

# UNG THƯ VÚ

Nguyễn Đỗ Thùy Giang, Hồ Hoài Nam

## MỤC TIÊU BÀI GIẢNG

1. Nêu được các yếu tố nguy cơ của ung thư vú
2. Trình bày được sinh bệnh học và diễn tiến tự nhiên của ung thư vú
3. Trình bày được các bước chẩn đoán một trường hợp ung thư vú
4. Phân tích được các yếu tố tiên lượng trong ung thư vú
5. Nêu được nguyên tắc điều trị da mô thức của ung thư vú

## 1. DỊCH TỄ HỌC VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

### 1.1 Dịch tễ học

Ung thư vú là ung thư thường gặp nhất và gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ nhiều nước công nghiệp Âu Mỹ. Hàng năm có hơn 2.000.000 phụ nữ được chẩn đoán ung thư vú. Ung thư vú có xuất độ cao nhất ở các nước công nghiệp Bắc Mỹ, Châu Âu và Châu Đại dương với 80,3-94,1/100.000 phụ nữ. Xuất độ này thấp hơn ở các nước Đông Âu, Nam Mỹ, Nam Phi và Tây Á với 45,3-56,8/100.000 phụ nữ. Trung Phi, Trung Á, Nam Á có xuất độ ung thư vú thấp nhất, 25,9-27,9/100.000 phụ nữ.

Tại Việt Nam, theo Globocan 2018, xuất độ ung thư vú là 26,4/100.000 và tử suất là 10,5/100.000 phụ nữ.

Tỉ lệ ung thư vú ở nam giới là 1% so với nữ giới.

Tỉ lệ tử vong do ung thư vú cũng thay đổi theo từng vùng trên thế giới. Tỉ lệ này có khuynh hướng giảm ở các nước phát triển nhờ vào tầm soát phát hiện sớm và điều trị hiệu quả.

### 1.2 Yếu tố nguy cơ

Nguyên nhân ung thư vú chưa được xác định rõ. Các yếu tố nguy cơ của ung thư vú gồm có 3 nhóm.

#### Các yếu tố liên quan đến lối sống, tiền căn

Nguy cơ ung thư vú gia tăng theo tuổi. Nguy cơ mắc ung thư vú suốt đời (tích lũy từ lúc sinh đến khi chết) là 12,4%. Ở các nước Âu - Mỹ đa số ung thư vú được chẩn đoán sau 50 tuổi với đỉnh là 50-59 tuổi. Phụ nữ châu Á có mô tuyến vú thường dày đặc hơn, đỉnh tuổi mắc cũng sớm hơn các nước Âu - Mỹ 1 thập niên.

Béo phì sau mãn kinh làm tăng nguy cơ mắc và tử vong do ung thư vú. Ở những phụ nữ này, nồng độ estrogen trong cơ thể cao hơn người bình thường do có sự gia tăng chuyển đổi androgen thành estrogen ở mô mỡ ngoại biên.

Các yếu tố khác như hút thuốc lá, uống rượu cũng làm tăng nguy cơ.

Tiền căn xạ trị vùng ngực trước 30 tuổi làm tăng nguy cơ ung thư vú. Xạ trị sau 30 tuổi không thấy tăng nguy cơ. Thời gian trung bình từ khi tiếp xúc với tia xạ đến khi phát triển thành ung thư vú thường  $\geq 15$  năm. Trong 15 năm đầu sau xạ, nguy cơ ung thư vú chỉ cao gấp 2 lần, nhưng sau 15 năm thì nguy cơ gia tăng đáng kể ( $RR = 13,6$ ).

Tiền sử bị bệnh lý tuyến vú như tăng sản ống tuyến vú không điển hình, carcinom tiểu thùy tại chỗ làm tăng nguy cơ ung thư vú xâm lấn. Phụ nữ từng bị ung thư vú một bên, nguy cơ bị ung thư bên vú còn lại cao hơn dân số chung.

#### *Các yếu tố liên quan đến nội tiết*

Nguy cơ ung thư vú tăng ở người có kinh sớm ( $< 12$  tuổi), mãn kinh muộn ( $> 55$  tuổi) hay điều trị nội tiết thay thế làm tăng thời gian tiếp xúc với estrogen. Có kinh trễ hơn 1 tuổi làm giảm 5% nguy cơ. Mãn kinh trễ hơn 1 năm, nguy cơ tăng thêm 1%.

Không sinh con, hay sinh con đầu lòng muộn sau 35 tuổi cũng làm tăng nguy cơ. Quá trình mang thai làm tế bào tuyến vú biệt hóa đầy đủ giúp hạn chế sự phát sinh ung thư vú.

Không cho con bú, làm cho chu kỳ buồng trứng hoạt động sớm trở lại cũng là yếu tố nguy cơ. Mỗi 12 tháng cho con bú làm giảm 4,3% nguy cơ.

#### *Yếu tố liên quan đến di truyền*

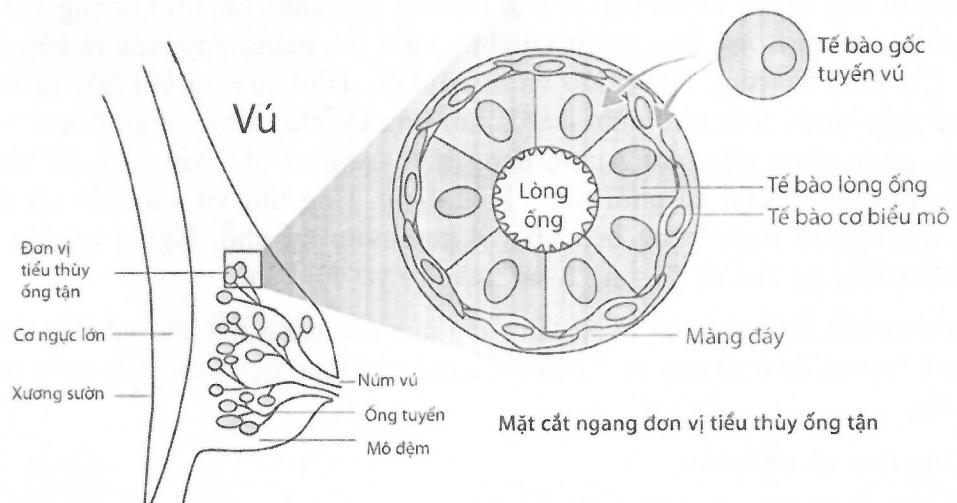
Phụ nữ mang đột biến gen BRCA1, BRCA2 có nguy cơ cao bị ung thư vú và ung thư buồng trứng. Ung thư vú liên quan đến đột biến gen BRCA chiếm 5-10% tất cả ung thư vú. Nguy cơ ung thư vú tích lũy đến 70 tuổi khi mang gen BRCA1 và BRCA2 đột biến lần lượt là 57% và 40%. Đến 80 tuổi, nguy cơ tích lũy lần lượt là 72% và 69%.

Các đột biến gen khác có liên quan đến tăng nguy cơ ung thư vú như TP53, PTEN chiếm  $< 1\%$  các trường hợp.

Ngoài các đột biến gen đã biết, tiền sử gia đình mắc ung thư vú cũng làm tăng nguy cơ.

## **2. SINH BỆNH HỌC**

Ung thư vú phát xuất từ các đơn vị ống tận cùng của tiêu thùy. Lòng ống tuyến vú được lót bởi các tế bào biểu mô. Bao quanh tế bào biểu mô là các tế bào cơ biểu mô có dạng hình thoi nằm trên màng đáy. Xen lẫn các tế bào biểu mô là tế bào gốc tuyến vú. Các tế bào gốc này đặc trưng bởi khả năng tự tạo mới và biệt hóa ra tất cả các tế bào vú.



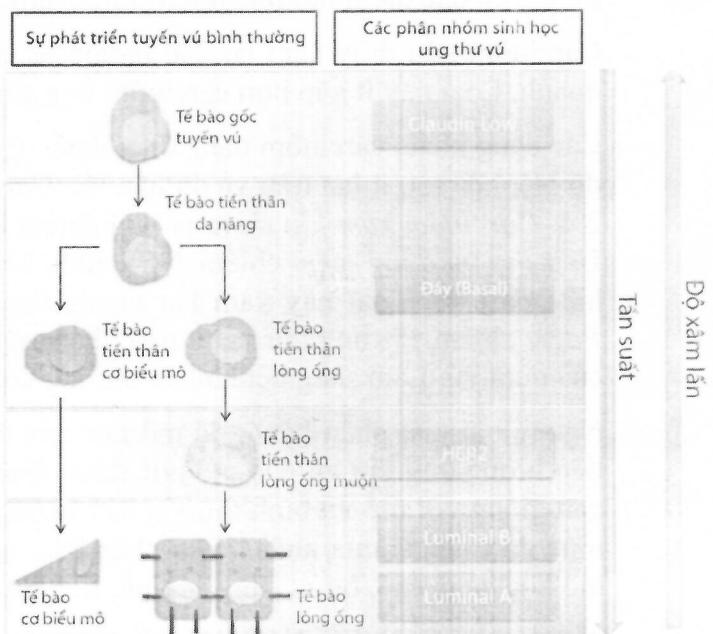
Hình 1. Giải phẫu tuyến vú

Tế bào gốc biệt hóa thành tế bào tiền thân đa năng. Tế bào tiền thân đa năng này có đặc điểm sinh học phân tử nổi bật là kiểu trung mô. Tế bào tiền thân đa năng sẽ biệt hóa theo 2 hướng chính là dòng tế biểu mô lồng ống và dòng tế bào cơ biểu mô.

Tế bào tiền thân dòng biểu mô lồng ống có biểu hiện thụ thể HER2 (+) và thụ thể nội tiết (-). Tế bào tiền thân dòng biểu mô lồng ống sẽ biệt hóa thành tế biểu mô trưởng thành, tế bào biểu mô này có thể là những tế bào lót mặt trong lồng ống dẫn sữa hoặc thành tế bào tiểu thùy tuyến vú và biểu hiện thụ thể nội tiết (+).

Trong khi đó tiền thân cơ biểu mô sẽ biệt hóa thành tế bào cơ biểu mô trưởng thành có đặc điểm sinh học phân tử kiểu đáy (HER2 -, nội tiết (-)).

Tùy vào sự đột biến sinh ung xảy ra ở giai đoạn nào trong quá trình biệt hóa tế bào, sẽ hình thành nên các phân nhóm sinh học khác nhau (xem Bảng 3).



