

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN CÔNG HOÀNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ XẠ TRỊ
ĐIỀU BIẾN LIỀU VỚI COLLIMATOR ĐA LÁ
TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN I-II
ĐÃ ĐƯỢC PHẪU THUẬT BẢO TỒN**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2021

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

NGUYỄN CÔNG HOÀNG

**NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ XẠ TRỊ
ĐIỀU BIẾN LIỀU VỚI COLLIMATOR ĐA LÁ
TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN I-II
ĐÃ ĐƯỢC PHẪU THUẬT BẢO TỒN**

Chuyên ngành : Ung thư

Mã số : 62721049

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học

1. PGS.TS. Vũ Hồng Thăng

2. TS.BS. Lê Hồng Quang

HÀ NỘI - 2021

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin trân trọng cảm ơn Giáo sư, tiến sỹ Trần Văn Thuán, Thứ trưởng Bộ Y tế; Chủ nhiệm bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã giúp đỡ, tạo điều kiện cho tôi trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Phó giáo sư, tiến sỹ Lê Văn Quảng, Giám đốc Bệnh viện K, Phó chủ nhiệm Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội đã đóng góp cho tôi nhiều ý kiến quý báu trong quá trình học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến Phó giáo sư, tiến sỹ Vũ Hồng Thăng và Tiến sỹ Lê Hồng Quang, những người thầy đã tận tình hướng dẫn, giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Phó giáo sư, tiến sỹ Bùi Diệu, nguyên giám đốc Bệnh viện K, nguyên phó chủ nhiệm Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội đã đóng góp nhiều ý kiến quý báu giúp đỡ tôi trong quá trình hoàn thành luận án.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Tiến sỹ Bùi Vinh Quang Giám đốc bệnh viện U bướu Hà Nội, nguyên trưởng khoa Xạ tổng hợp Tân Triều - Bệnh viện K; Bác sỹ chuyên khoa 2 Tô Anh Dũng, Trưởng khoa Xạ Vú – Phụ khoa Bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện, động viên và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, làm việc và hoàn thành luận án.

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

Tôi xin chân thành cảm ơn, Khoa Xạ tổng hợp Tân Triều, Khoa Xạ Lồng ngực, Khoa Ngoại vú, Khoa Xạ Vú – Phụ khoa, Khoa Vật lý xạ trị, phòng Kế hoạch tổng hợp - Bệnh viện K đã giúp đỡ tôi trong quá trình thực hiện luận án.

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

NGUYỄN CÔNG HOÀNG

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là: **Nguyễn Công Hoàng** nghiên cứu sinh khóa 35 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. Vũ Hồng Thăng và TS. Lê Hồng Quang**.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

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

Hà Nội, ngày 24 tháng 6 năm 2021

Người viết cam đoan

Nguyễn Công Hoàng

CÁC TỪ VIẾT TẮT

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
AJCC	American Joint Committee on Cancer	Ủy ban liên Mỹ về Ung thư
APBI	Accelerated Partial Breast Irradiation	Xạ trị một phần tuyến vú bằng máy gia tốc
CI	Conformity index	Chỉ số đồng dạng
CT	Computerized tomography	Chụp cắt lớp vi tính
CT SIM	Computerized Tomography Simulation	Chụp mô phỏng cắt lớp vi tính
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events	Tiêu chuẩn đánh giá yếu tố độc tính
CTV	Clinical Target Volume	Thể tích bia lâm sàng
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine	Kết nối dẫn truyền hình ảnh kỹ thuật số
Dmax	Dose max	Liều tối đa
Dmean	Dose mean	Liều trung bình
Dmin	Dose min	Liều tối thiểu
Dpres	Dose Prescription	Liều chỉ định
EBRT	External Beam Radiation Therapy	Xạ từ ngoài
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer	Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu
EPID	Electronic Portal Imaging Device	Thiết bị điện tử chụp hình
ER	Estrogen Receptor	Thụ thể estrogen
F-IMRT	Forward - Intensity Modulated Radiotherapy	Xạ trị điều biến liều
GTV	gross tumour target volume	Thể tích khối u thô
Gy	Gray	Đơn vị đo bức xạ
HDR	High Dose Rate	Xạ áp sát liều cao
HI	Homogeneity Index	Chỉ số đồng liều

Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
ICRU	International Commission on Radiation Units and Measurements	Ủy ban quốc tế về đo lường và đơn vị bức xạ
IORT	Intraoperative Radiation Therapy	Xạ trong mổ
MLC	MultiLeaf Collimator	Đa lá
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
MV	Mega Voltage	Mega vôn
OAR	Organs at Risks	Tổ chức nguy cấp
PET/CT	Positron Emission Tomography – Computed Tomography	Chụp ghi hình cắt lớp Positron-cắt lớp máy tính
PR	Progesterone Receptor	Thụ thể progesterone
PTV	Planning Target Volume	Thể tích bia lập kế hoạch
QA&QC	Quality Assurance/Quality Control	Kiểm soát/Đảm bảo chất lượng
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography	Chụp cắt lớp vi tính đơn photon
SubF	Subfield	Trường chiếu phụ
TNM	Tumor, Node and Metastasis	Phân chia giai đoạn trong UT
TPS	Treatment Planning System	Hệ thống lập kế hoạch điều trị
UI	Uniformity Index	Chỉ số đồng nhất
UICC	Union for International Cancer Control	Hiệp Hội Phòng chống Ung thư Quốc tế
V50	Volum	Thể tích nhận 50%
V95		95%
V110		110%
V115		115% liều chỉ định
VMAT		Volumetric-Modulated Arc Therapy
WBRT	Whole Breast Radiation Therapy	Xạ toàn bộ vú
3D-wedges	3 Dimensions-wedges	Không gian 3 chiều - nêm

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ UNG THƯ VÚ.....	3
1.1.1. Giải phẫu và liên quan tuyến vú.....	3
1.1.2. Hệ hạch bạch huyết chi phối	4
1.1.3. Dịch tế học và các yếu tố nguy cơ	5
1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ VÚ.....	6
1.2.1. Lâm sàng	6
1.2.2. Cận lâm sàng	6
1.2.3. Chẩn đoán xác định.....	12
1.2.4. Chẩn đoán giai đoạn.....	12
1.3. ĐIỀU TRỊ.....	12
1.3.1. Điều trị ung thư vú giai đoạn 0	13
1.3.2. Điều trị ung thư vú giai đoạn I.....	13
1.3.3. Điều trị ung thư vú giai đoạn II	13
1.3.4. Điều trị ung thư vú giai đoạn III	14
1.3.5. Điều trị ung thư vú giai đoạn IV, tái phát di căn	14
1.3.6. Xạ trị ung thư vú	16
1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP XẠ TRỊ TRONG UNG THƯ VÚ	18
1.4.1. Xạ trị ngoài bằng Cobalt 60	18
1.4.2. Xạ trị áp sát	19
1.4.3. Xạ trị trong mổ.....	19
1.4.4. Xạ trị bằng Proton và Hạt nặng.....	21
1.4.5. Xạ trị bằng máy gia tốc tuyến tính.....	22
1.5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU UNG THƯ VÚ BẢO TỒN	31

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	33
2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU	33
2.2. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU.....	34
2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	34
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	34
2.3.2. Phương pháp tiến hành.....	35
2.4. CÁC TIÊU CHUẨN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU	46
2.4.1. Phân giai đoạn TNM trong ung thư vú	46
2.4.2. Đánh giá kết quả thẩm mỹ vú sau điều trị.	46
2.4.3. Phân loại phân tử ung thư vú dựa vào hóa mô miễn dịch.....	46
2.4.4. Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng không mong muốn của xạ trị.	46
2.4.5. Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch xạ trị.....	46
2.5. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ KẾT QUẢ	47
2.6. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU	48
2.7. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU.....	49
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	50
3.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	50
3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	50
3.1.2. Kết quả điều trị xạ trị điều biến liều	55
3.2. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA XẠ TRỊ	70
3.2.1. Tác dụng không mong muốn cấp của xạ trị.....	70
3.2.2. Tác dụng không mong muốn muộn sau xạ trị	72
3.2.3. Liên quan tác dụng không mong muốn và một số yếu tố liên quan đến độc tính trên da.....	73
Chương 4: BÀN LUẬN.....	74
4.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ	74
4.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.....	74
4.1.2. Xạ trị điều biến liều với collimator đa lá	82

4.2. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA XẠ TRỊ	102
4.2.1. Tác dụng không mong muốn cấp tính của xạ trị	102
4.2.2. Tác dụng phụ muộn sau xạ trị.....	104
KẾT LUẬN	110
KIẾN NGHỊ.....	111
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU	112
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ	
LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1.	Phân loại ung thư vú theo Hội nghị đồng thuận St. Gallen 2013 ...	11
Bảng 1.2.	So sánh phân bố liều tại tổ chức nguy cấp trong lập kế hoạch xạ trị vú bảo tồn ng thư vú phải.....	28
Bảng 3.1.	Vị trí khối u.....	50
Bảng 3.2.	Độ mô học với thể ống xâm nhập.....	51
Bảng 3.3.	Giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N	52
Bảng 3.4.	Phương pháp phẫu thuật	53
Bảng 3.5.	Đặc điểm về thể tích vú	54
Bảng 3.6.	Các chỉ số đồng đều trong phân bố liều tại thể tích lập kế hoạch điều trị	55
Bảng 3.7.	Các thông số liều tại thể tích lập kế hoạch điều trị.....	56
Bảng 3.8.	Phân bố liều tại PTV nhóm có và không xạ hạch.....	57
Bảng 3.9.	Phân bố liều tại tổ chức nguy cấp.....	58
Bảng 3.10.	Liều tại tổ chức nguy cấp nhóm có và không xạ hạch	59
Bảng 3.11.	Vị trí tái phát, di căn	61
Bảng 3.12.	Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến kết quả thẩm mỹ...	69
Bảng 3.13.	Phân tích đa biến các yếu tố liên quan kết quả thẩm mỹ.....	70
Bảng 3.14.	Viêm da cấp do tia xạ.....	70
Bảng 3.15.	Tác dụng không mong muốn khác trên da.....	71
Bảng 3.16.	Tác dụng không mong muốn cấp trên phổi	71
Bảng 3.17.	Tác dụng không mong muốn muộn trên da	72
Bảng 3.18.	Tác dụng không mong muốn muộn trên phổi.....	72
Bảng 3.19.	Phân tích đơn biến một số yếu tố liên quan đến tác dụng không mong muốn trên da	73
Bảng 3.20.	Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan đến viêm da cấp	73
Bảng 4.1.	So sánh kết quả sống thêm với một số tác giả khác	97
Bảng 4.2.	Tác dụng phụ cấp trên da của xạ trị trong thử nghiệm đa trung tâm tại Canada.	104
Bảng 4.3.	Tác dụng không mong muốn mạn tính trong nghiên cứu Harsolia...	105

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1.	Phân bố nhóm tuổi	50
Biểu đồ 3.2.	Đặc điểm mô bệnh học	51
Biểu đồ 3.3.	Phân bố ung thư vú theo hóa mô miễn dịch	52
Biểu đồ 3.4.	Giai đoạn bệnh sau mổ	53
Biểu đồ 3.5.	Các phương pháp điều trị bổ trợ khác	54
Biểu đồ 3.6.	Thời gian sống thêm không bệnh	60
Biểu đồ 3.7.	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ.....	62
Biểu đồ 3.8.	Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh.....	63
Biểu đồ 3.9.	Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với tuổi	64
Biểu đồ 3.10.	Liên quan thời gian sống thêm không bệnh và tình trạng di căn hạch.	65
Biểu đồ 3.11.	Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với độ mô học ...	66
Biểu đồ 3.12.	Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với thụ thể nội tiết...	67
Biểu đồ 3.13.	Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với HER2	68
Biểu đồ 3.14.	Kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Lowery – Carlson.....	69

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1.	Cấu trúc tuyến vú và bạch huyết vú ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.	3
Hình 1.2.	Phân bố tỷ lệ mắc ung thư vú trên thế giới	5
Hình 1.3.	Phân bố liều tại thể tích xạ trị áp sát.....	19
Hình 1.4.	Thiết bị xạ trị trong mô.....	20
Hình 1.5.	Đồ thị phân bố liều theo chiều sâu của xạ trị Proton	22
Hình 1.6.	Lập kế hoạch xạ trị 3D	24
Hình 1.7.	Lập trường chiếu và các subfields trong lập kế hoạch xạ	25
Hình 1.8.	Các trường chiếu của xạ trị 3D (A) và I-IMRT (B)	26
Hình 1.9.	Lập kế hoạch xạ trị VMAT	27
Hình 1.10.	Xạ trị hướng dẫn hình ảnh.....	29
Hình 1.11.	Xạ trị hướng dẫn hình ảnh và kiểm soát thở chủ động	30
Hình 2.1.	Trường chiếu toàn vú và hạch thượng hạ đòn.....	37
Hình 2.2.	Thể tích nhận liều bổ sung	38
Hình 2.3.	Quy trình kỹ thuật điều trị xạ trị.....	39
Hình 2.4.	Lập kế hoạch tia xạ 3D và F-IMRT	40
Hình 2.5.	Lập các subfields trong trường chiếu F-IMRT	41

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư hay gặp nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau ung thư phổi tại các nước trên thế giới. Theo Globocan 2018, trên thế giới hàng năm ước tính khoảng 2,088 triệu ca mới mắc ung thư vú ở phụ nữ chiếm 11,6% tổng số ca ung thư. Tỷ lệ mắc ở từng vùng trên thế giới khác nhau 25,9/100000 dân tại Trung phi và Trung Nam Á trong khi ở phương tây, Bắc Mỹ tới 92,6/100.000 dân, hàng năm tử vong khoảng 626.000 ca đứng thứ 4 trong số bệnh nhân chết do ung thư [1].

Tại Việt Nam hàng năm có khoảng 15229 ca mới mắc UTV, số tử vong vào khoảng hơn 6000 bệnh nhân. Theo nghiên cứu gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020 cho thấy UTV là bệnh có tỷ lệ mới mắc cao nhất trong các ung thư ở nữ giới [1].

Nguyên tắc chung của điều trị ung thư vú là điều trị đa mô thức bao gồm sự phối hợp giữa các phương pháp phẫu thuật, xạ trị và điều trị toàn thân. Ung thư vú giai đoạn sớm sau phẫu thuật bảo tồn thì xạ trị bổ trợ là chỉ định bắt buộc, điều trị khác như: hóa trị, điều trị nội tiết, điều trị đích... có chỉ định trong từng trường hợp cụ thể. Xạ trị có vai trò giảm đáng kể tái phát tại chỗ tại vùng sau phẫu thuật bảo tồn. Nghiên cứu NSABP – B06 của Fisher và cộng sự điều trị bảo tồn cho giai đoạn sớm tỷ lệ tái phát là 14,3% trong nhóm có xạ trị bổ trợ so với 39,2% trong nhóm phẫu thuật đơn thuần [2]. Trong khoảng 3 thập kỷ qua các kỹ thuật xạ trị đã không ngừng được cải tiến và áp dụng trong điều trị ung thư vú, thập kỷ 1980 kỹ thuật phổ biến là xạ trị tiếp tuyến 2D, sau đó là xạ trị tiếp tuyến 2D-3D. Sau năm 2000 là sự phát triển của các kỹ thuật xạ trị 3D theo hình thái u, xạ trị điều biến liều.... Hiện nay, kỹ thuật xạ 3D vẫn là phổ biến nhất, tỷ lệ tái phát tại chỗ sau 05 năm từ 4,5% - 12%. Tuy nhiên các biến chứng cấp tính của xạ trị 3D thường quy như: viêm da, bỏng do xạ trị, loét tại nếp vú và các tác dụng phụ muộn như xơ hóa diện

chiếu xạ, phù bạch huyết tay, teo tuyến vú... vẫn thường hay gặp [3], [4]. Vú được bảo tồn biến dạng, thay đổi sắc tố da, mô vú teo nhỏ mất cân đối, mật độ cứng, ảnh hưởng nhiều đến thẩm mỹ, gây đau đớn, ảnh hưởng đáng kể đến tâm lý của người bệnh, chất lượng sống thấp trong khi ung thư vú giai đoạn I-II có tiên lượng sống lâu dài tốt với tỷ lệ trên 90% sống sau 5 năm [5], [6].

Xạ trị điều biến liều (F-IMRT) là kỹ thuật dựa trên nguyên lý hoạt động của hệ thống collimator đa lá, các trường chiếu nhỏ được tạo ra nhằm tối ưu hóa kế hoạch xạ trị, cải thiện đáng kể phân bố liều xạ, tăng khả năng tập trung liều tại thể tích điều trị, hạn chế liều tới tổ chức lành xung quanh. Hiệu quả điều trị bệnh tốt, tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp và giảm đáng kể các biến chứng nặng trong và sau điều trị, hiệu quả về thẩm mỹ vú bảo tồn cải thiện rõ rệt [7], [8], [9]. Nghiên cứu năm 2007 trên 306 bệnh nhân UTV điều trị bảo tồn, kết quả cho thấy nhóm điều trị điều biến liều (F-IMRT) có tỷ lệ ở tái phát là 3,6% so với 4,5% ở nhóm xạ 3D. Tỷ lệ về kết quả thẩm mỹ vú sau điều trị ở mức tốt và rất tốt là 68% so với 42% có ý nghĩa thống kê, trong đó các biến đổi về thẩm mỹ nặng như da bị chai cứng, mô vú bảo tồn teo nhỏ với thể tích vú còn <50% không gặp ở nhóm điều trị F-IMRT [10].

Tại Việt Nam, điều trị ung thư vú bảo tồn cho giai đoạn sớm đã áp dụng trong 20 năm trở lại đây nay trở thành thường quy. Về xạ trị, sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D là chủ yếu. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu:

- 1. Nghiên cứu xạ trị điều biến liều với collimator đa lá trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-II sau phẫu thuật bảo tồn và/hoặc liệu pháp toàn thân.*
- 2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của xạ trị nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*

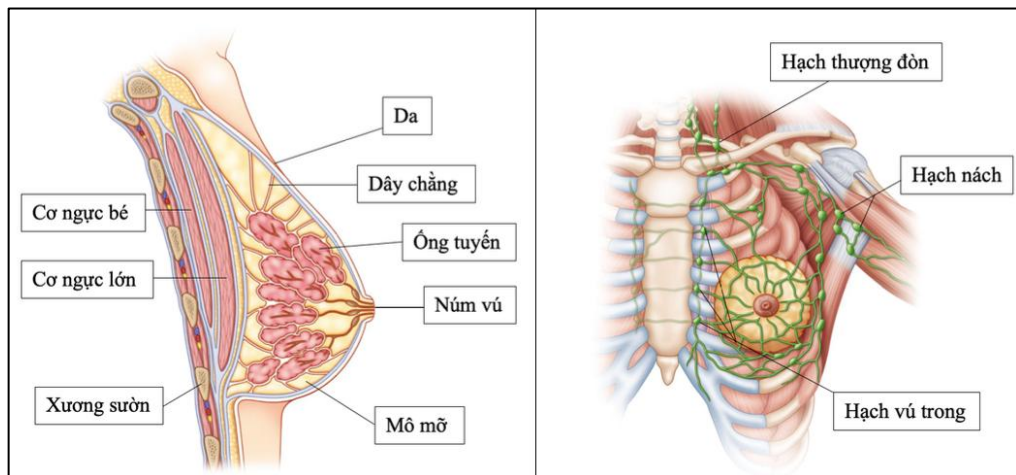
Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ UNG THƯ VÚ

1.1.1. Giải phẫu và liên quan tuyến vú

Tuyến vú nữ giới khi phát triển thuộc loại đơn chế tiết, nằm trong tổ chức mỡ và tổ chức liên kết trên cơ ngực lớn và trải từ xương sườn II đến xương sườn VI. Ở phía trước từ bờ xương ức tới đường nách giữa, kích thước 10-12 cm, dày 5-7 cm.



Hình 1.1. Cấu trúc tuyến vú và bạch huyết vú ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản [11].

Mặt sau tuyến vú có lớp mỡ làm nó trượt dễ dàng trên bề mặt của cơ ngực lớn, phía trước tuyến vú có cân xơ ngay sát dưới da gọi là dây chằng Cooper. Tuyến vú bao gồm từ 15-20 thùy không đều, không độc lập với nhau tạo thành. Giữa các thùy được ngăn cách bởi các vách liên kết, mỗi thùy chia ra nhiều tiểu thùy được tạo nên từ nhiều nang tuyến tròn hoặc dài, đứng thành đám hoặc riêng rẽ. Cấu trúc 2-3 nang tuyến đổ chung vào các nhánh cuối cùng của ống bài xuất trong tiểu thùy. Các ống này đổ vào các nhánh gian tiểu thùy và tập hợp lại thành các ống lớn hơn. Cuối cùng các ống của mọi tiểu thùy đều đổ vào núm vú qua ống dẫn sữa. Các lỗ tiết sữa có thể thấy rõ ở núm vú.

Một phần mô tuyến vú kéo dài tới tận vùng nách trước, có khi vào tận trong nách gọi là phần đuôi nách tuyến vú [12], [13].

- Cấu trúc mô học

Tuyến vú là tuyến chế tiết đơn bào. Các ống dẫn lớn được lót bởi các tế bào biểu mô lát tầng, lớp tế bào này nối tiếp với các tế bào hình trụ của các ống nhỏ hơn. Phần ngoại biên của các ống dẫn được lót bởi các tế bào hình trụ thấp thường được xếp thành 2 lớp xen lẫn với các tế bào hình lập phương của tiểu thụ. Ngay trong màng đáy của các tế bào ống dẫn có các tế bào sợi nhỏ chuyển dạng từ tế bào cơ biểu mô.

Mô đệm nâng đỡ các tiểu thụ có cấu trúc giống như mô liên kết trong tiểu thụ và nối liền với mô xung quanh các ống dẫn [14], [15].

1.1.2. Hệ hạch bạch huyết chi phối

Mạng lưới bạch huyết của vú: chia làm hai lớp

Đám rối bạch huyết nông: Nhận bạch huyết từ phần trung tâm tuyến vú, da, quầng và núm vú, từ đó đi qua nhóm hạch ngực ngoài rồi đổ vào hạch nách trung tâm sau đó đổ vào hạch dưới đòn.

Đám rối bạch huyết sâu: Là một nhóm hạch lớn nằm dưới cơ ngực lớn, chia thành 2 phần, một phần trải dài từ cơ ngực lớn đến hạch Rotter, từ đó đổ vào hạch dưới đòn, phần còn lại trải dài dọc theo động mạch vú trong đến các hạch trung thất [13], [16].

- Các nhóm hạch vùng của vú bao gồm:

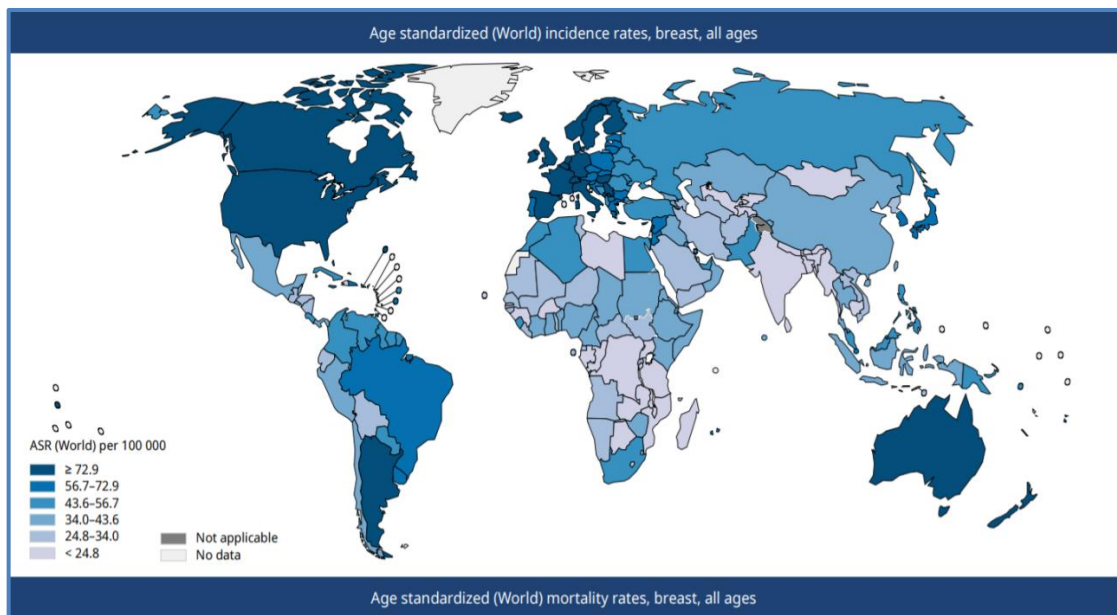
Hạch vùng nách: Ước tính có khoảng 80-90% lượng bạch huyết của vú chạy đến vùng này, gồm có 5 nhóm: nhóm vú ngoài, nhóm vai, nhóm trung tâm, nhóm hạch tĩnh mạch nách, nhóm hạ đòn.

Hạch vú trong: Nhận bạch huyết từ nửa trong và quầng vú theo đường bạch huyết vú trong, nhóm này gồm 6-8 hạch nằm dọc theo động mạch vú trong, tương ứng với khoang liên sườn 1, 2, 3.

Hạch Rotter: Nằm giữa cơ ngực lớn và cơ ngực bé, nhận bạch huyết từ quầng vú, từ đó bạch huyết được dẫn đến các hạch trung tâm hoặc hạch nách [13].

1.1.3. Dịch tễ học và các yếu tố nguy cơ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ, theo Globocan 2018, trên thế giới hàng năm ước tính khoảng 2,088 triệu ca mới mắc ung thư vú ở phụ nữ chiếm 11,6% tổng số ca ung thư trong đó tại châu Á là 911.000, châu Âu và bắc Mỹ 784.000 số còn lại là từ các vùng khác trên thế giới. Tỷ lệ mắc ở từng vùng trên thế giới khác nhau 25,9/100.000 dân tại Trung phi và Trung Nam Á trong khi ở phương tây, Bắc Mỹ tới 92,6/100.000 dân, tỷ lệ tử vong hàng năm khoảng 626.000 ca đứng thứ 4 trong số bệnh nhân chết do ung thư [1]. Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi trên toàn thế giới là 46,3/100.000 phụ nữ [1], [17].



Hình 1.2. Phân bố tỷ lệ mắc ung thư vú trên thế giới [1]

Tại Việt Nam hàng năm có khoảng 15.229 ca mới mắc UTV chiếm 20,6% số ca mới mắc đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư ở nữ, số tử vong vào khoảng hơn 6000 bệnh nhân. Mặc dù tỷ lệ mắc UTV có xu hướng tăng trong những năm gần đây nhưng tỷ lệ tử vong do bệnh vẫn từng bước được

cải thiện nhờ các thành tựu đạt được trong phòng bệnh, phát hiện bệnh sớm, chẩn đoán và điều trị [1].

1.2. CHẨN ĐOÁN UNG THƯ VÚ

1.2.1. Lâm sàng

- **Đánh giá toàn trạng**
- **Khai thác tiền sử:** Bản thân, tiền sử gia đình
- **Cơ năng:** Các triệu chứng cơ năng, quá trình phát hiện, diễn biến của bệnh: khối u vú, hạch vùng, chảy dịch, máu ở núm vú... các phương pháp can thiệp trước đó.
- **Khám thực thể**
 - Khám vú hai bên, hạch vùng (nách, thượng đòn).
 - Khám các cơ quan, bộ phận khác
 - Khám toàn thân, lưu ý các triệu chứng, dấu hiệu di căn xa (đau đầu, đau xương, khó thở v.v.).

1.2.2. Cận lâm sàng

1.2.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X-quang tuyến vú (mammography) trường hợp khó chẩn đoán có thể chụp tuyến vú số hóa có tiêm thuốc cản quang (contrast-enhanced digital mammography), chụp 3D (breast tomosynthesis), chụp ống dẫn sữa cản quang (galactography).
- Siêu âm vú và hạch vùng: siêu âm thông thường hoặc siêu âm 3D, siêu âm đàn hồi, siêu âm quét thể tích vú tự động (automated volume breast scanner-AVBS) cho kết quả chính xác hơn.
- Chụp cộng hưởng từ (MRI) tuyến vú: đặc biệt với các trường hợp không phát hiện được khối u trên chụp X-quang vú, vú đã được phẫu thuật tạo hình, thể tiểu thùy, nghi ngờ đa ổ, hoặc đánh giá trước khi phẫu thuật bảo tồn, trước khi điều trị tân bổ trợ.

- Chụp X-quang ngực thẳng, nghiêng.
- Siêu âm ổ bụng.
- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, ổ bụng, tiểu khung, sọ não... [18]

1.2.2.2. Y học hạt nhân

- Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc -MDP để đánh giá tổn thương di căn xương.
- Chụp PET/CT: giúp đánh giá giai đoạn, phát hiện tái phát, di căn.
- Xác định hạch cửa (hạch gác): Có thể sử dụng chất chỉ thị màu hoặc sử dụng đồng vị phóng xạ ^{99m}Tc - Nanocolloid cùng đầu dò Gamma [18].

1.2.2.3. Giải phẫu bệnh, tế bào

- Tế bào học: Chọc hút bằng kim nhỏ (fine needle aspiration – FNA) khối u, hạch, các tổn thương nghi ngờ, chọc hút tế bào dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh. Tế bào học có thể làm với dịch tiết núm vú.
- Sinh thiết tổn thương (u nguyên phát, hạch, các tổn thương nghi ngờ di căn): để chẩn đoán mô bệnh học và đánh giá các dấu ấn sinh học, các biện pháp có thể sử dụng: sinh thiết kim lõi, sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không (vacuum-assisted breast biopsy -VABB), sinh thiết định vị dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh, sinh thiết định vị kim dây, sinh thiết mở, sinh thiết tức thì trong mổ. Đối với tổn thương nghi ngờ bệnh Paget cần sinh thiết kim tổn thương vú (nếu có) và sinh thiết da phức hợp quầng-núm vú.
- Bệnh tái phát, di căn cũng cần sinh thiết các tổn thương di căn khi có thể [18].

- **Phân loại mô học**

Năm 2012, Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra bảng phân loại UTV [19]

U BIỂU MÔ**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 không 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 kinh điển	
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 tít 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 nhẵn	
Ung thư biểu mô vi nhú xâm nhập	8507/3
Ung thư biểu mô dị sản tít 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

- **Độ mô học**

UTBM thể ống xâm nhập chia thành ba độ dựa vào sự kết hợp các đặc điểm về cấu trúc và tế bào và sử dụng một hệ thống tính điểm dựa trên ba chỉ số [20], [21].

- Độ biệt hóa cao (độ 1): Các u biệt hóa cao có các tế bào u xâm nhập vào trong mô đệm thành dạng tuyến là chủ yếu. Nhân tế bào u đồng dạng, nhân chia ít hoặc không có nhân chia.
- Độ biệt hóa trung gian (độ 2): Các u biệt hóa trung gian có một số tuyến giảm biệt hóa. Một số tế bào có nhân đa hình và tỉ lệ nhân chia ở mức độ trung bình.
- U kém biệt hóa (độ 3): Các u kém biệt hóa cấu tạo chủ yếu bởi các đám tế bào u không còn hình dạng cấu trúc tuyến. Nhân bất thường rõ và tỉ lệ nhân chia cao.

Mỗi yếu tố được cho từ 1 đến 3 điểm như sau:

Sự hình thành ống nhỏ (Tỷ lệ % ung thư cấu tạo bởi các cấu trúc ống nhỏ) >75%	Điểm 1
10-75%, ống tuyến xen kẽ các đám tế bào không có cấu trúc tuyến	2
Không có cấu trúc tuyến hoặc <10%	3
Tính đa hình của nhân (Thay đổi trong các tế bào)	Điểm
Nhân đều, hình dạng ít thay đổi	1
Mức độ trung gian	2
Kích thước và hình dạng nhân thay đổi nhiều, đặc biệt có nhân quái, hạt nhân rõ	3
Số đếm hoạt động phân bào (Tế bào phân chia):	Điểm
Quan sát 10 vi trường x400	
0-5 nhân chia	1
6-10 nhân chia	2
>11 nhân chia	3

• **Độ mô học được tính như sau:**

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

1.2.2.4. Phân loại ung thư vú theo Hội nghị đồng thuận St.Gallen 2013

- Làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch: đánh giá tình trạng thụ thể estrogen (Estrogen Receptor - ER), thụ thể progesteron (Progesteron Receptor - PR), HER2 và Ki67.
- Xác định tình trạng gen ErbB2 (quy định HER2): các xét nghiệm lai tại chỗ (in situ hybridization- ISH) ... tiến hành khi nhuộm hóa mô miễn dịch HER2 (++)

Bảng 1.1. Phân loại ung thư vú theo Hội nghị đồng thuận St. Gallen 2013 [22]

Thể bệnh học	Đặc điểm phân định
Lòng ống A	ER dương tính HER2 âm tính Ki-67 thấp PR cao Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ thấp
Lòng ống B – HER2 âm tính	ER dương tính HER2 âm tính Ki-67 cao hoặc PR thấp Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ cao
Lòng ống B – HER2 dương tính	ER dương tính HER2 dương tính Ki-67 bất kỳ PR bất kỳ
HER2 dương tính (không lòng ống)	HER2 dương tính ER và PR âm tính
Bộ ba âm tính (thể ống-ductal)	ER, PR, HER2 âm tính

1.2.2.5. Chất chỉ điểm u

- CA15-3, CEA, CA27-29

1.2.2.6. Các xét nghiệm khác

- Xét nghiệm sinh hóa máu: glucose máu, protein toàn phần, albumin, chức năng gan (AST, ALT, bilirubin), chức năng thận (ure, creatinine), phosphatase kiềm (ALP), điện giải đồ ...
- Nồng độ estradiol và FSH nếu lâm sàng không rõ tình trạng mãn kinh.
- Beta HCG với bệnh nhân đang độ tuổi sinh đẻ.
- Các xét nghiệm thường quy trước khi phẫu thuật, xạ trị, hoá trị: Huyết học, sinh hóa, HIV, viêm gan virút, điện tâm đồ, siêu âm tim...

1.2.3. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định UTV phải có sự khẳng định bằng mô bệnh học. Trên thực tế, UTV thường được chẩn đoán dựa vào 3 phương pháp: lâm sàng, tế bào học và chụp tuyến vú, nếu một trong ba yếu tố này có nghi ngờ thì bệnh nhân sẽ được tiến hành làm sinh thiết tức thì để chẩn đoán xác định. Ngoài ba phương pháp thông dụng trên, một số các phương pháp khác như sinh thiết kim, sinh thiết mở được áp dụng tùy theo từng trường hợp. Phương pháp sinh thiết ngoài mục đích để chẩn đoán xác định còn có giá trị để đánh giá tình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR) và HER2 nhằm định hướng cho phương pháp điều trị nội tiết, hoá chất, điều trị đích và để tiên lượng bệnh [16], [23].

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

Xin xem chi tiết phần phụ lục [24]

1.3. ĐIỀU TRỊ

• Nguyên tắc điều trị

Điều trị UTV phụ thuộc giai đoạn bệnh, đặc điểm mô bệnh học và sinh học khối u (thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, HER2, chỉ số tăng sinh khối u, các yếu tố tiên lượng dựa trên phân tích gen, tốc độ phát triển trên lâm sàng của bệnh, tuổi, thể trạng, sự lựa chọn của bệnh nhân và các bệnh kèm theo.

Đối với hầu hết các trường hợp, điều trị cần phối hợp nhiều phương pháp điều trị đa mô thức bao gồm phẫu thuật, xạ trị, và điều trị toàn thân. Việc sử dụng phác đồ điều trị cụ thể cần được cá thể hóa theo từng người bệnh sao cho hiệu quả điều trị cao nhất mà độc tính, tác dụng không mong muốn cấp tính và mạn tính thấp nhất, đảm bảo chất lượng sống tốt nhất liên quan đến các vấn đề như: thẩm mỹ, tâm lý, đời sống tình dục, sinh đẻ...

1.3.1. Điều trị ung thư vú giai đoạn 0

- Ung thư thể tiểu thùy tại chỗ: Việc lựa chọn phương pháp điều trị dựa vào xem xét các yếu tố nguy cơ ở từng trường hợp cụ thể. Các bệnh nhân có thể được điều trị phẫu thuật cắt tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn tuyến vú kết hợp với xạ trị hậu phẫu và điều trị nội tiết khi TTNT dương tính.
- Ung thư vú thể ống tại chỗ: Phẫu thuật bảo tồn kết hợp với tia xạ hậu phẫu được coi là phương pháp điều trị chuẩn mực cho ung thư vú thể này [25], [26].

1.3.2. Điều trị ung thư vú giai đoạn I

Phương pháp phẫu thuật được áp dụng cho bệnh nhân này là phẫu thuật bảo tồn hoặc phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên (phẫu thuật Patey). Xạ trị hậu phẫu được chỉ định tuyệt đối cho các trường hợp phẫu thuật bảo tồn.

