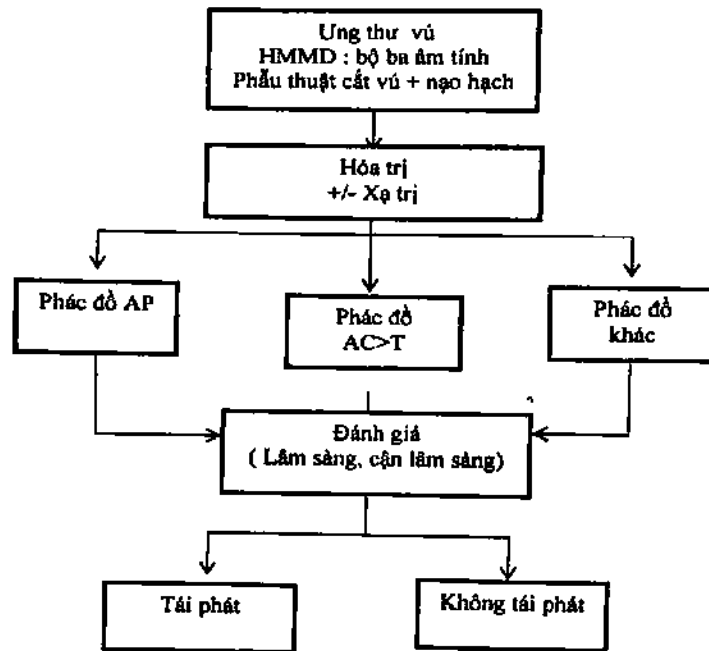
2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiến cứu, không nhóm chứng có đánh giá lâm sàng.

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp tiếp cận để đánh giá ung thư vú có bộ ba âm tính theo tiêu

chuẩn: Thụ thể estrogen (ER), progesteron (PR) và Her-2/neu như sau: Giới hạn điểm dương tính của ER và PR là +, >1% - Theo Allred, Her-2/neu là ++, >10% - theo nhà sản xuất Dako)

Phương pháp thu thập số liệu

- Phương pháp: Thu thập số liệu theo phiếu điều tra.
- Công cụ: Dùng phiếu điều tra về các nội dung cần khảo sát để thu thập số liệu, vào số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0, phân tích Kaplan-Meier.



III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1: Đặc điểm chung của 34 bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Tuổi	<35	2	5,9
	35-48	9	26,5
	48-50	11	32,4
	>55	12	35,3
Tình trạng kinh nguyệt	Chưa mãn kinh	8	23,5
	Mãn kinh	26	76,5
Bệnh kèm theo	Có	8	23,5
	Không	26	76,5
Tiền sử gia đình	Không	34	100,0
	Có	0	0,0

Trong 34 bệnh nhân ung thư vú TN có độ tuổi trung bình 52,5 tuổi, thấp nhất 26 tuổi, lớn nhất 80 tuổi. Khoảng tuổi thường gặp nhất trên 55 tuổi chiếm 35,3%. Phần lớn bệnh nhân ở nhóm mãn kinh chiếm 76,5% không có bệnh nhân nào có tiền sử sử dụng hormone thay thế.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng		n	%
Số lượng u	Đơn ổ	31	91,2
	Đa ổ	3	8,8
Kích thước u	≤2	11	32,3
	2-≤5	21	61,9
	>5	2	5,8
Vú	Phải	11	32,4
	Trái	23	76,6
Vị trí u	Trên ngoài	14	41,2
	Trên trong	10	29,4
	Dưới ngoài	5	14,7
	Dưới trong	5	14,7
Bờ	Không xác định	1	2,9
	Đều	5	14,7
	Không đều	28	82,4
Hạch trên lâm sàng	Có	22	64,7
	Không	12	35,3
Thời gian khởi bệnh		34	1 tháng