Hình 2. Sự hình thành các phân nhóm sinh học ung thư vú

### 3. GIẢI PHẪU BỆNH

#### 3.1. Ung thư vú không xâm lấn

Carcinôm ống tuyến vú tại chỗ là loại thường gặp nhất, chiếm khoảng 15%. Loại ung thư này còn khu trú trong ống tuyến vú chưa xâm lấn màng đáy, các tế bào bướu thiếu máu nuôi gây hoại tử trung tâm bướu và bị vôi hóa. Hình ảnh vi vôi hóa (microcalcification) có thể thấy được trên nhũ ảnh. Carcinôm ống tại chỗ được phân thành 5 dạng theo tiên lượng, gồm: dạng đặc, dạng nhú, dạng tuy, dạng vi nhú và dạng bã khô. Hầu hết các carcinôm ống tại chỗ có phôi hợp nhiều dạng. Ung thư vú xâm lấn có thể xảy ra trong cùng khối bướu hoặc cùng bên vú với carcinôm tại chỗ. Ngoài ra, khi một bên vú bị carcinôm ống tại chỗ sẽ tăng nguy cơ ung thư vú đối bên.

Carcinôm tiêu thùy tại chỗ là sự tăng sản của các nang tiết sữa và tiêu thùy tuyến vú, có khuynh hướng đa ổ và xảy ra 2 bên vú. Loại này ít có nguy cơ phát triển thành ung thư vú xâm lấn.

#### 3.2 Ung thư vú xâm lấn

Carcinôm tuyến vú xâm lấn thường gặp nhất. Bướu xâm lấn khỏi màng đáy của ống tuyến vú xâm nhiễm vào mô đệm xung quanh. Bướu có tiềm năng di căn đến các cơ quan khác của cơ thể qua đường máu hoặc hệ thống lymphô. Hầu hết carcinôm ống tuyến xâm lấn không có đặc điểm mô học nổi trội nên được xếp vào dạng không đặc hiệu (dạng NST).

Carcinôm tiêu thùy xâm lấn bắt nguồn từ các tiêu thùy và xâm lấn vào nhu mô vú xung quanh. Loại này ít gặp hơn carcinôm ống xâm lấn và thường đa ổ.

Các dạng khác: carcinôm dạng ống, dạng tuy, dạng nhầy, dạng nhú và dạng nang tuyến có độ biệt hóa tốt, ít lan tràn và dự hậu tốt. *Carcinôm dạng nhú* xâm lấn chỉ chiếm khoảng 1-2%. *Carcinôm xâm lấn dạng vi nhú* chiếm khoảng 3% có tiên lượng xấu hơn dạng NST. *Ung thư vú dạng viêm* chiếm 1-5% biểu hiện lâm sàng với các triệu chứng viêm và dấu hiệu da cam. Loại này xâm lấn mạnh các mạch lymphô ở da và có dự hậu xấu. *Bệnh Paget* chiếm 1% ung thư vú là tiêu nhóm của carcinôm ống trong biểu mô lan đến biểu bì của núm vú. Lâm sàng bệnh nhân thường có viêm loét da núm vú một bên.

Ngoài loại giải phẫu bệnh, độ mô học của bướu (còn gọi là “grad”) cũng ảnh hưởng đến tiên lượng ung thư vú. Độ mô học được đánh giá qua hình ảnh vi thể bướu vú có biệt hóa gần giống với mô vú bình thường hay không. Dựa trên khả năng tạo thành các ống tuyến, mức độ dị dạng của nhân và số phân bào, ung thư vú được xếp vào grad 1, 2 hoặc 3; độ mô học càng cao, bướu càng ác tính, tiên lượng càng kém.

### 4. DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA UNG THƯ VÚ

Xuất phát từ carcinôm tại chỗ, khoảng 14-53% ung thư vú tại chỗ sẽ diễn tiến thành carcinôm xâm lấn sau 10-15 năm.

Ung thư vú xâm lấn: Bướu lan tràn khỏi màng đáy của ống tuyến vú xâm nhiễm vào mô vú xung quanh. Bướu có thể xâm lấn vào cơ ngực lớn, thành ngực, màng phổi, hoặc xâm lấn ra da, gây co rút da vú, sùi loét ra da. Xâm lấn về phía núm vú gây tụt, tiết dịch, loét

núm vú. Khi tế bào bướu lan tràn nhiều sẽ gây tắc mạch bạch huyết làm phù nề da vú (dấu da cam).

**Di căn hạch vùng:** Dẫn lưu bạch huyết tuyến vú qua hệ bạch huyết nông và sâu. Với 95% dịch bạch huyết dẫn lưu về hạch nách (nhóm I) sau đó dẫn lưu tiếp về hạch dưới đòn (nhóm II, III) và trên đòn. Phần dịch bạch huyết còn lại dẫn lưu về hạch vú trong. Hạch vú trong nằm từ khoảng gian sườn 1 đến 6, trong vòng 3cm, cách bờ xương úc. Hạch vú trong tập trung nhiều nhất ở 3 khoang gian sườn đầu tiên. Những hạch nách đầu tiên nhận dẫn lưu bạch huyết của vú gọi là hạch lính gác (sentinel nodes). Nếu hạch lính gác chưa bị di căn, hiếm khi có di căn nhảy cóc vào các hạch sau nó. Đây là cơ sở của việc sinh thiết hạch lính gác. Tần suất di căn hạch thường gặp: hạch nách, trên đòn, vú trong.

Di căn xa có thể gặp ở bất kỳ thời điểm nào trong diễn tiến tự nhiên của bệnh, thậm chí ở giai đoạn bệnh rất sớm. Phân nhóm luminal thường cho di căn muộn (5-10 năm sau chẩn đoán), do đó thời gian sống kéo dài. Ngược lại, các phân nhóm giống đáy thường di căn trong vòng 2 năm sau chẩn đoán dẫn đến tiên lượng kém. Di căn não lại thường gặp ở nhóm tam âm hoặc HER2 (+). Trong khi đó, phân nhóm luminal thường cho di căn xương nhiều hơn di căn tạng.

## 5. LÂM SÀNG

### 5.1 Các tình huống phát hiện bệnh

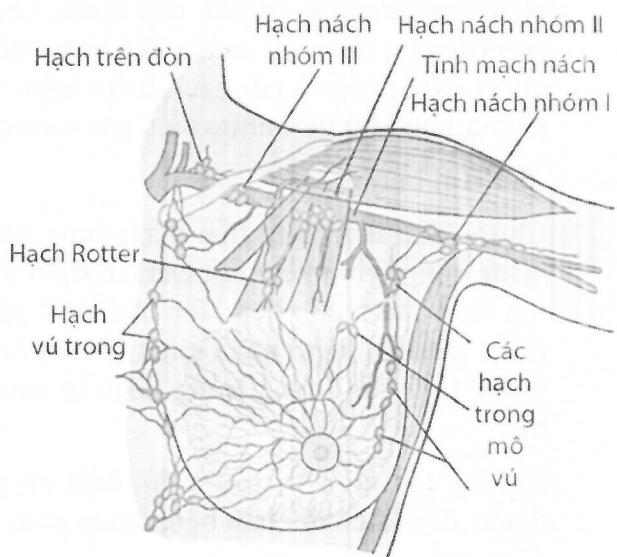
#### Tình huống sớm

Ở các nước phát triển, việc tầm soát ung thư vú có tổ chức được hệ thống bảo hiểm y tế chi trả, nên có rất nhiều trường hợp được phát hiện qua khám sức khỏe định kỳ, chụp nhũ ảnh tầm soát. Đa số bệnh nhân chưa có triệu chứng, bướu kích thước nhỏ hoặc không sờ thấy bướu. Carcinom ống tuyến tại chỗ cũng thường được phát hiện qua tầm soát với tỷ lệ khoảng 0,5-1 ca/ 1000 lượt chụp nhũ ảnh.

#### Tình huống thường gặp

Người bệnh thường đi khám do tự sờ thấy một cục trong vú hoặc một bên núm vú tiết dịch.

#### Tình huống trễ



Hình 3. Dẫn lưu bạch huyết của tuyến vú

Người bệnh có thể đã phát hiện khối bất thường ở vú đã một thời gian nhưng vì không cảm thấy đau nên không đi khám. Có trường hợp bệnh nhân tự điều trị bằng các phương pháp dân gian như đắp lá, đắp thuốc, chích lê, nên tình trạng bệnh trở nên phức tạp. Bướu tiến triển tại chỗ làm da dày lên hoặc biến đổi, da cam, da co kéo, nút vú bị lún hoặc xù xì. Xuất hiện hạch nách hoặc hạch trên đòn. Giai đoạn lan tràn có thể gặp các triệu chứng như khó thở, nhức đầu, gãy xương, báng bụng.

### 5.2 Hỏi bệnh

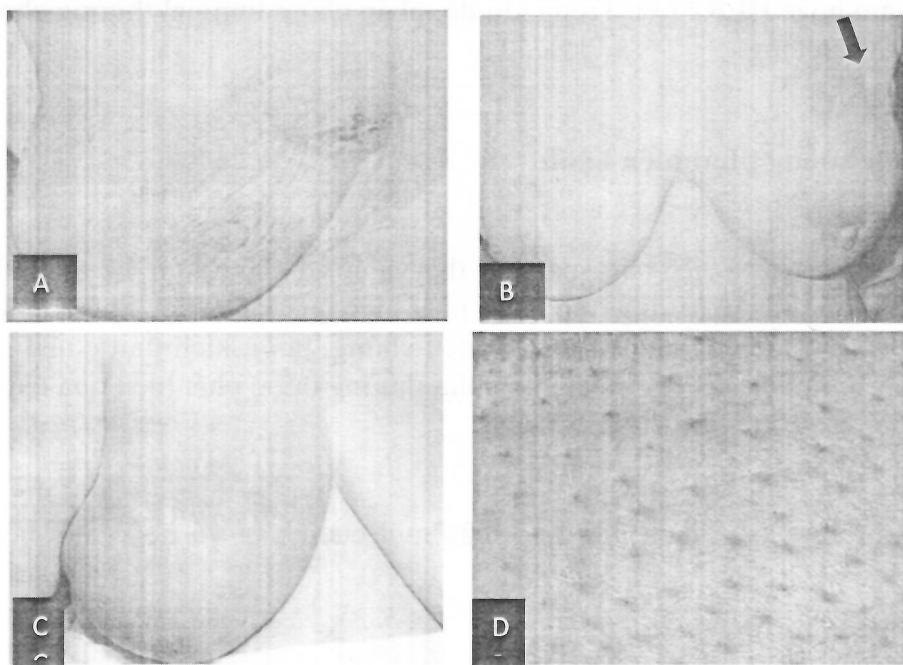
Chú ý khai thác tiền bệnh cùng các yếu tố liên quan. Tuổi là một yếu tố tiên lượng quan trọng, giúp xem xét các chỉ định điều trị. Tình trạng kinh nguyệt cần xác định rõ để lựa chọn thuốc nội tiết. Hóa trị có thể gây vô sinh nên hỏi về tiền căn sản phụ khoa là cần thiết. Đối với bệnh nhân chưa có con hoặc có mong muốn sinh thêm, cần lựa chọn thuốc ít độc tính với buồng trứng hoặc tư vấn bệnh nhân trữ phôi hoặc trữ trứng trước khi hóa trị.