Việc điều trị hỗ trợ toàn thân ở giai đoạn này được cân nhắc dựa trên các yếu tố tuổi, tình trạng thụ thể nội tiết, độ mô học, tình trạng HER2. Điều trị nội tiết được chỉ định cho các bệnh nhân có TTNT dương tính [25], [26].

1.3.3. Điều trị ung thư vú giai đoạn II

Điều trị UTV giai đoạn này về cơ bản được áp dụng như giai đoạn I. Tuy nhiên ở giai đoạn này tỷ lệ điều trị phẫu thuật bảo tồn được áp dụng với tỷ lệ nhỏ hơn [25], [26]. Xạ trị chỉ định cho các trường hợp phẫu thuật bảo tồn, di căn từ 1 hạch nách trở lên, khối u từ T3 trở lên, diện cắt dương tính. Điều trị nội tiết được chỉ định cho các trường hợp có TTNT dương tính. Lựa chọn các phương pháp điều trị nội tiết tùy thuộc vào tình trạng mãn kinh và các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân. Đối với bệnh nhân còn kinh nguyệt, có thể điều trị tamoxifen đơn thuần hoặc kết hợp với cắt hoặc ức chế buồng trứng. Đối với bệnh nhân đã mãn kinh, có thể điều trị nội tiết AI (aromatase inhibitor) ngay từ đầu, tamoxifen 2-3 năm sau đó chuyển sang AI hoặc dùng tamoxifen đơn thuần. Thời gian điều trị nội tiết hỗ trợ có thể là 5 năm hoặc 10 năm tùy phác đồ điều trị nội tiết cụ thể, có thể điều trị 10 năm tamoxifen hoặc 5 năm tamoxifen + 5 năm AI. Các bác sỹ cân nhắc lợi ích, độc tính trên từng người

bệnh để lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu. Chỉ định hóa chất hỗ trợ đối với khối u kích thước từ 1 cm trở lên, cần nhắc lựa chọn phác đồ hóa chất hỗ trợ dựa trên các yếu tố nguy cơ (kích thước u, di căn hạch, độ mô học, tình trạng TTNT, HER2), tuổi, thể trạng, bệnh kèm theo và mong muốn của bệnh nhân. Các trường hợp có HER2 dương tính có chỉ định kết hợp hóa chất với điều trị đích trastuzumab [27], [28], [29], [30], [31], [32], [33], [34].

1.3.4. Điều trị ung thư vú giai đoạn III

Ung thư vú giai đoạn này được chia làm 2 loại chính: Loại mổ được ngay và không mổ được. Đối với các trường hợp u chưa dính sát vào thành ngực, hạch nách còn di động chưa dính vào các tổ chức xung quanh nên tiến hành phẫu thuật trước sau đó tiếp tục điều trị bằng hoá chất, xạ trị diện thành ngực, hạch bên có u và điều trị nội tiết được áp dụng đối với các trường hợp có TTNT dương tính. Các trường hợp không thể tiến hành mổ ngay do u đã dính vào thành ngực, hạch nách dính nhau và dính vào các tổ chức xung quanh, bệnh nhân được điều trị hoá chất hỗ trợ trước từ 6-8 đợt tùy phác đồ. Nếu bệnh đáp ứng với hoá chất sẽ chuyển từ giai đoạn không mổ được sang giai đoạn mổ được thì bệnh nhân sẽ được phẫu thuật, sau đó tia xạ áp dụng sau. Trong trường hợp bệnh không đáp ứng với hoá chất có thể chuyển sang xạ trị hoặc chuyển phác đồ hóa chất khác nhằm giảm kích thước và mức độ xâm lấn của u và hạch sau đó tiến hành phẫu thuật. Các trường hợp có HER2 dương tính có thể được điều trị bổ sung kháng thể đơn dòng trastuzumab trong thời gian 1 năm [25], [26].

1.3.5. Điều trị ung thư vú giai đoạn IV, tái phát di căn

Bệnh nhân tái phát tại chỗ, nếu phẫu thuật được nên phẫu thuật lấy khối u tái phát, nếu bệnh nhân chưa xạ trị trước đó có thể điều trị bổ sung bằng tia xạ. Trường hợp không thể áp dụng các phương pháp tại chỗ, tại vùng sẽ có chỉ định điều trị toàn thân.

Đối với UTV tái phát di căn xa, điều trị hệ thống bằng hoá chất, nội tiết, sinh học đóng vai trò chủ đạo. Bệnh nhân giai đoạn này được chia làm 2 nhóm chính là nhóm nguy cơ thấp; nhóm nguy cơ trung bình và cao.

- ***Nhóm nguy cơ thấp:***

Nhóm nguy cơ thấp bao gồm các bệnh nhân tái phát di căn sau một khoảng thời gian dài sau điều trị, có thụ thể nội tiết dương tính, chỉ có di căn xương đơn độc và chưa di căn vào nội tạng.

Điều trị bệnh nhân nhóm này nên khởi đầu bằng nội tiết trị liệu. Các trường hợp kháng với điều trị nội tiết có thể điều trị bằng hoá chất phác đồ FAC (5-FU, adriamycin và cyclophosphamide), TA (docetaxel, adriamycin), hoặc dùng taxan, gemcitabine, navelbine, capecitabine... đơn thuần. Việc lựa chọn phác đồ tùy thuộc vào hóa chất đã sử dụng trước đó, thể trạng bệnh nhân, khối lượng u tái phát...

- ***Nhóm nguy cơ trung bình và cao:***

Nhóm này bao gồm các trường hợp tiến triển nhanh, hoặc có di căn vào nội tạng, hoặc kháng với điều trị hệ thống trước đó.

Các trường hợp này được ưu tiên dùng hoá chất. Phác đồ được lựa chọn ban đầu là phác đồ có anthracycline như FAC, AC, EC, TA, TE nếu bệnh nhân chưa được điều trị với anthracycline trước đó. Các trường hợp tái phát sau khi dùng phác đồ này được khuyến cáo chuyển sang phác đồ phối hợp có taxan, gemcitabine, navelbine....

Bệnh nhân tái phát di căn xương được điều trị với các thuốc biphosphonate, xạ trị giảm đau, chống chèn ép khi có chỉ định [25], [26].

Kháng thể đơn dòng trastuzumab kết hợp hóa chất điều trị UTV di căn có biểu lộ quá mức yếu tố phát triển biểu bì HER2 (thường là được phối hợp với các đơn hóa chất trong điều trị UTV di căn) [35].

1.3.6. Xạ trị ung thư vú

- **Nguyên tắc điều trị**

- Tối ưu hóa việc điều trị theo cá thể
- Khuyến khích sử dụng CT mô phỏng để lập kế hoạch điều trị.
- Tia xạ toàn vú, diện thành ngực và hạch vùng thường sử dụng bức xạ photon \pm electron.
- Bảo đảm phân bố liều xạ đồng nhất tại thể tích điều trị, tối ưu liều vào các cơ quan nguy cấp bằng các kỹ thuật xạ trị phù hợp như: 3D hoặc xạ trị điều biến liều...
- Kiểm tra tư thế đặt bệnh nhân, vị trí chiếu xạ trong quá trình điều trị bằng hình ảnh khuyến cáo thực hiện hàng tuần [34].
- Các kỹ thuật kiểm soát nhịp thở chủ động hoặc tư thế bệnh nhân nằm sấp có thể được dùng để hạn chế liều vào tim và phổi cũng như các cơ quan nguy cấp khác trong một số những trường hợp cụ thể.
- Nếu có chỉ định điều trị hóa chất sau phẫu thuật thì xạ trị được chỉ định sau điều trị hóa chất [34].

- **Xạ diện thành ngực sau phẫu thuật cắt tuyến vú, vét hạch**

- Thể tích cần xạ trị: thành ngực cùng bên, sẹo phẫu thuật và chân dẫn lưu.
- Có thể sử dụng vật liệu bù mô (bolus) để đảm bảo tối ưu liều tại da.
- Liều tia xạ: từ 45-50,4 Gy trong 25-28 phân liều ở thành ngực \pm tăng liều tại sẹo mổ, 1,8-2Gy/ phân liều, tổng liều là 60Gy.
- Lịch tia xạ 5 buổi xạ/tuần [34].

- ❖ **Chỉ định:**

- ≥ 4 hạch dương tính: Tia xạ thành ngực + hạch vùng.
- 1-3 hạch dương tính: Khuyến cáo tia xạ thành ngực \pm hạch vùng.
- Hạch âm tính, khối u lớn hơn 5 cm: Tia xạ thành ngực \pm hạch vùng.

- Hạch âm tính, $u \leq 5\text{cm}$, diện cắt âm tính nhưng $< 1\text{mm}$: Khuyến cáo tia xạ thành ngực \pm hạch vùng ở những bệnh nhân có u trung tâm hoặc khối u lớn hơn 2cm kèm theo có những yếu tố nguy cơ cao (trẻ tuổi, xâm nhập mạch bạch huyết).
- Hạch âm tính và khối $u \leq 5\text{cm}$, diện cắt $\geq 1\text{mm}$: Không xạ trị hỗ trợ.

- **Xạ toàn vú sau phẫu thuật bảo tồn vết hạch**

- Thở tích cần xạ trị: toàn bộ vú cùng bên, sẹo phẫu thuật u và chân dẫn lưu.
- Liều bổ sung trong tại giường u (tumor bed) có thể dùng bức xạ photon, electron, hoặc xạ áp sát.
- Liều tia xạ: Toàn bộ vú nhận liều tia từ 45 – 50,4 Gy trong 25-28 phân liều hoặc 40-42,5Gy trong 15-16 phân liều \pm tăng liều tại giường u từ 10 – 16 Gy trong 5-8 phân liều.
- Lịch tia xạ trong 5 buổi xạ/1 tuần [34].

- ❖ **Chỉ định:**

- ≥ 4 hạch vùng (+): Tia xạ toàn vú, hạch vùng và xạ tăng liều tại giường u (tumor bed).
- 1-3 hạch vùng (+): Tia xạ toàn vú \pm hạch vùng \pm tăng liều tại giường u.
- Hạch vùng âm tính: Tia xạ toàn vú \pm tăng liều tại giường u. Cân nhắc việc tia xạ hạch vùng ở những bệnh nhân có u trung tâm hoặc u lớn hơn 2cm có các yếu tố nguy cơ cao (trẻ tuổi hoặc có xâm nhập mạch bạch huyết) hoặc tia xạ 1 phần tuyến vú ở những bệnh nhân nguy cơ thấp [34].

- **Tia xạ hạch vùng**

- Trường chiếu xạ gồm hạch thượng hạ đòn, nách, hoặc hạch vú trong, sử dụng CT mô phỏng để lập kế hoạch điều trị. Có thể dựa vào động tĩnh mạch vú trong để xác định hạch vú trong (hạch vú trong thường khó tìm trên hình ảnh, chuỗi hạch vú trong tại 3-4 khoang liên sườn đầu tiên).
- Liều tia xạ: 45-50,4 Gy trong 25-28 phân liều tới hạch vùng.
- Lịch tia xạ 5 buổi xạ/tuần [34].

- **Tia xạ 1 phần tuyến vú**

- Bệnh nhân được khuyến khích tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng.
- NCCN đã cập nhật phiên bản 2016 của ASTRO hướng dẫn về tia xạ một phần tuyến vú, chỉ định dành cho: BN ≥ 50 tuổi, ung thư biểu mô ống xâm nhập ≤ 2 cm (T1), diện cắt ≥ 2 mm, không xâm nhập bạch mạch huyết, ER (+), BCRA (-) hoặc BN Ki67 thấp hoặc trung bình, ung thư biểu mô ống tại chỗ được phát hiện qua chiếu chụp đo được $\leq 2,5$ cm, diện cắt âm tính ≥ 3 mm.

Liều tia xạ: Liều tia 34Gy trong 10 phân liều, tia 2 lần 1 ngày đối với xạ áp sát hoặc liều 38,5Gy trong 10 phân liều, 2 lần 1 ngày với tia photon xạ ngoài tại chính giường u. Những phân liều khác hiện tại vẫn đang được nghiên cứu [34].

1.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP XẠ TRỊ TRONG UNG THƯ VÚ

1.4.1. Xạ trị ngoài bằng Cobalt 60

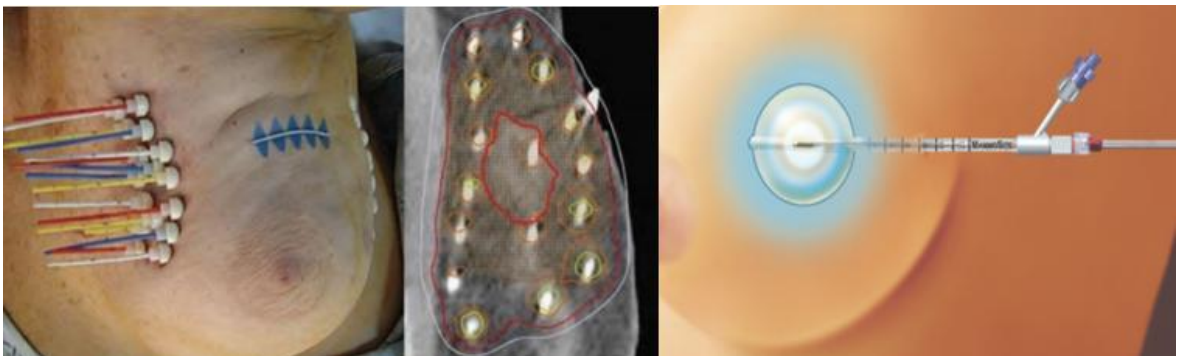
Trước đây, những năm 1950 thế kỷ trước xạ ngoài bằng máy xạ trị Cobalt 60 là phương pháp xạ trị phổ biến, bức xạ tia gamma sinh ra do sự phân rã phóng xạ của Cobalt -60. Tuy nhiên có một số hạn chế trong việc sử dụng nguồn phóng xạ nhân tạo này do nguồn xạ luôn cần được bảo quản rất chặt chẽ, hơn nữa suất liều thường thấp chỉ từ 1-2MeV, thời gian bán rã khoảng 5,27 năm do vậy cần phải thay nguồn định kỳ và tính toán liều lượng khá thủ công, tuy nhiên do giá thành thiết bị rẻ nên phù hợp ở những nước có mức thu nhập thấp dân số đông. Ngày nay với sự phát triển của khoa học kỹ thuật đã cho ra đời nhiều thế hệ máy xạ trị gia tốc tuyến tính với nhiều đặc tính ưu việt, suất liều rất cao gồm cả bức xạ photon và electron ... nên sử dụng máy Cobalt 60 giảm nhiều, hiện nay máy gia tốc dần thay thế máy xạ trị Cobalt đặc biệt ở nước phát triển [36], [37].

1.4.2. Xạ trị áp sát (Brachytherapy)

Trong điều trị ung thư vú, xạ trị áp sát là xạ một phần tuyến vú, kỹ thuật xạ trị này nguồn bức xạ được đặt vào sát vị trí cần xạ trị. Các bức xạ phát ra xung quanh một khoảng cách ngắn tính từ nguồn xạ. Một số đồng vị phóng xạ được sử dụng làm nguồn xạ như Ir192, I125, Co60, Cesium...; lợi thế của xạ áp sát là khả năng cung cấp liều xạ cao tới vị trí xung quanh nguồn xạ khoảng 1 đến < 2cm sau đó giảm liều xạ rất nhanh nên ảnh hưởng rất ít đến mô lành xung quanh [36], [38].

Xạ trị áp sát gồm xuất liều thấp (LDR) hoặc xuất liều cao (HDR). Theo Ủy ban quốc tế về đơn vị bức xạ định nghĩa liều thấp tương đương 0,4-2Gy/ giờ, liều cao khi trên 12Gy/ giờ. Hệ thống máy xạ áp sát, các phụ kiện đi kèm: bộ applicator, multi-catheter, TPS, QA&QC... [39], [40].

Sử dụng bộ dụng cụ Multi-catheter cắm vào mô vú sau khi phẫu thuật cắt u, từ 15-20 catheter khoảng cách cắm 1-1,5cm nguồn xạ thường dùng là Ir192, Co60, liều 3-4Gy/ lần x 2 lần/ngày trong 5 ngày.



Hình 1.3. Phân bố liều tại thể tích xạ trị áp sát [41]

(Nguồn: <https://www.itnonline.com/content/cleveland-clinic-leads-development-new-guidelines-radiation-breast-cancer>)

1.4.3. Xạ trị trong mổ (Intraoperative Radiation Therapy: IORT)

Xạ trị trong mổ là kỹ thuật xạ trị một phần tuyến vú, bệnh nhân được chiếu một liều xạ duy nhất tới vùng giường u (tumor bed) ngay trong thời điểm phẫu thuật sau khi cắt bỏ phần tuyến vú chứa khối u, kiểm tra sinh thiết

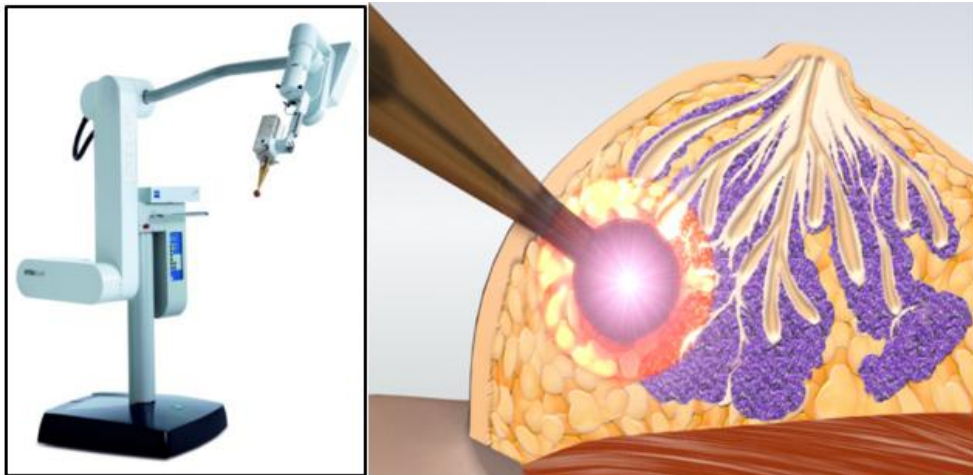
diện cắt âm tính. Vì vậy với phương pháp này cho phép phẫu thuật và xạ trị sẽ hoàn thành trong một ngày nên thời gian điều trị rút ngắn.

Sử dụng một thiết bị hình cầu, di động, được đặt ở khoang mô vú đã được lấy đi, và khâu hình túi để chắc chắn là toàn bộ mô vú tiếp xúc với bề mặt thiết bị.

Phần thân máy là thiết bị phát bức xạ, có 2 loại:

+ Tia X năng lượng thấp liều (thường là 50kV): với liều 20Gy tại bề mặt của thiết bị và 5Gy tại độ sâu 1cm trong 20-45 phút, phụ thuộc vào kích cỡ của khoang đặt và đường kính của thiết bị hình cầu.

+ Chùm electron từ máy gia tốc tuyến tính xách tay liều 21 Gy trong một lần trong khi phẫu thuật, với một lá chắn chì đặt khoang cơ ngực lớn để bảo vệ tổ chức bên dưới như: phổi, tim (nếu bên trái) [36].



Hình 1.4. Thiết bị xạ trị trong mổ [42]

(Nguồn: <https://www.virginiaradiation.com/treatments/intraoperative-radiotherapy/>)

Về cơ bản còn nhiều ý kiến chưa thống nhất về chỉ định điều trị xạ trị trong mổ ung thư vú, trong các hướng dẫn điều trị như NCCN, ESMO phương pháp này chưa được đồng thuận cao, khuyến cáo trong một số nghiên cứu hoạt thực hành điều trị trên nhóm bệnh nhân cao tuổi có các yếu tố tiên lượng tốt, nguy cơ rất thấp.

Hai thử nghiệm lâm sàng so sánh IORT và WBRT [43], [44].

Thử nghiệm TARGIT-A, trên 3400 bệnh nhân tuổi ≥ 45 , ung thư vú xâm lấn, tổn thương một ổ, chỉ định phẫu thuật bảo tồn, bệnh nhân được chia hai nhóm: Nhóm I: điều trị xạ trị trong mổ (IORT), nhóm II: xạ trị toàn vú (WBRT) sau khi phẫu thuật bảo tồn, sau 29 tháng theo dõi thấy rằng tăng có ý nghĩa nguy cơ tái phát tại diện u ở nhóm I với nhóm II (3,3% so với 1,3%). Tỷ lệ biến chứng da nhóm I thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm II tương ứng là 4% so với 13%, $p=0,029$ [44].

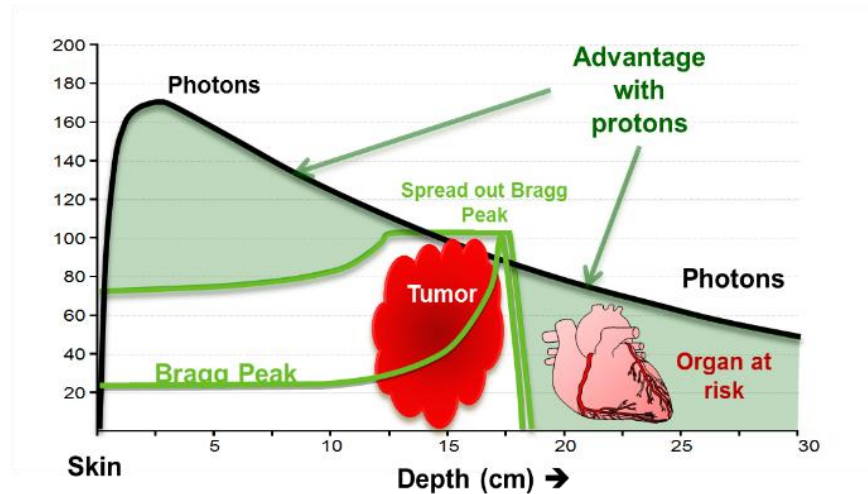
Thử nghiệm ELIOT cho ung thư vú giai đoạn sớm, trên 1300 phụ nữ ung thư vú có kích thước u >2 cm, hoặc được IORT hoặc được WBRT [43]. Theo dõi 5,8 năm kết quả cho thấy nhóm IORT tăng nguy cơ tái phát tại chỗ có ý nghĩa thống kê tại thời điểm 5 năm so với WBRT (4,4 so với 0,4%, HR 9,3, 95%, CI 3,3-26,3), đặc biệt nguy cơ tái phát tại chỗ vú cùng bên sau 5 năm cao hơn ở nhóm bệnh nhân: độ mô học 3: 15,6%, ER âm tính 15,6%, nhóm bệnh nhân có bộ 3 âm tính 18,1%. Không có sự khác biệt tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm (97% cho cả hai nhánh), tác dụng phụ trên da ở nhóm IORT thấp hơn. Kết quả từ thử nghiệm lâm sàng này gợi ý rằng IORT liên quan với nguy cơ IBTR cao không chấp nhận được so với WBRT đặc biệt là ở những phụ nữ ung thư vú có nguy cơ cao như: độ mô học 3, ER âm tính, bộ 3 âm tính [43], [44].

1.4.4. Xạ trị bằng Proton và Hạt nặng

Ngoài những thiết bị xạ trị bằng chùm photon thông thường người ta cũng tiến hành nghiên cứu, thử nghiệm xạ trị bằng chùm hạt Protons hay hạt nặng. Xạ “hạt nặng” ở đây được hiểu là những hạt có khối lượng nặng hơn so với Proton, bao gồm các ion helium, carbon, neon, silicon argon...

Chùm photon thông thường như tia-X, tia gamma (γ) có các đường cong phân bố liều cho thấy liều lượng cao nhất gần bề mặt môi trường và liều lượng giảm dần theo độ sâu. Các hạt proton có sự khác biệt về phân bố liều

sâu khi đi qua môi trường tương tác, chúng hao phí năng lượng chủ yếu là do ion hóa và kích thích các electron [36], [45].



Hình 1.5. Đồ thị phân bố liều theo chiều sâu của xạ trị Proton [45]

(Nguồn: *Proton Therapy, Health Council of the Netherland*)

Tại giới hạn cuối tâm chuyển động của hạt sẽ tạo thành một đỉnh nhọn gọi là đỉnh Bragg. Đỉnh này là một miền mà tại đó phần lớn năng lượng được phân bố và ngay sau đó liều lượng giảm rất nhanh. Bằng cách điều biến những yếu tố này, chùm hạt protons có thể điều trị khối u, phân bố phù hợp kích thước, hình dạng của khối u và bảo vệ được các mô lành. Có hai phương pháp điều biến chùm Protons: phương pháp bị động (passive modulation) và chủ động (active modulation), tuy nhiên trong xạ trị ung thư vú thì việc xạ trị bằng proton và ion nặng ít được áp dụng do vị trí vùng xạ trị ở nông, việc tránh các tổ chức nguy cấp có thể thực hiện dễ dàng khi sử dụng máy gia tốc, hơn nữa thiết bị xạ trị sử dụng bức xạ hạt rất đắt và chi phí điều trị cao [45].

1.4.5. Xạ trị bằng máy gia tốc tuyến tính

Máy gia tốc tuyến tính là thiết bị xạ trị phổ biến nhất hiện nay, nguyên lý hoạt động là chùm điện tử sau khi được tạo ra chuyển động trong môi trường ống dẫn sóng chúng được gia tốc đến tốc độ rất cao nhờ hệ thống từ trường mạnh, có 2 dạng bức xạ là Photon và Electron được dùng trong điều trị.

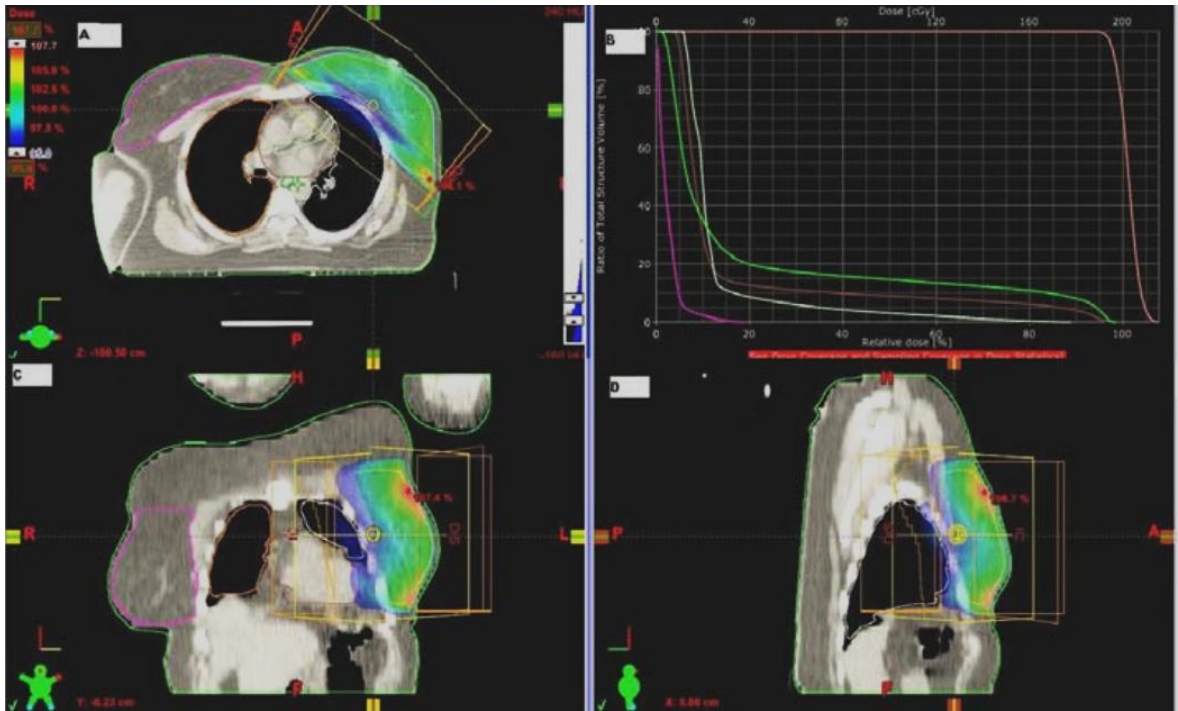
Photon là bức xạ dạng sóng sinh ra do chùm điện tử sau khi được gia tốc ở tốc độ rất cao trong ống dẫn sóng, khi ra khỏi ống dẫn va đập với đích cố định, dạng bức xạ này được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay do có mức năng lượng rất cao và khả năng xâm nhập vào tổ chức mô ở sâu trong cơ thể.

Electron là bức xạ dạng hạt tạo thành do chùm điện tử chuyển động trong ống sóng sau khi được gia tốc, chúng chuyển động với tốc độ rất cao, khi ra khỏi ống dẫn sóng chúng có mức năng lượng lớn tuy nhiên nó bị suy giảm nhanh sau khi xâm nhập vào mô của cơ thể, do vậy hạn chế khả năng tác động sâu vào cơ thể nên thường được sử dụng điều trị cho các tổn thương ở nông hoặc xạ trực tiếp vào vị trí giường u (tumor bed) trong mô.

Trong thực hành điều trị có thể kết hợp photon và electron với mục đích tạo phân bố liều tối ưu nhất vào đích điều trị cũng như giảm liều cho mô lành như trong điều trị ung thư vú hoặc ung thư vùng đầu mặt cổ [36], [37], [38].

- Kỹ thuật xạ trị 3D

Xạ trị 3D là kỹ thuật được áp dụng phổ biến nhất trong xạ trị ung thư vú ở hầu hết các nước trên thế giới, để điều trị hỗ trợ cho cả bệnh nhân bảo tồn và không bảo tồn, sử dụng máy gia tốc mức năng lượng 4-9MV và các thiết bị phụ trợ đồng bộ. Liều chỉ định xạ trị toàn vú từ 45-50Gy với phân liều 1,8-2Gy/ngày, xạ trị nâng liều vùng nguy cơ từ 10-16Gy. Với phân liều ngắn ngày thì tổng liều là 42,5Gy phân liều 2,7Gy/ngày, nâng liều tại vị trí u 8,1-15Gy, 2,7 Gy mỗi phân liều. Chọn tâm điều trị, thiết lập các trường chiếu, góp chiếu, nêm (wedges), thường là hai trường chiếu chéo đối xứng, tính toán phân bố liều, đánh giá kế hoạch theo RTOG, QUANTEC (Hình 1.6) [34], [46].



Hình 1.6. Lập kế hoạch xạ trị 3D [47]

(Nguồn: *Iran. J. Radiat. Res.*, Vol 10, No. 3-4, 2012)

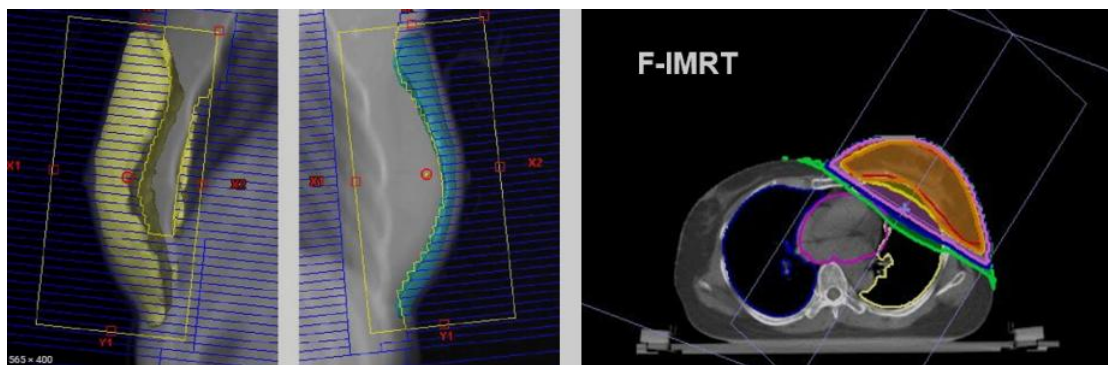
Khảo sát phân bố liều xạ của kỹ thuật này cho thấy các điểm nhận quá liều trên 107% liều chỉ định khá cao, phân bố liều xạ kém đồng đều, thường liều bị thấp ở tâm điều trị, vùng nhận liều cao là rìa tuyến vú, đặc biệt đối với vú có kích thước lớn, dẫn đến tỷ lệ tác dụng phụ không mong muốn cấp tính khá cao. Kỹ thuật này khá đơn giản, dễ thực hiện, thời gian mỗi lần điều trị khá ngắn, các máy gia tốc không có collimator đa lá cũng có thể thực hiện được, do vậy việc áp dụng là phổ biến ở nhiều trung tâm xạ trị trong nước và trên thế giới [46].

- Kỹ thuật xạ trị *Forward IMRT (F-IMRT)*

Xạ trị điều biến liều *Forward IMRT (F-IMRT)* là kỹ thuật dựa trên nguyên lý hoạt động của hệ thống collimator đa lá, các trường chiếu nhỏ được tạo ra dựa trên 2 trường chiếu chính, thường là đối xứng chệch trong và chệch ngoài nhằm tối ưu hóa kế hoạch xạ trị, cải thiện đáng kể phân bố liều xạ, tăng khả năng tập trung liều tại thể tích điều trị, hạn chế liều tới tổ chức lành xung

quanh. Hiệu quả điều trị bệnh tốt, tỷ lệ tái phát tại chỗ thấp và giảm đáng kể các biến chứng nặng trong và sau điều trị, hiệu quả về thẩm mỹ vú bảo tồn cải thiện rõ rệt.

Tiến hành lập 2 trường chiếu chéo đối xứng không wedges khảo sát trước, lập 2 trường chiếu chéo đối xứng không wedges 80% liều. Lập các trường chiếu subfield tại các thể tích hotspot từ 5-8% liều bắt đầu từ các vùng thể tích nhận liều cao nhất, trường chiếu này cùng góc thân máy, góc collimator... với 2 trường chiếu chéo đối xứng không wedges 80% liều đã lập, thông thường 4-5 subfields. Đến khi đạt được phân bố liều tối ưu tại thể tích điều trị và hạn chế tối đa liều tại tổ chức nguy cấp: tim, phổi... [36], [38]



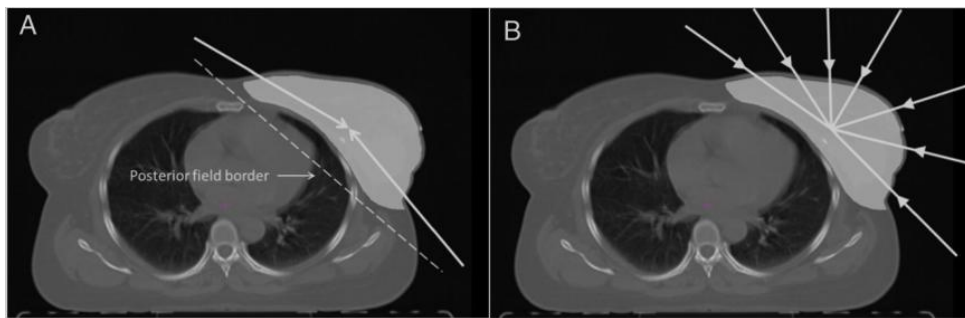
Hình 1.7. Lập trường chiếu và các subfields trong lập kế hoạch xạ (F-IMRT)[48]

(Nguồn: *Medical Dosimetry* 37 (2012) 131-137)

Liều chỉ định xạ trị toàn vú từ 45-50Gy, liều tại vị trí giường u (tumor bed) từ 60-66Gy với phân liều thường là 2Gy/ngày. Khảo sát phân bố liều xạ của kỹ thuật này cho thấy các điểm nhận liều cao trên 107% liều chỉ định giảm đáng kể, phân bố liều xạ đồng đều, thời gian mỗi lần điều trị khá ngắn, tổ chức lành xung quanh nhận 5%-15% liều chỉ định (V5-V15%) thấp, do vậy việc áp dụng là phổ biến ở nhiều trung tâm xạ trị ở nước phát triển [48].

- Kỹ thuật xạ trị Inverse IMRT (I-IMRT)

Xạ trị điều biến liều Inverse IMRT (I-IMRT) là kỹ thuật cao, lập nhiều trường chiếu thường 5 đến 7 trường chiếu khác nhau về góc thân máy và góc collimator, kế hoạch xạ trị được tối ưu hóa: tăng khả năng tập trung liều và độ đồng đều liều xạ tại thể tích điều trị, hạn chế liều xạ tại tổ chức lành xung quanh (Hình 1.8) [36], [38].