Có 8,8% các trường hợp u có tính chất đa ổ và trung vị kích thước u trên lâm sàng là $3 \pm 1,7$ cm trong đó nhóm u từ 2-5 cm chiếm tỷ lệ cao nhất với 61,9%, bệnh nhân có kích thước u lớn nhất 10 cm, nhỏ nhất 1 cm. Vú phải 32,4% và vú trái 76,6%. Vị trí u thường gặp nhất 1/4 trên ngoài chiếm 41,2%, tiếp đến 1/4 trên trong 29,4%. Đa số bờ u không đều chiếm 82,4% và hạch sờ thấy trên lâm sàng chiếm 64,7%. Trung vị thời gian khởi bệnh là 1 tháng, dài nhất là 18 tháng và ngắn nhất là 1 tuần.

3.3. Đặc điểm cận lâm sàng:

Bảng 3: Đặc điểm cận lâm sàng nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	n	%
CA 15-3	27	
CA 15-3 ≤ 25	09	33,3%
CA 15-3 > 25	18	66,7%
Phân loại Mammography	33	
BIRADS III	00	0%
BIRADS IV/17		51,5%
BIRADS V	16	48,5%
Phân loại siêu âm	34	
BIRADS III	00	0%
BIRADS IV	24	70,6%
BIRADS V	102	9,4%

Có 66,7% trong số 27 bệnh nhân được làm CA15-3 trên giới hạn bình thường 25 và 100% bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán có phân loại BIRADS IV-V trên Mammography và siêu âm.

3.4. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 4: Đặc điểm mô bệnh học và giai đoạn của nhóm nghiên cứu

	n	%
Mô bệnh học u	34	
Thế ống	29	85,3%
Tiểu thùy	05	14,7%
pT	34	
T1	06	17,6%
T2	24	70,6%
T3	03	8,8%
T4	01	2,9%
pN	34	
N0	15	44,1 %
N1	13	38,2 %
N2	04	11,8 %
N3	02	5,9 %
Độ mô học Grade	34	
II	22	64,7%
III	12	35,3%
Ki 67	22	
<10	03	13,6%
10-30	07	31,8%
>30	12	54,5%
Giai đoạn bệnh	34	
Giai đoạn I	03	8,8%
Giai đoạn II	24	70,6%
Giai đoạn III	07	20,6%
Giai đoạn IV	0	0%

Thế ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất 85,3%. Khối u T2 chiếm tỷ lệ cao nhất 70,6%, khối u T1 chiếm tỷ lệ 17,6%. Hạch dương tính trên giải phẫu bệnh chiếm 55,9%. Độ mô học II, III chiếm tỷ lệ lần lượt 70,6% ; 20,6%. Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có Ki 67 dương tính mạnh (trên 30%) chiếm 54,5%. Giai đoạn I, II, III, IV tương ứng 8,8%; 70,6%;20,6%; 0%.

3.5. Đặc điểm điều trị

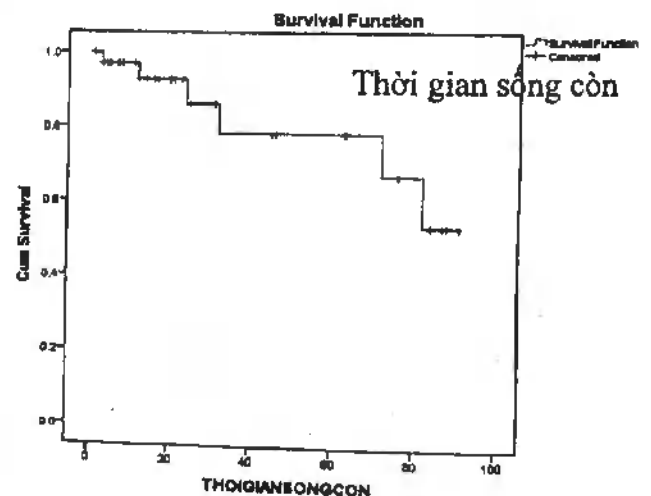
Bảng 5: Đặc điểm điều trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu

	n	%
Phẫu thuật	34	
Cắt vú Patey	34	100%
Cắt vú bảo tồn	00	0%
Phương pháp nạo hạch	34	
Sentinel	00	0%
Nhóm 1 và 2	34	100%
Phác đồ hóa trị	34	
AP	25	73,5%
AC>T	07	20,6%
Khác	02	5,9%
Xạ trị	34	
Có	03	8,8 %
Không	31	91,2 %