Hỏi kỹ các điều trị trước đó. Một số phương pháp điều trị không đúng cách như đắp thuốc, đắp lá có thể làm bệnh bùng phát hoặc làm suy gan, suy thận.

Khai thác tiền căn bệnh nội khoa, các yếu tố nguy cơ, tiền căn gia đình, giúp việc lập kế hoạch điều trị toàn diện hơn.

### 5.3 Khám bệnh

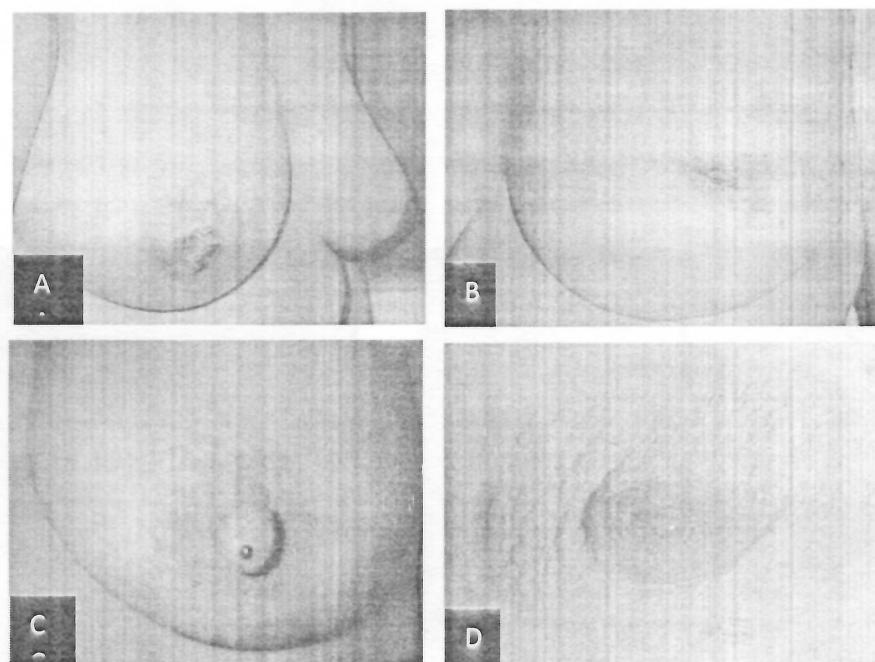
Khám vú gồm nhìn và sờ, luôn khám và so sánh 2 bên. Đối với người bệnh có tuyến vú to, ngoài tư thế ngồi, có thể cho bệnh nhân nằm để dễ đánh giá bướu. Quan sát hình dạng tuyến vú: cân xứng độ lớn, đường cong sinh lý. Da tuyến vú có thể đỏ, đổi màu, phù nề, viêm, da cam, nhú da, loét da, sẹo sinh thiết, tuần hoàn bàng hệ. Quầng vú – nút vú có thể tụt nút vú, loét, tiết dịch, hoặc mất cân xứng 2 nút vú.



Hình 4: Bướu xâm lấn tại chỗ.

A: Bướu gây loét da , B: Dấu nhú da, C: Dấu viêm đỏ da, D: Dấu da cam

Sờ nắn tuyến vú bằng mặt lòng đầu các ngón 2,3,4 day trên thành ngực với lực vừa đủ. Cần khám đủ giới hạn của tuyến vú. Giới hạn trên là bờ dưới xương đòn, giới hạn dưới là nếp dưới vú, giới hạn trong là bờ xương ức, giới hạn ngoài là đường nách giữa.



Hình 5: Các bất thường ở núm vú. A: Loét núm vú B: Tụt núm vú C, D: Tiết dịch núm vú

Khám hạch vùng có thể sờ thấy hạch nách và hạch trên đòn. Đôi khi có thể sờ thấy hạch dưới đòn khi hạch quá to. Đặc điểm hạch di căn là tròn, sưng, cứng, dính nhau hoặc dính mô xung quanh.

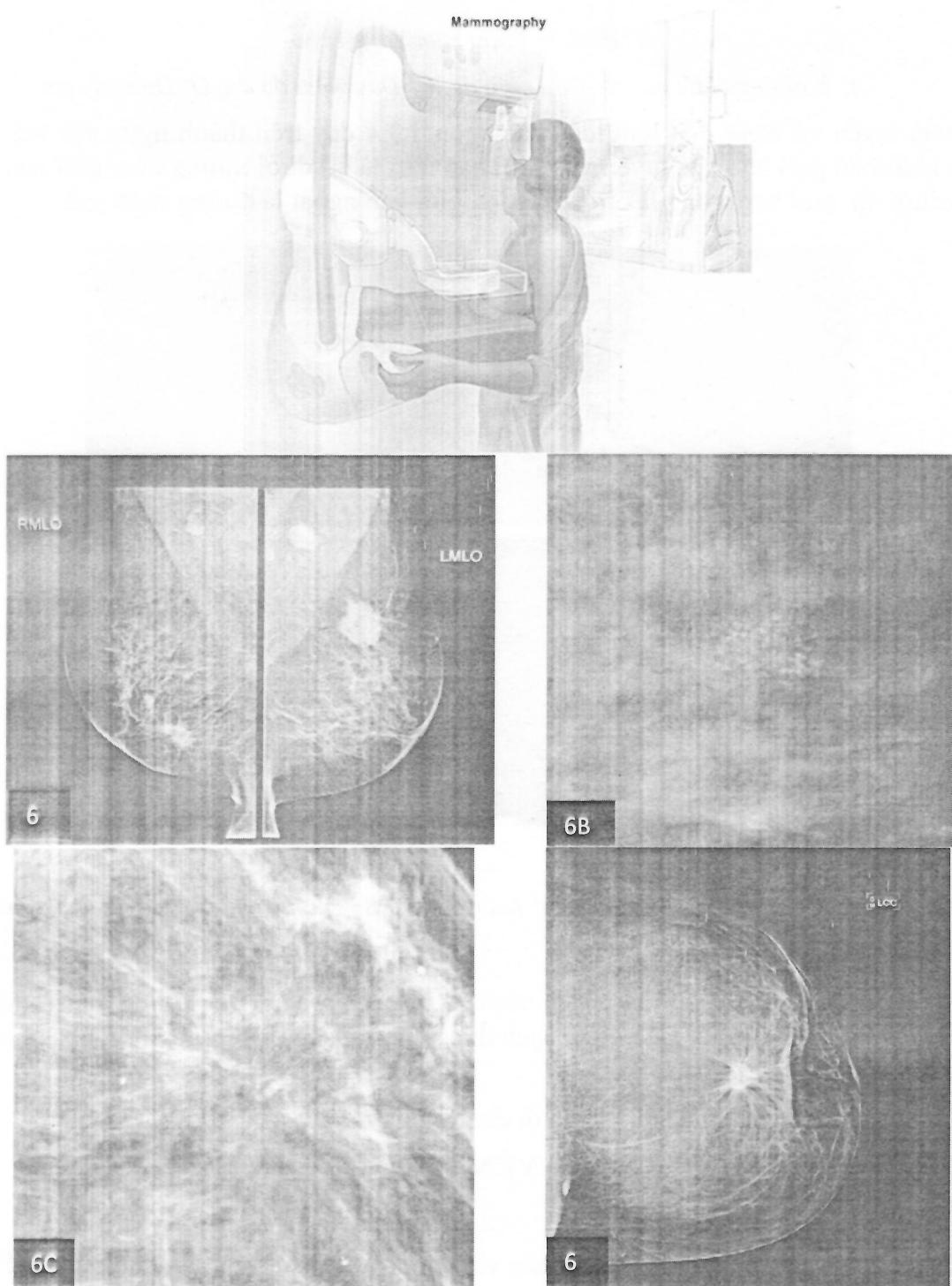
Thăm khám các cơ quan để phát hiện di căn xa.

## 6. CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH TUYẾN VÚ

### 6.1 Nhũ ảnh

Nhũ ảnh được chỉ định trong chẩn đoán và tầm soát ung thư vú. Nhũ ảnh âm tính không loại trừ được ung thư vú. Có khoảng 10% các tổn thương sờ thấy không phát hiện trên nhũ ảnh nhất là khi độ dày mô vú dày.

Tổn thương biểu hiện trên nhũ ảnh là khối tăng đậm độ, vi vôi hóa, xáo trộn cấu trúc hay dạng hình sao (tua gai). Sau khi phân tích hình ảnh tổn thương, các bác sĩ đọc nhũ ảnh sẽ xếp loại theo BIRADS (Breast Imaging-Reporting And Data System) (Bảng 1).