Hình 1.8. Các trường chiếu của xạ trị 3D (A) và I-IMRT (B) [49]

(Nguồn: Rudat et al. *Radiat Oncol* 2014; 9:156)

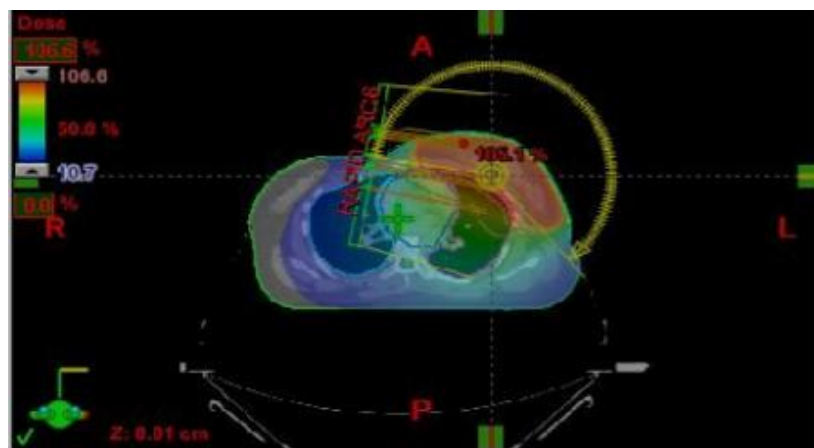
Khảo sát phân bố liều xạ của kỹ thuật này cho thấy điểm nhận liều trên 107% liều chỉ định giảm đáng kể, phân bố liều xạ đồng đều, tuy nhiên do có nhiều trường chiếu với các góc thân máy khác nhau nên thể tích tổ chức lành xung quanh nhận 5%-10% liều chỉ định (V5-V10%) thường cao, thời gian lập kế hoạch điều trị và mỗi lần xạ trị thời gian khá lâu, chi phí điều trị cao do vậy việc áp dụng không phổ biến ở nhiều trung tâm xạ trị [49].

- Kỹ thuật xạ trị VMAT

Xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (VMAT) là kỹ thuật xạ trị mới, thuật ngữ này được sử dụng khác nhau giữa các trung tâm xạ trị, tên gọi của hãng Electa là VMAT (Volumetric modulated arc therapy), hãng Varian là RapidArc còn hãng Siemen sử dụng thuật ngữ Cone Beam therapy (CBT). Kỹ thuật VMAT được Art Boyer hoàn thiện và đưa vào ứng dụng từ năm 2001. Nguyên lý chung là điều khiển đồng thời chuyển động của thân máy (gantry) và hệ MLC và nhiều thông số kỹ thuật khác để tạo hình dạng trường

chiều đồng thời kiểm soát liều lượng xạ trị phát ra liên tục tại từng thời điểm, thực hiện theo kỹ thuật chia nhỏ chùm tia gọi là các segment và được tạo bởi chuyển động cơ khí của hệ thống thân máy, đầu máy, collimator...VMAT sử dụng phương pháp phát chùm tia liên tục khi quay thân máy qua một hay nhiều cung. Trong khi quay như vậy, rất nhiều thông số kỹ thuật được điều chỉnh và thay đổi như: Hệ MLC chuyển động tạo hình dáng chùm tia, suất liều máy thay đổi liên tục, tốc độ quay của thân máy, góc nghiêng của hệ MLC... cũng thay đổi liên tục nên giảm được việc sử dụng nhiều cung phát tia, phân bố liều theo hình dạng khối u với độ chính xác cao nhằm đạt hiệu quả liều xạ trị tối đa vào thể tích điều trị và giảm thiểu các tổn thương cơ quan lành... (Hình 1.9) [36], [50].

Liều chỉ định xạ trị tương tự các kỹ thuật trên, phân liều thường là 1,8Gy/ngày. Kỹ thuật này phân bố liều xạ đồng đều, các điểm nhận liều trên 107% liều chỉ định giảm đáng kể, thời gian mỗi lần điều trị ngắn hơn tuy nhiên thể tích tổ chức lành xung quanh nhận 5%-15% liều chỉ định (V5-V15%) thường khá cao, đồng thời các thể hệ máy có thể thực hiện kỹ thuật này giá thành đắt, chi phí điều trị cao hơn do vậy việc áp dụng chưa phổ biến ở nhiều trung tâm xạ trị tại các quốc gia trên thế giới.



Hình 1.9. Lập kế hoạch xạ trị VMAT [50]

(Nguồn: *International Journal of Cancer Therapy and Oncology*)

Tác giả Hacıislamoglu năm 2016 thực hiện nghiên cứu so sánh phân bố liều lượng xạ trị trong điều trị ung thư vú phải bảo tồn giữa các kỹ thuật xạ bao gồm 3D-wedges, F-IMRT, I-IMRT, HT (Xạ cắt lớp – Tomotherapy), VMAT trên hệ thống tính liều Eclipse 10.0 lập kế hoạch với mức năng lượng 6MV, phân liều 2Gy, liều toàn vú 50Gy kết cho thấy liều của tổ chức lành tim và phổi V5, V10 giữa các kỹ thuật xạ khác nhau rất có ý nghĩa [51]:

Bảng 1.2. So sánh phân bố liều tại tổ chức nguy cấp trong lập kế hoạch xạ trị vú bảo tồn ung thư vú phải ($\bar{x} \pm SD$) [51]

	3DCRT	F-IMRT	I-IMRT	VMAT	p
Tim					
D _{max} (Gy)	2,73 ± 0,56	2,73 ± 0,52	17,80 ± 5,46	12,87 ± 2,15	<0,001
D _{mean} (Gy)	0,95 ± 0,17	0,93 ± 0,15	5,10 ± 1,20	4,99 ± 0,76	<0,001
V ₅ (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	39,50 ± 19,02	38,00 ± 12,10	<0,001
V ₁₀ (%)	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0	7,00 ± 4,26	3,90 ± 2,95	<0,001
Phổi cùng bên					
D _{max} (Gy)	51,50 ± 1,82	50,56 ± 1,34	45,96 ± 2,52	44,26 ± 3,15	<0,001
D _{mean} (Gy)	7,66 ± 2,50	7,49 ± 2,44	12,18 ± 3,21	11,71 ± 3,47	<0,001
V ₅ (%)	19,80 ± 7,12	12,93 ± 4,70	79,92 ± 13,02	76,38 ± 20,37	<0,001
V ₁₀ (%)	15,21 ± 5,05	15,22 ± 5,22	44,26 ± 20,71	40,30 ± 16,07	<0,001
V ₂₀ (%)	12,99 ± 4,60	12,93 ± 4,70	15,64 ± 7,37	14,69 ± 5,52	0,005

Tại phổi cùng bên thể tích nhận 10% liều chỉ định (V10) của kỹ thuật: 3D, F-IMRT, I-IMRT và VMAT lần lượt là 15,21±5,05; 15,22 ± 5,22; 44,26 ± 20,71 và 40,30 ± 16,07. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. V5 của phổi cùng bên của kỹ thuật: 3D, F-IMRT, I-IMRT và VMAT lần lượt là 19,80 ± 7,12; 12,93 ± 4,70; 79,92 ± 13,02 và 76,38 ± 20,37 với p<0,001. V5 tim của kỹ thuật: 3D, F-IMRT, I-IMRT và VMAT lần lượt là 0,0 ± 0,0; 0,0 ± 0,0; 39,50 ± 19,02 và 38,00 ± 12,10. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001 [51].

- **Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh, kiểm soát di động theo nhịp thở**

Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) là kỹ thuật sử dụng các thiết bị ghi nhận hình ảnh của bệnh nhân trên bàn điều trị ngay trước và trong quá trình tia xạ, những thiết bị này có thể được trang bị trên cùng một hệ thống với máy gia tốc hoặc là các bộ phận tách rời nhưng được kết nối với hệ điều hành chung của máy xạ trị với mục đích kiểm tra độ chính xác của chùm tia vào đích cần điều trị, điều chỉnh để giảm sai số nếu có.



Hình 1.10. Xạ trị hướng dẫn hình ảnh (IGRT) [52]

(Nguồn: www.hgpt.net/en_web/)

Quá trình phát triển của IGRT trải qua nhiều giai đoạn khác nhau từ đơn giản đến phức tạp. Kỹ thuật Port film truyền thống, Port film điện tử EPID, đây là quá trình sử dụng hình ảnh kỹ thuật số như Video camera bằng thiết bị tích điện kép CCD (Charge Couple Device) hay Detector tấm phẳng bằng các diod silicon để tạo ra các hình ảnh có chất lượng cao. Hệ thống EPID xử lý tín hiệu và tái tạo hình ảnh nhanh cho phép quan sát trực tiếp khối u và phân bố trường chiếu xạ.

Hiện nay xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh sử dụng Cone beam CT (CBCT) được lắp đặt trực tiếp trên cùng một khung của máy gia tốc cho phép giám sát cấu trúc khối cơ thể ở chế độ soi hoặc chụp trong suốt quá trình điều trị. Việc hiệu chỉnh tư thế bệnh nhân gồm hai phương pháp chính: *Một là*, hiệu chỉnh trực tiếp online dựa trên nguyên tắc của sự cập nhật thông tin liên

tục. Phương pháp này đòi hỏi cấu hình cao của cả phần mềm và phần cứng của máy tính. Ưu điểm của phương pháp này là giảm thiểu sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên. *Hai là*, phương pháp ngoại tuyến offline xác định tư thế phù hợp nhất của bệnh nhân từ những thông tin thu thập được qua một số buổi chiếu xạ [36], [53].



Hệ thống kiểm soát di động bề mặt

Kiểm soát nhịp thở chủ động

Hình 1.11. Xạ trị hướng dẫn hình ảnh (IGRT) và kiểm soát thở chủ động [54]

(Nguồn: https://en.wikipedia.org/wiki/Deep_inspiration_breath-hold#/media/File:Deep_Inspiration_Breath-Hold.jpg)

Trong xạ trị ung thư vú còn sử dụng thiết bị quét bề mặt cơ thể để xác định sự di chuyển của thành ngực theo chu kỳ thở, kết hợp với các phương pháp hạn chế di động theo nhịp thở hoặc kiểm soát nhịp thở chủ động, nhằm đảm bảo tia xạ đủ liều vào thể tích điều trị và tránh tối đa cho tim và phổi.

Với kỹ thuật IGRT, các mép đường biên của PTV đã được hiệu chỉnh chính xác, liều hấp thụ đối với các mô lành xung quanh đã được giảm đến tối thiểu và tăng liều bức xạ tại thể tích tia, về lợi ích lâm sàng, IGRT giúp đánh giá chất lượng xạ trị cao, giảm thiểu đáng kể những sai số trong xạ trị có ý nghĩa với xạ trị phân liều cao. Tuy nhiên việc thực hiện kỹ thuật này đòi hỏi các thiết bị chuyên dụng, thế hệ máy gia tốc hiện đại, thời gian chuẩn bị bệnh nhân, thời gian QA& QC và điều trị khá lâu, chi phí điều trị rất cao do vậy việc áp dụng cho những trung tâm xạ trị có số lượng lớn bệnh nhân là rất khó khăn [36].

1.5. MỘT SỐ NGHIÊN CỨU XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU UNG THƯ VÚ BẢO TỒN

Nghiên cứu thực hiện tại Canada năm 2008 trên 331 bệnh nhân UTV giai đoạn I-II, tất cả bệnh nhân được điều trị phẫu thuật bảo tồn được lựa chọn ngẫu nhiên tia xạ ngoài theo kỹ thuật xạ chuẩn truyền thống 3D và nhóm điều trị bằng thuật xạ trị điều biến liều (F-IMRT) liều toàn bộ tuyến vú 50Gy, bổ sung thêm liều tại vị trí u 16Gy. Kết quả cho thấy nhóm điều trị F-IMRT có phân bố liều đồng đều hơn hẳn nhóm xạ trị 3D thường, không có các vùng quá liều trên da đặc biệt vùng nếp vú do vậy tỷ lệ tác dụng phụ cấp tính như viêm bong da ướt chỉ là 26% so với 43% ở nhóm không dùng F-IMRT, $p < 0,002$, còn với toàn bộ vú thì tỷ lệ này lần lượt là 31% ở nhóm F-IMRT so với 48% nhóm xạ 3D, tỷ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm của hai nhóm không có sự khác biệt [55].

Thử nghiệm Royal Marsden năm 2007 trên 306 bệnh nhân UTV điều trị bảo tồn, u có kích thước $u < 3\text{cm}$, được lựa chọn ngẫu nhiên tia xạ ngoài theo kỹ thuật chuẩn truyền thống và nhóm điều trị bằng thuật xạ trị điều biến liều F-IMRT liều toàn bộ tuyến vú 50Gy, bổ sung thêm liều tại vị trí u 10-16Gy. Bệnh nhân được theo dõi 05 năm kết quả cho thấy nhóm điều trị F-IMRT có tỷ lệ ở tái phát là 3,6% so với 4,5% ở nhóm điều trị xạ trị 3D. Tỷ lệ về kết quả thẩm mỹ vú sau điều trị ở nhóm điều trị F-IMRT là 68% ở mức tốt và rất tốt trong khi nhóm 3D chỉ là 42%, $p < 0,01$, trong đó các biến đổi về thẩm mỹ nặng như da bị chai cứng, mô vú bảo tồn teo nhỏ với thể tích vú còn $< 50\%$ không gặp ở nhóm điều trị F-IMRT [10].

Thử nghiệm pha III của Donovan và cộng sự năm 2007 đã so sánh phân bố liều giữa 2 nhóm: xạ trị 3D và điều biến liều F-IMRT toàn tuyến vú sau phẫu thuật bảo tồn cho kết quả phân bố liều tại thể tích điều trị của kỹ thuật F-IMRT qua các chỉ số HI, CI cải thiện một cách có ý nghĩa so với kỹ thuật xạ trị 3D thông thường. Các điểm nhận quá liều (hot points) từ 105-110% ở nhóm F-IMRT trong khi nhóm xạ 3D là 116-120% [10].

Nghiên cứu 172 bệnh nhân của Harsolia (IJROBP 68-5/2007) so sánh tác dụng phụ cấp của 2 nhóm bệnh nhân được xạ toàn vú bằng F-IMRT và 2D sau phẫu thuật bảo tồn ung thư vú giai đoạn I-II thì tỷ lệ viêm da từ độ 2 ở nhóm điều trị F-IMRT chỉ là 41% so với 85% của nhóm sử dụng kỹ thuật 2D, biến chứng phù vú F-IMRT là 1%, trong khi 2D 28% với $p < 0,001$, tác dụng phụ muộn xạ da F-IMRT là 7%, trong khi 2D là 17% với $p < 0,05$ [56].

Nghiên cứu của Pignol và cộng sự năm 2010 (Canada) trên 331 bệnh nhân chia 2 nhóm: điều trị bằng F-IMRT và xạ 3D nhận thấy rằng, tỷ lệ tác dụng viêm da ướt sau 5 tuần điều trị của 2 nhóm lần lượt là 15,9% so với 26,7% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu của Hoàng Thanh Quang trên 64 trường hợp ung thư vú điều trị bảo tồn, xạ trị bổ trợ kỹ thuật 3D, liều toàn vú 50Gy, liều bổ sung tại giường u là 16Gy, kết quả cho thấy sống thêm toàn bộ 5 năm là 90,2%, sống thêm không bệnh 5 năm là 85,5%, 11,5% trường hợp tái phát, kết quả thẩm mỹ có 32,8% đẹp [57]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Khánh trên 95 bệnh nhân cho thấy kết quả thẩm mỹ đạt chiếm 62,1%, không có tái phát tại chỗ và có 2 trường hợp di căn [58].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu 103 bệnh nhân đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau:

❖ ***Tiêu chuẩn lựa chọn***

- BN nữ ung thư vú được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.
- BN ung thư vú một bên.
- BN có chỉ định điều trị bảo tồn và được phẫu thuật bảo tồn.
- Giai đoạn bệnh sau phẫu thuật là: T1-2N0-1M0
- Chỉ số toàn trạng (Performance status-PS): 0-1
- BN được điều trị toàn thân: hóa chất, điều trị đích, điều trị nội tiết theo phác đồ bệnh viện K và hướng dẫn của NCCN.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
- Có thông tin địa chỉ liên lạc của bệnh nhân sau điều trị.
- Bệnh nhân tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

❖ ***Tiêu chuẩn loại trừ***

- Ung thư vú hai bên.
- Ung thư vú tái phát.
- Có tiền sử ung thư khác.
- Có tiền sử chiếu xạ vào vùng vú.
- Không thực hiện được đầy đủ xạ trị theo kế hoạch
- Các trường hợp cắt toàn bộ tuyến vú và tạo hình; có đặt túi, silicon hoặc sử dụng các kỹ thuật chuyển vật da cơ, tái tạo quầng vú và núm vú.

2.2. THỜI GIAN VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 2/2016 đến 6/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Xạ trị 2, Khoa Xạ 3, Khoa Xạ 5 - Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, can thiệp lâm sàng không nhóm chứng.
- Trong nghiên cứu, khi lập kế hoạch xạ trị, trên mỗi bệnh nhân đều được lập 2 kế hoạch điều trị: bằng kỹ thuật 3D và bằng kỹ thuật F-IMRT để so sánh các thông số trong phân bố liều lượng giữa 2 kỹ thuật xạ trị; bước điều trị bệnh nhân được tia xạ theo kỹ thuật F-IMRT.

Tính cỡ mẫu

Cỡ mẫu dự kiến được tính theo công thức sau:

$$N = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- n: số bệnh nhân cần được nghiên cứu để đảm bảo số liệu nghiên cứu có đủ độ tin cậy
- $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$ theo phân phối chuẩn (ứng với độ tin cậy 95%)
- $P = 0,94$ tỉ lệ sống thêm không bệnh 5 năm tham khảo nghiên cứu của Shailesh Agarwal (2014) [59].
- d: là độ sai khác trong chọn mẫu, lấy $d = 0,05$.
- α : mức nghĩa thống kê

Qua tính toán chúng tôi xác định cỡ mẫu tối thiểu là 87 bệnh nhân. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu trên 103 bệnh nhân.

2.3.2. Phương pháp tiến hành

2.3.2.1. Thu thập thông tin về đặc điểm bệnh nhân

- Tuổi, lý do vào viện
- Tiền sử gia đình mắc ung thư vú, ung thư buồng trứng.
- Các đặc điểm tổn thương: vị trí u vú; vú bị bệnh phải/ trái.
- Phân loại mô bệnh học, độ mô học.
- Kết quả xét nghiệm: ER, PR, HER2, Ki67 bằng hóa mô miễn dịch; sử dụng FISH khi HMMD HER2 (++)
- Giai đoạn bệnh sau mổ theo phân loại TNM (AJCC 2010).

2.3.2.2. Điều trị phẫu thuật

- Lấy rộng u: phẫu thuật lấy khối u và tổ chức tuyến vú quanh khối u hoặc cắt 1/4 tuyến vú, vét hạch nách cùng bên.
- Phẫu thuật tạo hình vú: kỹ thuật dịch chuyển mô được tiến hành đồng thời với phẫu thuật ung thư vú, thực hiện sau khi phẫu thuật cắt bỏ khối ung thư vú nhằm tạo một thể tích mới cho vú, bù đắp lại sự thiếu hụt tổ chức sau phẫu thuật ung thư; tạo sự cân đối của 2 bên vú. Tùy theo vị trí u, có thể lựa chọn các kỹ thuật tạo hình kiểu chữ B, chữ V, chữ J, cuống trên, cuống dưới, khối tròn, cánh dơi.

2.3.2.3. Điều trị hỗ trợ toàn thân

- Hóa trị được điều trị khi người bệnh hồi phục sức khỏe sau phẫu thuật, thường 3-4 tuần sau mổ. Căn cứ vào thể mô bệnh học như kích thước u, số lượng hạch di căn, độ mô học, ER, PR, HER2, Ki67, tuổi, thể trạng, các bệnh kèm theo, mong muốn của người bệnh..., từ đó phác đồ hóa chất hỗ trợ được lựa chọn theo quyết định của các nhà nội khoa.

- Bệnh nhân được theo dõi sát trong quá trình điều trị hóa chất, sử dụng tăng bạch cầu dự phòng khi có chỉ định, được xử lý các biến chứng, tai biến kịp thời như hạ bạch cầu, suy gan suy thận...
- Bệnh nhân được sử dụng các thuốc hỗ trợ đầy đủ, được xử lý các tác dụng không mong muốn đúng quy trình.
- Tiến hành sau thời gian hậu phẫu ổn định thường sau mổ 3-4 tuần.
- ✓ **Các phác đồ hóa chất hỗ trợ được lựa chọn:**
 - **4AC → 4P** chu kỳ 2 tuần.
Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamide 600mg/m², chu kỳ 2 tuần x 4 chu kỳ; tiếp theo
Paclitaxel 175 mg/m²/tuần, chu kỳ 2 tuần x 4 chu kỳ
 - **4AC chu kỳ 2 tuần → 12 tuần P**
Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, tiếp theo
Paclitaxel 80mg/m²/tuần, mỗi tuần x 12 tuần
 - **4AC → 4P chu kỳ 3 tuần.**
Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ, tiếp theo
Paclitaxel 175 mg/m²/tuần, chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ
- ✓ **Các phác đồ hóa chất và điều trị đích lựa chọn**
 - 4AC → 4P chu kỳ 2 tuần + trastuzumab.
 - 4AC → 4P chu kỳ 3 tuần + trastuzumab.
 - 4AC chu kỳ 2 tuần → 12 tuần P + trastuzumab.

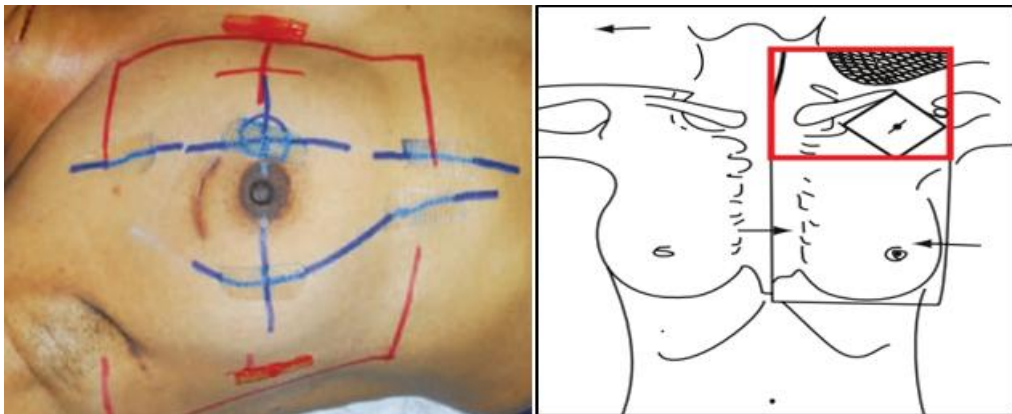
2.3.2.4. Xạ trị

✓ **Chỉ định điều trị**

- Xạ toàn vú tổng liều 50Gy; phân liều 2Gy/ngày, 5 ngày/ tuần
- Nâng liều tại vị trí u 16 Gy; Liều 2Gy/ngày, 6-8 phân liều, 5 ngày/tuần.
- Xạ hạch thượng hạ đòn 50 Gy; Liều 2Gy/ngày, 25 phân liều, 5 ngày/tuần.
- Kỹ thuật xạ điều biến liều F-IMRT
- Thời điểm xạ trị: Sau hóa trị 3-4 tuần hoặc sau phẫu thuật bảo tồn 3- 4 tuần nếu không có chỉ định hóa trị.

✓ **Trường chiếu xạ toàn bộ mô vú**

- Giới hạn trên: giới hạn dưới của đầu trong xương đòn.
- Giới hạn dưới: dưới nếp lằn vú 1,5-2cm.
- Giới hạn ngoài: là giới hạn của đường nách giữa.
- Giới hạn trong: là đường giữa xương ức.



Hình 2.1. Trường chiếu xạ toàn vú và hạch thượng hạ đòn [37]

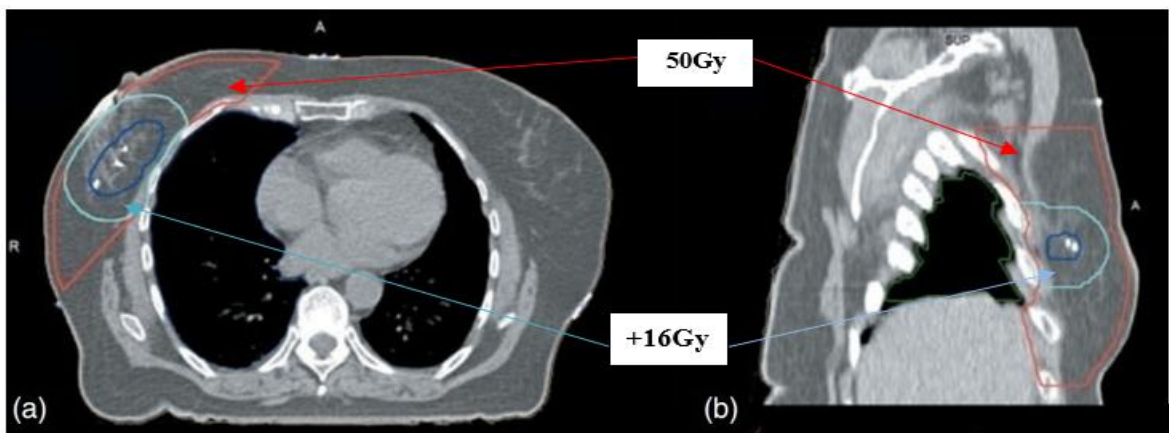
(Nguồn: Basis Radiation Oncology)

✓ **Trường chiếu xạ hạch**

Chỉ định khi có hạch nách dương tính

- Giới hạn trên: phần dưới thanh quản.

- Giới hạn ngoài: 1/3 trong chỏm xương cánh tay cùng bên.
 - Giới hạn dưới: tiếp giáp với giới hạn trên của trường chiếu vú.
 - Giới hạn trong: bờ ngoài cơ ức đòn chũm.
- ✓ **Thể tích nhận liều bổ sung (Boost Dose):** là thể tích vùng quanh u (tumor bed), CTV được xác định cách 1,5cm về các phía từ các vị trí đã xác định (dựa vào các clips đánh dấu và sẹo mổ) và cách da và phổi 5mm. PTV (thể tích lập kế hoạch điều trị) = CTV + 5mm.



Hình 2.2. Thể tích nhận liều bổ sung (boost dose)[49]

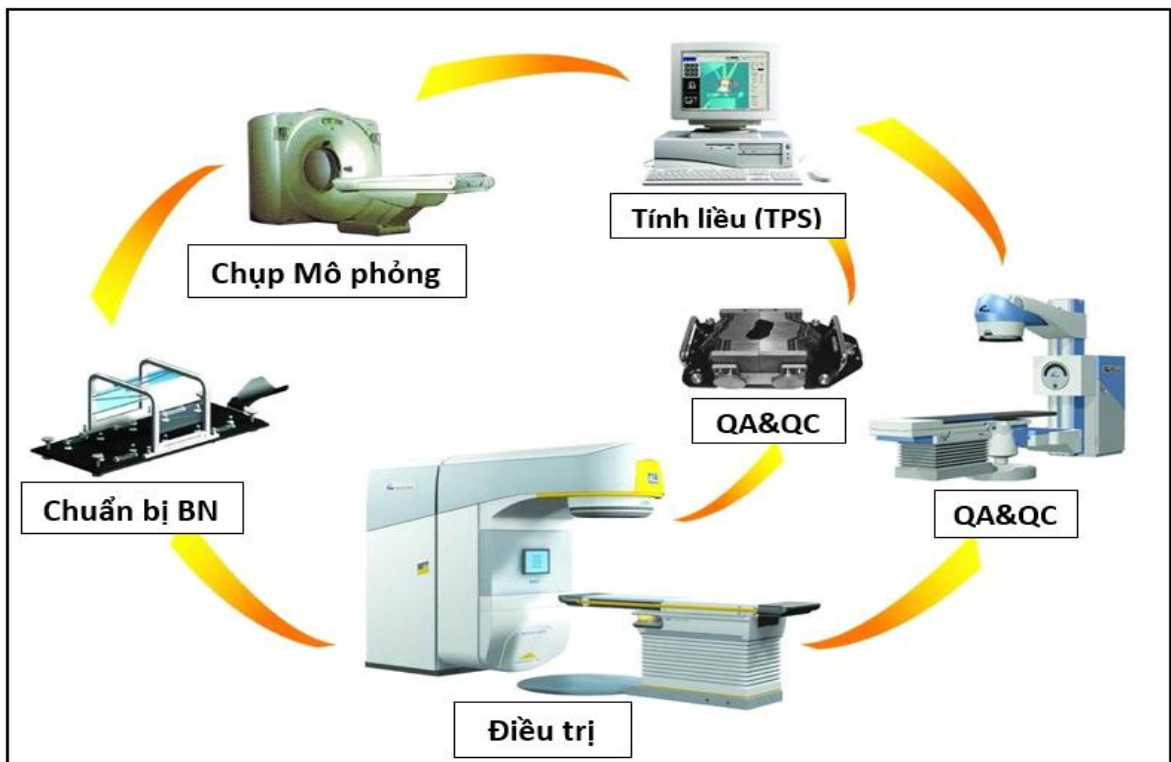
❖ QUY TRÌNH KỸ THUẬT

✓ Phương tiện

- Máy CT 3D SIM để chụp cắt lớp mô phỏng
- Máy gia tốc với collimator đa lá, thực hiện kỹ thuật xạ trị điều biến liều forward IMRT (F-IMRT), phần mềm lập kế hoạch điều trị (Treatment Planning - TPS): Monaco 5.11
- Sử dụng bức xạ photon mức năng lượng 6MV.
- Phương tiện và các dụng cụ nhựa nhiệt cố định ngực, bộ đế đỡ tay, thân
- Máy xăm và đánh dấu trên da.

✓ **Chuẩn bị bệnh nhân:**

- Khai thác bệnh sử, tiền sử, các dữ liệu về lâm sàng và cận lâm sàng để chỉ định điều trị.
- Giải thích rõ để bệnh nhân hiểu và hợp tác trong suốt quá trình điều trị
- Thăm khám lâm sàng xác định chính xác vị trí cần điều trị; chỉ định: tư thế BN, cách thức cố định phù hợp...



Hình 2.3. Quy trình kỹ thuật điều trị xạ trị

✓ **Các bước thực hiện**

• **Mô phỏng điều trị**

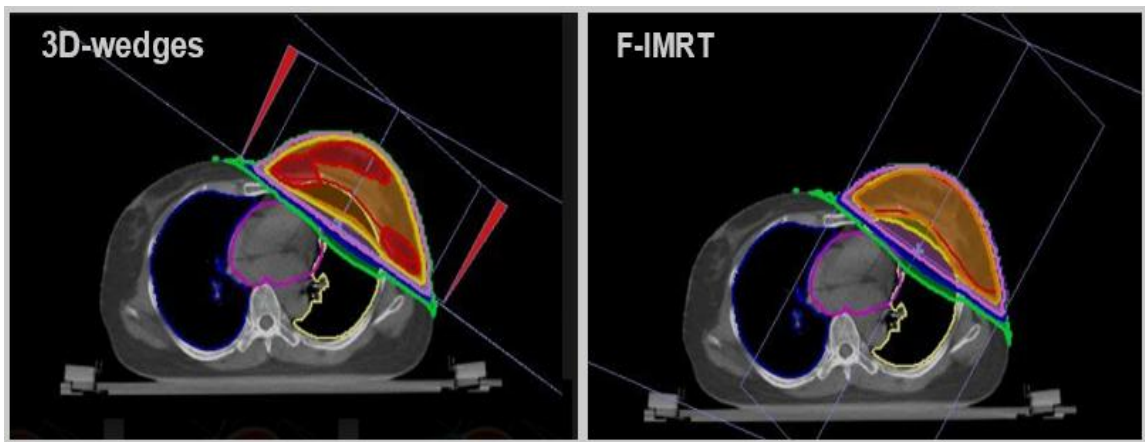
- Tư thế BN nằm ngửa, kê tay, đầu quay sang bên đối diện.
- Sử dụng mặt nạ nhiệt cố định ngực, thân bệnh nhân.
- Xăm trên da và đánh dấu trên mặt nạ để định vị tư thế bệnh nhân đúng.
- Đánh dấu các mốc mô phỏng trên dụng cụ cố định.
- Chụp cắt lớp mô phỏng 3D; khoảng cách các lát cắt 5mm.

- Chuyển dữ liệu về phòng lập kế hoạch điều trị qua cổng DICOM (cổng kết nối giữa máy CT-SIM và hệ thống lập kế hoạch điều trị).
- Xác định thể tích vú sử dụng hệ thống lập kế hoạch xạ trị 3D –TPS phần mềm Monaco 5.11 để xác định thể tích vú cả bên bị bệnh cần xạ trị và vú đối bên.

- **Lập kế hoạch điều trị**

Các vùng thể tích điều trị được dựa theo khuyến cáo của ICRU 50 và ICRU 62 đối với xạ trị từ ngoài bao gồm:

- Xác định thể tích điều trị: CTV nhận liều 50Gy là toàn bộ tuyến vú.
- Xác định vùng tổ chức nguy cấp (OAR): phổi, tim, tủy sống và da.
- **Lập một kế hoạch điều trị 3D có nêm (wedges); và một kế hoạch điều trị F-IMRT cho mỗi bệnh nhân.**



Hình 2.4. Lập kế hoạch tia xạ 3D và F-IMRT

(Bệnh nhân Đỗ Thu L- BA: 173125...)

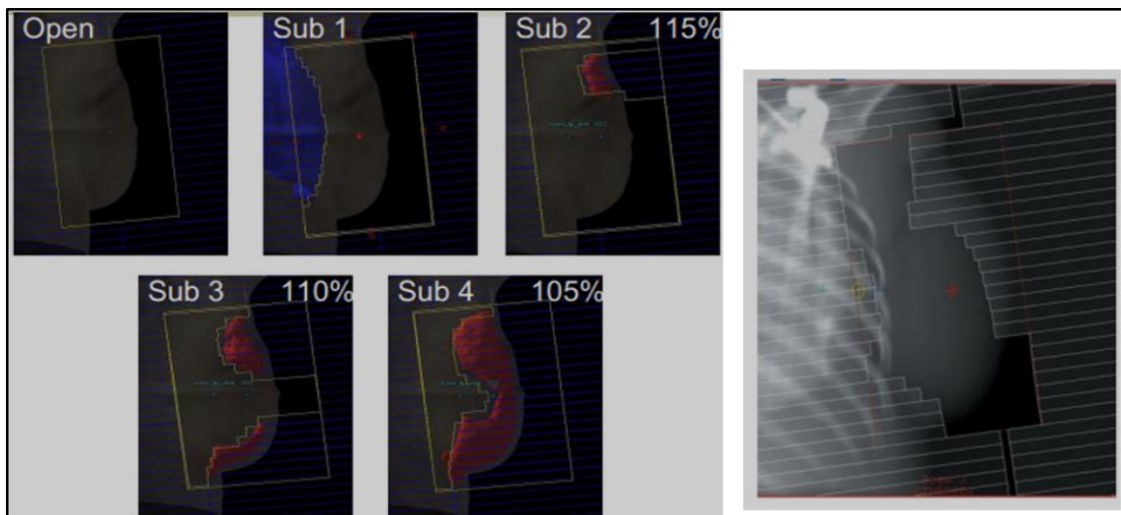
- **Lập kế hoạch xạ trị 3D** có nêm với 2 trường chiếu chéo đối xứng . Chọn tâm điều trị, thiết lập 2 trường chiếu: chéo trong và chéo ngoài, góc chiếu, nêm (wedges), thường là hai trường chiếu chéo đối xứng, tính toán phân bố liều, đánh giá kế hoạch theo RTOG, QUANTEC.

- **Lập kế hoạch xạ trị F-IMRT**

Lập kế hoạch điều trị với 2 trường chiếu chệch đối xứng không wedges khảo sát trước.

Lập 2 trường chiếu chệch đối xứng không wedges 80% liều.

Lập các trường chiếu subfield tại các thể tích hotspot từ 5-8% liều bắt đầu từ các vùng thể tích nhận liều cao nhất, trường chiếu này cùng góc thân máy, góc collimator... với 2 trường chiếu chệch đối xứng không wedges 80% liều đã lập, thông thường 4-5 subfields.



Hình 2.5. Lập các subfields trong trường chiếu F-IMRT [48]

+ **Kế hoạch đạt yêu cầu điều trị:** Xem tại bảng 2.6 và 2.7: Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch xạ trị (theo RTOG 1005) [60].

- **Kiểm tra đảm bảo chuẩn chất lượng: (QA)**

Tiến hành chụp EPID trước điều trị và hàng tuần trong quá trình điều trị

- **Tiến hành điều trị**

- Điều trị bằng kỹ thuật xạ điều biến liều F-IMRT.