AP: Doxorubicin + Paclitaxel; AC: Doxorubicin + Cyclophosphamid, T: Paclitaxel

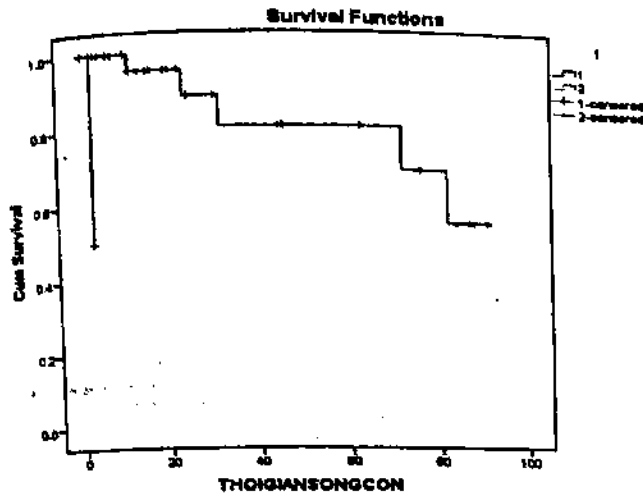
100% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được phẫu thuật cắt vú Patey và nạo hạch nhóm 1 và 2. Các phác đồ AP và AC>T, phác đồ khác tương ứng được sử dụng lần lượt là 73,5%; 20,6%; 8,8%. Có 3 trường hợp ghi nhận có chỉ định xạ trị vào u và hạch.

3.6. Đặc điểm tiến triển bệnh:



Biểu đồ 1: Thời gian sống còn không bệnh
 Thời gian trung vị sống còn không bệnh là 20 tháng, thấp nhất 1 tháng, cao nhất 91 tháng (khoảng tin cậy 95%).

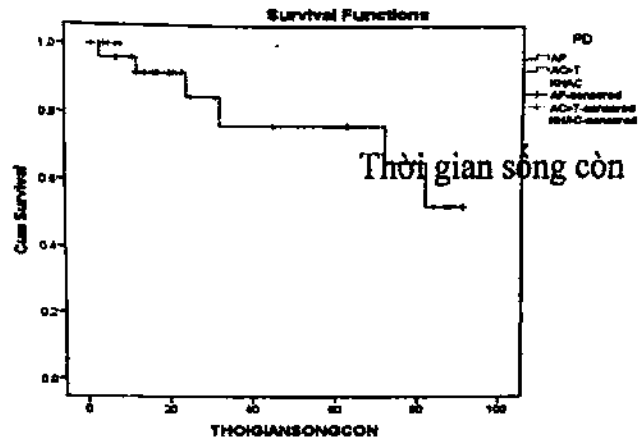
• Mối tương quan giữa tình trạng hạch và thời gian sống còn không bệnh



Biểu đồ 2: Sống còn không bệnh theo di căn hạch

Liên quan giữa sống còn không bệnh và tình trạng di căn hạch có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$.

• Mối tương quan giữa phác đồ hóa trị và thời gian sống còn không bệnh



Biểu đồ 3: Sống còn không bệnh theo phác đồ hóa trị

Mặc dù 6 trường hợp tái phát trong nhóm nghiên cứu được điều trị phác đồ AP tự nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,763$.