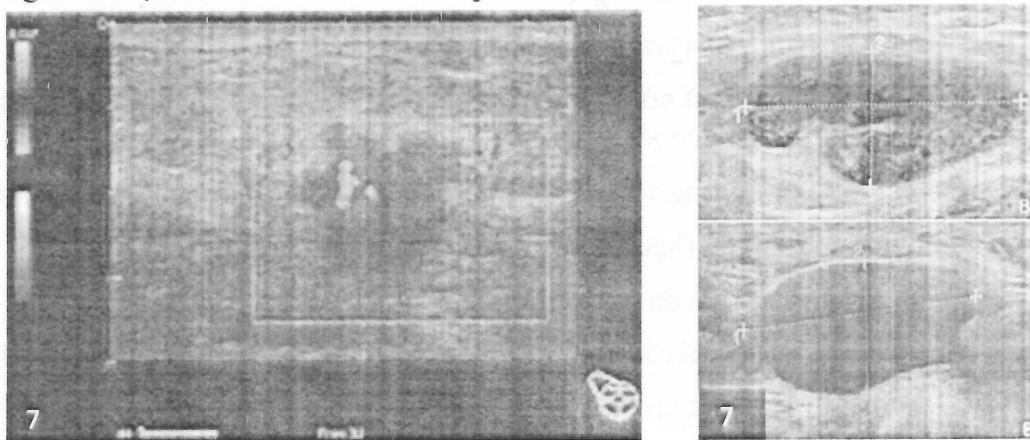
Hình 6: Chụp nhũ ảnh. Các dạng tổn thương trên nhũ ảnh. A: Dạng nốt tăng đậm độ (ở 2 bên), B: Dạng vi vôi hóa, C: Xáo trộn cấu trúc, D: Dạng hình sao

Bảng 1. Xếp hạng BIRADS nhũ ảnh và ý nghĩa theo Hội X-Quang Hoa Kỳ 2013

BI-RADS	Hình ảnh	Khả năng ác tính (%)	Khuyên cáo
0	Cần có thêm những kết quả hình ảnh khác		Thực hiện các phương tiện hình ảnh khác
1	Không tìm thấy bất thường	0	Kiểm tra định kỳ
2	Bất thường lành tính	0	Kiểm tra định kỳ
3	Bất thường có khả năng lành tính.	<2	Theo dõi 6 tháng
4	Có bất thường nghi ngờ ác tính, với nguy cơ ung thư 2-95%	20	4a. Nghi ngờ thấp ( $>2\% - \leq 10\%$ ) 4b. Nghi ngờ vừa ( $>10\% - <50\%$ ) 4c. Nghi ngờ cao ( $>50\% - < 95\%$ ) → Sinh thiết
5	Rất nghi ngờ ung thư	>95	Sinh thiết
6	Ung thư đã biết	100	Điều trị

## 6.2 Siêu âm vú

Siêu âm vú có thể được bổ sung để biết thêm tính chất của tổn thương trên nhũ ảnh, siêu âm cũng được lựa chọn khi bệnh nhân trẻ ( $<35$  tuổi) và đặc biệt hữu ích khi có tổn thương nang vú. Đặc điểm ác tính trên siêu âm là khối echo kém, trực đứng, giới hạn không rõ, bờ gai, tăng sinh mạch máu. Đôi khi có thể phát hiện vi vôi hóa trên siêu âm.



Hình 7. A. Bướu ác tính trên siêu âm: khối echo kém, giới hạn không rõ, bờ không đều, xâm lấn mô xung quanh tạo viền tăng âm, tăng sinh mạch máu

B. Hạch di căn trên siêu âm. Dày vỏ hạch (trên), mảng rốn hạch hoàn toàn (dưới)

Siêu âm vú là một phương tiện chẩn đoán hình ảnh quan trọng sau nhũ ảnh. Siêu âm cho biết thêm tính chất của tổn thương khó xác định trên nhũ ảnh và có thể hướng dẫn sinh thiết chọc hút dưới siêu âm.

Siêu âm được chỉ định để phát hiện di căn hạch nách. Các hạch này có vùng vỏ dày hoặc các ổ dẫn to ở vùng vỏ hạch trên 2,5mm hoặc mất rốn hạch hoàn toàn. Các hạch này có thể được chọc hút bằng kim dưới hướng dẫn của siêu âm để xác định chẩn đoán. Đây là một phần đánh giá trước khi sinh thiết hạch lính gác trong ung thư vú.

### 6.3 Chụp cộng hưởng từ tuyến vú (MRI vú)

Đây là một sự tiến bộ ngoạn mục của MRI trong thập niên vừa qua. Tiêm gadolinium vào tĩnh mạch giúp gia tăng tương phản hình MRI vú, làm tăng độ nhạy của MRI vú trên 90% trong chẩn đoán ung thư vú xâm lấn. Một vài ung thư vú chỉ thấy được đơn thuần trên MRI mà thôi. Độ nhạy của MRI vú tùy thuộc vào sự tăng sinh mạch máu của bướu. Tuy nhiên tiêm gadolinium cũng gây ra chẩn đoán dương giả và âm giả như: bướu sợi tuyển, tăng sản không điển hình ống tuyển và tiêu thùy và bướu nhú. Sự chồng lấp hình ảnh trên MRI vú đôi khi cần sinh thiết thêm để xác định. Do đó để chẩn đoán chính xác hơn cần phải theo dõi phân tích sự hấp thu của chất cản từ phối hợp với hình thái của tổn thương.

Chẩn đoán âm giả có thể xảy ra khi thiếu sự sinh mạch trong carcinom dạng nhầy, carcinom tiêu thùy và trong carcinom ống tuyển vú tại chỗ. Ngoài ra chẩn đoán âm giả của MRI có thể xảy ra sau hóa trị. MRI vú hướng dẫn sinh thiết khi không thấy tổn thương trên nhũ ảnh hoặc siêu âm vú.

Bất lợi của MRI vú: Giá thành cao, bắt buộc phải có tiêm thuốc cản từ vì hình ảnh rất đa dạng, dương tính giả trên các tổn thương lành tính. Quá nhiều hình ảnh nên thời gian khảo sát kéo dài, thời gian đọc phim kéo dài và có 5% ung thư xâm lấn bắt thuốc ít và chậm nên bị nhầm lẫn với tổn thương lành tính.

#### Tóm tắt các chỉ định lâm sàng của MRI vú

- Tầm soát các phụ nữ có đột biến gen BRCA1-2 và hoặc có tiền căn gia đình trên 25% nguy cơ hoặc tiền căn xạ trị thành ngực, trung thất trước 20 tuổi
- Đánh giá sang thương vú khi không tương hợp lâm sàng, nhũ ảnh và siêu âm vú
- Ung thư vú tiêm ản (hạch nách di căn chưa rõ nguyên phát)
- Đánh giá ung thư vú đa ổ, đa trung tâm
- Bướu còn sót sau khi cắt rộng trong phẫu thuật bảo tồn vú có diện cắt dương tính
- Chẩn đoán phân biệt tái phát với sẹo xơ sau phẫu thuật bảo tồn vú
- Đánh giá đáp ứng và kiểu đáp ứng của bướu nguyên phát sau liệu pháp tân hô trợ
- Đánh giá sự toàn vẹn túi độn và phát hiện ung thư trên bệnh nhân có túi độn/bơm silicon

## 7. CHẨN ĐOÁN GIẢI PHẪU BỆNH VÀ BẢN CHẤT SINH HỌC BƯỚU

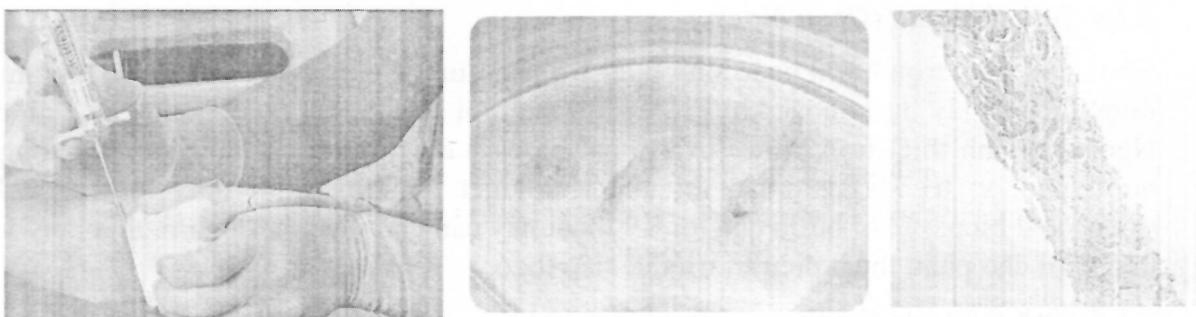
## 7.1 Các phương tiện sinh thiết

### 7.1.1 Chọc hút tế bào bằng kim nhỏ (Fine Needle Aspiration - FNA)

Là phương pháp đơn giản nhanh chóng giúp chẩn đoán khối u ở vú và hạch nách. Kỹ thuật này dùng ống tiêm 10-20 ml với kim nhỏ 21-27G để chọc hút vào thương tổn vú lấy tế bào chẩn đoán. Biến chứng của FNA hiếm xảy ra bao gồm tụ máu, viêm vú, tràn khí màng phổi. Tùy thuộc vào kinh nghiệm của nhà tế bào bệnh học, kết quả chẩn đoán chính xác từ 77-99%. Nên nhớ rằng FNA có một tỉ lệ âm giả và dương giả, do đó nếu có sự không tương hợp giữa khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh vú và FNA cần làm thêm sinh thiết lõi kim, sinh thiết trọn búrú, nhất là khi bệnh nhân được chỉ định đoạn nhũ. Ngoài ra FNA cũng không thể phân biệt được giữa carcinom tại chỗ hoặc xâm lấn. FNA không có vai trò để loại trừ ung thư, FNA được tin cậy khi phù hợp với khám lâm sàng và hình ảnh. Khi cả bộ ba phương pháp này (lâm sàng, hình ảnh và tế bào học) tương hợp lành tính, có một xuất độ ung thư rất thấp từ 0% đến 0,6%. Ngược lại khi tương hợp ác tính, xuất độ ung thư lên đến 99%.

### 7.1.2 Sinh thiết lõi kim (Core biopsy)

Khác với kỹ thuật FNA, sinh thiết lõi kim dùng dụng cụ đặc biệt mang kim 14G-18G để cắt lấy các mẫu mô có kích thước tùy vào đường kính của lõi kim. Kết quả xét nghiệm này được đọc bởi bác sĩ giải phẫu bệnh.



Hình 8. Core biopsy tuyến vú dưới hướng dẫn siêu âm và mẫu mô thu được

Biến chứng gồm tụ máu, viêm vú, hiếm khi tràn khí màng phổi. Sinh thiết lõi kim có độ chính xác cao, hiếm khi có kết quả dương giả và được chỉ định khi không có sự tương hợp giữa lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán khác, khi có chỉ định hóa trị tân hô trợ hoặc đoạn nhũ. Xét nghiệm này có thể cho biết kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch các thụ thể nội tiết ER, PR, HER2 hoặc các dấu hiệu sinh học khác.