- Lịch điều trị: phân liều 2Gy/ngày, 5 ngày/ tuần xạ toàn vú tổng liều 50Gy trong 25 ngày; bổ sung liều tại vị trí u 16 Gy; Liều 2Gy/ngày, 5 ngày/tuần. Xạ hạch thượng hạ đòn 50 Gy; Liều 2Gy/ngày, 5 ngày/tuần.
- Nếu xạ trị bị ngừng >2 tuần sẽ bù liều dựa theo công thức bù liều [61]:

$$BED_u = n.d [1 + d \div (\alpha/\beta)] - K (T - T_{\text{delay}})$$

Trong đó:

BED_u (Biological Effective Dose): liều hiệu dụng sinh học của u

n: số phân liều

d: liều của mỗi phân liều

α/β : là liều mà số tế bào chết sau xạ của nhóm tế bào có tổn thương α (đáp ứng sớm) bằng với số tế bào chết của nhóm tế bào có tổn thương β (đáp ứng muộn) = 4 Gy [62]

T: tổng thời gian điều trị

T_{delay} : thời gian từ lúc bắt đầu điều trị cho đến khi việc tăng sinh tăng tốc của tế bào khối u xảy ra = 14 ngày [63].

K: hệ số bù liều BED (Gy/ngày) = $\ln 2/\alpha$. $T_d = 0,693/\alpha$.

(T_d : thời gian nhân đôi tiềm năng, $T_d = 13$ ngày, $\alpha = 0,3 \text{ Gy}^{-1}$) [63].

✓ **Theo dõi và xử trí trong quá trình xạ trị.**

- Bệnh nhân được khám lâm sàng trước điều trị, khám hàng tuần trong quá trình xạ trị (sau mỗi 10Gy) để đánh giá, phát hiện các bất thường và ghi nhận các tác dụng cấp tính do xạ trị.
- X quang phổi sau mỗi 3 tuần xạ trị hoặc khi có triệu chứng hô hấp.
- Bệnh nhân được sử dụng các thuốc trợ, nâng cao thể trạng như bổ gan, truyền bổ sung dịch đạm, điện giải khi thể trạng yếu, ăn uống kém, buồn

nôn và nôn; dùng kem chống khô da tại diện chiếu xạ như gel trolamine bôi 1 lớp mỏng 2 lần/ ngày.

- Dùng xạ trị khi tác dụng phụ cấp trên da \geq độ 3; khi có sốt hoặc các bệnh lý nội khoa khác.

✓ **Theo dõi sau khi kết thúc quá trình điều trị.**

- Khi bệnh nhân kết thúc xạ trị bệnh nhân được theo dõi 3 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp theo và 1 năm/lần trong những năm sau đó.

+ Khám lâm sàng: toàn trạng, khám vú.

+ Siêu âm: vú, ổ bụng

+ X-quang: vú, ngực

+ Xét nghiệm chất chỉ điểm u: CA15.3

+ Chụp cắt lớp vi tính ngực, bụng nếu có tổn thương nghi ngờ trên X quang, siêu âm.

+ Xạ hình xương nếu có triệu chứng nghi ngờ di căn xương

+ Chụp cộng hưởng từ sọ não: nếu có triệu chứng nghi ngờ di căn não.

- Bệnh nhân được khám và theo dõi sau xạ trị để đánh giá, phát hiện các bất thường về toàn trạng, theo dõi tình trạng tái phát, di căn và ghi nhận các tác dụng muộn của xạ trị.
- Bệnh nhân liên lạc lại với bác sỹ nếu có bất cứ dấu hiệu gì bất thường hoặc bác sỹ liên lạc lại với bệnh nhân khai thác các thông tin phục vụ nghiên cứu khi cần.
- Khám, đánh giá kết quả thẩm mỹ sau xạ trị tại thời điểm sau 24 tháng bằng thăm khám lâm sàng trực tiếp, chụp lại vú để kiểm tra.

2.3.2.5. Điều trị nội tiết

Áp dụng cho các bệnh nhân có TTNT dương tính, các chỉ định điều trị nội tiết có thể là tamoxifen (bậc 1), thuốc nội tiết AI (bậc 2) có thể dùng chuyển tiếp ± cắt hoặc ức chế buồng trứng.

Điều trị nội tiết bắt đầu sau khi kết thúc hóa trị, có thể điều trị nội tiết trong thời gian xạ trị và điều trị duy trì trastuzumab, điều trị liên tục thời gian là 5 năm có thể kéo dài đến 10 năm.

- **Phụ nữ chưa mãn kinh**

- Tamoxifen ± cắt hoặc ức chế buồng trứng
- AI (ức chế aromatase) + cắt hoặc ức chế buồng trứng

- **Phụ nữ đã mãn kinh**

- AI (ức chế aromatase) liên tục hoặc ức chế aromatase 2-3 năm → tamoxifen
- Tamoxifen 2-3 năm → AI (ức chế aromatase)
- Tamoxifen 5 năm → AI (ức chế aromatase)
- Phụ nữ có chống chỉ định với thuốc AI, không dung nạp, từ chối hoặc không có điều kiện dùng thuốc ức chế aromatase, có thể dùng tamoxifen.

2.3.2.6. Điều trị tái phát di căn sau điều trị

- Chẩn đoán tái phát: Chẩn đoán tái phát dựa trên bằng chứng có tổn thương được khẳng định bằng xét nghiệm tế bào học hoặc mô bệnh học hoặc các tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp, cộng hưởng từ, xạ hình xương, PET/CT.
- Điều trị tái phát tại chỗ: Phẫu thuật lấy khối tái phát hoặc cắt tuyến vú. Trong trường hợp khối u, hạch tái phát tại chỗ không thể phẫu thuật được bệnh nhân sẽ được điều trị toàn thân hóa chất và trastuzumab nếu có chỉ

định hoặc hóa chất đơn thuần. Có thể điều trị nội tiết bậc 2 nếu bệnh nhân trước đó điều trị với tamoxifen hoặc điều trị giảm nhẹ. Điều trị tái phát cũng tùy thuộc vào đặc điểm của từng người bệnh, không có phác đồ chung cho tất cả các bệnh nhân tái phát.

- Điều trị di căn xa: Chủ yếu điều trị toàn thân bằng hóa chất, điều trị đích và nội tiết nếu có chỉ định.
- Điều trị triệu chứng: giảm đau, xạ trị triệu chứng tổn thương di căn... được sử dụng điều trị khi có chỉ định.

2.3.2.7. Xác định phân bố liều của kỹ thuật 3D và F-IMRT mỗi bệnh nhân

- **Tại thể tích lập kế hoạch điều trị (PTV)**

- HI (Homogeneity Index): Chỉ số đồng nhất phân bố liều tại thể tích lập kế hoạch điều trị (PTV). $HI = D_{max} / D_{prescription}$

Trong đó:

D_{max} là liều tối đa tại PTV

$D_{prescription}$ là liều chỉ định cho PTV.

- CI (Conformity Index): là chỉ số sử dụng để đánh giá sự phù hợp về liều xạ tại PTV; $CI = V(PD) / V(TV) \times 100$

Trong đó:

$V(PD)$: thể tích nhận 95% liều chỉ định

$V(TV)$: thể tích xạ trị.

- UI (Uniformity Index): là chỉ số sử dụng để đánh giá mức cải thiện về liều tại PTV được tính bằng % thể tích PTV (với đường đồng liều trong khoảng 97% -103% của liều chỉ định)
- Giá trị D_{max} là liều tối đa tại PTV
- Giá trị D_{mean} là liều trung bình tại PTV

- V95, V103, V100, V107, V110, V112 là % thể tích nhận 95%, 103%, 100%, 107%, 110%, 112% liều chỉ định.
- **Tại một số cơ quan lành liên quan (OAR)**
 - **Phổi:** Giá trị liều Dmean; Dmax tại phổi cùng bên, đối bên. Chỉ số V95, V80, V20 là % thể tích phổi cùng bên nhận liều xạ 95%; 80% và 20% liều chỉ định.
 - **Tim:** (xạ vú bên trái): Giá trị liều Dmean; Dmax tại tim; V95; V80; V20 là % thể tích tim nhận liều xạ 95%; 80% và 20% liều chỉ định.
 - **Da:** Giá trị liều Dmean; Dmax tại da.

2.4. CÁC TIÊU CHUẨN SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU

2.4.1. Phân giai đoạn TNM trong ung thư vú

- Phân loại TNM ung thư vú theo AJCC – 2010 (phụ lục 1) [24].

2.4.2. Đánh giá kết quả thẩm mỹ vú sau điều trị.

- Thang điểm đánh giá kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Lowery – Carlson (phụ lục 2) [64], [65].
- Chia thành 4 mức độ: đẹp (7-8 điểm), tốt (6 điểm), trung bình (5 điểm), xấu (< 5 điểm).

2.4.3. Phân loại phân tử ung thư vú dựa vào hóa mô miễn dịch

- Theo Hội nghị đồng thuận St. Gallen 2013 [22]

2.4.4. Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng không mong muốn của xạ trị.

- Theo tiêu chuẩn đánh giá tác dụng không mong muốn của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.0, xuất bản năm 2009 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0 – National Cancer Institute) (Phụ lục 3) [66].

2.4.5. Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch xạ trị

- Theo tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch xạ trị của thử nghiệm pha III của xạ trị toàn vú giảm phân liều kết hợp nâng liều đồng thời so với xạ trị toàn vú tiêu chuẩn kết hợp nâng liều liên tục đối với ung thư vú giai đoạn sớm (RTOG 1005) (phụ lục 4) [60].

2.5. PHƯƠNG PHÁP PHÂN TÍCH VÀ XỬ LÝ KẾT QUẢ

- Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được thu thập thông tin theo bệnh án mẫu nghiên cứu lập trước.
- Sử dụng phần mềm tin học SPSS 20.0 để phân tích số liệu thống kê.
- Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn.
- So sánh tỷ lệ: Test X² ($p < 0,05$) hoặc Fisher's exact test.
- Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm Kaplan-Meier:
 - + Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ khi bắt đầu điều trị (ngày phẫu thuật) tới lúc tử vong, ngừng theo dõi.
 - + Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi bắt đầu điều trị (ngày phẫu thuật) tới lúc bệnh tái phát.

❖ Các kết quả cần tính:

- Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu: Tuổi trung bình, vị trí và kích thước u, đặc điểm di căn hạch; giai đoạn bệnh; GPBL, độ mô học, tình trạng TTNT, HER2, phương pháp phẫu thuật, thể tích vú bị bệnh và vú đối bên trước xạ trị.
- Thời gian sống thêm: Trung bình thời gian sống thêm không bệnh, tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm. Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm. Liên quan sống thêm với một số yếu tố.
- So sánh phân bố liều dựa trên bản tính liều giữa kế hoạch điều trị F-IMRT và 3D tại thể tích điều trị; tại tổ nguy cấp.
- Kết quả thẩm mỹ tại thời điểm sau 24 tháng sau xạ trị .
- Tác dụng không mong muốn của xạ trị: Tỷ lệ tác dụng phụ cấp tính của xạ trị, tác dụng phụ muộn của xạ trị.

2.6. VẤN ĐỀ ĐẠO ĐỨC TRONG NGHIÊN CỨU

Trước khi vào nghiên cứu, bệnh nhân được chúng tôi giải thích đầy đủ về mục đích, yêu cầu và nội dung của nghiên cứu. Nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, tuân thủ các nguyên tắc khám, điều trị, theo dõi chúng tôi sẽ lấy vào nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân được đảm bảo bí mật.

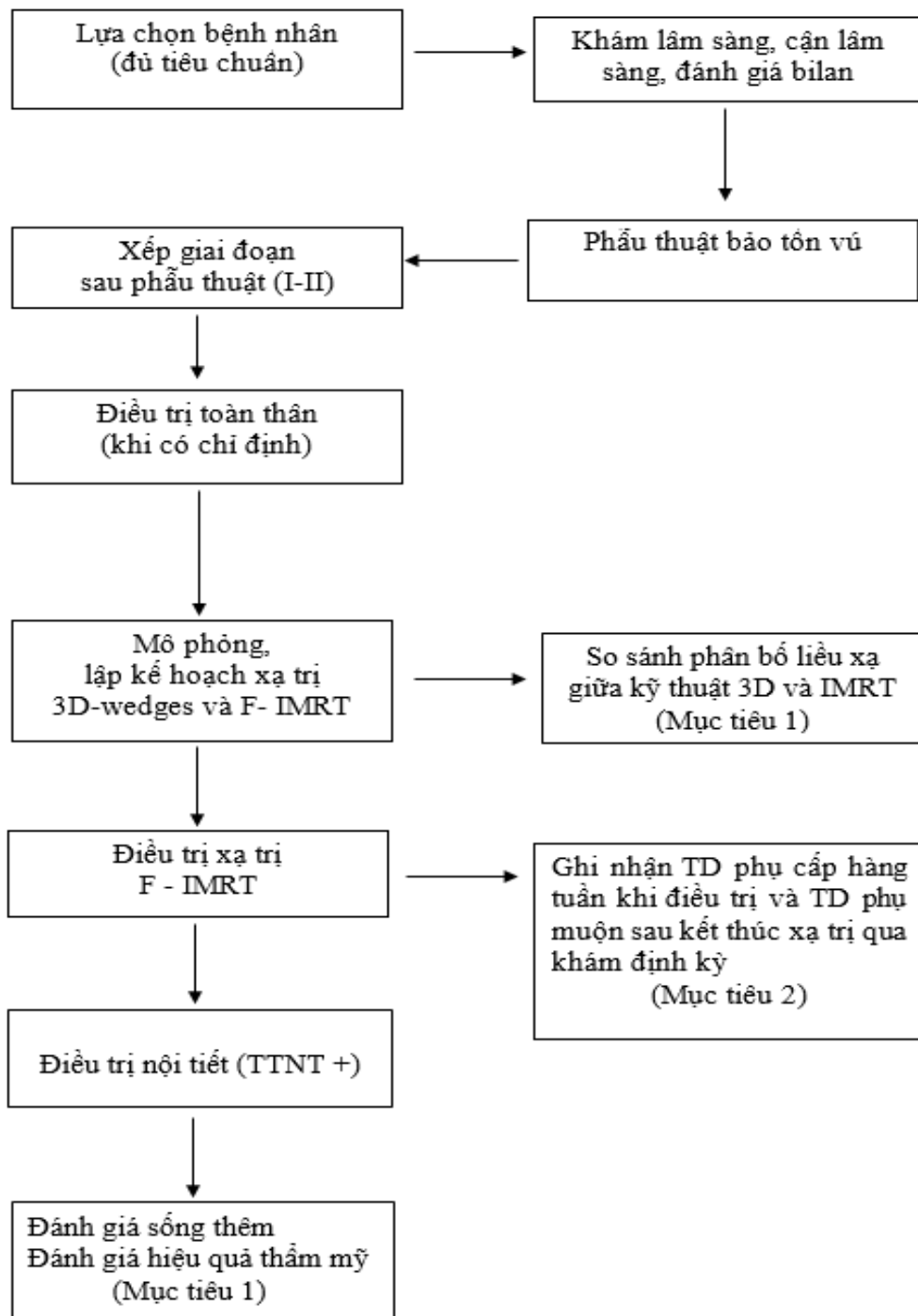
Phương tiện máy móc thực hiện trong nghiên cứu đảm bảo các yêu cầu về chuyên môn kỹ thuật và có giấy phép hoạt động phù hợp.

Các công trình nghiên cứu lớn trên thế giới đã khẳng định rằng kỹ thuật xạ trị điều biến liều (F-IMRT) điều trị hỗ trợ ung thư vú bảo tồn là tiêu chuẩn đã được áp dụng trong điều trị tại nhiều nước phát triển cùng với các phương pháp điều trị khác khi có chỉ định như: phẫu thuật, hóa chất, nội tiết và điều trị đích hoàn thiện điều trị đa mô thức trong điều trị ung thư vú. Bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị, xử lý kịp thời và phù hợp khi có biến chứng xảy ra.

Khi bệnh tái phát di căn, bệnh nhân được điều trị phác đồ tái phát di căn theo đúng hướng dẫn thực hành như các bệnh nhân UTV khác không tham gia đề tài; bệnh nhân không phải trả thêm chi phí khác khi tham gia vào nghiên cứu.

Như vậy có thể khẳng định việc tiến hành nghiên cứu đề tài là chấp nhận được về mặt y đức.

2.7. SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



Chương 3

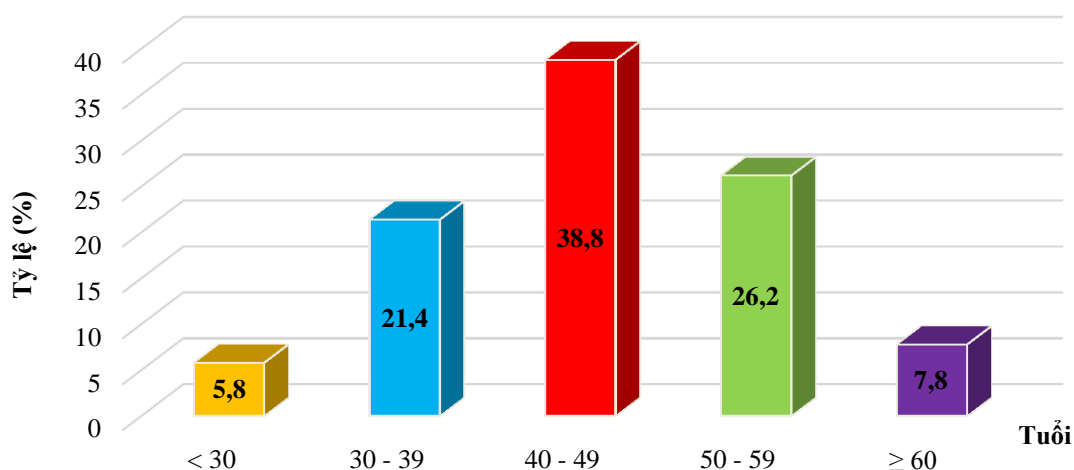
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu trên 103 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn, đủ thông tin để phân tích số liệu chúng tôi thu được kết quả sau:

3.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.1.1. Tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi

Nhận xét: Tuổi bệnh nhân thấp nhất là 21 tuổi, tuổi cao nhất là 76 tuổi, tuổi trung vị là 44. Nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40-59 tuổi chiếm 65%.

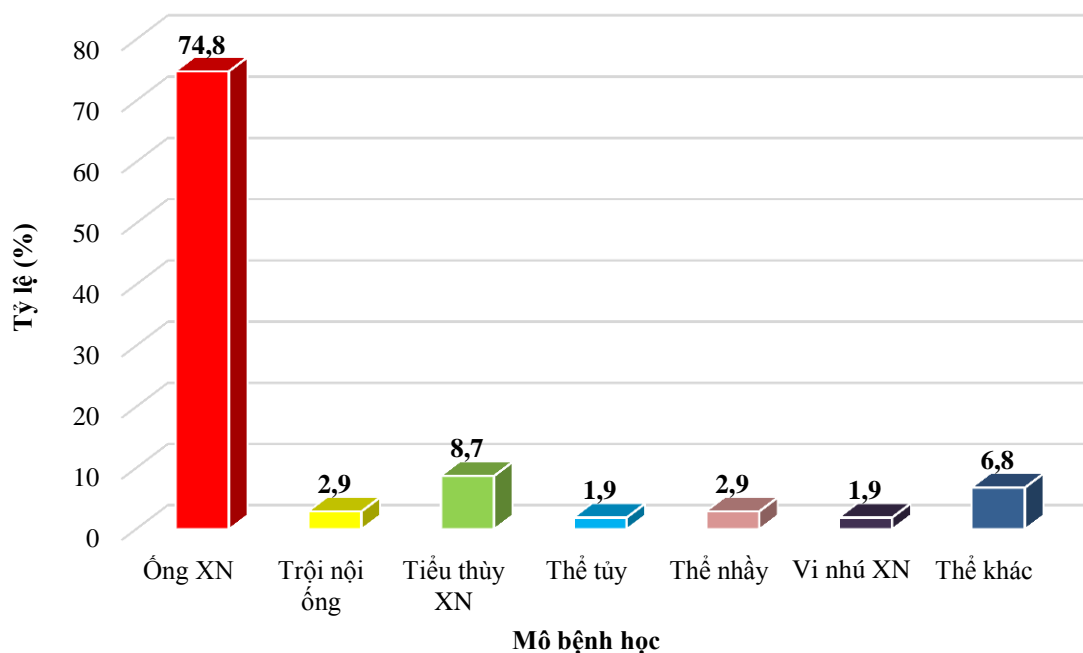
3.1.1.2. Vị trí khối tổn thương

Bảng 3.1. Vị trí khối u

Vị trí u	Vú trái	Vú phải	Tổng
Một phần tư trên trong	19 (18,5%)	9 (8,7%)	28 (27,2%)
Một phần tư trên ngoài	34 (33%)	24 (23,3%)	58 (56,3%)
Một phần tư dưới trong	5 (4,9%)	3 (2,9%)	8 (7,8%)
Một phần tư dưới ngoài	5 (4,9%)	4 (3,8%)	9 (8,7%)
Tổng	63 (61,2%)	40 (38,8%)	100

Nhận xét: Vị trí một phần tư trên ngoài thường gặp nhất, chiếm 56,3%. Có 63 bệnh nhân vú trái chiếm tỷ lệ 61,2%.

3.1.1.3. Đặc điểm mô bệnh học



Biểu đồ 3.2. Đặc điểm mô bệnh học

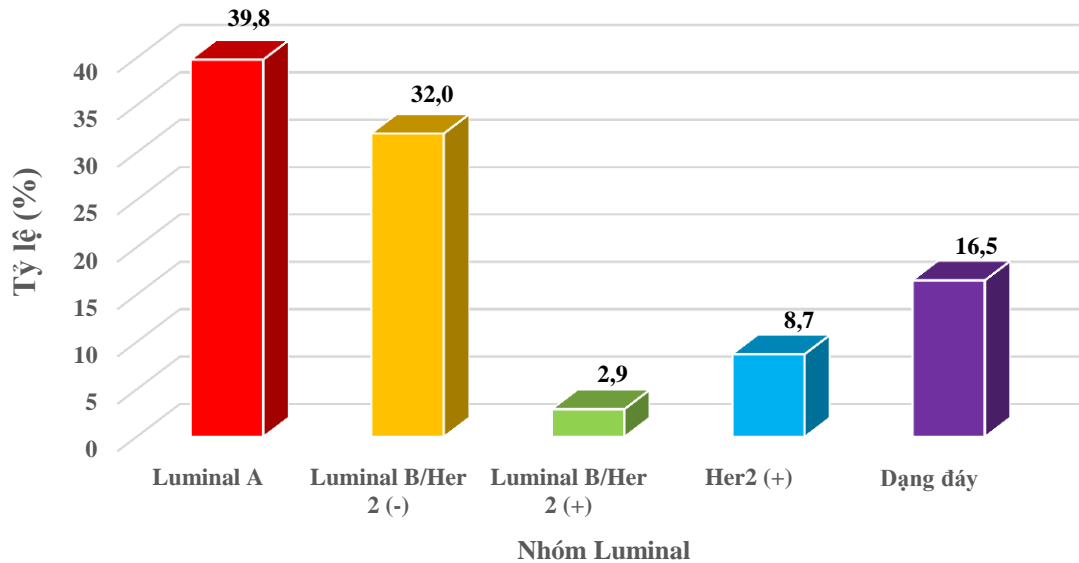
Nhận xét: Thở ống xâm nhập thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 74,8%.

Bảng 3.2. Độ mô học với thở ống xâm nhập

Độ mô học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Độ 1	9	11,7
Độ 2	52	67,5
Độ 3	16	20,8
Tổng	77	100

Nhận xét: Có 77 bệnh nhân ung thư thở ống xâm nhập được đánh giá độ mô học, trong đó độ 2 chiếm tỷ lệ cao nhất với 67,5%, độ mô học 1 chiếm 11,7%, độ mô học 3 chiếm 15,5%.

3.1.1.4. Phân loại ung thư vú dựa trên hóa mô miễn dịch HER2



Biểu đồ 3.3. Phân bố ung thư vú theo hóa mô miễn dịch

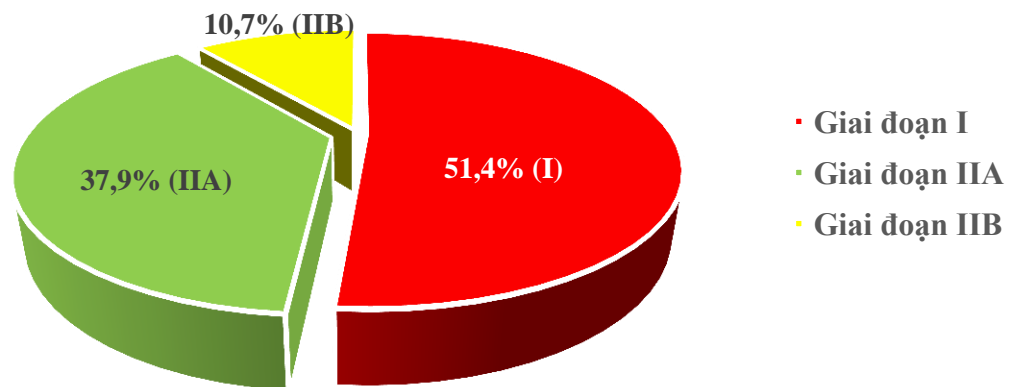
Nhận xét: Theo phân loại St. Gallen 2013, chiếm tỷ lệ cao nhất là bệnh nhân thuộc nhóm Luminal A với 39,8%, theo sau đó là nhóm Luminal B/HER2 âm tính với 32%, nhóm dạng đáy với 16,5%, nhóm HER2 (+) với 8,7% và thấp nhất là nhóm Luminal B/HER2 (+) với 2,9%.

3.1.1.5. Giai đoạn TNM sau mổ

Bảng 3.3. Giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N

Giai đoạn sau mổ (T, N)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
pT1N0	53	51,4
pT2N0	32	31,1
pT1N1	7	6,8
pT2N1	11	10,7
Tổng	103	100

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân là giai đoạn pT1 với 58,2%. Có 18 bệnh nhân có hạch nách dương tính chiếm 17,5%.



Biểu đồ 3.4. Giai đoạn bệnh sau mổ

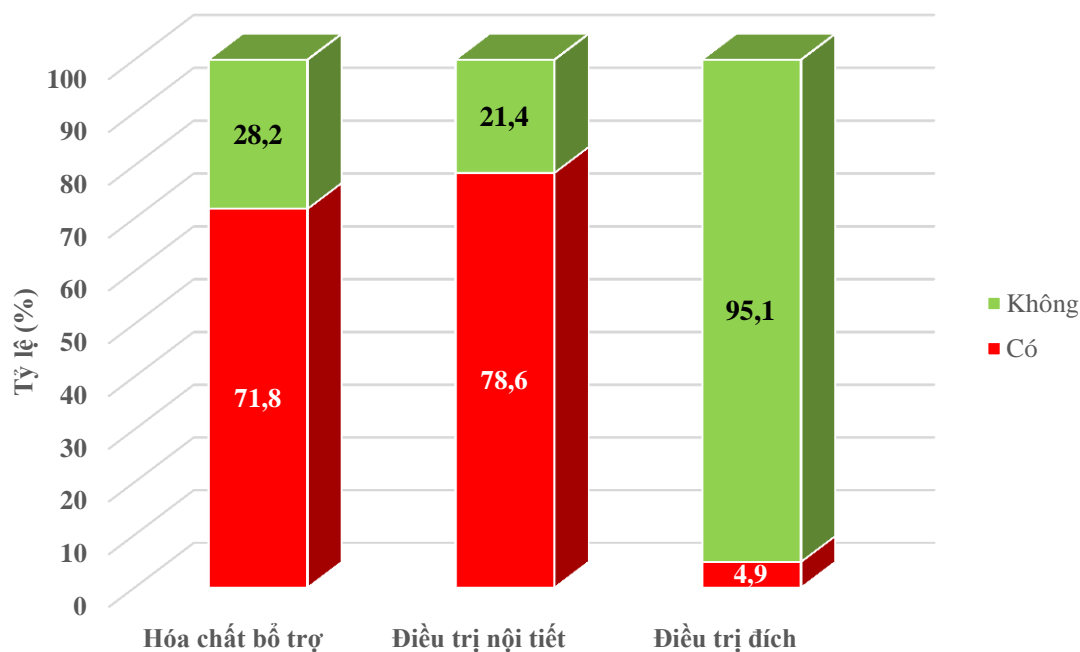
Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn I chiếm 51,4%, theo sau là giai đoạn IIA với 37,9%.

3.1.1.6. Phương pháp phẫu thuật và điều trị bổ trợ

Bảng 3.4. Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật bảo tồn không kèm theo tạo hình tuyến vú	69	67
Phẫu thuật bảo tồn kèm theo tạo hình tuyến vú	34	33
Tổng	103	100

Nhận xét: Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu được phẫu thuật bảo tồn tuyến vú, trong đó 33% bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình.



Biểu đồ 3.5. Các phương pháp điều trị bổ trợ khác

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân được xạ trị bổ trợ. 74 bệnh nhân (71,8%) điều trị hóa chất bổ trợ; 81 bệnh nhân (78,6%) điều trị nội tiết trong đó 76 bệnh nhân (73,8%) điều trị nội tiết bậc 1; 5 bệnh nhân (4,9%) điều trị kháng thể đơn dòng.

3.1.1.7. Đặc điểm về thể tích vú

Bảng 3.5. Đặc điểm về thể tích vú

Loại thể tích vú	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Thể tích to ($> 975 \text{ cm}^3$)	10	9,7
Thể tích trung bình ($500 - 975 \text{ cm}^3$)	64	62,1
Thể tích nhỏ ($\leq 500 \text{ cm}^3$)	29	28,2
Tổng	103	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có thể tích vú trung bình chiếm 62,1%. Thể tích to ($> 975 \text{ cm}^3$) chiếm tỷ lệ thấp chỉ là 9,7%.

3.1.2. Kết quả điều trị xạ trị điều biến liều

3.1.2.1. Phân bố liều xạ tại thể tích điều trị và một số tổ chức lành liên quan

- Chỉ số đồng đều trong phân bố liều tại thể tích lập kế hoạch

Bảng 3.6. Các chỉ số đồng đều trong phân bố liều tại thể tích lập kế hoạch điều trị (PTV)

Chỉ số	3D	F-IMRT	p
	Mean \pm SD	Mean \pm SD	
HI	1,138 \pm 0,034	1,111 \pm 0,043	< 0,05
CI	0,268 \pm 0,049	0,376 \pm 0,081	< 0,05
UI	47,8 \pm 8,9	60,7 \pm 7,5	< 0,05

Nhận xét:

Chỉ số HI của kế hoạch điều trị kỹ thuật F-IMRT và kỹ thuật 3D lần lượt là 1,111 \pm 0,043 và 1,138 \pm 0,034 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

Chỉ số CI của kế hoạch điều trị kỹ thuật F-IMRT so với kế hoạch xạ trị 3D lần lượt là 0,376 \pm 0,081 và 0,268 \pm 0,049 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

Chỉ số UI của kế hoạch điều trị kỹ thuật F-IMRT và 3D lần lượt là 60,7 \pm 7,5 và 47,8 \pm 8,9 sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

- Thông số liều xạ tại thể tích lập kế hoạch điều trị (PTV)

Bảng 3.7. Các thông số liều xạ tại thể tích lập kế hoạch điều trị

Thông số	3D		F-IMRT		p
	Mean	(± SD)	Mean	± SD	
Dmax (cGy)	5690,14	± 172,65	5555,16	± 214,37	< 0,05
Dmin (cGy)	1241,74	± 848,03	1700,7	± 988,61	< 0,05
Dmean (cGy)	5160,13	± 87,79	5192,24	± 99,30	< 0,05
V95	95,05	± 2,27	95,41	± 1,48	0,111
V107	23,28	± 15,65	21,71	± 20,53	0,412
V110	5,27	± 5,56	1,05	± 3,29	< 0,05
V112	1,26	± 2,16	0,18	± 0,97	< 0,05

Nhận xét:

Dmax tại PTV của kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT và kỹ thuật 3D lần lượt $5555,16 \pm 214,37$ và $5690,14 \pm 172,65$; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

Dmean tại PTV của kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT và kỹ thuật 3D lần lượt là $5192,24 \pm 99,3$ và $5160,13 \pm 87$; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

Dmin tại PTV của kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT và kỹ thuật 3D lần lượt là $1700,7 \pm 988,61$ và $1241,74 \pm 848,03$; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

F-IMRT giúp tăng V95 trong đó giảm đáng kể V107, V110, V112, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với V110, V112.

- Phân bố liều xạ tại thể tích lập kế hoạch của nhóm có và không xạ hạch

Bảng 3.8. Phân bố liều tại PTV nhóm có và không xạ hạch

Thông số	Xạ hạch (n = 18)			Không xạ hạch (n = 85)		
	3D	F-IMRT	p	3D	F-IMRT	p
	Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD	
Dmax (cGy)	5796,74 ±306,12	5680,74 ±357,49	< 0,05	5667,56 ±119,51	5528,57 ±160,76	< 0,05
Dmin (cGy)	919,91 ±590,99	1260,45 ±743,95	< 0,05	1309,90 ±880,73	1793,93 ±1012,15	< 0,05
Dmean (cGy)	5205,88 ±72,4	5205,62 ±54,36	0,989	5150,44 ±87,11	5189,4 ±106,44	< 0,05
V95	95,89 ±2,24	95,58 ±2,13	0,412	94,87 ±2,25	95,38 ±1,36	0,056
V107	29,81 ±12,93	24,19 ±15,99	0,197	21,899 ±15,89	21,18 ±21,41	0,739
V110	9,34 ±7,32	2,34 ±4,09	< 0,05	4,42 ±4,77	0,78 ±3,07	< 0,05
V112	3,29 ±3,87	0,86 ±2,22	< 0,05	0,83 ±1,27	0,04 ±0,19	< 0,05
HI	1,159 ±0,061	1,136 ±0,071	< 0,05	1,133 ±0,024	1,106 ±0,03	< 0,05

Nhận xét: + 18 bệnh nhân tia xạ hạch vùng: kế hoạch F-IMRT làm giảm các chỉ số Dmax, V110, DHI, trong khi làm tăng chỉ số Dmin, với sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

+ 85 bệnh nhân không xạ trị hạch vùng: F-IMRT làm giảm các chỉ số Dmax, Dmean, Dmin, V110, HI, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Phân bố liều tại tổ chức nguy cấp

Bảng 3.9. Phân bố liều tại tổ chức nguy cấp (OAR)

Chỉ số	3D	F-IMRT	p
	Mean±SD	Mean±SD	
Phổi cùng bên			
Dmax (cGy)	5360,48 ± 172,04	5278,62 ± 145,39	< 0,05
Dmean (cGy)	1066,48 ± 225,76	1029,06 ± 240,97	0,008
V95	6,53 ± 3,42	4,94 ± 3,13	< 0,05
V80	13,00 ± 4,07	11,58 ± 3,99	< 0,05
V20	19,83 ± 4,93	19,21 ± 4,81	< 0,05
Tim			
Dmax (cGy)	3576,66 ± 2141,45	3494,73 ± 2169,21	0,058
Dmean (cGy)	409,3 ± 301,77	405,76 ± 279,35	0,680
V95	2,2 ± 2,84	1,61 ± 2,22	< 0,05
V80	4,27 ± 9,88	2,85 ± 3,36	0,084
V20	4,91 ± 5,35	4,52 ± 4,88	0,02
Da			
Dmax (cGy)	5680,99 ± 242,45	5573,99 ± 251,13	< 0,05

Nhận xét:

Các giá trị Dmax, Dmean, V95, V80, V20 của phổi cùng bên với khối u của kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT đều thấp hơn kỹ thuật 3D, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Các giá trị Dmax, Dmean, V95, V80, V20 của tim trong kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT thấp hơn kỹ thuật 3D, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với V95, V25 với $p < 0,05$.

Dmax da của kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT và kỹ thuật 3D lần lượt là $5573,99 \pm 251,13$ và $5680,99 \pm 242,45$; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

- Phân bố liều xạ tại tổ chức nguy cấp nhóm có và không xạ hạch

Bảng 3.10. Liều tại tổ chức nguy cấp nhóm có và không xạ hạch (cGy)

Tiêu chí đánh giá	Xạ hạch		p	Không xạ hạch		p
	3D	F-IMRT		3D	F-IMRT	
	Mean ± SD	Mean ± SD		Mean ± SD	Mean ± SD	
Phổi cùng bên						
Dmax	5421,32 ±136,81	5291,08 ±96,03	< 0,05	5347,6 ±176,61	5275,98 ±154,15	< 0,05
Dmean	1103,87 ±178,13	1075,73 ±160,69	0,182	1058,57 ±234,75	1019,18 ±254,4	0,018
V80	12,93±3,07	11,06±2,45	< 0,05	13,02±4,27	11,7±4,25	< 0,05
V95	6,69±2,03	4,42±1,62	< 0,05	6,52±3,66	5,06±3,36	< 0,05
V20	20,24± 3,78	19,68± 3,73	0,227	19,75± 5,16	19,11±5,12	0,02
Phổi đối bên						
Dmax	351,48 ± 427,93	386,55 ± 411,92	< 0,05	311,64 ± 320,96	335,05 ± 298,04	0,098
Dmean	54,65 ± 17,92	72 ± 21,79	< 0,05	49,95 ± 15,77	75,44 ± 92,57	0,014
Tim						
Dmax	2809,97 ±2402,79	2859,45 ±2397,69	0,736	3739,02 ±2060,93	3629,26 ±2108,44	0,01
Dmean	321,73 ±269,9	346,26 ±263,95	0,066	427,85 ±306,34	418,37 ±282,38	0,342
V80	2,38±3,21	2,17±2,98	0,232	4,66 ±10,75	2,99±3,43	0,092
V95	1,66 ±2,38	1,26±1,86	0,042	2,32±2,93	1,68±2,29	< 0,05
V20	3,46 ±4,37	3,41±4,45	0,853	5,21±5,51	4,75±4,96	0,019
Dmax da	5904,77 ±281,71	5826,96 ±280,05	0,013	5633,61 ±205,71	5520,42 ±209,97	< 0,05

Nhận xét: Đối với nhóm có xạ trị hạch vùng, F-IMRT làm giảm liều tới tổ chức nguy cấp, trong đó giảm Dmax, V80, V95 của phổi cùng bên, Dmax của da so với 3D sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Liều xạ tại tổ chức nguy cấp khác thì sự khác biệt rất nhỏ không có ý nghĩa thống kê.