Bảng 6: Mối tương quan giữa xạ trị và tái phát di căn

Tình trạng hạch Không		Xạ trị		Tổng cộng
		Có	Không	
Tái phát di căn	Không	25	3	28
	Tại chỗ	3	0	3
	Di căn xa	3	0	3
Tổng cộng		31	3	34

Trong nghiên cứu có 6 trường hợp tái phát di căn chiếm 17,6% (6/34) trong đó có 3 bệnh nhân tái phát tại chỗ và 3 bệnh nhân di căn xa. Đáng chú ý 2/3 trường hợp tái phát tại chỗ không được xạ trị mặc dù có pN(+), khác biệt này không có ý nghĩa thống kê nhưng qua đó cho thấy cần xem xét lại vấn đề chỉ định xạ trị trên nhóm bệnh nhân có hạch dương tính.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung:

Bảng 7: Một số đặc điểm chung

Nghiên cứu	n	Tuổi trung bình	Khoảng tuổi thường gặp	Tình trạng kinh nguyệt	
				Có kinh	Mãn kinh
Phùng Thị Huyền (2007)[2]	190	52,1	45-59		
Nguyễn Việt Dũng (2011)[1]	44	49,79	40-60	54,5	45,5
Sota Asaga (2013)[4]	135	54		42,2	57,8
Dent R và cs (2007)[5]	180	53			
Tanja O và cs (2010)[11]	269	55		39,7	60,3
Chúng tôi và cs (2016)	34	52,5	>55	23,5	76,5

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, tuổi trung bình là 52,5 tuổi, độ tuổi này khá tương đồng so với các tác giả trong nước và ngoài nước khác. Dent R và cộng sự [5] nghiên cứu đặc điểm lâm sàng của 180 bệnh nhân ung thư vú có TN (điều trị từ 1987-1997) cho thấy tuổi trung bình của nhóm TN là 53, tuổi trung bình nhóm mô bệnh học còn lại là 57, sự khác biệt về tuổi trung bình có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Liedtke C và cộng sự [9] nghiên cứu trên 255 bệnh nhân ung thư vú TN điều trị từ năm 1985-2004 cho thấy tuổi trung bình của nhóm TN và không TN tương ứng là 47,6 và 50 tuổi, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,002$. Như vậy theo các nghiên cứu phân tích của các tác giả nước ngoài tuổi mắc bệnh của nhóm TN trẻ hơn có ý nghĩa so với nhóm không TN. Tương tự với các nghiên cứu trong nước của Phùng Thị Huyền [2] và Nguyễn Việt Dũng [1] thì khoảng tuổi thường gặp trong nghiên cứu chúng tôi lớn hơn 55 tuổi và gặp đa số bệnh nhân đã mãn kinh, kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của Sota Asaga và cộng sự [4], Tanja O và cộng sự [11].

4.2. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu chúng tôi trung vị của kích thước u là 3cm, kích thước này tương đồng với tác giả Dent R và cộng sự (2007): 3cm [5] nhưng thấp hơn so với nghiên cứu của Sota Asaga và cộng sự [4]: 4,5cm. Nguyên nhân của sự chênh lệch này là do trong mẫu nghiên cứu chúng tôi sự phân bố kích thước u tương đối đồng đều trong khi đó nghiên cứu của Sota Asaga có một số bệnh nhân có kích thước u rất lớn, khoảng 15 cm. Trong đó nhóm u từ 2-5 cm chiếm tỷ lệ cao nhất (61,9%) tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả Tanja (2010) và Dent R (2007) với tỷ lệ lần lượt là 59% và 55,6%. Về vị trí u, tương tự tác giả Phùng Thị Huyền (2007) [2] thì vị trí thường gặp nhất là 1/4 trên ngoài, tiếp đến 1/4 trên trong. Tình trạng hạch sờ thấy trên lâm sàng gặp 22 trường hợp chiếm 64,7%, cao hơn so với nghiên cứu của Sota Asaga (2013) [4] là 45,9%. Sự khác biệt này có thể do đa phần nhóm bệnh nhân của Sota Asaga là nhóm có cân nặng trên trung bình trong khi đó đa phần nhóm bệnh trong nghiên cứu chúng tôi gầy.