Tỉ lệ âm tính giả của sinh thiết lõi kim <1% có thể do tổn thương nhỏ hoặc tổn thương quá sượng cứng kim khó đi qua.

Sinh thiết lõi kim có thể cho chẩn đoán chưa đúng mức đối với một số tổn thương như tăng sản ống tuyến vú không điển hình, tổn thương dạng nhú, sẹo tỏa tia (radial scar), carcinom tại chỗ. Với những khối u nghi ngờ ác tính nhưng sinh thiết lõi kim là mô vú bình thường hoặc không tương hợp với lâm sàng và hình ảnh, nên được chỉ định sinh thiết mở để có kết quả chính xác.

#### *Chỉ định sinh thiết mổ sau sinh thiết lõi kim*

1. Không lấy được mẫu mô có vôi hóa ác tính/nghi ngờ
2. Tăng sản không điển hình biểu mô ống tuyến vú (ADH)
3. Carcinom tiêu thùy tại chỗ đa dạng (Pleomorphic LCIS)
4. Thiếu tương hợp giữa hình ảnh học và mô học
5. Sẹo tua tia - radial scar (khó phân biệt với carcinom ống nhỏ)
6. Sang thương dạng nhú (khó phân biệt bướu nhú lành và carcinom dạng nhú)

#### *7.1.3 Sinh thiết lõi kim có hỗ trợ của hút áp lực âm (VABB-Vacuum-Assisted Breast Biopsy)*

Đây là phương pháp sinh thiết lõi kim tự động, nhiều mẫu bệnh phẩm được lấy ra từ bướu để phân tích về bệnh học. Phương pháp này có độ nhạy từ 70-100% và độ đặc hiệu từ 85 đến 100%. Độ chính xác lên đến 99% với kim 14G và lấy được 5 mẫu bệnh phẩm. Kim lớn hơn (8G và 11G) có độ chính xác cao hơn kim 14G nên khắc phục nhiều nhược điểm của sinh thiết lõi kim. Kỹ thuật này có thể dùng dưới hướng dẫn siêu âm, nhũ ảnh hoặc MRI vú. Giá thành cao và cần trang thiết bị phù hợp, đắt tiền.

#### *7.1.4 Sinh thiết mổ (Open biopsy)*

Gồm sinh thiết trọn bướu hoặc sinh thiết 1 phần, được chỉ định khi bướu vú lành tính cần được điều trị lấy bướu hoặc khi FNA, sinh thiết lõi kim có kết quả không xác định được. Ngoài ra, sinh thiết trọn bướu (excisional biopsy) cũng được chỉ định trong trường hợp bướu nhỏ, vị trí không thuận lợi cho sinh thiết lõi kim. Sinh thiết một phần bướu (incisional biopsy) khi bướu quá to. Kỹ thuật này cần chú ý về đường mổ, thẩm mỹ và tạo thuận lợi cho phẫu thuật điều trị triệt để tiếp theo.

#### *7.1.5 Sinh thiết các tổn thương vú không sờ thấy*

Các tổn thương ở vú không sờ thấy thường được phát hiện qua siêu âm, hoặc nhũ ảnh hoặc MRI vú từ BIRADS IV trở lên cần sinh thiết xác định bản chất sang thương.

Các phương pháp sinh thiết này được hướng dẫn bởi các phương tiện chẩn đoán hình ảnh cho phép sinh thiết trọn sang thương dưới định vị siêu âm, nhũ ảnh hoặc MRI bằng VABB hoặc cắt rộng sang thương mô hở dưới định vị bằng chất màu, định vị qua dây kim hoặc đồng vị phóng xạ.

Các phương pháp định vị này có thể giúp chẩn đoán hoặc đôi khi là điều trị nếu lấy đủ rộng sang thương qua sinh thiết. Cần phải chụp bệnh phẩm kiểm tra để đảm bảo lấy hết sang thương cũng như để đánh giá rìa diện cắt.

### **7.2 Chẩn đoán bản chất sinh học bướu**

#### **Xác định tình trạng thụ thể ER, PR, HER2, Ki67**

- Đánh giá ER, PR theo tác giả Allred và UK-NEQAS để xuất:

Phần trăm nhân bắt màu	1, 2, 3, 4, 5 điểm
Cường độ bắt màu	1, 2, 3 điểm
Dương tính (+)	= 2,3 điểm
(++)	= 4,5 điểm
(+++)	= 6,7,8 điểm

- **Đánh giá tỉ lệ tế bào bướu dương tính với ER/PR theo ASCO/CAP tính 10-100%.** Âm tính: tỉ lệ tế bào bướu phản ứng <1%; Dương tính: tỉ lệ tế bào bướu phản ứng ≥1%.

ER, PR dương tính mạnh 3+ bắt màu từ 70-100%,

ER, PR dương tính vừa 2+ bắt màu từ 40-60%,

ER, PR dương tính yếu 1+ bắt màu từ 10-30%,

- **Đánh giá HER2 theo DAKO**

Bảng 2. Đánh giá HER2 theo DAKO

Điểm	Kết quả	Đặc điểm
0	Âm tính	Màng tế bào không bắt màu hay bắt màu < 10% tế bào
1+	Âm tính	Bắt màu yếu, rải rác trên màng tế bào, >10% tế bào
2+	Dương tính yếu	Bắt màu vừa, hoàn toàn trên màng tế bào, >10% tế bào
3+	Dương tính mạnh	Bắt màu mạnh, hoàn toàn trên màng tế bào, > 10% tế bào

Xét nghiệm FISH trong trường hợp HER2 (2+).

Kết luận HER2 Âm tính: 0 và 1+, Dương tính: 3+ và/hoặc FISH dương tính.

- **Đánh giá Ki67:** Ki67 là chỉ số tăng sinh bướu. Protein Ki-67 hiện diện ở pha G1, S, G2 và pha nguyên phân của chu kỳ tế bào. Đánh giá Ki67 theo tỉ lệ phần trăm bắt màu.

Bảng 3. Phân nhóm sinh học trong ung thư vú

Phân nhóm	Tỉ lệ (%)	Định nghĩa
Luminal A	40%	ER(+) và/hoặc PR(+), HER2 (-), Ki67 thấp <14%
Luminal B	20%	ER(+) và/hoặc PR(+), HER2 (-), Ki67 cao >14%
	10%	Hoặc ER(+) và/hoặc PR(+), HER2 (+), Ki67 bất kỳ
HER2 dương tính	15%	ER(-), PR(-), HER2 (+) và Ki67 bất kỳ

Tam âm/giống đáy	15%	ER(-), PR(-), HER2 (-) và Ki67 bất kỳ
------------------	-----	---------------------------------------

### 7.3 Các yếu tố cần được chẩn đoán sau phẫu thuật

- Loại mô học
- Grad mô học
- Xâm lấn lymphô mạch máu
- Thụ thể nội tiết, HER2, Ki67
- Tình trạng diện cắt
- Kích thước bướu, đơn ỏ hay đa ỏ
- Tình trạng di căn hạch
- Thành phần ung thư ống tuyến vú tại chỗ, grad, phần trăm
- Xếp hạng TNM theo giải phẫu bệnh

## 8. CHẨN ĐOÁN GIAI ĐOẠN BỆNH

### 8.1 Các phương tiện chẩn đoán

Khám lâm sàng, các phương tiện hình ảnh như siêu âm, nhũ ảnh, MRI vú giúp đánh giá giai đoạn bướu và hạch

Di căn xa có thể phát hiện bằng khám lâm sàng và các phương tiện hình ảnh. Tuy nhiên không có chỉ định tầm soát di căn xa thường qui với ung thư vú giai đoạn sớm. Các phương tiện như xạ hình xương, CT scan bụng chậu, X-quang hoặc CT scan ngực, MRI não được chỉ định khi có triệu chứng hoặc dấu hiệu gợi ý di căn.

Đối với ung thư vú giai đoạn tiến triển, có chỉ định chụp xạ hình xương, CT scan ngực bụng hoặc PET/CT để đánh giá giai đoạn.

Dấu hiệu sinh học bướu CA15-3 không có vai trò trong tầm soát, chẩn đoán và theo dõi sau điều trị ung thư vú giai đoạn sớm. CA15-3 kết hợp với khám lâm sàng, hình ảnh để đánh giá đáp ứng trong điều trị ung thư vú di căn. CA15-3 tăng dần đều gợi ý thất bại điều trị.

### 8.2 Xếp giai đoạn theo TNM

*Xếp hạng lâm sàng TNM (theo AJCC 8th)*

#### Bướu nguyên phát (T)

TX Không thể xác định bướu nguyên phát

T0 Không thấy bướu nguyên phát

Tis Carcinôm tại chỗ

Tis (DCIS) Carcinôm trong ống tại chỗ

Tis (LCIS) Carcinôm tiểu thùy tại chõ

Tis (Paget) Bệnh Paget của núm vú không có bướu kèm theo.