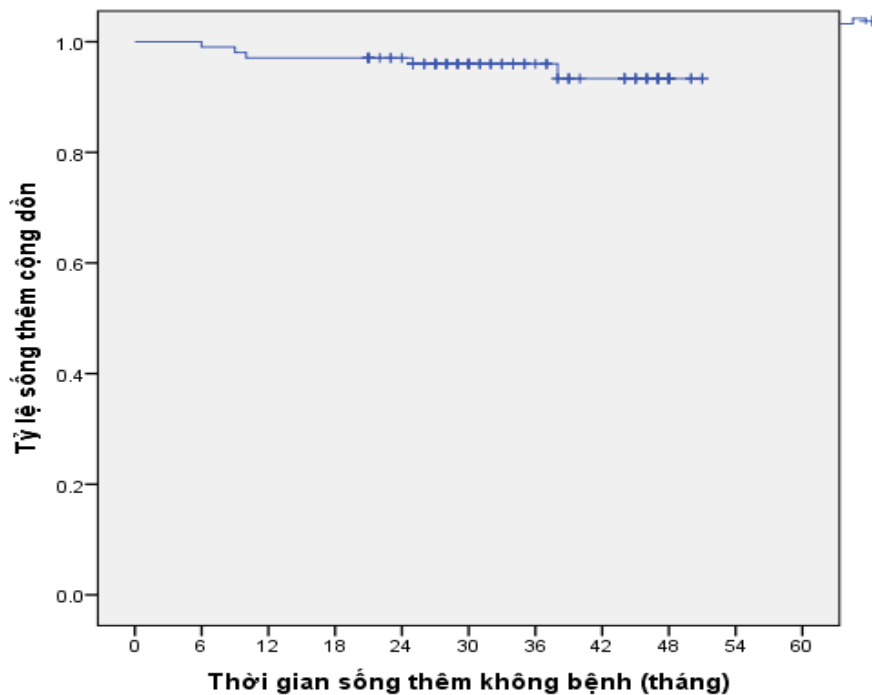
Đối với nhóm không xạ trị hạch vùng, F-IMRT làm giảm tất cả các chỉ số về liều Dmax, Dmean, V80, V95, V20 của phổi cùng bên, giảm Dmax của tim, Dmax của da so với kỹ thuật xạ 3D với $p < 0,05$.

3.1.2.2. Sống thêm và các yếu tố liên quan

Thời gian sống thêm không bệnh

Thời gian theo dõi trung bình 34 tháng, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất 15 tháng, dài nhất 51 tháng (tính từ thời điểm xạ trị).

Tất cả 103 bệnh nhân đều được theo dõi sát, không bệnh nhân nào bị mất thông tin theo dõi. Tính đến thời điểm tháng 6 năm 2020 có 5/103 bệnh nhân tái phát. Thời gian từ lúc xạ trị đến khi tái phát của 5 bệnh nhân lần lượt là: 6 tháng, 9 tháng, 10 tháng, 25 tháng và 38 tháng.



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm không bệnh

Nhận xét: Trung bình thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier: 49,1 tháng (95% CI 47,5-50,7). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là: 97,1%; 97,1%; 96,0%; 93%.

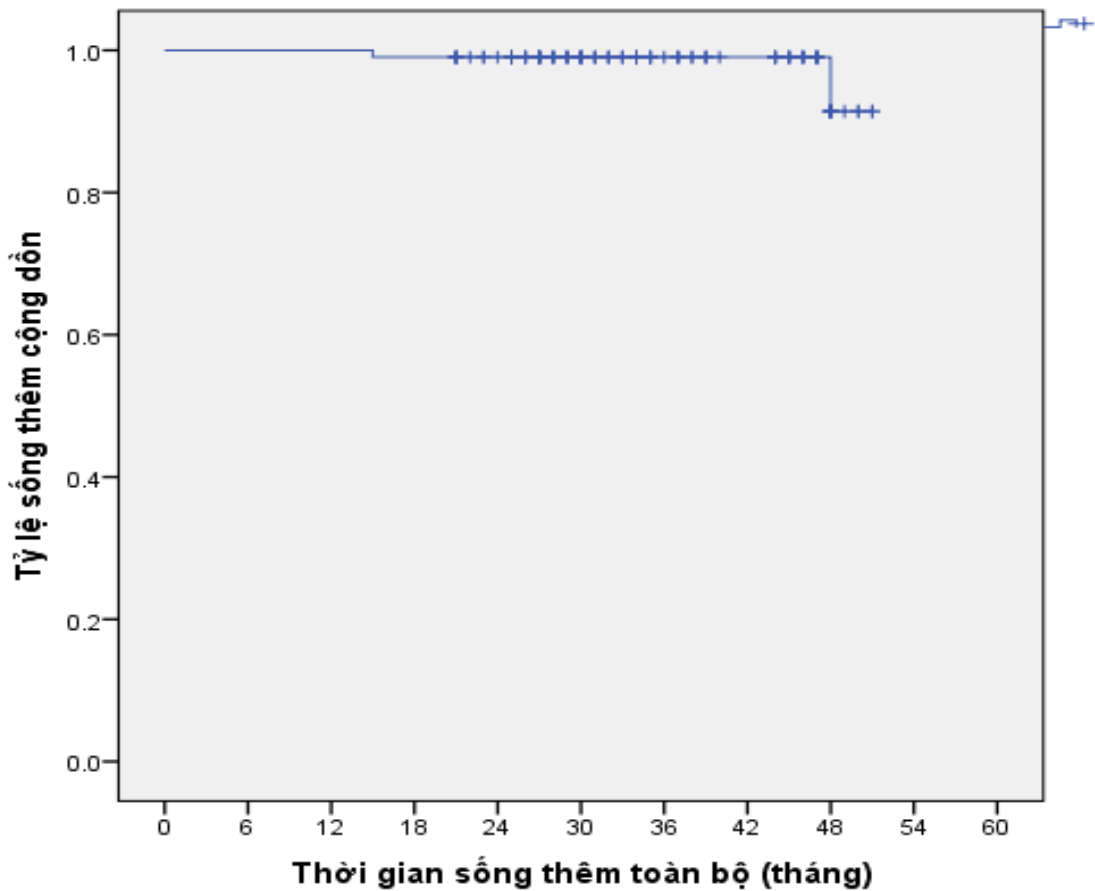
Vị trí tái phát, di căn***Bảng 3.11. Vị trí tái phát, di căn***

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tái phát	5	4,9%
Tại chỗ	1	
Xương	2	
Gan	1	
Phổi	1	
Không tái phát	98	95,1%
Tổng	103	100%

Nhận xét: 5 bệnh nhân tái phát (4,9%) trong đó 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ, 2 bệnh nhân di căn xương, 1 bệnh nhân di căn gan và 1 bệnh nhân di căn phổi.

Sống thêm toàn bộ

Tính đến tháng 6 năm 2020, có 2 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 15 tháng và 48 tháng.

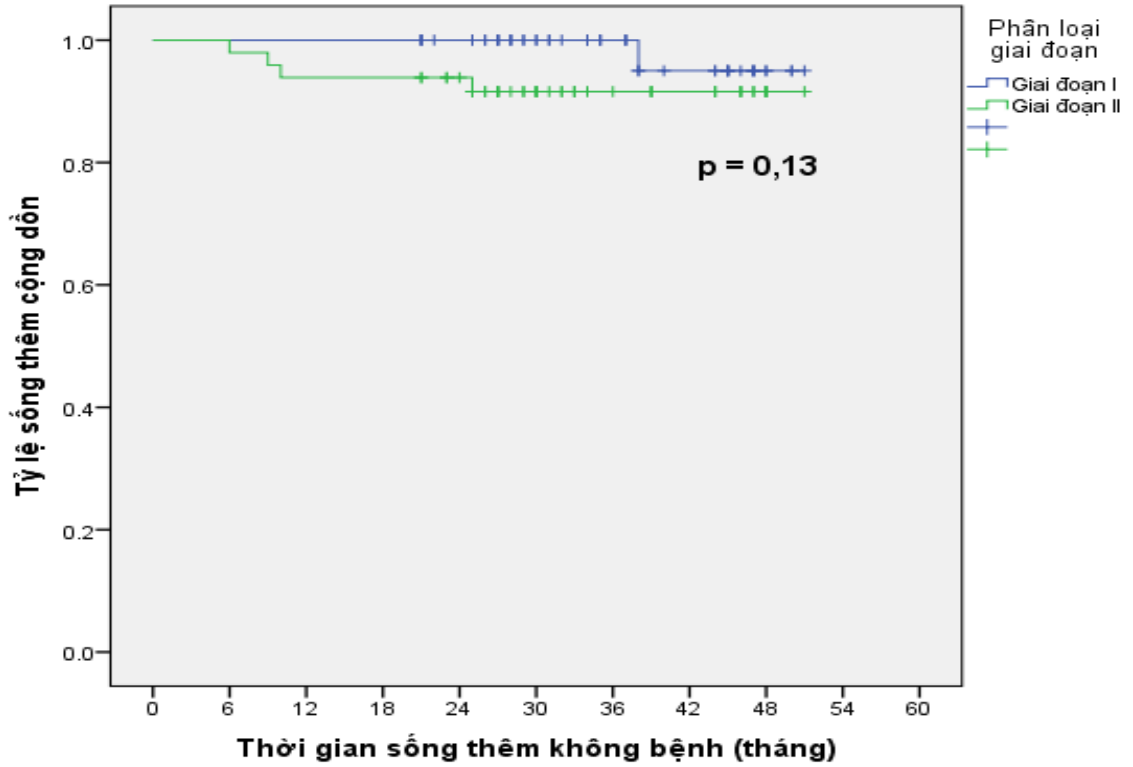


Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 50,4 tháng (95% CI 49,6-51,2). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là: 100%; 99,0%; 99,0%; 95,5 %.

Liên quan thời gian sống thêm với một số yếu tố

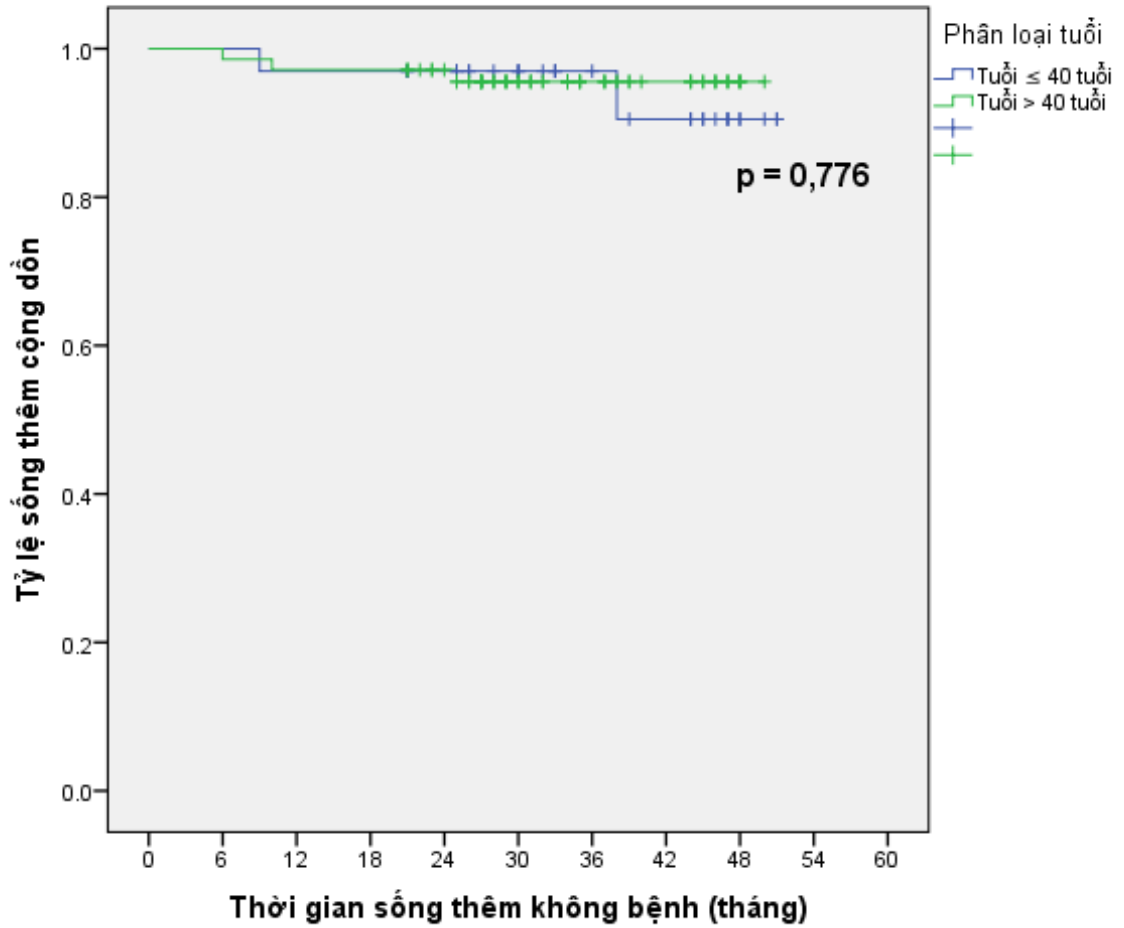
- Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh



Biểu đồ 3.8. Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh, $p = 0,13$.

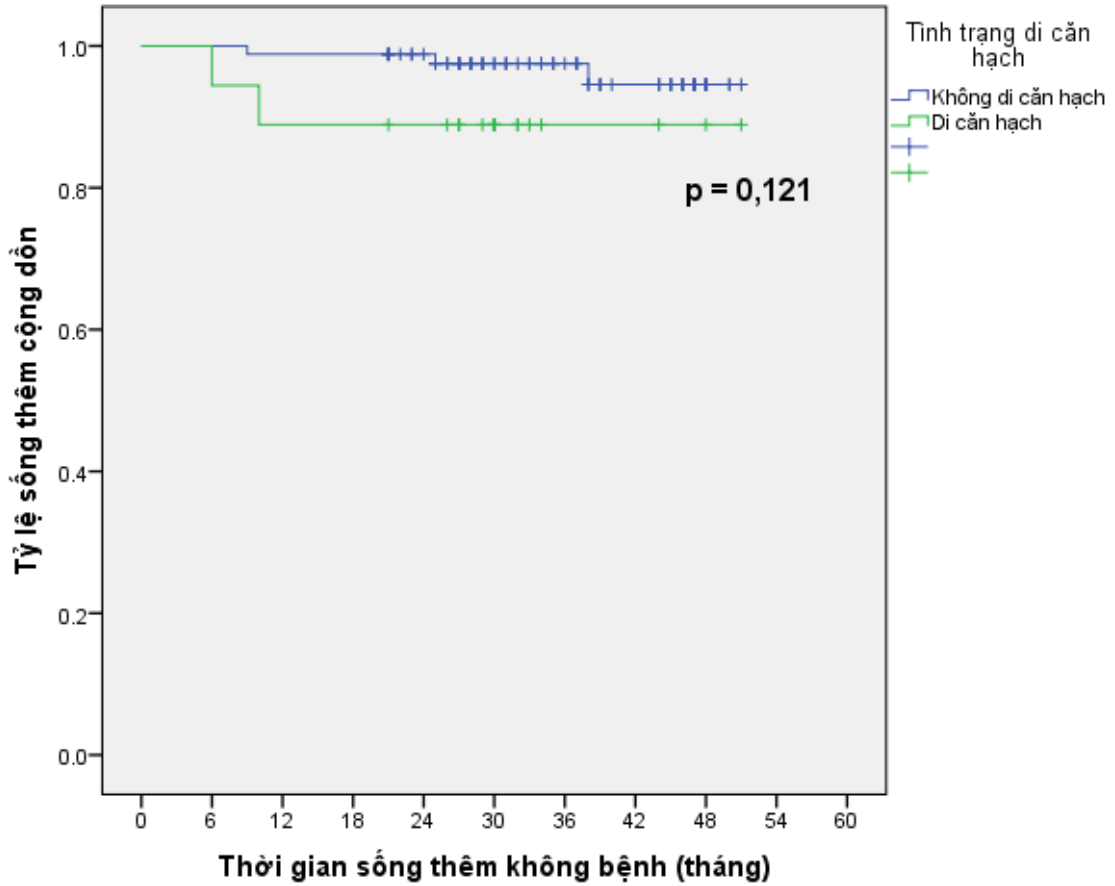
- Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với tuổi



Biểu đồ 3.9. Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với tuổi

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh ở hai nhóm tuổi trên và dưới 40 với $p = 0,776$.

- Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với tình trạng di căn hạch

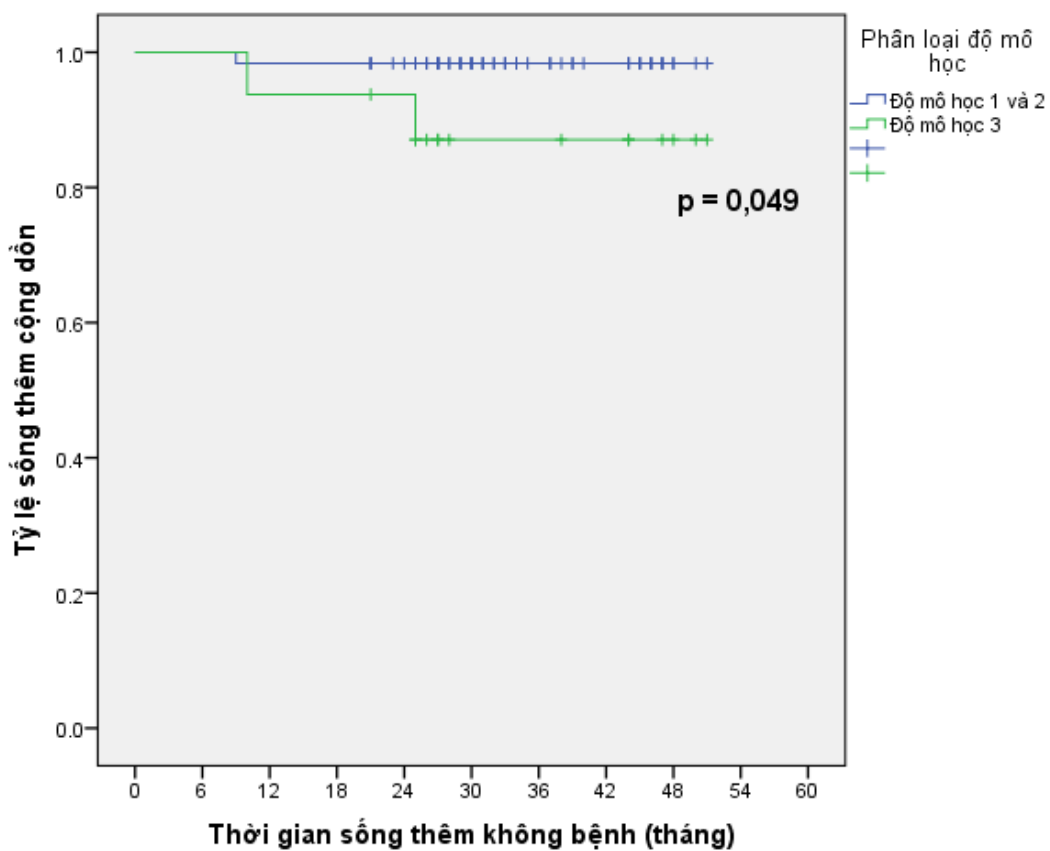


Biểu đồ 3.10. Liên quan thời gian sống thêm không bệnh và tình trạng di căn hạch.

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng di căn hạch và sống thêm không bệnh.

- Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với độ mô học

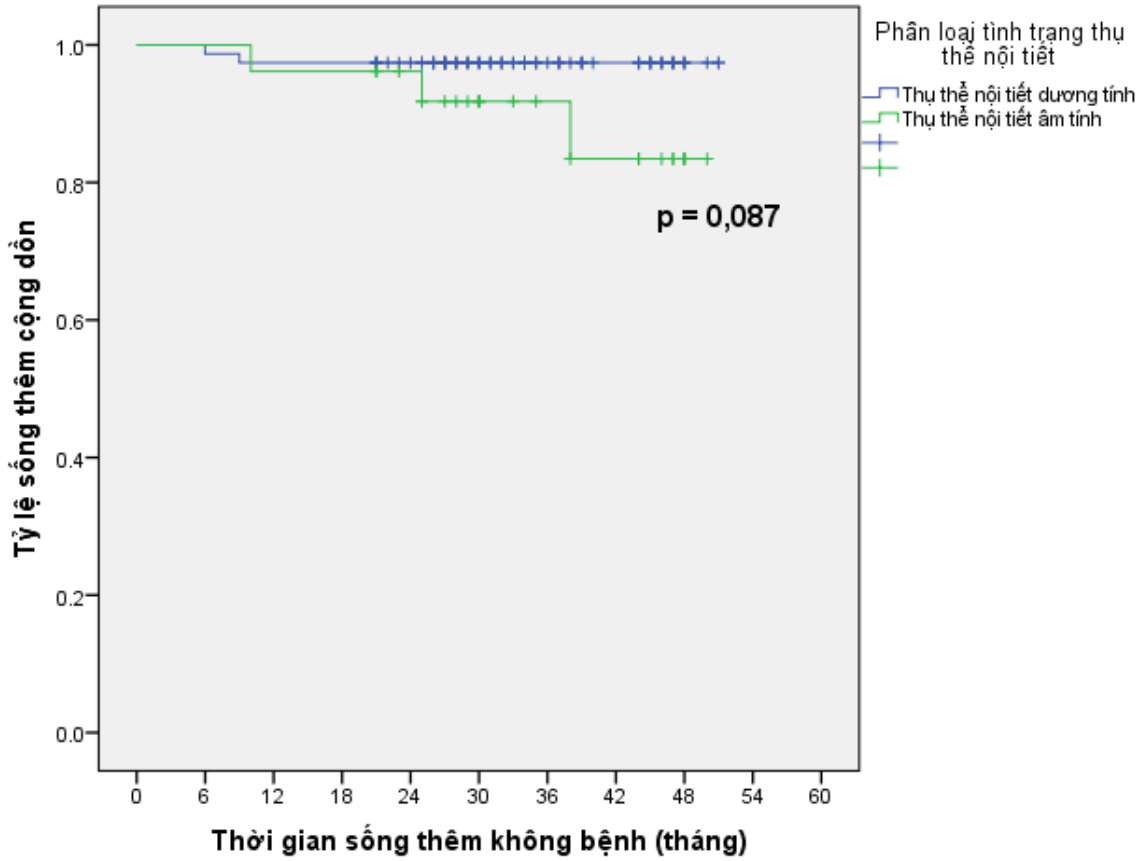
Độ mô học 1 không có bệnh nhân nào tái phát (0/9), độ mô học 2 có 3 bệnh nhân tái phát (1/52), độ mô học 3 có 2 bệnh nhân tái phát (2/16). 1 bệnh nhân thể tiểu thùy xâm nhập và 1 bệnh nhân vi nhú xâm nhập tái phát, không xếp độ mô học. Chúng tôi phân tích sống thêm liên quan đến độ mô học trên 77 bệnh nhân thể ống xâm nhập có phân độ mô học.



Biểu đồ 3.11. Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với độ mô học

Nhận xét: Nhóm ung thư thể ống xâm nhập độ 1 và 2 có trung bình thời gian sống thêm không bệnh 50 tháng, nhóm ung thư thể ống xâm nhập độ 3 có trung bình thời gian sống thêm không bệnh 46 tháng, sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh ở độ mô học có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$.

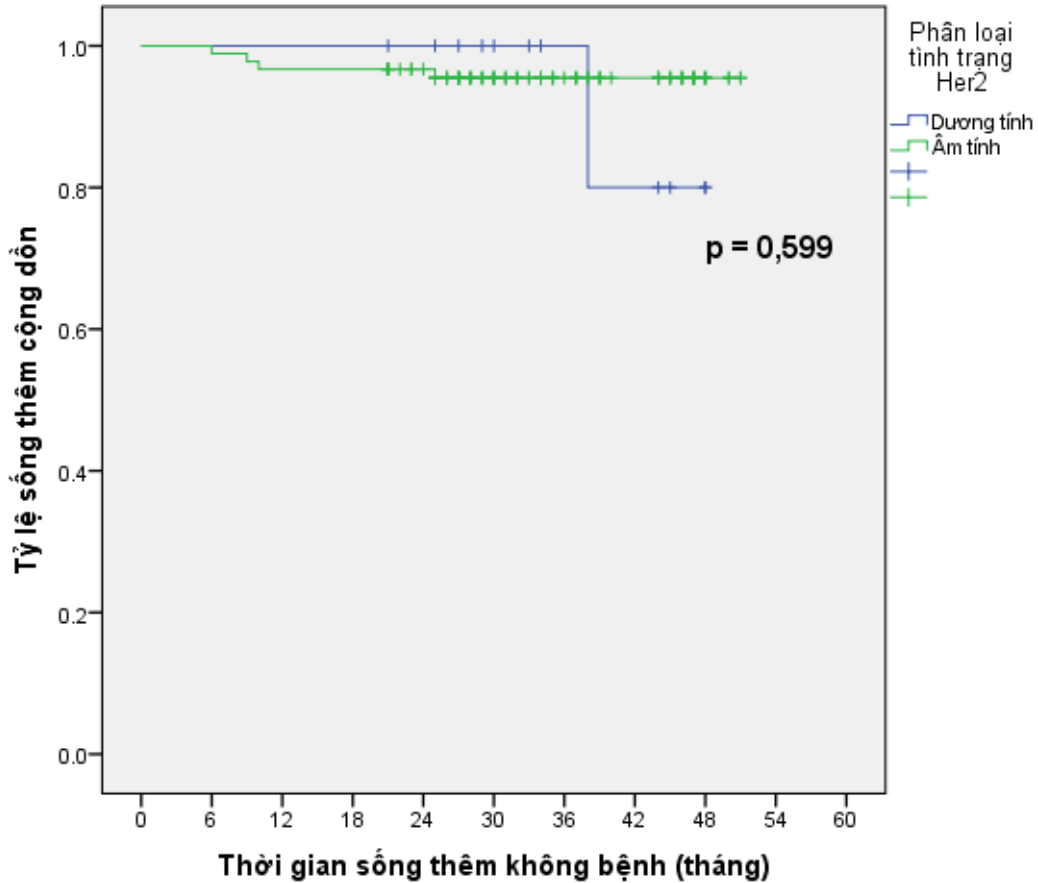
- Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể nội tiết



Biểu đồ 3.12. Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với thụ thể nội tiết

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm thụ thể nội tiết dương tính và âm tính.

- Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với tình trạng HER2



Biểu đồ 3.13. Liên quan thời gian sống thêm không bệnh với HER2

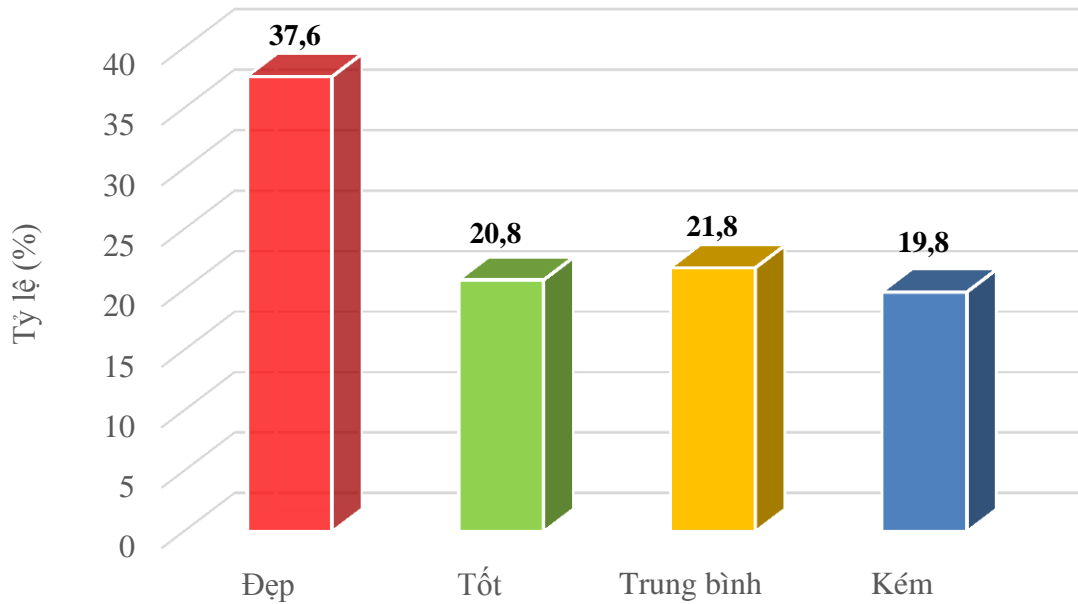
Nhận xét: Không có sự khác biệt giữa thời gian sống thêm không bệnh với tình trạng HER2.

- Liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với một số yếu tố

Cho đến thời điểm phân tích số liệu có 2 bệnh nhân trong nghiên cứu tử vong, vì vậy chúng tôi không phân tích liên quan thời gian sống thêm toàn bộ với các yếu tố liên quan do sự kiện tử vong ít.

3.1.2.3. Kết quả thẩm mỹ vú bảo tồn sau điều trị

Kết quả thẩm mỹ



Biểu đồ 3.14. Kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Lowery – Carlson

Nhận xét: Kết quả thẩm mỹ đạt yêu cầu là 80,2% (đẹp chiếm 37,6%, tốt chiếm 20,8%, trung bình chiếm 21,8%), kém chiếm 19,8%.

Liên quan kết quả thẩm mỹ và một số yếu tố

Bảng 3.12. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến kết quả thẩm mỹ

Yếu tố	OR	95% CI	p
Tuổi (≤ 50 sv > 50)	0,733	0,278 – 1,936	0,352
Thể tích vú (nhỏ sv trung bình)	0,854	0,299 – 2,44	0,49
Thể tích vú (nhỏ sv lớn)	2,864	0,473 – 17,351	0,412
Kích thước u (≤ 2 cm sv > 2 cm)	0,886	0,3 – 2,616	0,521
Vị trí u (trong sv ngoài)	1,091	0,421 – 2,826	0,524
Phương pháp phẫu thuật (không sv có tạo hình)	0,462	0,152 – 1,407	0,139

Bảng 3.13. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan kết quả thẩm mỹ

Yếu tố	B	p
Tuổi (≤ 50 sv > 50 tuổi)	- 0,17	0,745
Thể tích vú (≤ 500 cc sv > 500 cc)	0,145	0,79
Kích thước u (≤ 2 cm sc > 2 cm)	-0,122	0,831
Vị trí u (trong sv ngoài)	0,014	0,978
Phương pháp phẫu thuật (không sv có tạo hình)	-0,643	0,216

Nhận xét: Không thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa kết quả thẩm mỹ với các yếu tố: tuổi, thể tích vú, kích thước u, vị trí u, và phương pháp phẫu thuật.

3.2. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA XẠ TRỊ

3.2.1. Tác dụng không mong muốn cấp của xạ trị

3.2.1.1. Tác dụng không mong muốn cấp trên da

Bảng 3.14. Viêm da cấp do tia xạ

Mức độ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Không viêm da	2	1,9
Viêm da độ 1	54	52,4
Viêm da độ 2	25	24,3
Viêm da độ 3	22	21,4
Viêm da độ 4	0	0
Tổng	103	100

Nhận xét: Độ tính trên mỗi bệnh nhân là độ tính cao nhất trong cả đợt điều trị xạ trị. Đa số bệnh nhân bị viêm da cấp độ I (52,4%), viêm da độ 2 chiếm 24,3%, viêm da độ 3 chiếm 21,4%. Không có bệnh nhân nào bị viêm da độ 4.

Bảng 3.15. Tác dụng không mong muốn khác trên da

Độc tính	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đau rát	33	32,04
Ngứa	13	12,6

Nhận xét: Trong quá trình xạ trị, có 33 bệnh nhân (32,04 %) bị đau rát, 13 bệnh nhân (12,6%) bị ngứa tại vú.

3.2.1.2. Tác dụng không mong muốn cấp trên phổi

Bảng 3.16. Tác dụng không mong muốn cấp trên phổi

Mức độ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Không viêm phổi	101	98,1
Viêm phổi độ 1	1	0,95
Viêm phổi độ 2	1	0,95
Viêm phổi độ 3 - 4	0	0
Tổng	103	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu, có 2 bệnh nhân bị viêm phổi do tia xạ trong đó có 1 bệnh nhân viêm phổi độ 1 và 1 bệnh nhân viêm phổi độ 2.

3.2.2. Tác dụng không mong muốn muộn sau xạ trị

3.2.2.1. Tác dụng không mong muốn muộn trên da

Bảng 3.17. Tác dụng không mong muốn muộn trên da

Độc tính	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Xạm da	13	12,9
Khô da	12	11,9
Thay đổi màu da	56	55,4
Cứng da	22	21,8
Đau	22	21,8
Ngứa	17	16,8
Phù bạch huyết	12	11,9

Nhận xét: Trong nghiên cứu có 13 bệnh nhân (12,9%) còn bị xạm da sau xạ trị; 56 bệnh nhân (55,4%) còn thay đổi màu sắc da sau xạ trị. 12 bệnh nhân (11,9%) còn khô da tại vùng xạ trị; 22 bệnh nhân (21,8%) còn cứng da vùng xạ trị; 22 bệnh nhân (21,8%) thỉnh thoảng đau nhói tại vú bên xạ trị; 17 bệnh nhân (16,8%) thỉnh thoảng ngứa tại vú bên xạ trị; 12 bệnh nhân (11,9%) phù bạch huyết độ I.

3.2.2.2. Tác dụng không mong muốn muộn trên phổi, tim

Bảng 3.18. Tác dụng không mong muốn muộn trên phổi

Mức độ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ
Không viêm phổi	96	95,05
Viêm phổi sau xạ độ 1	2	1,98
Viêm phổi sau xạ độ 2	3	2,97
Viêm phổi sau xạ độ 3 - 4	0	0
Tổng	101	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu có 2 BN tử vong, chúng tôi không đánh giá được tác dụng phụ muộn trên phổi.

Hầu hết bệnh nhân không bị viêm phổi sau xạ trị (95,05%), chỉ có 2 bệnh nhân viêm phổi độ 1 (1,98%), 3 bệnh nhân viêm phổi độ 2 (2,97%), không có bệnh nhân nào viêm phổi sau xạ độ 3 trở lên.

Không gặp trường hợp nào biểu hiện độc tính tại tim.

3.2.3. Liên quan tác dụng không mong muốn và một số yếu tố liên quan đến độc tính trên da

Bảng 3.19. Phân tích đơn biến một số yếu tố liên quan đến tác dụng không mong muốn trên da (độ 2 trở lên)

Yếu tố	OR	95%CI	p
Tuổi (≤ 50 sv > 50)	0,64	0,273 – 1,499	0,208
Thể tích CTV (≤ 500 cc sv > 500)	1,865	0,782 – 4,446	0,117
Vị trí u (trong sv ngoài)	0,741	0,322 – 1,706	0,311
Liều max tại da (< 55 Gy sv ≥ 55 Gy)	1,379	0,619 – 3,071	0,28
Phương pháp phẫu thuật (không hoặc có tạo hình)	2,255	0,93 – 5,467	0,054

Bảng 3.20. Phân tích đa biến một số yếu tố liên quan đến viêm da cấp (độ 2 trở lên).