4.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Trong nghiên cứu chúng tôi có 27 bệnh nhân được đánh giá CA15-3 lúc chẩn đoán với 66,7% trường hợp trên ngưỡng (25), cho thấy CA15-3 cũng có giá trị một phần để chẩn đoán nên trong quá trình chẩn đoán ung thư vú nên làm thêm xét nghiệm CA15-3.

4.4. Đặc điểm mô bệnh học

Thế ống xâm nhập trong nghiên cứu của chúng tôi là 85,3%, tương đương với các tác giả khác như Liedtke C và cộng sự (2008) [9]: 86,3% [7]; Tanja và cộng sự (2010) [11]: 90,7%; Phùng Thị Huyền và cộng sự (2007): 82,6% [2]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khối u T2 chiếm tỷ lệ cao nhất với 70,6%. Tỷ lệ này gần tương đương với nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền và cộng sự (2007) [2] là 65,3% nhưng cao hơn so với Liedtke và cộng sự (2008) [9] là 52,2%. Trong số 34 bệnh nhân của nghiên cứu chúng tôi, tỷ lệ hạch dương tính trên giải phẫu bệnh chiếm ưu thế 55,9%, khá tương đồng với tác giả Dent R và cộng sự (2007) [5] là 54,4% và tác giả Liedtke C và cộng sự (2008) [9] là 62,7%. Tuy nhiên tỷ lệ này cao hơn so với Sota Asaga: 47,4% [4] và Tanja và cộng sự [11]: 46,1% vì do các tác giả này nghiên cứu với bệnh nhân được điều trị tân bổ trợ, nên có đáp ứng bệnh trên giải phẫu bệnh (pCR-pathologic complete response), do đó làm giảm tỷ lệ di căn hạch.

Về độ mô học, theo Dent R và cộng sự [5] độ mô học I, II, III của nhóm không TN là 19,9%; 51,8%; 28,3%. Độ mô học I, II, III của nhóm TN là 9,8%; 24,2%; 66%. Sự khác biệt về phân bố độ mô học ở nhóm TN và không TN có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$, nhóm TN có độ mô học cao hơn. Nghiên cứu của Liedtke C và cộng sự [9] về độ mô học cũng cho thấy ở bệnh nhân TN có tỷ lệ độ mô học cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không TN với $p < 0,0001$. Theo Y văn và các tác giả khác như Sota Asaga, Tanja và Bhumsuk Keam [7] thì độ mô học III của nhóm TN chiếm tỷ lệ cao nhất, lần lượt là 64,4%; 82,5%; 70,5%. Tuy nhiên tỷ lệ độ mô học II trong nghiên cứu chúng tôi chiếm tỷ lệ cao nhất 64,7%, tương đương với tác giả Phùng Thị Huyền và cộng

Bệnh viện Trung ương Huế

sự 64,2%[2]. Nguyên nhân của sự chênh lệch này có thể do số lượng mẫu của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi quá nhỏ.

Theo nghiên cứu của Haitao Li và cộng sự (2014)[8] trong 24 bệnh nhân TN thì 20 bệnh nhân có Ki67 dương tính chiếm 83,3% trong đó 10 bệnh nhân dương tính mạnh. Trong khi đó tỷ lệ Ki67 dương tính nhóm không TN là 73%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong 34 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính của nghiên cứu chúng tôi có 22 bệnh nhân được đánh giá chỉ số Ki67, tỷ lệ Ki67 dương tính chiếm 86,3% trong đó có 12 trường hợp dương tính mạnh. Qua đó cho ta thấy sự tăng biểu hiện Ki67 có thể là một yếu tố quan trọng trong đánh giá tiên lượng xấu của bệnh nhân ung thư vú TN.