T1 Bướu  $\leq 2.0$  cm (kích thước lớn nhất)

T1mi Vi xâm lấn, bướu  $\leq 0.1$  cm (kích thước lớn nhất)

T1a Bướu  $> 0.1$  nhưng  $\leq 0.5$  cm (kích thước lớn nhất)

T1b Bướu  $> 0.5$  cm nhưng  $\leq 1.0$  cm (kích thước lớn nhất)

T1c Bướu  $> 1.0$  cm nhưng  $\leq 2.0$  cm (kích thước lớn nhất)

T2 Bướu  $> 2.0$  cm nhưng  $\leq 5.0$  cm (kích thước lớn nhất)

T3 Bướu  $> 5.0$  cm (kích thước lớn nhất)

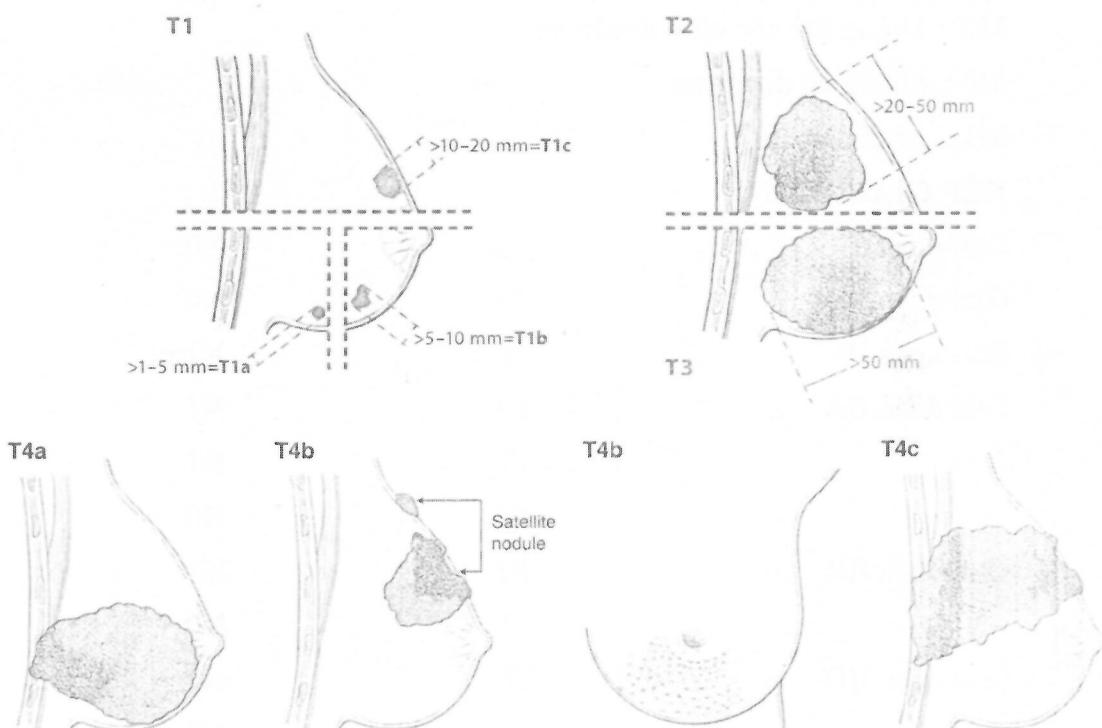
T4 Bướu có bất kỳ kích thước nào mà có sự ăn lan trực tiếp vào (a) thành ngực hoặc (b) da

T4a Bướu ăn lan thành ngực

T4b Phù nè (da cam) hoặc loét da vú hoặc các nốt vê tinh ở da của vùng vú

T4c Có cả hai phần trên (T4a và T4b)

T4d Carcinôm vú dạng viêm



Hình 9. Các giai đoạn bướu

### *Các hạch lymphô vùng (N)*

NX Không thể xác định các hạch vùng (ví dụ đã được lấy đi rồi)

N0 Không có di căn hạch vùng

N1 Di căn vào (các) hạch vùng nách, di động

N2 Di căn vào (các) hạch nách cùng bên thành khối dính chặt, hoặc vào (các) hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng mà không có di căn vào (các) hạch vùng nách trên lâm sàng.

N2a di căn vào (các) hạch vùng nách, dính nhau hoặc dính vào các cấu trúc khác.

N2b chỉ di căn vào (các) hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng mà không có di căn vào (các) hạch lymphô vùng nách trên lâm sàng

N3 Di căn vào (các) hạch dưới xương đòn cùng bên +/- di căn hạch nách; hoặc (các) hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng cùng sự hiện diện lâm sàng của di căn vào (các) hạch nách ; hoặc là di căn vào (các) hạch trên xương đòn +/- (các) hạch vùng nách hoặc vú trong

N3a di căn vào (các) hạch dưới xương đòn

N3b di căn vào (các) hạch vú trong và nách

N3c di căn vào (các) hạch trên xương đòn

### *Di căn xa (M)*

MX : không thể xác định di căn xa

M0 : không có di căn xa

M1 : có di căn xa.

### **XÉP GIAI ĐOẠN**

Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
Giai đoạn IA	T1	N0	M0
Giai đoạn IB	T0-T1	N1mi	M0
Giai đoạn IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Giai đoạn IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Giai đoạn IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0

	T3	N1, N2	M0
Giai đoạn IIIB	T4	Bất kỳ N	M0
Giai đoạn IIIC	Bất kỳ T	N3	M0
Giai đoạn IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

AJCC 8<sup>th</sup> bổ sung giai đoạn tiên lượng (Prognostic Stage Group) dựa vào T, N, M kết hợp grad mô học, biomarker (ER, PR, HER2) và xét nghiệm Oncotype Dx.

Oncotype Dx là xét nghiệm phân tích 21 gen trong tế bào bướu, để đánh giá tiên lượng. Oncotype Dx được chỉ định với T1-2, hạch âm, thụ thể nội tiết dương và Her2 âm tính giúp tính nguy cơ tái phát qua chỉ số Recurrence Score (RS). Nếu RS < 11, giai đoạn tiên lượng là IA.

## 9. CÁC YẾU TỐ TIỀN LƯỢNG

### Tuổi

Tuổi là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng. Tiên lượng xấu ở độ tuổi dưới 35. Bệnh nhân ung thư vú ở độ tuổi này thường có độ mô học cao, ít biểu hiện thụ thể nội tiết hay xâm lấn mạch lymphô nhiều hơn. Tuổi trên 70 cũng là yếu tố tiên lượng xấu. Độ tuổi này thường có bệnh nội khoa đi kèm.

### Kích thước bướu

Nguy cơ tái phát và tử vong tăng theo kích thước bướu.

### Di căn hạch

Di căn hạch là yếu tố tiên lượng tái phát, di căn xa và sống còn mạnh nhất. Nguy cơ tái phát cao hơn 2,5 lần, tử vong cao hơn 2-3,3 lần so với không có di căn hạch. Số lượng hạch di căn cũng liên quan chặt chẽ tới tiên lượng. Di căn hạch càng nhiều, tiên lượng càng xấu.

### Loại mô học

Carcinôm dạng tiêu thùy có tiên lượng tốt hơn so với carcinôm ống tuyến vú. Các loại mô học ít gặp như carcinôm dạng nhú, dạng ống nhỏ, dạng nhầy và dạng tủy cũng có tiên lượng tốt hơn. Ngược lại carcinôm vú dạng viêm có tiên lượng xấu

### Độ mô học

Độ mô học của bướu là một yếu tố tiên lượng quan trọng sau di căn hạch nách và kích thước bướu. Trong mỗi giai đoạn bệnh, độ mô học của bướu càng cao thì tiên lượng càng xấu.

### Tình trạng thụ thể nội tiết

Những bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính có tiên lượng tốt hơn nhờ hưởng lợi ích từ điều trị nội tiết. Sống còn không bệnh 5 năm cải thiện rõ rệt ở bệnh nhân có ER và/hoặc

PR dương tính so với bệnh nhân có ER và PR âm tính cùng giai đoạn. Thuỷ thể nội tiết âm tính tiên đoán đáp ứng tốt với hóa trị.

### **Biểu lô quá mức thụ thể HER2**

Biểu lô quá mức thụ thể HER2 là yếu tố tiên lượng xấu. Các bướu có biểu hiện quá mức thụ thể HER2 liên quan tới độ mô học cao, ít thụ thể ER, và mức độ tăng sinh bướu cao và thường di căn sớm. Ngoài ra, biểu lô quá mức thụ thể HER2 còn dự đoán đáp ứng điều trị với trastuzumab hay hóa trị có anthracyclines.

### **Chỉ số tăng sinh bướu**

Chỉ số Ki-67 liên quan chặt với sự tăng sinh bướu và là một yếu tố tiên lượng độc lập. Chỉ số này càng cao thì khả năng tái phát càng nhiều, sống còn càng thấp. Ki67 cao tiên đoán đáp ứng với hóa trị.

### **Xâm nhiễm lymphô, mạch máu**

Bướu xâm nhiễm mạch lymphô hay mạch máu có tiên lượng xấu, dễ tái phát và di căn xa.

## **10. NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ**

### **10.1 Mục tiêu điều trị**

Đối với giai đoạn tại chỗ, mục tiêu là điều trị khỏi bệnh. Phẫu thuật luôn có vai trò chủ yếu trong xử lý bướu và hạch vùng. Phẫu thuật bảo tồn vú luôn đi kèm xạ trị. Chỉ định xạ trị, điều trị toàn thân bổ trợ sẽ tùy thuộc các yếu tố tiên lượng, tiên đoán đáp ứng.

Khi bệnh đã di căn, chủ yếu là điều trị toàn thân, với mục tiêu kéo dài sống còn và duy trì chất lượng sống.

### **10.2 Các yếu tố cần xem xét trước khi điều trị**

- Bệnh còn tại chỗ tại vùng (M0) hay đã di căn xa (M1)
- Phân nhóm sinh học : HER2 (+), thụ thể nội tiết (+), hay tam âm (triple negative)
- Các yếu tố tiên lượng bệnh
- Tình trạng kinh nguyệt

## **11. ĐIỀU TRỊ GIAI ĐOẠN BỆNH TẠI CHỖ TẠI VÙNG**

### **11.1 Phẫu thuật**

#### **11.1.1 Phẫu thuật bảo tồn vú**

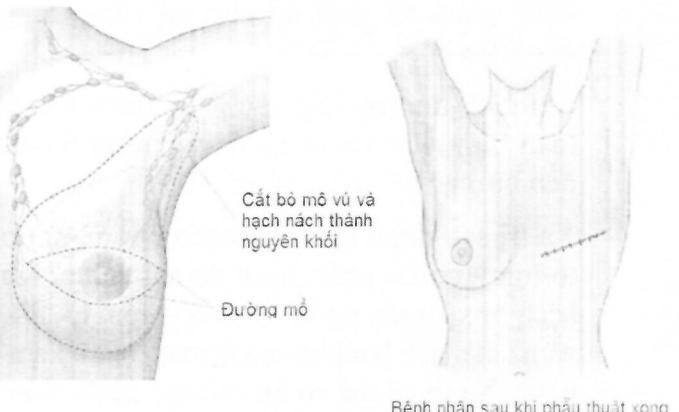
Phẫu thuật bảo tồn vú là cắt rộng quanh khối bướu, sau đó toàn bộ vú bên bệnh sẽ được xạ trị. Thường chỉ áp dụng cho những khối bướu nhỏ (T1, T2). Liệu pháp bảo tồn có kết quả thẩm mỹ tốt hơn đoạn nhũ. Xạ trị làm giảm tái phát tại chỗ và cải thiện tỉ lệ sống còn đặc hiệu do ung thư tương đương với đoạn nhũ.