Yếu tố	B	p
Tuổi (≤ 50 sv > 50 tuổi)	- 0,593	0,215
Thể tích vú (≤ 500 cc sv > 500 cc)	0,802	0,097
Vị trí u (trong sv ngoài)	-0,42	0,362
Phương pháp phẫu thuật (không sv có tạo hình)	0,849	0,069
Liều tối đa tại da (< 55 Gy sv ≥ 55 Gy)	0,372	0,408

Nhận xét: Không thấy sự liên quan giữa tác dụng không mong muốn trên da với các yếu tố: tuổi, thể tích CTV, vị trí u, liều tối đa tại da, phương pháp phẫu thuật.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

4.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.1.1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung vị của bệnh nhân là 44 tuổi, thấp nhất là 21 tuổi, cao nhất là 76 tuổi, nhóm tuổi hay gặp nhất là từ 40 đến 49 tuổi chiếm 38,8%. Độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trong và ngoài nước đã được công bố. Trong nghiên cứu của tác giả Phạm Hồng Khoa trên 243 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm từ tháng 3/2012 đến 6/2014, tuổi trung bình là 50,5 tuổi [67]. Tác giả Nguyễn Đỗ Thùy Giang hồi cứu 3195 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I và II cho thấy độ tuổi trung bình là 48,6 tuổi [68]. Nghiên cứu DBCG (2017) trên 58331 bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật tại Đan Mạch từ năm 1995 đến 2012, trong đó có 29.958 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn ung thư vú, nhóm tuổi 18 đến 44 tuổi chiếm 16%, nhóm 45 đến 54 tuổi chiếm 29% [69]. Stefanie Corradini (2019) nghiên cứu 6412 bệnh nhân ung thư vú phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị tại Đức, tuổi trung bình là 58,2 tuổi, nhóm < 40 tuổi chiếm 8,8%, nhóm 40 – 49 tuổi chiếm 19,2% và thấp hơn đáng kể so với nhóm cắt vú toàn bộ ($p < 0,001$) [70].

Một lý do có thể giải thích là phẫu thuật bảo tồn thường được ưu tiên chỉ định trên nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Trong nghiên cứu của Stefani Corradini, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân cắt vú toàn bộ (58,2 tuổi so với 59,3 tuổi, $p < 0,001$) [70]. Jeffrey Gu (2017) thực hiện một hồi cứu tổng quan về các yếu tố ảnh hưởng đến lựa chọn phẫu thuật cắt vú toàn bộ hay phẫu thuật bảo tồn đối với ung thư vú giai đoạn sớm, tác giả nhận thấy rằng độ tuổi là một yếu tố liên

quan đến quyết định phẫu thuật [71]. Bệnh nhân trẻ tuổi có nguyện vọng cao hơn để bảo tồn tuyến vú, liên quan đến thẩm mỹ và chất lượng cuộc sống. Tuy nhiên, một điều thú vị là một yếu tố nguy cơ tái phát tại chỗ sau điều trị bảo tồn là tuổi trẻ. Tuổi trẻ liên quan với sự có mặt của một số yếu tố nguy cơ khác cho tái phát tại chỗ, nhưng trong hầu hết nghiên cứu cho thấy nó là một yếu tố nguy cơ độc lập [72]. Rõ ràng, một yếu tố sinh học chưa được biết đến (liên quan đến khối u) tồn tại ở bệnh nhân trẻ tuổi dẫn đến nguy cơ tái phát cao.

Mặt khác, so với các nghiên cứu tương tự về phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị có thể thấy phần nào độ tuổi trung bình của phụ nữ nước ta thấp hơn nhiều so với các nước phương Tây. Có thể thấy bệnh ung thư vú ngày càng có xu hướng trẻ hóa ở nước ta. Điều này đặt ra một vấn đề thực tiễn khác là độ tuổi để sàng lọc ung thư vú để phát hiện và chẩn đoán sớm.

4.1.1.2. Vị trí khối tổn thương

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có 63 bệnh nhân ung thư vú trái (61,2%), 40 bệnh nhân ung thư vú phải (38,8%). Về vị trí khối u trong tuyến vú, nhóm hay gặp nhất là $\frac{1}{4}$ trên ngoài với 58 bệnh nhân (56,3%), tiếp theo là $\frac{1}{4}$ trên trong (27,2%), $\frac{1}{4}$ dưới ngoài (8,7%), $\frac{1}{4}$ dưới trong (7,8%). Kết quả này cũng tương tự với các tác giả khác khi nghiên cứu về đặc điểm ung thư vú. Báo cáo của Lê Hồng Quang cho thấy 52,4% ung thư vú trái và 58,8% ung thư vú ở $\frac{1}{4}$ trên ngoài [73]. Phạm Hồng Khoa nghiên cứu 243 bệnh nhân, báo cáo tỷ lệ ung thư vú trái là 56,8%, vị trí $\frac{1}{4}$ trên ngoài là 64,2% [67]. Trong báo cáo của Phùng Thị Huyền, tỷ lệ ung thư vú trái là 55,6%, vị trí $\frac{1}{4}$ trên ngoài là 54% [74]. Các tác giả nước ngoài cũng cho kết quả tương tự. Nghiên cứu đa trung tâm của Martin trên 1332 bệnh nhân ung thư vú cho thấy tỷ lệ $\frac{1}{4}$ trên ngoài là 53,2% [75]. Umberto Veronesi nghiên cứu 516 bệnh nhân nhận thấy vị trí u ở $\frac{1}{4}$ trên ngoài là 72%, vị trí khác 28% [76]. Nguyên nhân có thể do vị trí này có mật độ tuyến vú cao hơn các vị trí khác, Jatoi ước tính tỷ lệ lên đến 45% [77]. Ung thư vú ở vị trí $\frac{1}{4}$ dưới trong hoặc dưới ngoài

có tỷ lệ di căn hạch nách, tỷ lệ tái phát và có tiên lượng xấu hơn so với các vị trí khác [16]. Ngoài ra, các khối u ở vị trí dưới trong của vú làm tăng nguy cơ di căn hạch vú trong và vú đối bên, cũng như hạn chế khả năng xạ trị và tăng nguy cơ tái phát. Trong nghiên cứu, chúng tôi cũng quan tâm theo dõi chặt chẽ hơn các biến cố tim mạch đối với bệnh nhân ung thư vú trái vì nguy cơ liều xạ vào tim cao hơn so với ung thư vú phải.

4.1.1.3. Đặc điểm mô bệnh học

Mô bệnh học: Đánh giá cấu trúc và hình thái tế bào rất quan trọng nhằm phân loại thể mô học của khối u. UTBM thể ống xâm nhập gặp nhiều nhất với xấp xỉ 80% trong tất cả các trường hợp UTV. Loại UT này thường hay di căn tới xương, phổi và gan. UTBM thể tiểu thùy xâm nhập chiếm 10-15% và thường có độ mô học thấp và có thời gian sống thêm tốt hơn so với UTBM thể ống xâm nhập. UTBM thể tủy thường đặc trưng bởi TTNT âm tính, HER2 (-) và P53 (+) với biểu hiện lâm sàng rất ác tính. Loại này chiếm 5-7% trong các trường hợp UTV. UTBM thể nhầy chiếm khoảng 3% và thường có tiên lượng tốt, trong khi đó UTBM thể nhú chiếm 1-2%, đa số các trường hợp trong thể này có ER (+) và cũng có tiên lượng tốt [78]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ 74,8%, tiếp theo là thể tiểu thùy xâm nhập chiếm 8,7%, thể nhầy chiếm 2,9%, thể trội nội ống chiếm 2,9%, thể tủy chiếm 1,9%, thể vi nhú là 1,9% và các thể khác là 6,8%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi nhìn chung không có sự khác biệt so với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Tác giả Tạ Văn Tờ nghiên cứu phân bố mô bệnh học trên 2207 bệnh nhân UTV cho thấy tỷ lệ UTBM thể ống xâm nhập chiếm 79%, thể tiểu thùy xâm nhập chiếm 2,9%, thể nhầy chiếm 2,3%, UTBM trội thành phần nội ống chiếm 6,9% [20]. Hoàng Thanh Quang (2011) đánh giá kết quả bảo tồn ung thư vú giai đoạn I – II tại Bệnh viện K nhận thấy ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm 82,8%, ung thư thể trội nội ống chiếm 2,1%, ung thư thể tiểu thùy xâm nhập 4,7% [57]. Fisher nghiên cứu

trên 1000 trường hợp ung thư vú cũng báo cáo kết quả tỷ lệ ung thư biểu mô thể ống xâm nhập là 80,6%, Veronesi (2010) nghiên cứu 526 bệnh nhân cũng cho thấy ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tới 82%, Igor Langer (2007) nghiên cứu 659 bệnh nhân nhận thấy ung thư biểu mô thể ống xâm nhập là chủ yếu 86,8% [76], [79].

Độ mô học: Độ mô học (ĐMH) được xem là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTV, liên quan chặt chẽ tới thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh. Phân độ mô học được sử dụng hiện nay là hệ thống Scarff-Bloom-Richardson hoặc Elston-Ellis, dựa trên mức độ biệt hóa, kiểu hình và tình trạng phân bào [80].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp ung thư thể ống xâm nhập độ 2 chiếm 50,5% trong khi đó độ mô học 3 là 15,5%, độ mô học 1 chiếm 8,7%. Có 26 trường hợp không phân loại độ mô học đó là các ung thư thể tiểu thùy, thể trội nội ống và thể nhày, thể tủy. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Tạ Văn Tờ, phân bố độ mô học trên 1774 bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập như sau: Độ 1 (12,56%), độ 2 (71,4%), độ 3 (16,4%) [20]. Kết quả nghiên cứu của Phạm Hồng Khoa cho thấy tỷ lệ độ mô học 1, 2, 3 lần lượt là 7%, 63,4%, 7,8% [67]. Nghiên cứu của Hoàng Thanh Quang trên 64 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II được phẫu thuật bảo tồn, tỷ lệ độ mô học 2 chiếm cao nhất với 88,9%, độ 1 và 3 chiếm 7,8% và 3,7% [57]. Nguyễn Minh Khánh nghiên cứu trên 95 BN điều trị bảo tồn, độ II chiếm tỷ lệ cao nhất với 72,9% [58]. Millar và cộng sự nghiên cứu trên 498 bệnh nhân nhận thấy độ mô học 1, 2, 3 lần lượt là 33,5%; 37,1%; 29,1% [81]. Trong nghiên cứu DBCG, tỷ lệ độ mô học 1, 2, 3 của nhóm điều trị bảo tồn là 36%, 41% và 20% [69]. Báo cáo của Arvold cho thấy tỷ lệ độ mô học 1, 2, 3 lần lượt là 26,5%, 43% và 30,5% [82].

Độ mô học u cũng là một dấu ấn sinh học có giá trị giúp cho việc dự báo mức độ nhạy cảm với hóa chất điều trị. Các khối u có ĐMH cao (độ 3) đáp ứng với hóa chất tốt hơn so với các trường hợp khối u có độ mô học thấp (độ 1). Ở các bệnh nhân chỉ xạ trị đơn thuần, độ mô học cũng là yếu tố quan trọng dự báo khả năng kiểm soát tại chỗ và di căn xa của bệnh.

4.1.1.4. Phân loại ung thư vú dựa trên hóa mô miễn dịch

- ***Tình trạng thụ thể nội tiết***

Thụ thể Estrogen và Progesteron là 2 thụ thể nội tiết nằm trong tế bào chất, thuộc họ các thụ thể hormone nhân. Một tiến bộ trong xét nghiệm HMMD đó là chỉ đánh giá ER và PR có chứa trong tế bào UT. Giá trị để đánh giá ER hoặc PR dương tính theo HMMD là $\geq 10\%$ tế bào bắt màu thuốc nhuộm được nhiều tác giả đồng tình [22], [83]. Nhiều nghiên cứu quan sát và các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã cho thấy, các phụ nữ mắc UTV có ER (+) và/hoặc PR (+) sống lâu hơn so với nhóm ER (-) và PR (-). Các bệnh nhân UTV có cả ER (+) và PR (+) được ghi nhận là có thời gian sống thêm tốt nhất với việc giảm được 50% nguy cơ tử vong so với nhóm mà cả ER và PR (-) [84]. Vì vậy, TTNT được coi là yếu tố tiên lượng độc lập. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính là 74,7%, TTNT âm tính là 25,3%. Kết quả của chúng tôi có tỷ lệ TTNT dương tính cao hơn kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

Tác giả Tạ Văn Tờ nghiên cứu trên 2207 bệnh nhân ung thư vú thấy rằng tỷ lệ ER và/hoặc PR dương tính là 63,3%, trong đó ER dương tính là 59,1%, PR dương tính là 51,4%, tỷ lệ cả ER và PR dương tính là 47,2% [85]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Định (2010) tỷ lệ ER (+) là 55,7%, PR (+) là 63,1% [15]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Sang cho thấy tỷ lệ ER dương tính có hoặc không có PR dương tính là 58,6%, tỷ lệ PR dương tính có hoặc không có ER dương tính là 52,6%, tỷ lệ ER và/hoặc PR dương tính là 62,2%, tỷ lệ ER và PR âm tính là 37,8%, tỷ lệ ER và PR dương tính là 48,1% [86]. Nghiên

cứ của Hoàng Thanh Quang trên 64 trường hợp ung thư vú giai đoạn I, II có 42 BN (65,6%) ER dương tính; 39 BN (60,9%) có PR dương tính; cả hai cùng dương tính chiếm 59,4%, cả 2 âm tính là 32,8% [57]. Kết quả của Nguyễn Minh Khánh có 61,8% ER dương tính, 59,6% PR dương tính, 53,9% cả hai dương tính [58].

Nghiên cứu của tác giả Love trong 5 năm trên 652 bệnh nhân ung thư vú tại Việt Nam và 47 bệnh nhân ung thư vú tại Trung Quốc thấy rằng tỷ lệ ER và PR dương tính là 54%, ER PR âm tính là 30%, ER và/hoặc PR dương tính là 70% [87].

- **Xét nghiệm HER2**

Gen HER2 nằm trên nhiễm sắc thể 17, là thành viên của gia đình các gen được mã hóa bởi các thụ thể yếu tố phát triển biểu mô nằm trên màng tế bào gồm: EGFR (HER1), HER2, HER3 và HER4. Trong khu vực nội bào HER2 tham gia vào quá trình điều chỉnh sinh lý, sự phát triển và biệt hóa của tế bào. Sự khuếch đại của gen này được quan sát thấy ở tất cả các giai đoạn của UTV, ở các vị trí ung thư di căn cũng như nguyên phát [16]. Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì HER2 là một thụ thể tyrosine kinase, dương tính trong khoảng 20-25% bệnh nhân UTV. Bộc lộ quá mức gen HER2 được xem là một yếu tố tiên lượng xấu trong UTV với thời gian tái phát nhanh và thời gian sống thêm ngắn hơn. Tình trạng bộc lộ HER2 đã được nghiên cứu là có ảnh hưởng tới kết quả điều trị nội tiết trên các bệnh nhân có ER (+). Theo một nghiên cứu của Dawood năm 2010, những bệnh nhân UTV có HER2 (+) khi được điều trị bằng Trastuzumab sẽ giảm được 44% nguy cơ tử vong so với nhóm bệnh nhân HER2 (-) [88]. Vì vậy, các bệnh nhân có HER2 (+) cần được điều trị bổ trợ bằng hóa chất kết hợp với trastuzumab.

Trên thế giới hiện tại có nhiều phương pháp đánh giá tình trạng HER2 như xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) xác định mức độ bộc lộ

protein HER2 trên bề mặt tế bào, các xét nghiệm xác định khuếch đại gen ERBB2 (gen mã hóa cho protein HER2) như xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH), nhuộm huỳnh quang tại chỗ chất nhuộm sắc (Chromogenic in situ hybridization - CISH), phương pháp xác định thời gian thực phản ứng chuỗi polymerase (Reverse transcription polymerase THAin reaction – RT PCR)...

Hiện tại ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới, xét nghiệm IHC và xét nghiệm FISH được sử dụng chủ yếu. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch là phương pháp bán định lượng đánh giá mức độ bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì qua thang điểm (0, 1+, 2+, 3+). Nhuộm hóa mô miễn dịch được thực hiện trên các khối paraffin, đây là phương pháp đánh giá không tốn nhiều thời gian, chi phí thấp, tuy nhiên kết quả của phương pháp này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như quy trình cố định bệnh phẩm, phương pháp đánh giá, các kháng thể được chọn lọc sử dụng cũng như hệ thống tính điểm. FISH là phương pháp định lượng, đo được số lượng bản sao chép gen ERBB2 trên mỗi tế bào ung thư, kết quả của FISH đọc là dương tính hoặc âm tính, phương pháp này được coi là có độ chính xác cao hơn nhưng mất nhiều thời gian để đánh giá hơn, chi phí tốn kém hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 80 bệnh nhân (77,7%) xét nghiệm HER2 âm tính, 12 bệnh nhân (11,7%) HER2 dương tính 3+, 11 bệnh nhân (10,7%) HER2 dương tính 2+. Kết quả của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước. Tác giả Tạ Văn Tờ nghiên cứu trên 1359 bệnh nhân ung thư vú sau mổ thấy tỷ lệ HER2 dương tính là 35,1% [85]. Nguyễn Diệu Linh (2013) nghiên cứu trên 90 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II – III có tỷ lệ HER2 (+) là 28,7% [89]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Sang cho thấy 33,9% bệnh nhân có HER2 dương tính, trong đó tỷ lệ HER2 (+) là 5%, tỷ lệ HER2 (++) là 9,3% và đa số là HER2 (+++) chiếm 19,5% [86]. Nghiên cứu của Christiansen trên tỷ lệ HER2 âm tính là

88%, dương tính là 12% [69]. Millar và cộng sự nghiên cứu trên 394 bệnh nhân, tỷ lệ HER2 dương tính là 7,2% [81].

4.1.1.5. Giai đoạn TNM sau mổ

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng phân loại giai đoạn theo AJCC 2010 cho tất cả các bệnh nhân khi lấy thông tin và xử lý số liệu. Bảng 3.6 cho thấy, phần lớn bệnh nhân là giai đoạn 1 với 52,4%, giai đoạn IIA chiếm 34%, giai đoạn IIB chiếm 13,6%. Phần lớn bệnh nhân là giai đoạn T1 với kích thước $u \leq 2$ cm chiếm 58,2%, có 18 bệnh nhân có hạch nách dương tính chiếm 17,5%.

Nghiên cứu của Hoàng Thanh Quang (2011) trên 64 bệnh nhân, giai đoạn I chiếm 34,4%, giai đoạn IIA chiếm 57,8%, giai đoạn IIB chiếm 7,8%, u có kích thước giai đoạn T1 chiếm 40,6%, hạch N0 chiếm 86% [57].

Nghiên cứu của Nguyễn Minh Khánh (2004) nhận thấy giai đoạn I chiếm 37,9%, giai đoạn IIA chiếm 56,5%, giai đoạn IIB chiếm 6,3% [58].

Như vậy có thể thấy trong nghiên cứu của chúng tôi, phẫu thuật bảo tồn được thực hiện trên các bệnh nhân giai đoạn sớm hơn các nghiên cứu trong nước trước đó. Điều này có thể do hiện nay với sự phát triển của sàng lọc và các phương tiện chẩn đoán, ung thư vú ngày càng được phát hiện sớm hơn.

4.1.1.6. Phương pháp phẫu thuật và điều trị bổ trợ

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được phẫu thuật bảo tồn trong đó có 34 bệnh nhân (33%) được phẫu thuật bảo tồn kèm theo tạo hình tuyến vú. 100% bệnh nhân được xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật bảo tồn, 74 bệnh nhân (71,8%) điều trị hóa chất bổ trợ, 81 bệnh nhân (78,6%) điều trị nội tiết trong đó 73,8% điều trị nội tiết bậc 1; 5 bệnh nhân (4,9%) điều trị đích. Việc thực hiện điều trị bổ trợ theo hướng dẫn thực hành chung của bệnh viện K và hướng dẫn thực hành NCCN cập nhật theo thời gian.

4.1.2. Xạ trị điều biến liều với collimator đa lá

4.1.2.1. Phân bố liều xạ tại thể tích điều trị và một số tổ chức lành liên quan

Phân bố liều xạ tại thể tích điều trị

Xạ trị điều biến liều F-IMRT là kỹ thuật dựa trên nguyên lý hoạt động của hệ thống collimator đa lá, các trường chiếu nhỏ được tạo ra dựa trên 2 trường chiếu chính, thường là đối xứng chéo trong và chéo ngoài nhằm tối ưu hóa kế hoạch xạ trị, cải thiện đáng kể phân bố liều xạ, tăng khả năng tập trung liều tại thể tích điều trị, hạn chế liều tới tổ chức lành xung quanh.

Nghiên cứu của tác giả Canada năm 2008 trên 331 bệnh nhân UTV giai đoạn I-II, tất cả bệnh nhân được điều trị phẫu thuật bảo tồn được lựa chọn ngẫu nhiên tia xạ ngoài theo kỹ thuật 3D chuẩn truyền thống và nhóm điều trị bằng thuật xạ trị điều biến liều F-IMRT liều toàn bộ tuyến vú 50Gy, bổ sung thêm liều tại vị trí u 16Gy. Kết quả cho thấy nhóm điều trị F-IMRT có phân bố liều đồng đều hơn hẳn nhóm xạ trị thường, không có các vùng quá liều trên da đặc biệt vùng nếp vú do vậy tỷ lệ tác dụng phụ sớm là viêm bong da ướt chỉ là 26% so với 43% ở nhóm 3D với $p < 0,002$, còn với toàn bộ vú thì tỷ lệ này lần lượt là 31% ở nhóm F-IMRT so với 48% nhóm 3D, tỷ lệ tái phát tại chỗ sau 5 năm của hai nhóm không có sự khác biệt [55].

Thử nghiệm lâm sàng của Royal Marsden năm 2007 thực hiện trên 306 bệnh nhân UTV điều trị bảo tồn, u có kích thước $u < 3\text{cm}$, được lựa chọn ngẫu nhiên tia xạ ngoài theo kỹ thuật chuẩn truyền thống và nhóm điều trị bằng thuật xạ trị điều biến liều F-IMRT liều toàn bộ tuyến vú 50Gy, bổ sung thêm liều tại vị trí u 10Gy. Bệnh nhân được theo dõi 05 năm. Kết quả cho thấy nhóm điều trị F-IMRT có tỷ lệ ở tái phát là 3,6% so với 4,5% ở nhóm không điều trị F-IMRT. Tỷ lệ về kết quả thẩm mỹ vú sau điều trị ở nhóm điều trị F-IMRT là 60% ở mức tốt và rất tốt trong khi nhóm 3D chỉ là 42%, $p < 0,01$, trong đó các biến đổi về thẩm mỹ nặng như da bị chai cứng, mô vú bảo tồn teo nhỏ với thể tích vú còn $< 50\%$ không gặp ở nhóm điều trị F-IMRT [10].

Một nghiên cứu thử nghiệm pha III của Donovan và cộng sự năm 2007 đã thực hiện kỹ thuật xạ trị toàn tuyến vú điều biến liều F-IMRT cho thấy sự phân bố liều trong thể tích điều trị đồng đều hơn hẳn so với kỹ thuật xạ trị 3D thông thường. Các điểm nhận quá liều (hot points) chỉ từ 105-107% ở nhóm F-IMRT trong khi nhóm 3D cao hơn (116 - 120%) liều chỉ định [10].

Nghiên cứu của Harsolia và cộng sự trên 172 bệnh nhân (IJROBP 68-5/2007) cho thấy tỷ lệ viêm da từ độ 2 ở nhóm điều trị F-IMRT chỉ là 41% so với 85% của nhóm sử dụng kỹ thuật 2D, biến chứng phù vú F-IMRT là 1%, trong khi 2D 28% với $p < 0,001$, tác dụng phụ muộn: xạm da thì F-IMRT là 7%, trong khi 2D 17% với $p < 0,05$ [56].

Trong nghiên cứu, chúng tôi so sánh phân bố liều chiếu xạ trên 103 bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật bảo tồn để đánh giá lợi ích của kỹ thuật xạ trị F-IMRT so với kỹ thuật 3D có nôm. Kết quả cho thấy sự bao phủ tổ chức đích được thể hiện qua thể tích V95 là tương tự nhau giữa kỹ thuật F-IMRT và 3D. Tuy nhiên F-IMRT cho phép sự phân bố liều đồng nhất hơn thể hiện ở chỉ số HI của kế hoạch điều trị kỹ thuật F-IMRT và kỹ thuật 3D có nôm lần lượt là $1,111 \pm 0,043$ và $1,138 \pm 0,0334$ ($p < 0,05$), chỉ số CI, UI cũng tốt hơn ($p < 0,05$), thể tích vú nhận liều cao hơn 110% liều chỉ định thấp hơn, liều tối đa thấp hơn, liều trung bình và liều tối thiểu cao hơn so với kỹ thuật 3D. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác [90]. Alessio và cộng sự so sánh sự phân bố liều của 201 bệnh nhân được xạ trị điều biến liều với 131 bệnh nhân xạ trị 3D thường quy có nôm. Kết quả cho thấy sự giảm đáng kể của $V_{107\%}$ (giá trị trung bình $7 \pm 6,6$ so với $2,4 \pm 3,7$, $p < 0,05$) và Dmax (giá trị % trung bình: $111,2 \pm 2,7$ so với $107,7 \pm 6,3$, $p < 0,05$) và tăng Dmin (giá trị % trung bình: $65,0 \pm 17,4$ so với $74,9 \pm 12,9$, $p < 0,05$) khi sử dụng kế hoạch F-IMRT. Chỉ số đồng nhất về liều cũng cải thiện đáng kể với kế hoạch F-IMRT, không phân biệt thể tích vú hoặc có xạ hạch hay không [90].

Phân bố liều xạ tại tổ chức nguy cấp

Ngoài việc cải thiện sự đồng đều liều tới mô đích, kỹ thuật IMRT còn nhằm mục tiêu tối ưu hóa liều tới tổ chức lành. Sự giảm liều tối ưu tới tổ chức lành là khó có thể đạt được với 2 trường chiếu đối xứng, tuy nhiên sự sắp xếp nhiều trường chiếu và sự che chắn của đa lá sẽ giảm liều tối đa đến mô lành, nhất là tim và phổi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, kỹ thuật F-IMRT giúp giảm liều tối đa tới tim và phổi cùng bên so với 3D. Các giá trị Dmax, Dmean, V95, V80, V25 của phổi cùng bên với khối u của kế hoạch điều trị bằng F-IMRT đều thấp hơn kỹ thuật 3D, với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Tương tự như vậy, các giá trị Dmax, Dmean, V95, V80, V20 của tim trong kế hoạch điều trị bằng F-IMRT thấp hơn kỹ thuật 3D có nôm, với sự khác biệt có ý nghĩa đối với V95, V20. Nghiên cứu của Alessio cũng cho kết quả tương tự. F-IMRT làm giảm nhẹ V80 (giá trị trung bình: $3,7 \pm 2,6$ so với $3,0 \pm 2,4$, $p = 0,03$) và $V_{95\%}$ (giá trị trung bình $1,9 \pm 1,8$ so với $1,2 \pm 1,5$, $p = 0,001$) của phổi cùng bên. Liều tại tim cũng có xu hướng thấp hơn, tuy nhiên trong nghiên cứu của Alessio sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [90].

Trong kỹ thuật xạ điều biến liều tại vú có thể sử dụng 2 thuật toán lập kế hoạch thuận (Forward) F-IMRT và nghịch đảo (Inverse) I-IMRT. Tác giả Mihai và cộng sự khi so sánh 2 thuật toán nhận thấy rằng không có sự khác biệt về sự đồng nhất liều [91]. Hầu hết các nghiên cứu cũng cho thấy rằng IMRT là một phương pháp cải thiện sự đồng nhất liều. Điều này có thể giải thích do sự đa lá cho phép điều biến cường độ liều tới các tổ chức.

Xạ trị F-IMRT là kỹ thuật mà các trường chiếu nhỏ (subfield) thông thường 4-5 subfields được tạo ra trong 2 trường chiếu chính (thường là 2 trường chiếu chệch đối xứng) từ các vùng thể tích nhận liều cao nhất cho đến khi đạt được phân bố liều tối ưu tại thể tích điều trị và hạn chế tối đa liều tại tổ chức nguy cấp: tim, phổi... Khảo sát phân bố liều xạ của kỹ thuật này cho thấy

các điểm nhận liều quá cao >107% liều chỉ định giảm đáng kể, phân bố liều xạ đồng đều, thời gian lập kế hoạch cũng như mỗi lần điều trị khá ngắn, tổ chức lành xung quanh nhận 5%-15% liều chỉ định (V5-V15) thấp, do vậy việc áp dụng là phổ biến ở nhiều trung tâm xạ trị kể cả ở nước phát triển thực hiện.

Xạ trị điều biến liều I-IMRT là kỹ thuật lập nhiều trường chiếu thường là 5 đến 7 trường chiếu khác nhau về góc thân máy và góc collimator khả năng tối ưu hóa kế hoạch xạ trị sẽ làm tăng độ đồng đều liều xạ tại thể tích điều trị, tăng khả năng tập trung liều vào mô u, hạn chế tối thiểu liều cao tới tổ chức lành xung quanh (Hình 1.8). Khảo sát phân bố liều xạ của kỹ thuật này cho thấy điểm nhận liều cao hơn 107% liều chỉ định giảm đáng kể, phân bố liều xạ đồng đều, tuy nhiên do có nhiều trường chiếu với các góc thân máy khác nhau nên tổ chức lành xung quanh nhận 5%-10% liều chỉ định (V5-V10) thường cao, thời gian lập kế hoạch điều trị và mỗi lần xạ trị thời gian khá lâu, chi phí điều trị cao do vậy việc áp dụng không phổ biến ở nhiều trung tâm xạ trị.

Theo tác giả Hacıislamoglu năm 2016 thực hiện nghiên cứu so sánh phân bố liều lượng xạ trị trong điều trị ung thư vú phải bảo tồn giữa các kỹ thuật xạ bao gồm F-IMRT, I-IMRT với phân liều 2Gy, liều toàn vú 50Gy kết cho thấy liều của tổ chức lành tim và phổi V5, V10 giữa các kỹ thuật xạ khác nhau rất có ý nghĩa tại phổi cùng bên thể tích nhận 10% liều chỉ định (V10) của kỹ thuật: F-IMRT và I-IMRT lượt là $15,22 \pm 5,22$ và $44,26 \pm 20,71$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. V5 của phổi cùng bên của kỹ thuật F-IMRT và I-IMRT lần lượt là $12,93 \pm 4,70$ so với $79,92 \pm 13,02$ với $p < 0,0001$. Khảo sát với các trường hợp ung thư vú bên phải thì V5 tim của kỹ thuật F-IMRT là $0,0 \pm 0,0$ so với I-IMRT là $39,50 \pm 19,02$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ [51].

Nhiều thử nghiệm lâm sàng xạ trị toàn bộ vú sau phẫu thuật bảo tồn cho thấy F-IMRT giảm cả độc tính da cấp và muộn [90], [91]. Trong nghiên cứu

của chúng tôi, liều tối đa tại da với F-IMRT thấp hơn so với 3D, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê không phân biệt bao gồm xạ hạch vùng.

4.1.2.2. Sống thêm và một số yếu tố liên quan đến sống thêm

Sống thêm không bệnh

Lợi ích kiểm soát tại chỗ của xạ trị bổ trợ ở phụ nữ trong điều trị phẫu thuật bảo tồn vú đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu pha 3. Những thử nghiệm này (bảng 4.1), được tiến hành qua hai thập kỷ (1976-1991) bao gồm đa dạng các cách thức phẫu thuật, điều trị toàn thân, liều xạ và các trường chiếu xạ, tái phát. Mặc dù có các khác biệt này, tất cả các thử nghiệm đã chứng minh tỉ lệ tái phát tại chỗ giảm tương tự nhau khi sử dụng thêm xạ trị bổ trợ. Tuy nhiên, không có một thử nghiệm đơn lẻ nào có khả năng chứng minh lợi ích sống thêm toàn bộ. Lợi ích sống thêm đã không được nhận ra cho tới khi kết quả nghiên cứu đa phân tích của nhóm thử nghiệm ung thư vú giai đoạn sớm (EBCTCG) được công bố với kết quả đủ lớn để chứng minh lợi ích sống thêm với xạ trị bổ trợ [92]. Một lý do tiềm năng mà lợi ích sống thêm đã không được chứng minh trong các nghiên cứu ngẫu nhiên trước đó nằm ở việc thiết kế nghiên cứu. Hơn nữa, kỹ thuật xạ trị trước đây thường sử dụng những chùm tia ngoài, điều này có thể làm tăng liều cho tim, đặc biệt trong trường hợp ung thư vú trái. Do đó, những nguy cơ dẫn đến tử vong do bệnh lý tim mạch gần như áp đảo bất kì lợi ích sống thêm nhờ giảm tái phát tại chỗ khi sử dụng xạ trị bổ trợ.

Nghiên cứu đa phân tích EBCTCG đã chứng minh hiệu quả của xạ trị về kiểm soát tại chỗ và thời gian sống thêm trên cả nhóm ung thư vú có hạch âm tính và dương tính. Trong nhóm hạch âm tính, tỉ lệ tái phát tại chỗ là 22,9% khi không xạ trị và 6,7% khi sử dụng xạ trị trong 5 năm và nguy cơ tử vong lần lượt là 31,2% và 26,1% trong 15 năm. Ước tính tương tự trong nhóm bệnh nhân có hạch nách dương tính là 41,1% khi không xạ trị và 11% khi xạ trị tại thời điểm 5 năm [92]. Với việc ghi nhận các yếu tố nguy cơ trong thất bại về

kiểm soát tại chỗ và di căn xa, đặc biệt với các bệnh nhân hạch dương tính, những phân tích tiếp theo của EBCTCG tập trung chủ yếu vào các đợt tái phát đầu tiên. Điều trị xạ trị cho bệnh nhân hạch dương tính làm giảm đáng kể nguy cơ tái phát lần đầu từ 63,7% xuống 42,5% tại 10 năm (giảm tuyệt đối là 21,2%) và nguy cơ tử vong do ung thư vú tại thời điểm 15 năm từ 51,3% xuống 42,8% (giảm tuyệt đối là 8,5%) [93].

Từ báo cáo EBCTCG về kết quả tái phát tại vú với các trường hợp hạch dương tính, một loạt nghiên cứu bổ sung đã chỉ ra tỉ lệ kiểm soát khối u cao hơn khi sử dụng xạ trị kết hợp với liệu pháp điều trị toàn thân. Wapnir và cộng sự đánh giá 2669 phụ nữ với ung thư vú có hạch dương tính trong nhiều thử nghiệm NSABP. Trong những nghiên cứu này, tỉ lệ tái phát tại vú tại vị trí u là 8,7% và tỉ lệ tái phát tại chỗ hoặc tại vùng tại vị trí khác là 6%, cho thấy rằng thậm chí trong nhóm bệnh nhân có hạch dương tính, nguy cơ tái phát tại chỗ là thấp khi sử dụng xạ trị bổ trợ kết hợp với điều trị toàn thân [94].

Mặc dù những dữ liệu này đã làm rõ lợi ích của việc xạ trị bổ trợ toàn bộ vú ở phụ nữ đã trải qua phẫu thuật bảo tồn, nhưng vai trò của xạ trị hạch là ít rõ ràng. Về cơ bản, các hạch nách được phẫu thuật vét hạch góp phần điều trị và cung cấp thông tin tiên lượng và giai đoạn. Do các phẫu thuật vét hạch có nhiều di chứng, đặc biệt là phù bạch huyết, thúc đẩy sự phát triển các phương pháp phẫu thuật bảo tồn. Do đó, phẫu thuật sinh thiết hạch cửa được phát triển để giảm thiểu tỉ lệ di chứng do phẫu thuật vét hạch nhờ sàng lọc tích cực hơn, và nguy cơ bị di căn hạch ngày càng giảm. Nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên (NSABP B-32, Sentinella, Axillary Lymphatic Mapping Against Nodal Axillary Clearance, và Milan Sentinel Lymph Node) đã chứng minh rằng phẫu thuật sinh thiết hạch cửa là một phương pháp hiệu quả để đánh giá tình trạng hạch nách trên những bệnh nhân có hạch nách âm tính trên lâm sàng và những kết quả trong tỉ lệ kiểm soát hạch nách và sống thêm tương đương với nhóm phẫu thuật vét hạch trên bệnh nhân có hạch âm tính [95], [96], [97],

[98], [99]. Với kết quả này, các nhà nghiên cứu đã đề xuất rằng ngay cả với bệnh nhân với sinh thiết hạch cửa dương tính, phẫu thuật nạo vét hạch có lẽ là không cần thiết. Cuối cùng, cả thử nghiệm của nhóm nghiên cứu ung thư vú quốc tế 23-01 và nhóm bác sĩ phẫu thuật ung thư Hoa Kỳ (ACOSOG) Z0011 được thiết kế để xác định xem phẫu thuật vét hạch có thực sự cần thiết đối với bệnh nhân di căn hạch nách vi thể và đại thể [100], [101]. Những thử nghiệm này cũng cho thấy rằng không có sự khác biệt về tỉ lệ kiểm soát tái phát tại chỗ, tại vùng và di căn xa hoặc sống sót sau 5 năm giữa các nhóm. Tuy nhiên, những phân tích gần đây của ACOSOG Z0011 cho thấy rằng xạ trị có thể đóng góp để làm tỉ lệ tái phát hạch nách thấp [102].