Trong nghiên cứu chúng tôi không có bệnh nhân nào được chẩn đoán giai đoạn IV do trung vị thời gian mắc bệnh là 1 tháng, phần lớn bệnh nhân đến viện ở giai đoạn II, III chiếm tỷ lệ 91,2%, tương tự với nghiên cứu của Phùng Thị Huyền có 90% bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn II, III trong đó giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất. Tỷ lệ này cũng khá tương đồng với tác giả Haitao Li và cộng sự (2014)[8].

4.5. Đặc điểm điều trị và tiến triển bệnh

Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu chúng tôi 100% bệnh nhân được phẫu thuật cắt vú và nạo hạch nách nhóm 1 và 2 trong khi đó tỷ lệ phẫu thuật cắt vú và bảo tồn vú của các tác giả Liedtke và cộng sự là: 59,6% và 40,4%[9]; tác giả Sota Asaga và cộng sự là: 61,5% và 38,5%[4]; tác giả Bhumsuk Keam và cộng sự là 58,1% và 41,9%[7]. Sự khác biệt này là do đa số phụ nữ Việt Nam không muốn xạ trị sau mổ, kích thước khối u/ thể tích vú lớn và theo Y văn thì tỷ lệ u đa ổ ở nhóm bệnh nhân có thụ thể bộ ba âm tính chiếm tỷ lệ cao.

Về chỉ định hóa trị, đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu chúng tôi được điều trị hóa chất dựa trên nhóm Anthracycline hoặc Anthracycline và Taxane đồng thời, tương tự tác giả Tanja và cộng sự, trong đó có 2 trường hợp hóa trị với phác đồ khác vì chống chỉ định của 2 nhóm trên. Mặc dù 6 trường hợp tái phát trong nhóm chúng tôi đều được điều trị phác

đồ AP tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,763$.

Về chỉ định xạ trị bổ trợ, chỉ có 8,8% bệnh nhân có điều trị xạ trị vào u và hạch. Tỷ lệ này khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Liedtke và cộng sự: 8,2%[9]. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu của các tác giả khác thì bệnh nhân có điều trị xạ trị bổ trợ chiếm tỷ lệ cao như Sota Asaga và cộng sự: 70,3%[4]; tác giả Bhumsuk Keam và cộng sự: 89,5%[7]. Có sự khác biệt này là do đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của Sota Asaga và Bhumsuk được phẫu thuật lá bảo tồn vú, do đó chỉ định xạ trị sau phẫu thuật là bắt buộc. Trong trường hợp ung thư vú có bộ ba âm tính ở giai đoạn sớm, tái phát sớm sau điều trị là rất phổ biến chủ yếu là di căn các tạng như phổi, gan và nhất là di căn não.

Nhiều nghiên cứu cho thấy, ung thư vú có thụ thể bộ ba âm tính có tiên lượng xấu hơn hẳn so với các thể khác khi phân tích về thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ trong ung thư vú. Liedtke và cộng sự nghiên cứu hồi cứu 1118 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-III (1985-2004) tại Trung tâm Ung thư M.A Aderson, Texas [9] cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển bệnh 3 năm ở nhóm ung thư vú có bộ ba âm tính chỉ 63% so với 76% ở nhóm không phải bộ ba âm tính ($p < 0,001$), tỷ lệ tái phát và tỷ lệ chết cao trong 3 năm đầu sau điều trị.

Là thể ung thư vú làm giới hạn chỉ định điều trị nội tiết và điều trị trúng đích. Do đó, ngoài phẫu thuật, chỉ định điều trị gặp phải những giới hạn đáng kể, bởi đây là loại ung thư có độ ác tính cao, kháng hóa trị nhưng lại có đáp ứng với nhóm Taxane. Theo hướng dẫn của NCCN – Hoa Kỳ[10], ung thư vú có bộ ba âm tính T1N0 đều được hóa trị tân bổ trợ và bổ trợ bởi nguy cơ tái phát cao hơn so với thể khác, nghiên cứu ở Viện Ung thư Swedish – Washington – Hoa Kỳ cho kết quả ung thư vú có bộ ba âm tính có nguy cơ tái phát cao gấp hai lần so với thể khác dù được điều trị đầy đủ. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 trường hợp tái phát tại chỗ và di căn xa trong đó có 3 trường hợp tái phát u thành ngực và hạch nách và 3 trường hợp di căn xa (phổi, xương).