#### **Bảng 4. Chống chỉ định tuyệt đối và tương đối của phẫu thuật bảo tồn**

Chống chỉ định tuyệt đối	Chống chỉ định tương đối
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Xạ trị trong lúc mang thai</li> <li>- Hình ảnh vi vôi hóa ác tính lan tỏa</li> <li>- Diện cắt dương tính lan tỏa</li> <li>- Đột biến đồng hợp tử gen ATM (do gia tăng độc tính khi xạ trị)</li> <li>- Nhiều búrú trên các phần tư tuyến vú</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tiền sử xạ trị vào tuyến vú hoặc thành ngực</li> <li>- Bệnh mô liên kết (đặc biệt là xơ cứng bì và lupus)</li> <li>- Diện cắt dương tính</li> <li>- Đột biến gen gây ung thư vú</li> </ul>

### 11.1.2 Phẫu thuật đoạn nhũ

Đoạn nhũ là chỉ định kinh điển và là chọn lựa cho bệnh nhân có chống chỉ định bảo tồn vú hoặc cho bệnh nhân thích đoạn nhũ hơn bảo tồn vú. Ngày nay đoạn nhũ chỉ gồm lấy toàn bộ mô vú từ xương đòn đến cơ thẳng bụng; giữa xương úc và cơ lưng rộng, phức hợp quầng vú – núm vú, da dư của vú, cân cơ ngực lớn. Khi kèm theo nạo hạch nách thì phẫu thuật này gọi là đoạn nhũ tận gốc biến đổi.

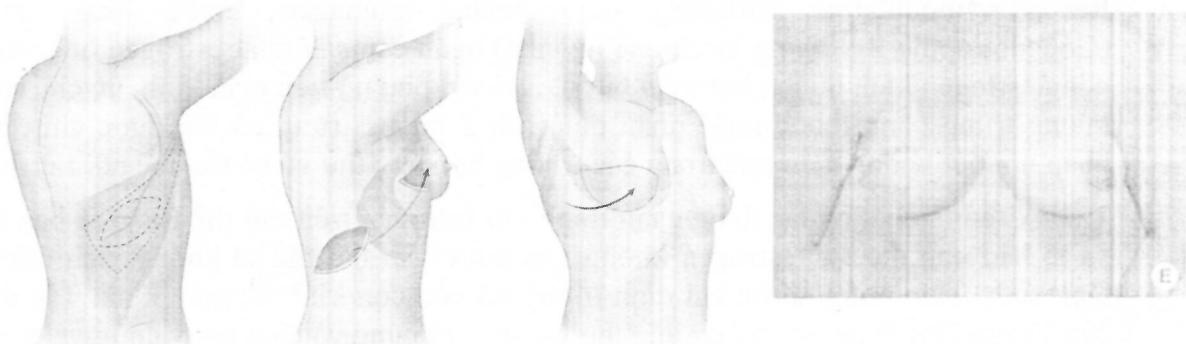


Bệnh nhân sau khi phẫu thuật xong

Hình 10. Phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch nách

Đoạn nhũ tiết kiệm da - tái tạo vú tức

thì là một lựa chọn an toàn về mặt ung thư, được chỉ định cho ung thư vú T1-2, N0-1. Tỷ lệ tái phát tại chỗ và sống còn sau đoạn nhũ tiết kiệm da được chứng minh tương đương với đoạn nhũ chuẩn sau hơn 20 năm theo dõi. Vật liệu tái tạo vú có thể là mô tự thân như vạt da cơ lưng rộng, vạt da cơ thẳng bụng hoặc túi độn, hoặc kết hợp vừa vạt vừa túi.



Hình 11. Phẫu thuật đoạn nhũ và tái tạo vú bằng vạt da cơ lưng rộng

### 11.1.3 Xử trí hạch nách

Nạo hạch nách vẫn là phẫu thuật tiêu chuẩn cho đến thập niên 1990, bao gồm nạo hạch nhóm I và nhóm II. Nạo hạch nách nhóm III thường qui không cải thiện tiên lượng nhưng lại làm gia tăng biến chứng. Nạo hạch nách có nhiều di chứng: đau, tê, phù bạch mạch cánh tay.

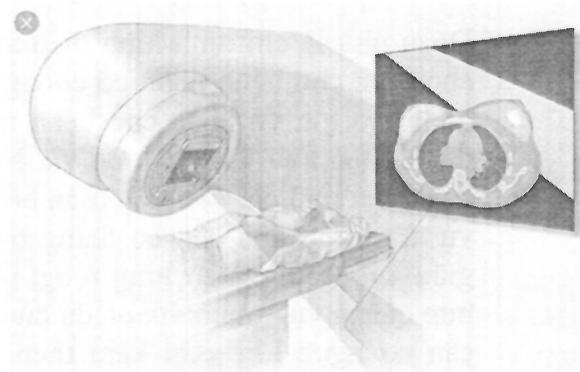
Sinh thiết hạch lín gác được chỉ định cho các trường hợp hạch không sờ thấy trên lâm sàng. Nếu sinh thiết hạch lín gác âm tính trong lúc mổ thì không cần nạo hạch nách để tránh các di chứng của phẫu thuật. Hiện nay sinh thiết hạch lín gác có độ nhạy từ 95-100%, tỉ lệ âm tính giả 5 -10% và giá trị tiên đoán âm là 98%. Sinh thiết hạch lín gác trở thành tiêu chuẩn cho điều trị vùng nách hơn 15 năm qua.

## 11.2 Xạ trị hỗ trợ

Giúp giảm tái phát tại chỗ tại vùng, tăng sống còn toàn bộ.

Chỉ định thường quy sau phẫu thuật bảo tồn: xạ toàn bộ tuyến vú và xạ tăng cường (boost) vào nền bướu.

Xạ trị sau đoạn nhũ nạo hạch khi có những yếu tố nguy cơ tái phát: hạch dương tính từ 4 trở lên, hạch bị xâm lấn ngoài vỏ bao, bướu T3, T4, bướu xâm lấn mạch lymphô-mạch máu, bướu xâm lấn cơ ngực. Xạ trị có thể có lợi cho các bệnh nhân có từ một đến ba hạch dương tính.



Hình 12. Xạ trị ung thư vú

## 11.3 Điều trị toàn thân

### 11.3.1 Điều trị nội tiết

Điều trị nội tiết được chỉ định khi bướu có thụ thể nội tiết dương tính. Thời gian điều trị 5 năm.

Liệu pháp nội tiết gồm các chất điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen (Selective Estrogen Receptor modulators: SERMS), thuốc kháng aromatase, thuốc đồng vận GnRH (Gonadotropine Releasing Hormone agonist) ngăn cản sản xuất estrogen hoặc khóa hoạt động estrogen kích thích phát triển bướu. Đối với phụ nữ tiền mãn kinh, úc chế chức năng buồng trứng bằng thuốc hoặc phẫu thuật cắt 2 buồng trứng có thể được chỉ định. Liệu pháp nội tiết không hiệu quả trong các trường hợp ung thư vú có thụ thể nội tiết âm tính.

Tamoxifen là chất có tác dụng cạnh tranh với estrogen trên thụ thể ER ở tế bào tuyến vú và tế bào ung thư vú; estrogen không gắn được vào thụ thể sẽ không kích thích tế bào tăng sinh. Tamoxifen được chỉ định ở phụ nữ còn kinh và mãn kinh. Tác dụng phụ của Tamoxifen là tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung và tăng nguy cơ huyết khối.

Thuốc kháng men aromatase được chỉ định cho bệnh nhân đã mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính. Men aromatase bị khóa sẽ không thể chuyển đổi androgen thành estrogen

trong nhiều loại mô, như mô mỡ, mô vú và đặc biệt trong mô ung thư vú. Do thuốc kháng aromatase làm cạn kiệt nguồn estrogen nên làm tăng nguy cơ loãng xương.

### 11.3.2 Hóa trị

Mục tiêu của hóa trị là tiêu diệt di căn vi thể, tăng sống còn toàn bộ và sống còn không tái phát.

Hóa trị hỗ trợ: Sau khi bướu và hạch đã được lấy ra khỏi cơ thể, hóa trị hỗ trợ giúp cải thiện sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ. Đây là liệu pháp tiêu chuẩn cho các trường hợp bướu lớn hơn 1cm hoặc có hạch di căn. Hóa trị có lợi hơn cho các trường hợp carcinom vú có thụ thể nội tiết âm tính so với các trường hợp thụ thể nội tiết dương tính. Các phác đồ hóa trị hỗ trợ ngày nay thường dựa trên các thuốc anthracyclines, cyclophosphamide, taxanes.

Đối với bướu T1-2, N(-), có thụ thể nội tiết (+) và HER2(-), việc hóa trị hỗ trợ có thể đem lại lợi ích nhưng cũng có thể chỉ cần dùng nội tiết bổ trợ là đủ. Để có thể quyết định điều trị chính xác, nên làm thêm xét nghiệm về gen như Oncotype Dx, hoặc Mammaprint, từ đó biết được có nên hóa trị hỗ trợ hay không.

Hóa trị tân hỗ trợ: là sử dụng hóa trị toàn thân trước khi điều trị tại chỗ-tại vùng ở những bệnh nhân có bướu to giúp hạ thấp giai đoạn bướu, tạo thuận lợi cho phẫu thuật bao tồn hay tái tạo vú, hoặc chuyển tình trạng bướu từ không mở được sang có thể phẫu thuật. Tuy nhiên khuynh hướng hiện nay, ngay cả với bướu nhỏ, hóa trị tân hỗ trợ cũng được chỉ định cho bệnh nhân thuộc nhóm HER2 (+) hoặc tam âm, hay bệnh nhân có di căn nhiều hạch. Những bệnh nhân này hưởng lợi nhiều nhất từ hóa trị tân hỗ trợ. Hạch nách chuyển thành âm tính sau hóa trị có thể tránh được nạo hạch nách vốn có nhiều biến chứng. Bên cạnh đó sự đáp ứng hoàn toàn của bướu và hạch về giải phẫu bệnh sau hóa trị tân hỗ trợ là một dấu hiệu tốt cho tiên lượng sống còn.

Đối với bệnh nhân cao tuổi, có nhiều bệnh nội khoa nặng đi kèm, nếu bướu thuộc loại luminal A, có thể dùng liệu pháp nội tiết tân hỗ trợ thay vì hóa trị.