Một câu hỏi khác liên quan đến điều trị hạch nách được đưa ra bởi tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu qua thử nghiệm 10981-22023 (AMAROS), trong đó so sánh hiệu quả và di chứng của phẫu thuật vét hạch và xạ trị hạch nách [103]. Trong thử nghiệm này, bệnh nhân với hạch nách dương tính được lựa chọn ngẫu nhiên phẫu thuật vét hạch nách hoặc xạ trị hạch nách (50Gy/25Fx). Mặc dù số lượng hạch nách dương tính trung bình chỉ là 1 và tỷ lệ sự kiện của cả 2 nhánh thấp hơn mong đợi, kết quả cho thấy tỉ lệ tương đương về kiểm soát khối u của cả hai nhóm bệnh nhân hoặc vét hạch hoặc xạ trị hạch với bệnh nhân ung thư vú giai đoạn T1-2cN0. Các phát hiện cũng cho thấy rằng tác dụng phụ và di chứng của xạ trị ít hơn đáng kể so với phẫu thuật, đặc biệt là liên quan đến phù bạch huyết (sau 5 năm với tỉ lệ 23% và 11% cho phẫu thuật vét hạch và xạ trị). Những kết quả từ thử nghiệm này cho thấy xạ trị hạch nách là một phương pháp thay thế cho phẫu thuật vét hạch cho những bệnh nhân có bao gồm sinh thiết hạch cửa.

Liên quan đến việc điều trị hạch vú trong và hạch thượng đòn, một vài thử nghiệm được thiết kế để đánh giá ảnh hưởng của xạ trị tại vùng trên những vùng hạch này trong những bệnh nhân giai đoạn sớm. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ở Pháp trong trường hợp xạ trị hạch vú trong cho bệnh

nhân ung thư đã cắt bỏ vú có hạch dương tính hoặc hạch âm tính nguy cơ cao đã chứng minh rằng mặc dù tỉ lệ sống thêm toàn bộ không cải thiện đáng kể với thời gian theo dõi trung bình là 11,3 năm (62,6% với 59,3% khi không xạ trị) với xạ trị hạch vú trong, một tập hợp nhỏ bệnh nhân được hưởng lợi từ việc điều trị hạch vú trong, bao gồm cả những người có hạch dương tính [104].

Mặc dù các nghiên cứu này đã xem xét một cách cụ thể vai trò của xạ trị hạch vú trong, một thử nghiệm lâm sàng MA.20 của viện ung thư quốc gia Canada (NCIC-CTG) được triển khai để kiểm tra xạ trị hạch (vùng hạch thượng đòn và hạch vú trong) có mang lại lợi ích cho bệnh nhân hạch âm tính có nguy cơ cao (pT3, pT2 với lấy được dưới 10 hạch và độ mô học độ 3/thụ thể estrogen âm tính/ xâm lấn khoảng bạch mạch) và hạch dương tính. Tất cả bệnh nhân với tổn thương hạch dương tính trải qua phẫu thuật nạo vét hạch mức 1 và 2. Bệnh nhân được lựa chọn ngẫu nhiên để trải qua xạ trị toàn bộ vú (50Gy/25 gồm cả nâng liều hoặc không) so với xạ toàn bộ vú kết hợp xạ trị hạch vú (hạch thượng đòn, hạch vú trong, có và không có hạch nách). Trong thời gian theo dõi trung bình 9,5 năm, thử nghiệm này cho thấy có sự cải thiện đáng kể, tuy nhiên lại ở mức vừa phải về tỉ lệ sống thêm không bệnh tại chỗ, tại vùng khi kết hợp xạ trị toàn bộ hạch (95,2% so với 92,2%), trong khi cải thiện tỉ lệ sống thêm không bệnh (86,3% so với 82,4%). Sống thêm toàn bộ không được cải thiện đáng kể (82,8%) so với 81,8% trong nhóm không xạ hạch [105]. Do đó, các nhà nghiên cứu đã kết luận rằng, mặc dù không có sự cải thiện về sống thêm, nhưng có sự giảm đáng kể sự tái phát trong trường hợp xạ bổ trợ toàn bộ vú ở bệnh nhân di căn 1 đến 3 hạch nách sau khi phẫu thuật vét hạch. Cần theo dõi lâu hơn để xác định có hay không lợi ích sống thêm vì lợi ích về sống thêm thường kém hơn lợi ích tại chỗ tại vùng như đã được chứng minh trong nghiên cứu phân tích tổng hợp EBCTCG [92], [93]

Những kết quả từ thử nghiệm EORTC 22922 gần đây đã đánh giá hiệu quả của việc xạ trị toàn bộ hạch [106]. Thử nghiệm lâm sàng này đã lựa chọn 4004 bệnh nhân nữ với tổn thương giai đoạn I đến giai đoạn III, bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để trải qua xạ trị toàn bộ vú và/hoặc diện thành ngực hoặc xạ trị toàn bộ vú và/hoặc diện thành ngực cộng với hạch vú trong và hạch thượng đòn với liều xạ 50Gy trong 25 buổi. Với thời gian theo dõi trung bình 10,9 năm, tỉ lệ sống thêm trong 10 năm được cải thiện từ 80,7% lên 82,3% trong nhóm xạ hạch vùng. Ngoài ra, tỉ lệ sống thêm không bệnh cải thiện từ 69,1% lên 72,1%, tỉ lệ sống thêm không bệnh không di căn xa cải thiện từ 75% lên 78%, và tỉ lệ tử vong do ung thư vú cải thiện từ 14,4 xuống 12,5%. Tuy nhiên, lợi ích tiềm năng trong việc xạ trị hạch phải được cân nhắc với tác dụng phụ có thể xảy ra trong điều trị. Trong thử nghiệm NCIC-CTG MA.20 tỉ lệ viêm phổi tăng khi xạ trị hoặc không xạ trị hạch vùng (1,2% và 0,2%, $p=0,01$), và tỉ lệ phù hạch bạch huyết đã tăng gần gấp đôi sau xạ trị (8,4% và 4,5%, $p=0,01$). Bên cạnh đó, mặc dù độc tính tới tim sau xạ trị không được chứng minh trong nghiên cứu NCIC-CTG MA.20, nhiều báo cáo có tổn thương tim liên quan đến việc phơi nhiễm với xạ trị, điều này liên quan đến các kỹ thuật điều trị cụ thể [107]. Tầm quan trọng của việc lập kế hoạch điều trị cho từng cá thể có thể không được nhấn mạnh để đảm bảo rằng tim được loại trừ khỏi trường chiếu xạ.

Các dữ liệu đưa ra gần đây (các thử nghiệm Đan Mạch, Pháp, EORTC 22922, NCIC-CTG MA.20) cho thấy rằng xạ trị hạch vùng không chỉ có lợi ích tại vùng mà còn có lợi ích toàn thân, các tác giả khuyến nghị sử dụng xạ trị hạch vùng bằng kỹ thuật 3D-CRT cho bệnh nhân di căn hạch di căn đại thể nếu sự phân bố liều xạ có thể loại trừ tim ra khỏi trường chiếu. Tuy nhiên, có những khuyến nghị trong điều trị chỉ được thực hiện sau khi đánh giá chi tiết nguy cơ – lợi ích của bệnh nhân như các yếu tố về tuổi, mức độ hạch, kích thước và độ mô học khối u, tình trạng thụ thể, sự xâm lấn mạch bạch huyết và

các điều kiện kèm theo, lợi ích của điều trị tại chỗ và toàn thân và các biến chứng liên quan đến điều trị.

Mặc dù xạ trị bổ trợ làm giảm nguy cơ tái phát tại chỗ sau phẫu thuật bảo tồn vú ở bệnh nhân mắc bệnh giai đoạn đầu, dữ liệu từ nghiên cứu đa phân tích OxfordEBCTCG đã chứng minh hầu hết bệnh nhân giai đoạn này có thể được chữa khỏi bằng phẫu thuật đơn thuần [92], [93]. Với nhận thức này, những nỗ lực được thực hiện để xác định nhóm nguy cơ tái phát đủ thấp để có thể tránh được xạ trị bổ trợ. Ngoài các yếu tố được lưu ý trước đây có liên quan đến sự tăng tái phát tại chỗ, các yếu tố khác có liên quan đến giảm nguy cơ, và các yếu tố được lựa chọn này cung cấp nền tảng mà từ đó các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện để xem xét tính khả thi của việc bỏ qua xạ trị bổ trợ ở bệnh nhân có các yếu tố thuận lợi. Các yếu tố như tuổi già, kích thước nhỏ và thụ thể nội tiết dương tính đã được liên kết một cách rõ ràng nhất với nguy cơ tái phát tại chỗ thấp. Dựa trên những quan sát này, một số thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên xem xét sự bỏ qua xạ trị đối với những bệnh nhân nguy cơ thấp này. Thử nghiệm đầu tiên là nghiên cứu NSBAP B21 (Bảng 4.1) [108]. Tỷ lệ tái phát u tại vú tại thời điểm 8 năm là 16,5% trong nhóm điều trị Tamoxifen đơn thuần, 9,3% trong nhánh xạ trị đơn thuần, và 2,8% trong nhánh kết hợp. Tỷ lệ tái phát tại chỗ tương đối cao trong nhóm nguy cơ thấp trong trường hợp không xạ trị chứng minh rằng xạ trị bổ trợ vẫn là một chỉ định điều trị quan trọng.

Trong một nghiên cứu tương tự ở Canada đã chọn ngẫu nhiên 769 bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên có khối u nhỏ (T1 đến T2) điều trị Tamoxifen có hoặc không xạ trị (40Gy trong 16 phân liều sau đó nâng liều 12,5 Gy trong 5 phân liều) [109]. Tuổi bệnh nhân trung bình là 68 tuổi và 81% bệnh nhân có thụ thể estrogen dương tính. Việc xạ trị bổ trợ giúp giảm đáng kể tỷ lệ tái phát tại chỗ (từ 7,7% xuống 0,6% sau 5 năm và 17,6% đến 3,5% sau 8 năm). Do đó, tầm

quan trọng của xạ trị vú đã được chứng minh một lần nữa mặc dù lựa chọn của một tập hợp bệnh nhân có các yếu tố thuận lợi.

Để xác định thêm nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp trong đó xạ trị hỗ trợ có thể được bỏ qua một cách an toàn, các nhà nghiên cứu trong nhóm ECOG và CALGB lựa chọn ngẫu nhiên 636 bệnh nhân ung thư vú lớn hơn hoặc bằng 70 tuổi, kích thước u nhỏ hơn hoặc bằng 2cm, thụ thể estrogen dương tính, hạch âm tính trên lâm sàng trong CALGB 9343 [109]. Bệnh nhân được điều trị Tamoxifen có hoặc không xạ trị (45Gy với 1,8Gy/phân liều và nâng liều 14 Gy trong 7 phân liều). Mặc dù vậy, có một tỷ lệ giảm đáng kể tỷ lệ tái phát tại chỗ tại thời điểm 5 năm và 10 năm khi kết hợp xạ trị hỗ trợ (5% so với 1% và 9% so với 2%), tỷ lệ tái phát u tại vú trong nhóm chỉ điều trị tamoxifen đơn thuần là đủ thấp để bỏ qua xạ trị trong nhóm bệnh nhân này là khả thi trên lâm sàng.

Gần đây, các nhà nghiên cứu của Anh báo cáo phân tích đầu tiên của một thử nghiệm pha 3 đa quốc gia nghiên cứu ngẫu nhiên bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được xạ trị 45 đến 50 Gy với phân liều 2,0 hoặc 2,66 Gy hoặc chỉ theo dõi [110]. Thử nghiệm bao gồm 1326 bệnh nhân ung thư vú kích thước u nhỏ (≤ 3 cm), thụ thể estrogen dương tính, hạch âm tính. Tại thời điểm theo dõi trung bình 5 năm, bệnh nhân nhận xạ trị vú có tỷ lệ tái phát tại vú (1,3%) thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân không xạ trị (4,1%). Không có sự khác biệt về sống thêm không di căn xa hoặc sống thêm toàn bộ sau 5 năm.

Mặc dù vậy nhưng thử nghiệm này cho thấy rõ rằng không phải tất cả bệnh nhân có nguy cơ tái phát thấp đều được xác định bằng các tiêu chí lâm sàng và các dấu ấn sinh học bổ sung, bao gồm cả dấu ấn sinh học phân tử, có thể có ích trong việc xác định một nhóm có nguy cơ thấp thực sự. Thật vậy, sự kết hợp của các dấu hiệu lâm sàng và các dấu hiệu hóa mô miễn dịch để xác định một quần thể dưới nhóm luminal A trong nghiên cứu quan sát sự bỏ qua xạ trị của Canada được mô tả trước đây cho thấy dưới nhóm luminal A

không có biểu hiện đáp ứng với xạ trị [109]. Các tác giả đề nghị rằng với nhóm nguy cơ rất thấp này cần nghiên cứu thêm để xác định vấn đề bỏ qua xạ trị [111]. Ngoài ra, một số vài nghiên cứu khác hiện nay đang đánh giá hiệu quả của các dấu ấn biểu lộ quá mức gen hoặc điểm tái phát OncotypeDx với các yếu tố bệnh học lâm sàng nhằm xác định các trường hợp có thể bỏ qua xạ trị hỗ trợ.

Tóm lại, có thể kết luận rằng xạ trị đóng một vai trò quan trọng trong điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật bảo tồn ung thư vú, giúp làm giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ tại vùng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với thời gian theo dõi trung bình 38 tháng (25 tháng đến 51 tháng), trên 103 bệnh nhân có 5 bệnh nhân tái phát di căn. Thời gian từ lúc xạ trị đến khi tái phát di căn của 5 bệnh nhân lần lượt là: 6 tháng, 9 tháng, 10 tháng, 25 tháng và 38 tháng, trong đó 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ tại thời điểm 38 tháng, 2 bệnh nhân tái phát di căn xương, 1 bệnh nhân tái phát di căn phổi, 1 bệnh nhân tái phát di căn gan. Bệnh nhân tái phát tại chỗ là bệnh nhân trẻ 30 tuổi, được chẩn đoán K vú (P) T1N0M0 được phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị hỗ trợ. Giải phẫu bệnh là thể tủy, thụ thể nội tiết âm tính, HER2 âm tính, Ki67 dương tính 80%. Bệnh nhân được điều trị hóa chất toàn thân 4FAC – 4 T.

Trung bình thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier là 49,1 tháng (95%CI: 47,5 – 50,7). Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 97,1%; 97,1%; 96,0%; 93%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của các tác giả khác.

Nghiên cứu của tác giả Hoàng Thanh Quang trên 64 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II được phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị hỗ trợ, tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 85,5%. Nghiên cứu của Tạ Xuân Sơn tỷ lệ sống thêm không bệnh tại 4 năm là 92,5% [57].

So sánh với phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần, nhiều nghiên cứu cho thấy phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị giúp cải thiện kiểm soát tại chỗ và kiểm soát di căn xa. Nghiên cứu của Stefanie cho thấy tỷ lệ tái phát tại chỗ tích lũy đối với điều trị bảo tồn tại thời điểm 5 năm là 3,2% và 10 năm là 8,2%, trong khi đó, nhóm phẫu thuật cắt tuyến vú tỷ lệ thất bại cao hơn đáng kể với tỷ lệ tái phát tại chỗ tại 5 năm là 5% và 10 năm là 12,6% ($p < 0,001$) [70]. Tương tự, tỷ lệ tái phát tại hạch tại thời điểm 5 năm và 10 năm là 0,9% và 2,2% trong nhóm điều trị bảo tồn so với 2,6% và 7,5% với nhóm cắt tuyến vú ($p < 0,001$). Thời gian sống thêm không di căn xa cũng có sự khác biệt đáng kể với 90,2% trong nhóm điều trị bảo tồn so với 84,8% với nhóm cắt tuyến vú ($p < 0,001$). Một phân tích đa trung tâm của Thụy Điển bao gồm 2767 bệnh nhân so sánh phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị hỗ trợ với cắt tuyến vú mà không xạ trị cho thấy tỷ lệ sống thêm không tái phát tại hạch tại 13 năm giảm đáng kể sau cắt tuyến vú so với điều trị bảo tồn (98,3% so với 96,2%, $p < 0,001$) [112]. Wang và cộng sự nghiên cứu trên 6137 bệnh nhân nhận thấy phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị tăng đáng kể sống thêm không di căn tại 5 năm ($p < 0,003$) so với cắt tuyến vú [113]. Phân tích tổng hợp EBCTCG đã chứng minh mối quan hệ trực tiếp giữa kiểm soát tại chỗ được cải thiện và kết quả sống thêm của bệnh ung thư vú [93]. Tuy nhiên, các cơ chế sinh học cơ bản vẫn chưa rõ ràng. Các nhà ung thư học đã đưa ra giả thuyết khác nhau liên quan đến sinh học không đồng nhất của ung thư vú và tác động của các phương pháp điều trị được lựa chọn, giả thuyết thường được chấp nhận là hỗ trợ xạ trị có hiệu quả đối với nhóm bệnh nhân có chỉ định điều trị, đó là những bệnh nhân sẽ có nguy cơ tái phát tại chỗ và sau đó sẽ phát triển di căn. Thực tế là lợi ích sống thêm chỉ xảy ra khi kiểm soát tại chỗ thành công, cho thấy xạ trị có liên quan đến các sự kiện xảy ra trong vùng trường chiếu xạ. Xạ trị ngăn ngừa tái phát tại chỗ thông qua việc loại bỏ các tế bào u tồn dư hoặc các cụm tế bào u trong vú mà không được phát hiện bằng các phương tiện chẩn đoán. Về lợi ích đối với việc

kiểm soát khối u ở xa, giải thích này cho rằng quá trình di căn bao gồm các con đường di chuyển tế bào khác nhau và di căn với các đặc tính xâm lấn khác nhau [114]. Do đó, xạ trị đường như có tác dụng sinh học độc đáo để ngăn chặn sự phát tán sớm của các tế bào ung thư đến các cơ quan ở xa. Hơn nữa, một số tương tác tiềm năng với hệ thống miễn dịch được kích thích, bao gồm khả năng miễn dịch đặc hiệu của khối u do bức xạ có khả năng loại bỏ các tế bào nhân lên vô tính [114]. Tuy nhiên, vẫn còn khó khăn để đánh giá sự đóng góp tương đối của các tương tác giữa các phương pháp điều trị toàn thân và tại chỗ đối với kết quả, cũng như của từng loại thuốc và thể tích xạ trị [115].

Hiện nay, tại Việt Nam nói chung và Bệnh viện K nói riêng, đối với ung thư vú, xạ trị bổ trợ là chỉ định bắt buộc sau phẫu thuật bảo tồn. Dựa theo các kết quả nghiên cứu trên có thể nhấn mạnh một lần nữa lợi ích của xạ trị bổ trợ giúp giảm tái phát và sống thêm không bệnh so với phẫu thuật bảo tồn đơn thuần.

Ngoài ra, theo phác đồ hiện nay về điều trị xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật bảo tồn, bệnh nhân sẽ được xạ trị toàn bộ vú một liều 50 Gy, sau đó sẽ nâng liều tại giường u thêm 10 đến 16 Gy. Khi so sánh với các nghiên cứu tương tự có nâng liều tại vú thì kết quả của chúng tôi cũng tương tự. Nghiên cứu EORTC 22881-10882 (2007) trên 5569 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-II được phẫu thuật bảo tồn và xạ trị bổ trợ, kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát ở nhóm không nâng liều cao hơn nhóm nâng liều (7,3% so với 4,3%) [116]. Một nghiên cứu khác ở Lyon, Pháp trên 1024 bệnh nhân với thời gian theo dõi trung vị 3 năm, tỷ lệ tái phát ở nhóm có bổ sung liều là 3,6% so với 4,5% ở nhóm không bổ sung liều [7].

Về mặt kỹ thuật hiện nay có nhiều phương pháp xạ trị được ứng dụng trong điều trị bổ trợ sau phẫu thuật bảo tồn như xạ trị một phần tuyến vú, xạ trị trong mổ, xạ trị áp sát, xạ trị giảm phân liều. Một nghiên cứu đa phân tích về xạ trị một phần tuyến vú trên 1140 bệnh nhân cho thấy không có sự khác

biệt về sống thêm toàn bộ, di căn xa, tái phát hạch thượng đòn, tuy nhiên tăng tỷ lệ tái phát tại vú (tỷ suất chênh: 2,1) và hạch nách (tỷ suất chênh: 3,4) so với xạ trị toàn bộ vú [117]. Do đó xạ trị một phần vú không thích hợp để xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật bảo tồn. Một chiến lược xạ trị khác đang được nghiên cứu là xạ trị giảm phân liều. Có ít nhất 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy không có sự khác biệt về kiểm soát tại chỗ của xạ trị giảm phân liều so với xạ trị thường quy đối với bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II và 1 nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt về sống thêm không bệnh giữa hai phác đồ. Nghiên cứu của Whelan và cộng sự trên 1234 bệnh nhân ung thư vú T1-2N0 so sánh 2 kế hoạch xạ 42,5 Gy/16 phân liều và 50 Gy/25 phân liều cho thấy tỷ lệ tái phát tại 10 năm là 7,4% với xạ trị giảm phân liều và 7,5% với xạ trị thường quy [118]. Bentzen và cộng sự nghiên cứu trên 2236 bệnh nhân pT1-3aN0-1 so sánh 3 kế hoạch 50 Gy/25 phân liều so với 41,6 Gy/13 phân liều so với 39 Gy/13 phân liều nhận thấy tỷ lệ tái phát tại 10 năm là 7,4% với nhóm xạ trị thường quy so với 6,3% với nhóm xạ 41,6 Gy và 8,8% với nhóm xạ trị 39 Gy, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [119]. Một nghiên cứu khác của Bentzen trên 2215 bệnh nhân so sánh 2 phác đồ 50 Gy/25 phân liều với 40 Gy/15 phân liều cho thấy tỷ lệ tái phát tại 10 năm là 5,5% với nhóm 50 Gy và 4,3% với nhóm 40 Gy, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê [120]. Nghiên cứu của Mohamed và cộng sự trên 343 bệnh nhân ung thư vú được xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật trong đó 162 bệnh nhân xạ trị giảm phân liều và 181 bệnh nhân xạ thường quy, kết quả cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 4 năm lần lượt là 85,6% với nhóm xạ giảm phân liều và 80,9% với nhóm xạ trị thường quy, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với ($p = 0,039$) [121].

Sống thêm toàn bộ

Tính đến tháng 6 năm 2020, có 2 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 15 tháng và 48 tháng. Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 50,4 tháng (95% CI: 49,6 – 51,2). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4

năm tương ứng là: 100%, 99%, 99%, 95,5%. Trường hợp tử vong thứ nhất là bệnh nhân nữ 52 tuổi, ung thư vú giai đoạn T2N0M0, giải phẫu bệnh là ung thư thể tiểu thùy xâm nhập, thụ thể nội tiết âm tính, Ki67 dương tính, HER2 âm tính. Bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn kết hợp hóa chất hỗ trợ phác đồ 4AC – 4T, tia xạ hỗ trợ. Sau 25 tháng, bệnh nhân tái phát di căn gan, bệnh nhân chuyển sang điều trị tại Hàn Quốc (không rõ phác đồ hóa chất), bệnh nhân tiến triển và tử vong sau xạ trị 48 tháng. Trường hợp thứ hai là bệnh nhân nữ 45 tuổi, ung thư vú trái giai đoạn T2N1M0, giải phẫu ung thư biểu mô thể ống xâm nhập độ III, thụ thể nội tiết âm tính, Ki67 dương tính 100%, HER2 âm tính. Bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn kết hợp hóa chất hỗ trợ phác đồ 4AC – 4T, tia xạ hỗ trợ. Bệnh nhân tái phát di căn phổi sau xạ trị 10 tháng, bệnh nhân tiếp tục được điều trị hóa chất triệu chứng và tử vong sau xạ trị 15 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác.

Bảng 4.1. So sánh kết quả sống thêm với một số tác giả khác

Thử nghiệm	Tái phát (%)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%)	Thời điểm báo cáo (năm)
Milan III [122]	2	92	5
NSABP-B-06 [123]	10	62	12
BASO II [124]	2	96	10
Hoang Thanh Quang [57]	11,5	90,2	5
Ta Xuan Son [125]	11,3	93,7	4
Nghiên cứu này	4,9	95,5	4

Đối với ung thư vú giai đoạn sớm, nhiều thử nghiệm lâm sàng cho thấy phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị hỗ trợ cho kết quả tương đương hoặc thậm chí cải thiện các kết quả về kiểm soát tại chỗ, sống thêm toàn bộ so với phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần. Stefanei và cộng sự nghiên cứu trên 7565 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm (pT1/2N0/1) trong đó 1802 bệnh nhân so sánh

cặp đôi giữa phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị với phẫu thuật cắt tuyến vú. Kết quả sống thêm toàn bộ 10 năm được cải thiện đáng kể đối với bệnh nhân được điều trị phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị 86,7% với phẫu thuật bảo tồn và 77,6% với cắt tuyến vú đơn thuần ($p < 0,001$) [70]. Nghiên cứu của Hwang và cộng sự phân tích các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II từ năm 1990 đến 2004 nhận thấy sự cải thiện sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ của phẫu thuật bảo tồn so với cắt tuyến vú ($HR = 0,81$, 95%CI: 0,8 – 0,83) [126]. Một nghiên cứu khác của Na Uy cũng cho kết quả tương tự [127]. Onitilo và cộng sự cũng so sánh phẫu thuật bảo tồn ± xạ trị so với cắt tuyến vú đơn thuần. Trong khi sống thêm toàn bộ là tương tự nhau giữa phẫu thuật bảo tồn đơn thuần và cắt tuyến vú, xạ trị bổ trợ giúp cải thiện sống thêm so với cắt tuyến vú đơn thuần. Các tác giả kết luận rằng lợi ích sống thêm không chỉ liên quan đến phương pháp phẫu thuật mà việc bổ sung xạ trị dẫn đến lợi ích tiên lượng về sống thêm so với cắt tuyến vú [128].

Một khía cạnh khác, từ kết quả của các nghiên cứu trên bảng 4.1 cho thấy việc kết hợp xạ trị bổ trợ sau phẫu thuật bảo tồn không mang lại sự khác biệt đáng kể về mặt sống thêm so với phẫu thuật bảo tồn đơn thuần. Nghiên cứu của Fisher và cộng sự trên 1851 bệnh nhân không cho thấy sự khác biệt về sống thêm toàn bộ tại thời điểm 20 năm [129]. Tương tự, nghiên cứu của Malmstrom trên 1187 bệnh nhân cũng không thấy sự khác biệt tại thời điểm 5 năm [130].

Liên quan thời gian sống thêm và một số yếu tố

Chúng tôi phân tích sống thêm không bệnh với một số yếu tố như tuổi, giai đoạn bệnh, độ mô học. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung vị là 44 tuổi và không nhận thấy sự liên quan giữa tuổi và thời gian sống thêm không bệnh. Có một số báo cáo về tỷ lệ tái phát tại chỗ giữa các nhóm tuổi. Nghiên cứu của Youhanna trên 137 bệnh nhân với tuổi trung bình là 51,4 tuổi (dao động 27 – 81 tuổi) cũng nhận thấy tuổi không phải là yếu tố ảnh hưởng đáng kể đến tái phát tại chỗ [131]. Haluk và cộng sự cũng cho kết quả tương tự [132]. Ngược lại,

Botteri và cộng sự báo cáo rằng tuổi trẻ làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ [133]. Kim và cộng sự cũng tìm thấy rằng tuổi ảnh hưởng đến kiểm soát tại chỗ [134].

Về độ mô học, có sự khác biệt có ý nghĩa về sống thêm không bệnh giữa nhóm độ mô học 1 và 2 với nhóm độ mô học 3. Trong một thử nghiệm lớn của EORTC trên 5569 bệnh nhân, tuổi trẻ và ung thư thể ống xâm nhập độ cao là yếu tố nguy cơ quan trọng đến tái phát trong khi tình trạng diện cắt không ảnh hưởng đáng kể. Sự nâng liều thêm 16 Gy làm giảm ảnh hưởng bất lợi của cả yếu tố trẻ tuổi và độ mô học cao [135]. Nghiên cứu của Youhanna cũng cho kết quả tương tự [131]. Trái lại, Lee và cộng sự không nhận thấy ảnh hưởng của độ mô học đến tái phát [136].

Về kích thước u cũng như giai đoạn bệnh, nghiên cứu của chúng tôi cũng không nhận thấy ảnh hưởng của giai đoạn bệnh đến kết quả sống thêm. Kết quả này của tương tự kết quả của Kim, Youhanna [131], [134]. Trong khi đó, Lee và cộng sự tìm thấy rằng kích thước u và giai đoạn T góp phần đáng kể đến tái phát ung thư vú ($p < 0,001$) [136]. Nghiên cứu của Botteri cũng có kết quả tương tự [133].

Trong nghiên cứu, chúng tôi cũng không nhận thấy sự liên quan của tình trạng thụ thể nội tiết, thụ thể HER2 với thời gian sống thêm không bệnh. Nghiên cứu của Youhanna nhận thấy thụ thể ER, PR dương tính giúp giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ trong khi thụ thể HER2 không ảnh hưởng đến sống thêm không bệnh [131]. Trong nghiên cứu của Erhan và Haluk, không có bệnh nhân nào trẻ tuổi, di căn hạch, thụ thể estrogen âm tính được tìm thấy có tiên lượng tái phát tại chỗ [132].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, di căn hạch cũng không thấy liên quan đến sống thêm không bệnh có thể do nhóm nghiên cứu chủ yếu giai đoạn sớm, hạch nách dương tính (N1) chỉ chiếm 17,5% các bệnh nhân đề được vét hạch nách, kết quả này cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Haluk,

Youhanna [131], [132]. Tuy nhiên, Kim và cộng sự khẳng định rằng di căn hạch là một yếu tố quan trọng tiên lượng tái phát tại chỗ [134].

Có thể thấy rằng nghiên cứu của chúng tôi chưa tìm thấy sự liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh với các yếu tố khác là do nghiên cứu của chúng tôi mới thực hiện được trong một thời gian ngắn, các sự kiện về tái phát còn thấp. Do vậy, chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi để phân tích các yếu tố liên quan này với thời gian theo dõi dài hơn, nhiều sự kiện tái phát di căn hơn.

4.1.2.3. Kết quả thẩm mỹ vú bảo tồn sau điều trị và một số yếu tố liên quan

Mục tiêu chính của điều trị ung thư vú là đạt kết quả kiểm soát ung thư tối ưu, bên cạnh đó mục tiêu quan trọng khác là đạt kết quả thẩm mỹ tốt nhất có thể. Điều trị bảo tồn trong ung thư vú bao gồm phẫu thuật bảo tồn vú và vét hạch nách sau đó xạ toàn bộ vú. Kỹ thuật phẫu thuật cũng như xạ trị đã được cải thiện theo thời gian. Theo kết quả nghiên cứu của các tác giả từ năm 1969 đến năm 1996, khoảng 70-87% bệnh nhân có kết quả thẩm mỹ tốt hoặc xuất sắc [118], [137]. Các yếu tố phẫu thuật ảnh hưởng đến thẩm mỹ bao gồm thể tích cắt bỏ, sẹo mổ, cũng như diện tích da bị cắt bỏ > 20 cm² [137]. Tương tự, các yếu tố xạ trị ảnh hưởng đến thẩm mỹ bao gồm thể tích xạ trị, liều xạ vú và giương u, cũng như sự phân bố liều và sự đồng liều [137].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 89 bệnh nhân được đánh giá kết quả thẩm mỹ tại thời điểm kết thúc nghiên cứu với thời gian theo dõi tối thiểu 24 tháng, kết quả thẩm mỹ đẹp chiếm 37,6%, tốt chiếm 20,8%, trung bình chiếm 21,8%, kém chiếm 19,8%; có 1 bệnh nhân tử vong và 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ trước thời điểm đánh giá. Theo kết quả của một số nghiên cứu, trên 30% bệnh nhân không hài lòng về hình thể tuyến vú sau phẫu thuật bảo tồn [138], [139]. Nguyên nhân chính được đưa ra bao gồm: thiếu hụt mô tuyến, co kéo da gây biến dạng vú, co kéo/thay đổi vị trí phức hợp quầng-núm vú, mất cân đối hai vú và các tác dụng muộn của xạ trị tới bên vú phẫu thuật [138]. Tác giả Taylor ME và Mills JM cho rằng khi thể tích mô vú bị cắt bỏ (bao gồm cả

u) lớn hơn 100 cm² có nguy cơ dẫn tới kết quả thẩm mỹ kém sau phẫu thuật nếu chỉ cắt rộng u đơn thuần [137], [140]. Tương ứng với tỷ lệ thể tích tuyến vú (bao gồm cả u) bị cắt bỏ trên 10% sẽ dẫn tới kết quả thẩm mỹ kém [141]. Các tác giả đều cho rằng tỷ lệ kích thước u-kích thước tuyến vú có giá trị hơn kích thước u đơn thuần trong tiên lượng kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật. Với các bệnh nhân phải tiến hành cắt lại do diện cắt dương tính, tỉ lệ kết quả thẩm mỹ tốt thấp hơn các bệnh nhân không phải cắt lại [142]. Vị trí u cũng ảnh hưởng tới kết quả thẩm mỹ, các khối u ở 1/2 dưới hoặc trung tâm tuyến vú cho kết quả thẩm mỹ kém hơn các khối u ở vị trí còn lại. Với các khối u nằm ở 1/2 trong, do sự phân bố ít của mô tuyến ở khu vực này, thể tích tuyến vú cho phép cắt bỏ trong phẫu thuật là không quá 5% để đảm bảo kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật [141], [143]. Hình dạng tuyến vú trước điều trị cũng ảnh hưởng tới kết quả thẩm mỹ. Ở phụ nữ lớn tuổi, mô tuyến vú được thay thế bằng mô xơ-mỡ, tổ chức da và mô nâng đỡ tuyến vú cũng thay đổi, dẫn tới thay đổi về hình thể tuyến vú. Tác giả Taylor ME và CS cho rằng kết quả thẩm mỹ của nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi kém hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ hơn [137].

Thử nghiệm EORTC 22881-10882 ghi nhận tỷ lệ xơ hóa mức độ trung bình đến nặng tại thời điểm 10 năm là 28,1% so với 13,2% và xơ hóa nghiêm trọng là 4,4% so với 1,6% trong trường hợp nâng liều (tăng 16 Gy) so với nhánh không nâng liều [116]. Một thử nghiệm nâng liều khác của Pháp với liều tăng thêm 10-16 Gy là phương thức thường được sử dụng phổ biến hiện nay. Không có độc tính da từ độ 3 trở lên và tỷ lệ độc tính độ 1-2 tại thời điểm 5 năm là 12,4% và 5,9% với nhánh nâng liều và không nâng liều [7]. Kết quả thẩm mỹ không có sự khác biệt về kết quả thẩm mỹ giữa hai nhánh và kết quả thẩm mỹ tốt hoặc xuất sắc được báo cáo là 85% khi bác sỹ đánh giá và 90% khi bệnh nhân tự đánh giá [7]. Do đó, kế hoạch xạ trị nâng liều vừa mang lại

lợi ích kiểm soát tại chỗ tối ưu và phần lớn bệnh nhân vẫn hài lòng về kết quả thẩm mỹ của họ.

Các tác giả Kaur N và CS (2005), Schrenk P và CS (2006), Giacalone PL và CS (2007) tiến hành nghiên cứu so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn kết hợp tạo hình và phẫu thuật bảo tồn đơn thuần cho thấy kích thước u được bảo tồn lớn hơn, thể tích mô vú cắt được lớn hơn, tỷ lệ diện cắt âm tính và độ dày diện cắt âm tính lớn hơn. Trong nhóm này, tỷ lệ phải phẫu thuật cắt thêm cũng thấp hơn. Kết quả thẩm mỹ của nhóm kết hợp tạo hình tốt hơn nhóm cắt rộng u đơn thuần [144], [145], [146]. Kết quả về mặt ung thư học của phẫu thuật bảo tồn vú kết hợp tạo hình cũng được đề cập tới trong các nghiên cứu gần đây. Tác giả Losken A và CS tiến hành nghiên cứu phân tích tổng hợp trên hơn 8000 bệnh nhân ung thư vú điều trị bảo tồn được chia vào 2 nhóm: nhóm được phẫu thuật bảo tồn đơn thuần và nhóm phẫu thuật bảo tồn kèm theo tạo hình. Trong thời gian theo dõi trên 36 tháng, tỷ lệ tái phát tại chỗ ở hai nhóm lần lượt là 7% và 4% [147]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 34 bệnh nhân (33%) được phẫu thuật bảo tồn kèm tạo hình tuyến vú. Khi phân tích yếu tố liên quan giữa kết quả thẩm mỹ và phương pháp phẫu thuật, chúng tôi chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân có hoặc không kèm theo phẫu thuật tạo hình. Một lý do có thể giải thích là hầu hết các trường hợp bệnh nhân được phẫu thuật tạo hình trong nghiên cứu của chúng tôi là do kích thước u lớn, gần vị trí trung tâm và các phương pháp tạo hình chủ yếu là quay vạt. Một lý do khác là do số lượng bệnh nhân giữa hai nhóm còn thấp và chưa cân xứng nhau.