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh của nghiên cứu chúng tôi là 20 tháng, thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền và cộng sự (56,9 tháng)[2]; Sota Asagi (44,4 tháng)[4]. Trong 6 trường hợp tái phát di căn đều được điều trị với phác đồ AP, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong 6 trường hợp tái phát tại chỗ và di căn xa thì có 3 bệnh nhân có hạch dương tính nhưng không được điều trị xạ trị sau phẫu thuật và hóa trị, khác biệt này không có ý nghĩa thống kê nhưng qua đó cho thấy cần xem xét lại vấn đề chỉ định xạ trị trên nhóm bệnh nhân có hạch dương tính.

Liên quan đến tình trạng di căn hạch thì nhóm bệnh nhân không có tình trạng di căn hạch thì tiên lượng tốt hơn, thời gian sống thêm không bệnh dài hơn. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Sự liên quan này tương tự với tác

giả Sota Asaga và cộng sự[4]. Phác đồ điều trị có Anthracycline/ Taxane hiện tại vẫn được coi là phác đồ nên lựa chọn đối với thể ung thư vú này. Trong 6 trường hợp tái phát di căn đều được điều trị với phác đồ AP, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Không có sự khác biệt về tái phát giữa hai nhóm hóa trị phác đồ AP và nhóm hóa trị phác đồ AC>T (tuy nhiên, điều này cần được nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn hơn và thời gian nghiên cứu dài hơn). Cần khuyến cáo mở rộng chỉ định xạ trị hậu phẫu trên bệnh nhân TN do tỷ lệ tái phát nhóm bệnh nhân di căn hạch cao hơn so với nhóm không di căn hạch đặc biệt ở nhóm bệnh nhân pN (+) không được xạ hỗ trợ hậu phẫu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Việt Dũng (2011), "Các yếu tố tiên lượng ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, tr. 384-388.
2. Phùng Thị Huyền (2007), "Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư vú có ER(-), PR(-), HER(-) (Triple negative)", *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, số 3, tr. 482-489.
3. Gaurav Agarwal, et al. (2014), "Outcomes of triple-negative breast cancer (TNBC) versus non-TNBC patients: Does the survival vary for all stages?", *World Journal of Surgery* 2016 June, 40(6): 1362-72.
4. Sota Asaga, et al. (2013), "Prognostic factors for Triple-Negative breast cancer patients receiving preoperative systemic chemotherapy", *Clinical Breast Cancer*, Vol. 13, No. 1, 40-46.
5. Rebecca Dent et al, "Triple negative breast cancer: Clinical features and patterns of recurrence". *Clin Cancer Res* 2007 Aug 1;13(15Pt 1): 4429-34.
6. GLOBOCAN 2012 (IARC) Section of Cancer Surveillance http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx
7. Bhumsuk Keam et al (2011). "Ki-67 can be used for further classification of triple negative breast cancer into two subtypes with different response and prognosis". *Breast cancer research* 2011, 13:R22
8. Haitao Li et al. (2014) "Ki67 as a predictor of poor prognosis in patients with triple-negative breast cancer" *Oncology Letters* 9, 149-152, 2015.
9. Cordelia Liedtke et al (2008). "Response to neoadjuvant therapy and long term survival in patients with triple negative breast cancer". *Journal of Clinical Oncology* March 10, 2008, Volume 26, number 8; 1275-1281.
10. NCCN Clinical practice guidelines in oncology (NCCN guidelines) (2016), "Breast cancer", version 2.2016, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site.
11. Tanja Ovcaricek, et al. (2010), "Triple negative breast cancer – prognostic factors and survival", *Radiol Oncol* 2011; 45(1): 46-52.