### 11.3.3 Liệu pháp sinh học nhắm đích HER2

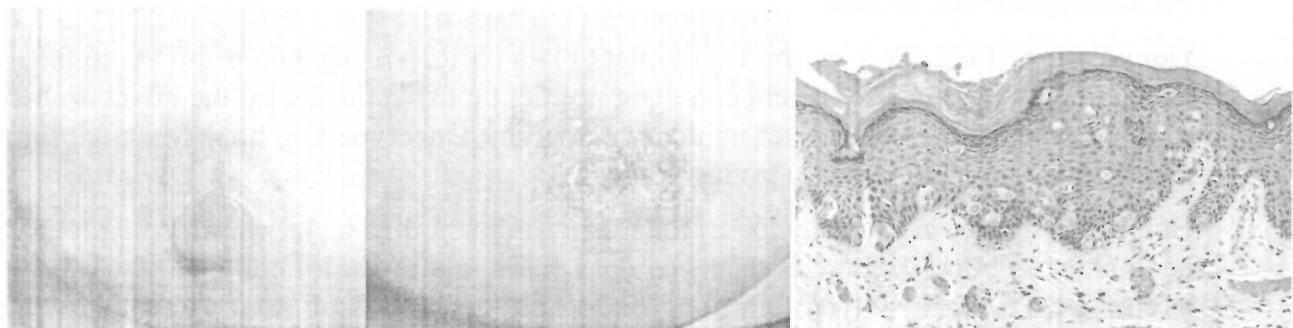
Có khoảng 20-30% ung thư vú giai đoạn sớm biểu lộ quá mức thụ thể HER2. Nhìn chung các trường hợp này có tiên lượng xấu. Thuốc trastuzumab được bào chế dưới dạng kháng thể đơn dòng, khi gắn vào thụ thể HER2 trên bề mặt tế bào bướu sẽ làm bất hoạt thụ thể này nên không phát ra tín hiệu kích thích phân bào. Ngoài ra phức hợp trastuzumab-thụ thể HER2 còn kêu gọi các tế bào miễn dịch đến tiêu diệt tế bào bướu. Trastuzumab giúp cải thiện sống còn toàn bộ và đặc hiệu do bệnh khi điều trị phối hợp với anthracycline và paclitaxel trong các bệnh nhân có hạch nách di căn, nguy cơ cao, có biểu lộ quá mức HER2. Khi phối hợp trastuzumab và anthracycline cần chú ý độc tính trên tim, tỉ lệ 2-3% sau 2 năm điều trị.

## 12. CÁC TÌNH HUỐNG ĐẶC BIỆT

### 12.1 Bệnh Paget vú

Bệnh Paget là carcinom tại chỗ ở lớp biểu bì núm vú. Đặc điểm giải phẫu bệnh kinh điển là sự hiện diện của tế bào Paget (tế bào lớn có bào tương sáng và nhân không diền hình) trong lớp biểu bì núm vú. Bệnh Paget thường biểu hiện tổn thương giống chàm, đỏ da, tiết dịch, đóng mày, co rút hay tụt núm vú. Bệnh hiếm khi xuất hiện cả hai bên hay ở nam giới.

Trên 50% bệnh Paget có kèm theo một ung thư vú tại chỗ hay xâm lấn bên trong tuyến vú, bướu thường ở vùng trung tâm, gần núm vú nhưng đôi khi ở ngoại biên. Người ta vẫn chưa rõ bệnh Paget xuất phát từ tổn thương ác tính nguyên phát ở lớp biểu bì núm vú sau đó xâm lấn đến cấu trúc xung quanh hay do sự di cư của các tế bào bướu từ tổn thương ung thư vú bên dưới đến núm vú.



Hình 13. Đại thể và vi thể của bệnh Paget vú

Khám lâm sàng và hình ảnh học như siêu âm vú và nhũ ảnh giúp loại trừ ung thư vú bên dưới núm vú. Khi khám lâm sàng và hình ảnh không phát hiện tổn thương kèm theo bệnh Paget, cần chụp MRI vú nếu dự tính phẫu thuật bảo tồn. Nếu chỉ có tổn thương Paget núm vú, bệnh được coi là carcinom tại chỗ (Tis). Nếu kèm ung thư xâm lấn bên trong vú, giai đoạn bệnh được tính theo khối bướu này.

Đoạn nhũ là điều trị kinh điển cho bệnh Paget. Tuy nhiên phẫu thuật bảo tồn (cắt rộng quầng vú núm vú và mô vú dưới núm vú) kèm xạ trị cho thấy tỉ lệ tái phát thấp 5-8% và không có sự khác biệt sống còn toàn bộ so với đoạn nhũ.

## 12.2 Ung thư vú và thai kỳ

Ung thư vú là ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ mang thai. Tổn thương vú lớn nhanh trong thai kỳ cần phải sinh thiết để phân biệt với bệnh lý lành tính. Nhũ ảnh thường không hữu ích do sự tăng sinh của mô tuyến vú làm che mờ tổn thương, ngoài ra tia X còn nguy hại cho thai nhi. Siêu âm có thể hữu ích trong trường hợp này tuy nhiên không thể bỏ qua sinh thiết tổn thương vú lớn nhanh khi siêu âm không ngờ ác tính.

CT scan và xạ hình xương không nên chỉ định do phơi nhiễm phóng xạ lên bào thai. Nếu có triệu chứng nghi ngờ di căn, nên chụp MRI không cản từ.

Ung thư vú thai kỳ thường có grad mô học cao, biểu hiện HER2 nhiều hơn và thụ thể nội tiết dương tính ít hơn so với bệnh nhân không mang thai. Tiêu lượng nói chung ít khác biệt so với ung thư vú không liên quan thai kỳ.

Phẫu thuật có thể thực hiện ở bất kỳ thời điểm nào nhưng an toàn nhất là thai kỳ giữa. Đoạn nhũ là điều trị kinh điển tuy nhiên có thể phẫu thuật bảo tồn vú miễn là xạ trị được tiến hành sau khi sanh xong. Độc tính dị tật thai nhi do hóa trị phụ thuộc vào tuổi thai và hóa chất được sử dụng. Ở thai kỳ đầu, nguy cơ dị tật thai nhi từ 10-20% nên chống chỉ định hóa trị. Hóa trị có thể thực hiện ở thai kỳ giữa và cuối với tỷ lệ dị tật < 2%. Trastuzumab có thể gây ra thiểu ối nên không được sử dụng.

Điều trị ung thư vú trong thai kỳ rất khó khăn do mâu thuẫn lợi ích điều trị tối ưu giữa mẹ và con. Cần phải phối hợp liên chuyên khoa giữa phẫu thuật viên, chuyên gia hóa trị, xạ trị, sản khoa, sơ sinh và chuyên gia tâm lý để lập kế hoạch điều trị phù hợp nhất cho cả mẹ và con.

### 12.3 Ung thư vú dạng viêm

Ung thư vú dạng viêm tương đối ít gặp, có đặc điểm đỏ da lan rộng, phù nề (da cam), không sờ thấy bướu rõ, và ở người trẻ tuổi. Ung thư vú dạng viêm có độ biệt hóa kém, thụ thể nội tiết âm và tỷ lệ sống còn thấp. Xử trí ung thư vú dạng viêm tương tự như ung thư vú tiền triển tại chỗ không bùng phát. Tuy nhiên không nên chỉ định phẫu thuật bảo tồn và sinh thiết hạch lính gác vì ung thư vú dạng viêm diễn tiến nhanh. Sau hóa trị dẫn đầu ung thư vú dạng viêm thường được đoạn nhũ, không tái tạo vú tức thì và bắt buộc phải xạ trị sau mổ.

## 13. ĐIỀU TRỊ DI CĂN XA

Mục tiêu điều trị: Ung thư vú khi đã di căn xa không có khả năng chữa khỏi nên mục tiêu điều trị là kéo dài sống còn và duy trì chất lượng cuộc sống, do đó nên chọn phương pháp điều trị ít độc tính.

Liệu pháp nội tiết: úc chế chức năng buồng trứng, cắt buồng trứng, thuốc kháng estrogen (tamoxifen, fulvestrant), thuốc úc chế aromatase ...

Hóa trị: hóa trị đa chất làm tăng tỉ lệ đáp ứng và kéo dài thời gian không bệnh tiến triển. Tuy nhiên độc tính cao hơn so với hóa trị đơn chất.

Kháng HER2: trastuzumab, pertuzumab, TDM-1, lapatinib.

Các thuốc nhắm đích khi ER/PR (+) HER2 (-): úc chế mTOR, úc chế CDK4/6.

Điều trị di căn xương: Biphosphonate (ví dụ acid zoledronic).

Xạ trị giảm nhẹ: di căn xương, di căn não.

## 14. KẾT LUẬN

Ung thư vú là bệnh lý đa giai đoạn, không đồng nhất và có diễn tiến khác biệt trên từng người bệnh. Để điều trị tốt ung thư vú đòi hỏi việc chẩn đoán chính xác về loại mô học, giai đoạn bệnh, đặc tính sinh học của bướu và cơ địa bệnh nhân. Điều trị ung thư vú ngày

nay đạt nhiều thành quả do vận dụng được phương pháp điều trị đa mô thức, ứng hợp với từng cá thể bệnh nhân.

Tuy nhiên muốn cải thiện tối đa thời gian sống còn cho bệnh nhân, giảm thiểu việc điều trị phức tạp tổn kém, nhất thiết nên phổ biến kiến thức về bệnh ung thư vú rộng rãi trong cộng đồng để bệnh được phát hiện và chẩn đoán ở giai đoạn sớm.

Do tiên lượng của ung thư vú nói chung khả quan hơn nhiều loại ung thư khác, nên ngoài việc điều trị tích cực căn bệnh, bác sĩ cần quan tâm đến các tác dụng phụ lâu dài có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống về thể chất và tâm sinh lý của bệnh nhân.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J, et al (2019), “Breast cancer”, Nat Rev Bis Primers; 5(1).66
2. Hortobagyi GN, Connolly JL, et al. Breast, in *AJCC Cancer staging manual*, 8th edition 2017: 589-628
3. IARC (International Agency for Research on Cancer). Globocan: [www.gco.iarc.fr](http://www.gco.iarc.fr)
4. Jaggi R, King TA, Constance Lehman et al, Malignant tumour of the breast, *Devita, Hellman, and Rosenberg's Principles and practice of oncology*, 11<sup>th</sup> edition, 2018, pp:1269-1317
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast cancer, Version 2.2020