4.2. MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA XẠ TRỊ

4.2.1. Tác dụng không mong muốn cấp tính của xạ trị

❖ Tác dụng không mong muốn cấp tính trên da và các yếu tố liên quan

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân chủ yếu gặp các tác dụng không mong muốn tại da, trong đó viêm da cấp độ 1 chiếm 52,4%, viêm da

độ 2 chiếm 24,3%, viêm da độ 3 chiếm 21,4%, không có bệnh nhân nào bị viêm da độ 4. Trong quá trình xạ trị, có 33 bệnh nhân (32,04%) bị đau rát, 13 bệnh nhân (12,6%) bị ngứa tại vú. Kết quả nghiên cứu này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả khác.

Nghiên cứu của Blanchecotte trên 103 bệnh nhân điều trị F-IMRT so với 101 bệnh nhân bệnh nhân có kích thước vú tương tự điều trị bằng kỹ thuật 3D. Kết quả cho thấy viêm da ứọt có thể xảy ra tại mọi vị trí của vú, xảy ra trong 9,8% bệnh nhân điều trị F-IMRT, giảm hơn so với nhóm chứng (16,8%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,13$). Các yếu tố nguy cơ liên quan đến độc tính tại da là liều tối da vào da ($p = 0,001$), kích thước vú ($p < 0,001$), chỉ số khối cơ thể ($p < 0,001$), tăng huyết áp ($p = 0,03$) và điều trị đồng thời trastuzumab ($p = 0,07$). Trong phân tích đa biến, kích thước vú (OR = 1,004 [1,002 – 1,006]) và điều trị trastuzumab (OR = 4,95 [1,17 – 20,79]) là các yếu tố liên quan đáng kể [148].

Thử nghiệm pha III đa trung tâm với 331 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-II điều trị phẫu thuật bảo tồn, chia 2 nhóm ngẫu nhiên: 170 bệnh nhân được xạ trị kỹ thuật F-IMRT, 161 bệnh nhân được xạ trị kỹ thuật chuẩn 3D đưa vào phân tích. Kết quả thấy rằng phân bố liều của nhóm xạ trị bằng kỹ thuật F-IMRT cải thiện đáng kể so với kỹ thuật xạ 3D chuẩn: V105 là 7,7% so với 16,9% với $p < 0,001$. Theo dõi tác dụng phụ cấp tính tại da thấy rằng tỷ lệ viêm da ứọt độ 3,4 giảm rõ ở nhóm xạ F-IMRT: 27,1% so với 36,7% (theo NCI CTC 2.0); tỷ lệ viêm da ứọt ở mọi vị trí của vú trong 3 đến 6 tuần sau khi xạ trị; 31,2% với F-IMRT so với 47,8% với điều trị 3D chuẩn ($p = 0,002$); viêm da ứọt tại nếp vú ở nhóm F-IMRT là 26,5% so với 3D là 43,5% ($p = 0,001$). Khi xem xét các yếu tố liên quan đến tác dụng phụ cấp tính trên da thấy rằng kích thước vú lớn là yếu tố có liên quan đến tăng tỷ lệ tác dụng phụ cấp tại so với nhóm kích thước vú nhỏ da (OR: 10,907; 95% CI: 4,525 – 26,28; $p < 0,001$), tuy nhiên trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự liên quan tương tự có thể do tỷ lệ bệnh nhân có

kích thước lớn chỉ chiếm 9,7% trong nghiên cứu của chúng tôi, trong khi nghiên cứu này có > 33% bệnh nhân có vú kích thước lớn [55].

Bảng 4.2. Tác dụng phụ cấp trên da của xạ trị trong thử nghiệm đa trung tâm tại Canada.

Tác dụng không mong muốn cấp	Canadian III Multicentre Trial (2008) N = 331[55]		p
	F-IMRT (%) N = 170	3D (%) N = 161	
Viêm da G3-4	27,1	36,7	0,06
Viêm da ứót mọi vị trí tại vú	31,2	47,8	0,002
Viêm da ứót nếp gấp vú	26,5	43,5	0,001
Đau (2-4) (NCI CTC 2.0)	23,5	25,5	0,68

Trong nghiên cứu, chúng tôi chưa tìm thấy sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa độc tính viêm da cấp với các yếu tố nguy cơ như tuổi, thể tích vú, vị trí u, liều tối đa vào da. Nguyên nhân có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi hầu hết bệnh nhân đều có thể tích vú ở ngưỡng trung bình (62,1%), liều tối đa ở da cũng không có sự khác biệt đáng kể giữa các bệnh nhân nhờ kỹ thuật xạ trị điều biến liều. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân chỉ bị độc tính da độ 1.

4.2.2. Tác dụng phụ muộn sau xạ trị

4.2.2.1. Tác dụng phụ muộn trên da sau xạ trị

Trong nghiên cứu, tỷ lệ xạm da sau xạ là 12,9%, 55,4% bệnh nhân còn thay đổi màu sắc da, tỷ lệ khô da là 11,9%, tỷ lệ cứng da là 21,8%, tỷ lệ phù bạch huyết sau xạ là 11,9%. 22 bệnh nhân (21,8%) thỉnh thoảng đau nhói, 17 bệnh nhân (16,8%) thỉnh thoảng ngứa tại vú bên xạ trị.

Theo một nghiên cứu của tác giả Harsolia và cộng sự (IJROBP 68-5/2007), với 172 bệnh nhân ung thư vú được điều trị bảo tồn và xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật chia ngẫu nhiên 2 nhóm: 90 bệnh nhân được xạ bằng kỹ thuật F-IMRT và 82 bệnh nhân được xạ bằng kỹ thuật 2D. Kết quả cho thấy tỷ lệ viêm da từ độ 2 ở nhóm điều trị F-IMRT chỉ là 41% so với 85% của nhóm sử dụng kỹ thuật truyền thống, biến chứng phù vú F-IMRT là 1%, trong khi kỹ thuật chuẩn 28% với $p < 0,001$, tác dụng phụ muộn: xạm da thì IMRT là 7%, trong khi 2D là 17% với, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ [56].

Bảng 4.3. Tác dụng không mong muốn mạn tính trong nghiên cứu Harsolia

Tác dụng không mong muốn muộn (Độ ≥ 2) (RTOG/EORTC)	Harsolia n: 172		p
	F-IMRT	2D	
Xạm da	7	17	0,06
Xơ hóa, teo lớp mỡ dưới da	1	6	0,46

4.2.2.2. Tác dụng không mong muốn muộn trên tim

Các ảnh hưởng muộn tiềm tàng đến tim khi tia xạ vú được nhận ra ngay từ những thử nghiệm xạ trị đầu tiên và các dữ liệu được tích lũy theo thời gian. Một phân tích tổng hợp của 8 thử nghiệm trước những năm 1975 của Cuzick và cộng sự tìm thấy một tỷ lệ tử vong do các nguyên nhân liên quan đến xạ trị tăng lên không đáng kể. Sự quan sát này được thúc đẩy bởi sự tăng đáng kể tỷ lệ tử vong liên quan đến tim và bị ảnh hưởng lớn bởi sống thêm của các thử nghiệm trước đó [149]. Một kết luận tương tự trong nghiên cứu của Rutqvist và cộng sự báo cáo trên 960 bệnh nhân với thời gian theo dõi 16 năm nhận thấy tỷ lệ tăng đáng kể bệnh thiếu máu cơ tim với bệnh nhân điều trị với liều lớn hơn 60 Gy vào vú trái với tỷ suất chênh 3,2. Sự khác biệt này xảy ra trong vòng 5 năm và tăng lên với thời gian theo dõi dài hơn [150]. Với sự tăng nguy cơ trong điều trị ung thư vú trái và khi liều phơi nhiễm vào tim

cao hơn, các nghiên cứu được tiến hành để so sánh độc tính giữa điều trị ung thư vú phải và trái. Paszat và cộng sự báo cáo trên 25.000 bệnh nhân ở Viện Ung thư Ontario được điều trị từ 1982 đến 1987 và theo dõi 10 năm, tỷ lệ tăng đáng kể nhồi máu cơ tim của ung thư vú trái so với phải với tỷ số tương đối là 2,1 [151]. Một điều cần lưu ý rằng các nghiên cứu ban đầu chứng minh độc tính tim được tiến hành trên những bệnh nhân được điều trị bằng các kỹ thuật lỗi thời bằng cách sử dụng các thiết lập 2D với liều trung bình của tim cao hơn nhiều.

Một nghiên cứu bước ngoặt được thực hiện bởi Darby và cộng sự, trong đó tác giả đã tiến hành một nghiên cứu kiểm soát nhằm xem xét tình trạng thiếu máu cơ tim cục bộ trên 2000 phụ nữ được xạ trị từ 1958 đến 2001. Tác giả đã tìm thấy mối tương quan trực tiếp giữa liều trung bình tới toàn bộ tim và biến cố lớn của mạch vành không có liều ngưỡng rõ ràng. Nguy cơ của tử vong do tim đã tăng tuyến tính thêm 7,4% trên 1 Gy liều trung bình của tim và xảy ra trong vòng 5 năm sau điều trị và tiếp tục trong ít nhất 20 năm. Nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan với các yếu tố nguy cơ cho tim trước đó [107]. Nghiên cứu này tiếp tục được thiết lập bởi Little và cộng sự liên quan đến những phát hiện của họ về nguy cơ tim rất thấp với phơi nhiễm phóng xạ liều thấp và những phát hiện trước đó về nguy cơ tăng lên ở những bệnh nhân ung thư bị phơi nhiễm liều xạ cao còn sống sót [152]. Một báo cáo tổng quan của 75 thử nghiệm từ 2010 – 2015 với trên 40000 bệnh nhân nhận thấy tăng đáng kể nguy cơ tử vong do tim mạch sau 10 năm theo dõi với nguy cơ tăng 0,04% mỗi Gy. Những thử nghiệm này có liều trung bình của tim là 4,4 Gy [153]. Trong một báo cáo SEER 2013, Henson và cộng sự phân tích bệnh nhân điều trị từ 1973 đến 2008. Nhóm bệnh nhân điều trị từ 1973 – 1982 có tỷ lệ tử vong do tim khi điều trị ung thư vú trái tăng lên đáng kể mỗi 5 năm. Nhóm 1983-1992 tăng đáng kể nguy cơ ung thư phổi nhưng không tử vong do tim, và nhóm điều trị gần đây có tỷ

lệ độc tính rất thấp [154]. Tương tự, Sardar và cộng sự nhận thấy một nguy cơ tăng lên đáng kể với tử vong do tim sau 10 năm theo dõi [155]. Những nghiên cứu này cho thấy khả năng tăng tỷ lệ độc tính tim rõ ràng trong khoảng 15 đến 20 năm sau điều trị và các nghiên cứu cần có đủ thời gian theo dõi trước khi đưa ra kết luận.

Có nhiều dữ liệu kết hợp về vai trò của các yếu tố nguy cơ tim mạch sẵn có trong việc xác định nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch do xạ trị. Tác giả Darby nghiên cứu về vấn đề này và không tìm thấy bất kỳ liên quan đáng kể nào. Tuy nhiên, nghiên cứu EGCTCG Taylor nhận thấy sự tăng đáng kể nguy cơ tử vong do tim mạch liên quan với hút thuốc và thử nghiệm Harris cho thấy tỷ lệ cao của bệnh lý tim với tăng huyết áp [153], [156]. Gutt và cộng sự phân tích nguy cơ của bệnh nhân với bệnh lý tim sẵn có và nhận thấy tỷ lệ tăng tử vong do tim với điều trị vú trái so với vú phải [157].

Những tiến bộ trong hình ảnh học tim cho phép phát hiện sớm các ảnh hưởng tiềm ẩn với tim trước khi có biểu hiện lâm sàng và cho phép làm rõ sinh bệnh học của bệnh thiếu máu cơ tim liên quan đến xạ trị. Mark và cộng sự theo dõi 114 bệnh nhân ung thư vú trái điều trị xạ trị với hình ảnh SPECT-CT và phát hiện sự thiếu hụt tưới máu phụ thuộc thể tích ở 40% bệnh nhân trong vòng 2 năm điều trị tương ứng với bất thường vận động thành trước [158]. Correa và cộng sự có những phát hiện tương tự trong việc nghiên cứu một nhóm nhỏ bệnh nhân xạ trị vú trái so với phải cho thấy sự khác biệt đáng kể trong kết quả kiểm tra sự căng của tim. 70% các phát hiện là trong LAD với phần lớn là bệnh LAD [159]. Erven và cộng sự hoàn thành một nghiên cứu tiến cứu sử dụng siêu âm tim để so sánh điều trị vú trái và phải với liều tim trung bình là 9 Gy với vú trái và 4 Gy với vú phải. Tác giả nhận thấy sự giảm tức thì sự căng của tim với điều trị u vú trái và dai dẳng trong 14 tháng so với không thay đổi trong điều trị vú phải. Sự giảm sức căng chỉ xảy ra ở thành trước và không phát hiện thấy âm vang thường quy [160]. Dữ liệu này

cho thấy khả năng thay đổi sau xạ trị sớm hơn trong mạch máu và/hoặc cơ có khả năng không có ý nghĩa lâm sàng trong 15-20 năm.

Nguy cơ tiềm ẩn của độc tính tim liên quan đến xạ trị được khuếch đại bởi những rủi ro đã biết của thuốc hóa trị đồng thời. Bian và cộng sự theo dõi sự thay đổi trong LVEF bệnh nhân điều trị cả trastuzumab và xạ trị từ 2008 – 2015. Liều tim trung bình cho điều trị vú phải và trái là 1,1 và 3,63 Gy. Giảm 3% trong toàn bộ LVEF liên quan với điều trị doxorubicin nhưng không liên quan đến liều xạ trị [161]. Điều này cho thấy liều xạ thấp hơn không ảnh hưởng đáng kể đến độc tính của tim do hóa trị.

Để giảm các nguy cơ độc tính tim do xạ trị, kỹ thuật đóng một vai trò quan trọng. Xạ trị 3D và xạ trị điều biến liều là một trong những tiên bộ chính và đầu tiên giúp giảm liều đến mô lành, bao gồm tim trong khi vẫn đảm bảo liều tới tổ chức đích. Kỹ thuật này cho phép thể tích tim nhận liều thấp hơn, do đó sẽ giúp giảm tỷ lệ biến chứng tim.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đến thời điểm kết thúc theo dõi chưa phát hiện trường hợp bệnh nhân nào có độc tính tim liên quan đến xạ trị. Điều này có lẽ là do chúng tôi sử dụng kỹ thuật xạ trị điều biến liều với liều tại tim thấp. Hai là do thời gian theo dõi của chúng tôi chưa đủ dài. Ba là, các phương tiện chẩn đoán hình ảnh để phát hiện các tổn thương tim tiềm ẩn còn hạn chế. Do đó, cần thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá độc tính tim có thể gặp liên quan đến xạ trị vú.

4.2.2.3. Tác dụng không mong muốn trên phổi

Trong y văn, nhiều nghiên cứu đã mô tả sự thay đổi của phổi sau xạ trị hỗ trợ trong những bệnh nhân ung thư vú được điều trị bảo tồn. Tuy nhiên, phần lớn các nghiên cứu, sự thay đổi hình ảnh được đánh giá bằng Xquang ngực thẳng hoặc chụp cắt lớp vi tính thường quy với độ nhạy thấp và cung cấp ít thông tin về thay đổi hình ảnh hướng đến viêm phổi do tia xạ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 bệnh nhân bị viêm phổi xảy ra trong thời gian

xạ trị trong đó có 1 bệnh nhân viêm phổi độ 1 và 1 bệnh nhân viêm phổi độ 2. Tương tự, hầu hết bệnh nhân không bị viêm phổi sau xạ trị, chỉ có 2 bệnh nhân viêm phổi độ 1 chiếm gần 2%, 3 bệnh nhân viêm phổi độ 2 chiếm gần 3%, không có bệnh nhân nào viêm phổi sau xạ độ 3 trở lên. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác. Nghiên cứu của Fragkandea trên 61 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được xạ trị sau điều trị bảo tồn cho thấy tỷ lệ viêm phổi do tia xạ trên hình ảnh là hiếm gặp và không ghi nhận viêm phổi có triệu chứng [162].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 103 bệnh nhân UTV giai đoạn I-II được xạ trị điều biến liều F-IMRT sau phẫu thuật bảo tồn, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Kết quả xạ trị điều biến liều F-IMRT và liệu pháp toàn thân trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-II đã được phẫu thuật bảo tồn.

- Trung bình thời gian sống thêm không bệnh là: 49,1 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm là: 97,1%; 97,1%; 96,0%; 93%.

- Có 5 bệnh nhân chiếm 4,9% tái phát: tại chỗ, xương, gan, phổi.

- Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 50,4 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm là: 100%; 99%; 99%; 95,5%.

- Thời gian sống thêm không bệnh có liên quan đến độ mô học với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

- Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh với tuổi, giai đoạn, di căn hạch, tình trạng thụ thể nội tiết.

- Kết quả thẩm mỹ đạt 80,2%.

- Kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT giúp tăng Dmean, giảm Dmax và có sự phân bố liều đồng đều so với kế hoạch xạ trị 3D.

- Kế hoạch điều trị bằng kỹ thuật F-IMRT giảm liều tới phổi, tim và da so với kế hoạch xạ trị 3D.

2. Một số tác dụng không mong muốn của xạ trị

- Tỷ lệ viêm da cấp độ 1, 2, 3 lần lượt là 52,4%; 24,3%; 21,4%. Không có viêm da độ 4.

- Tỷ lệ đau rát trong quá trình xạ là 32%; tỷ lệ ngứa diện xạ là 12,6%.

- Tỷ lệ xạm da sau xạ là 12,9%.

- Tỷ lệ viêm phổi cấp độ 1-2 là 1,9%. Không có viêm phổi cấp độ 3-4.

- Tỷ lệ viêm phổi muộn độ 1-2 là 4,95%. Không có viêm phổi muộn độ 3-4.

- Không gặp trường hợp nào có biểu hiện độc tính tim do tia xạ gây nên.

KIẾN NGHỊ

1. Xạ trị điều biến liều F-IMRT với collimator đa lá là phương pháp điều trị hỗ trợ hiệu quả đối với bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I – II sau phẫu thuật bảo tồn. Xạ trị điều biến liều nên được cân nhắc sử dụng thay thế phương pháp xạ trị 3D truyền thống trong điều trị bảo tồn đối với bệnh nhân ung thư vú nhằm giảm tác dụng phụ của xạ trị và cải thiện kết quả thẩm mỹ.
2. Cần theo dõi hiệu quả của phác đồ trong thời gian dài hơn để có thể đánh giá hiệu quả lâu dài của phác đồ cũng như mối liên quan giữa một số yếu tố đến thời gian sống thêm.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

1. Nghiên cứu cần số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn để có thể đánh giá hiệu quả điều trị bệnh lâu dài cũng như mối liên quan giữa một số yếu tố đến thời gian sống thêm, các tác dụng phụ muộn cũng như kết quả thẩm mỹ.
2. Hướng tới kết hợp kỹ thuật xạ trị điều biến liều trong xạ trị ung thư vú bảo tồn có kết hợp với hệ thống kiểm soát di động theo nhịp thở, xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh tiến tiến nhằm đạt được kết quả tốt hơn về hiệu quả điều trị bệnh, về thẩm mỹ cũng như hạn chế các tác dụng không mong muốn trên các cơ quan, tổ lành xung quanh.

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

1. **Nguyễn Công Hoàng, Bùi Vinh Quang, Lê Văn Quảng (2018)**. Nhận xét kết quả bước đầu xạ trị điều biến liều (IMRT-MLC) cho bệnh nhân ung thư vú điều trị bảo tồn tại Bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 2 năm 2018, 562-69.
2. **Nguyễn Công Hoàng, Bùi Vinh Quang, Vũ Hồng Thăng (2019)**. Tác dụng không mong muốn của xạ trị điều biến liều với collimator đa lá cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I – II điều trị bảo tồn tại Bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, số 2 năm 2019, 556-61.
3. **Nguyễn Công Hoàng, Vũ Hồng Thăng, Lê Hồng Quang (2019)**. So sánh sự phân bố liều xạ của kỹ thuật xạ điều biến liều (IMRT) với 3D trong điều trị ung thư vú bảo tồn. *Tạp chí Y học Việt nam*, tháng 11, số 2 năm 2019, 99-104.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN (2018). Incidence, Mortality and Prevalence by cancer site, <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>>, [Accessed 12 September 2020].
2. B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant 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.
3. M. Blichert-Toft, C. Rose, J. A. Andersen et al. (1992). Danish randomized trial comparing breast conservation therapy with mastectomy: six years of life-table analysis. Danish Breast Cancer Cooperative Group. *J Natl Cancer Inst Monogr*, (11), 19-25.
4. Solin LJ, Chu JCH and Sontag MR (1991). Three-dimensional photon treatment planning of the intact breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 21, 193-203.
5. Galvin JM, Ezzell G, Eisbrauch A et al. (2004). Implementing IMRT in clinical practice: a joint document of the American Society for Therapeutic Radiology and Oncology and the American Association of Physicists in Medicine. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 58(5), 1616-1634.
6. Diêu Bùi (2003). *Thực hành xạ trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Romestaing P, Lehingue Y and Carrie C (1997). Role of 10 Gy boost in the conservative treatment of early stage breast cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol*, 15, 963-968.

8. Lo YC, Yasuda G and Fitzgerald TJ (2000). Intensity modulation for breast treatment using static multi-leaf collimators. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48, 1559 - 1568.
9. McCormick B (2005). Partial breast radiation for early stage breast cancers: hypothesis, existing data, and a planned phase III trial. *J Natl Compr Canc Netw*, 3, 301-307.
10. E. Donovan, N. Bleakley, E. Denholm et al. (2007). Randomised trial of standard 2D radiotherapy (RT) versus intensity modulated radiotherapy (IMRT) in patients prescribed breast radiotherapy. *Radiother Oncol*, 82(3), 254-64.
11. Aydiner Adnan, Abdullah İğci and Atilla Soran (2019). *Breast Disease: Diagnosis and Pathology*, 2, ed, 1, Springer, NewYork.
12. American Colleague of Radiology (2003). Breast imaging reporting and data system (BI-RADs), 4th edn. *Am. J Natl Compr Canc NetW*.
13. Jatoi I, Kaufmann M and Petit Jy (2006). *Atlas of breast surgery*, Springer, NewYork.
14. Đặng Công Thuận, Trần Văn Hợp và Lê Đình Roanh (2007). Nghiên cứu sự bộc lộ một số dấu ấn hóa mô miễn dịch và liên quan của chúng với các yếu tố tiên lượng. *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*, 11(3), 110-7.
15. Nguyễn Văn Định (2010). *Đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng và Tamoxifen trên bệnh nhân đã mổ ung thư vú giai đoạn II-III*, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
16. Nguyễn Bá Đức (2004). *Bệnh ung thư vú*, Nhà xuất bản Y Học, Hà Nội.
17. Jemal A, Siegel R and Ward E (2007). Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*, 57, 43-66.

18. Lương Ngọc Khuê và Mai Trọng Khoa (2020). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
19. H. P. Sinn and H. Kreipe (2013). A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care (Basel)*, 8(2), 149-54.
20. Tạ Văn Tò (2004). *Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
21. Balslev and Rasmussen BB (1994). The Nottingham Pronostic Index applied to 9149 patient from the studies of the Danish. *Breast cancer Res treat*, 32, 281-90.
22. N. Harbeck, C. Thomssen and M. Gnant (2013). St. Gallen 2013: brief preliminary summary of the consensus discussion. *Breast Care (Basel)*, 8(2), 102-9.
23. Bùi Diệu, Nguyễn Văn Định, Trần Văn Thuấn và các cộng sự. (2007). *Chẩn đoán và điều trị ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
24. Edge SB, Byrd DR, Compton CC et al. (2010). *Cancer Staging Manual, 7th edition*, Springer-Verlag, New York.
25. Trần Văn Thuấn (2014). *Điều trị bệnh ung thư vú*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
26. Nguyễn Văn Hiếu (2015). *Ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
27. F. Boccardo, A. Rubagotti, P. Guglielmini et al. (2006). Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer. Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol*, 17 Suppl 7, vii10-4.
28. Tamoxifen Alone or in Combination Trialists' Group Arimidex, J. F. Forbes, J. Cuzick et al (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 9(1), 45-53.

29. C. Davies, H. Pan, J. Godwin et al. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 381(9869), 805-16.
30. H. J. Burstein, C. Lacchetti, H. Anderson et al. (2019). Adjuvant Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer: ASCO Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol*, 37(5), 423-438.
31. P. E. Goss, J. N. Ingle, S. Martino et al. (2005). Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 97(17), 1262-71.
32. E. P. Mamounas, J. H. Jeong, D. L. Wickerham et al. (2008). Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol*, 26(12), 1965-71.
33. R. Jakesz, R. Greil, M. Gnant et al. (2007). Extended adjuvant therapy with anastrozole among postmenopausal breast cancer patients: results from the randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a. *J Natl Cancer Inst*, 99(24), 1845-53.
34. NCCN clinical practice guidelines in oncology (2020). Breast cancer, <https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf>, [Accessed 12 July 2020].
35. S. Balduzzi, S. Mantarro, V. Guarneri et al. (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (6), CD006242.

36. Nguyễn Xuân Kử (2010). *Cơ sở vật lý và những tiến bộ về xạ trị ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
37. Murat Beyzadeoglu, Gokhan Ozyigit và Cüneyt Ebruli (2010). *Basic Radiaton Oncology*, Springer, NewYork.
38. Mai Trọng Khoa và Nguyễn Xuân Kử (2011). *Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng trong lâm sàng*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
39. Viswanathan AN, Moughan J and Small W Jr (2012). The quality of cervical cancer brachytherapy implantation and the impact on local recurrence and disease-free survival in radiation therapy oncology group prospective trials 0116 and 0128. *Int J Gynecol Cancer*, Jan;22(1):123-31
40. C. Shah, F. Vicini, S. F. Shaitelman et al. (2018). The American Brachytherapy Society consensus statement for accelerated partial-breast irradiation. *Brachytherapy*, 17(1), 154-170.
41. Chirag Shah (2017). Cleveland Clinic Leads Development of New Guidelines for Radiation in Breast Cancer, Brachytherapy, <<https://www.itnonline.com/content/cleveland-clinic-leads-development-new-guidelines-radiation-breast-cancer>> [Accessed 15 September 2020].
42. Radiation Oncology Associates of Northern Virginia. Intraoperative Radiotherapy. <<https://www.virginiaradiation.com/treatments/intraoperative-radiotherapy/>> [Accessed 21 September 2020].
43. U. Veronesi, R. Orecchia, P. Maisonneuve et al. (2013). Intraoperative radiotherapy versus external radiotherapy for early breast cancer (ELIOT): a randomised controlled equivalence trial. *Lancet Oncol*, 14(13), 1269-77.

44. PhD Dr Jayant S Vaidya, MD David J Joseph, FRCR Jeffrey S Tobias et al. (2010). Targeted intraoperative radiotherapy versus whole breast radiotherapy for breast cancer (TARGIT-A trial): an international, prospective, randomised, non-inferiority phase 3 trial. *The Lancet*, 376(9735), 91-102.
45. Health Council of the Netherlands (2009). Proton Radiotherapy, <<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2009/12/11/proton-radiotherapy>> [Accessed 15 September 2020].
46. Ann Barrett, Stephen Morris, Jane Dobbs et al. (2009). *Practical Radiotherapy Planning*, Fourth Edition, ed, Hodder Arnold, Norwich.
47. G. Yavas, C. Yavas and H. Acar (2012). Dosimetric comparison of whole breast radiotherapy using field in field and conformal radiotherapy techniques in early stage breast cancer. *Iran. J. Radiat. Res*, 10(3-4), 131-138.
48. N. Fournier-Bidoz, Y. M. Kirova, F. Campana et al. (2012). Simplified field-in-field technique for a large-scale implementation in breast radiation treatment. *Med Dosim*, 37(2), 131-7.
49. V. Rudat, A. Nour, A. A. Alaradi et al. (2014). In vivo surface dose measurement using GafChromic film dosimetry in breast cancer radiotherapy: comparison of 7-field IMRT, tangential IMRT and tangential 3D-CRT. *Radiat Oncol*, 9, 156.
50. KR Muralidhar, Bhudevi Soubhagya and Shabbir Ahmed (2014). Intensity modulated radiotherapy versus volumetric modulated arc therapy in breast cancer: A comparative dosimetric analysis. *International Journal of Cancer Therapy and Oncology*, 2(4), 1-7.

51. E. Hacıislamoglu, F. Colak, E. Canyilmaz et al. (2016). The choice of multi-beam IMRT for whole breast radiotherapy in early-stage right breast cancer. *Springerplus*, 5(1), 688.
52. C-RAD and MD Anderson Cancer Center concluded agreement to supply innovative SIGRT solution.
<http://www.hgpt.net/en_web/hot_news_info.php?id=243>, [Accessed 15 September 2020].
53. C. Lemanski, J. Thariat, F. L. Ampil et al. (2014). Image-guided radiotherapy for cardiac sparing in patients with left-sided breast cancer. *Front Oncol*, 4, 257.
54. Wikipedia (2019). Deep inspiration breath-hold.
<https://en.wikipedia.org/wiki/Deep_inspiration_breath-hold>
[Accessed 15 September 2020]
55. J. P. Pignol, I. Olivotto, E. Rakovitch et al. (2008). A multicenter randomized trial of breast intensity-modulated radiation therapy to reduce acute radiation dermatitis. *J Clin Oncol*, 26(13), 2085-92.
56. A. Harsolia, L. Kestin, I. Grills et al. (2007). Intensity-modulated radiotherapy results in significant decrease in clinical toxicities compared with conventional wedge-based breast radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 68(5), 1375-80.
57. Hoàng Thanh Quang (2011). *Đánh giá kết quả điều trị bảo tồn ung thư vú nữ giai đoạn I-II từ năm 2003-2006 tại Bệnh viện K*, Luận văn Thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
58. Nguyễn Minh Khánh (2004). *Đánh giá kết quả phẫu thuật bảo tồn trong điều trị ung thư vú giai đoạn I -II tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

59. S. Agarwal, L. Pappas, L. Neumayer et al. (2014). Effect of breast conservation therapy vs mastectomy on disease-specific survival for early-stage breast cancer. *JAMA Surg*, 149(3), 267-74.
60. Frank A. Vicini, Gary M. Freedman, Julia R. White et al. (2014). A Phase III Trial of Accelerated Whole Breast Irradiation with Hypofractionation Plus Concurrent Boost Versus Standard Whole Breast Irradiation Plus Sequential Boost for Early-Stage Breast Cancer (RTOG 1005).
61. Ahmed H. Oraby, Ibrahim A. Awad, Ehab M. Attalla et al. (2017). Study the Influence of Treatment Interruptions in the Radical Irradiation of Breast Cancer. *Journal of Advances Physics*, 13 (5), 4858-67.
62. C. Hennequin and B. Dubray (2013). [Alpha/beta ratio revisited in the era of hypofractionation]. *Cancer Radiother*, 17(5-6), 344-8.
63. Douglas W. Arthur, Frank A. Vicini, David E. Wazer et al. (2016). *Short Course Breast Radiotherapy. A Comprehensive Review of Hypofractionation, Partial Breast, and Intra-Operative Irradiation*, Springer International, Switzerland.
64. J. C. Lowery, E. G. Wilkins, W. M. Kuzon et al. (1996). Evaluations of aesthetic results in breast reconstruction: an analysis of reliability. *Ann Plast Surg*, 36(6), 601-6; discussion 607.
65. J. R. Garbay, M. Rietjens and J. Y. Petit (1992). [Esthetic results of breast reconstruction after amputation for cancer. 323 cases]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 21(4), 405-12.
66. National Cancer Institute (2009). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0.

67. Phạm Hồng Khoa (2016). *Ứng dụng phương pháp sinh thiết hạch của trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn sớm*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
68. Nguyễn Đỗ Thùy Giang và cộng sự (2009). Khảo sát tỷ lệ di căn hạch nách trong ung thư vú giai đoạn I-II. *Tạp chí y học TP Hồ Chí Minh*.
69. P. Christiansen, S. L. Carstensen, B. Ejlersen et al. (2018). Breast conserving surgery versus mastectomy: overall and relative survival-a population based study by the Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG). *Acta Oncol*, 57(1), 19-25.
70. S. Corradini, D. Reitz, M. Pazos et al. (2019). Mastectomy or Breast-Conserving Therapy for Early Breast Cancer in Real-Life Clinical Practice: Outcome Comparison of 7565 Cases. *Cancers (Basel)*, 11(2).
71. J. Gu, G. Groot, C. Boden et al. (2018). Review of Factors Influencing Women's Choice of Mastectomy Versus Breast Conserving Therapy in Early Stage Breast Cancer: A Systematic Review. *Clin Breast Cancer*, 18(4), e539-e554.
72. J. M. Kurtz, J. M. Spitalier, R. Amalric et al. (1990). The prognostic significance of late local recurrence after breast-conserving therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 18(1), 87-93.
73. Lê Hồng Quang (2012). *Ứng dụng kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch của trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách của bệnh nhân ung thư vú*, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
74. Phùng Thị Huyền (2016). *Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
75. R. C. Martin, 2nd, A. Chagpar, C. R. Scoggins et al. (2005). Clinicopathologic factors associated with false-negative sentinel lymph-node biopsy in breast cancer. *Ann Surg*, 241(6), 1005-12; discussion 1012-5.

76. U. Veronesi, G. Viale, G. Paganelli et al. (2010). Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. *Ann Surg*, 251(4), 595-600.
77. Jatoi I, Kaufmann M and Petit J.Y (2006). *Atlas of breast surgery*, Springer - Verlag, Berlin.
78. Pedram argani (2012). Types of Breast Cancers: Histologic examples of in situ & invasive carcinomas of the breast. *John Hopkins medicine*, 443-287-BRST(2778).
79. I. Langer, U. Guller, G. Berclaz et al. (2007). Morbidity of sentinel lymph node biopsy (SLN) alone versus SLN and completion axillary lymph node dissection after breast cancer surgery: a prospective Swiss multicenter study on 659 patients. *Ann Surg*, 245(3), 452-61.
80. Elston E.W and Ellis I.O (1993). Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*, 46(2), 189–190.
81. E. K. Millar, P. H. Graham, S. A. O'Toole et al. (2009). Prediction of local recurrence, distant metastases, and death after breast-conserving therapy in early-stage invasive breast cancer using a five-biomarker panel. *J Clin Oncol*, 27(28), 4701-8.
82. N. D. Arvold, A. G. Taghian, A. Niemierko et al. (2011). Age, breast cancer subtype approximation, and local recurrence after breast-conserving therapy. *J Clin Oncol*, 29(29), 3885-91.
83. Allred D. C, Carlson R. W, Berry D. A et al. (2009). NCCN Task Force Report: Estrogen Receptor and Progesterone Receptor Testing in Breast Cancer by Immunohistochemistry. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN*, 7(6), 22-3.

84. S. Basu, W. Chen, J. Tchou et al. (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(5), 995-1000.
85. Lê Đình Roanh, Tạ Văn Tờ, Đặng Thế Căn và các cộng sự. (2001). Hóa mô miễn dịch thụ thể estrogen và progesteron trong ung thư vú. *Y học Việt Nam. Chuyên đề giải phẫu bệnh – Y pháp*, 7-22.
86. Nguyễn Thị Sang (2016). *Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ TAC trong bệnh ung thư vú giai đoạn II, IIIA hạch nách dương tính tại Bệnh viện K*, Luận án tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
87. R. R. Love, N. B. Duc, D. C. Allred et al. (2002). Oophorectomy and tamoxifen adjuvant therapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with operable breast cancer. *J Clin Oncol*, 20(10), 2559-66.
88. S. Dawood, K. Broglio, A. U. Buzdar et al. (2010). Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review. *J Clin Oncol*, 28(1), 92-8.
89. Nguyễn Diệu Linh (2013). *Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn II, IIIA bằng phác đồ hóa chất bổ trợ TAC và AC tại bệnh viện K*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
90. A. G. Morganti, S. Cilla, A. de Gaetano et al. (2011). Forward planned intensity modulated radiotherapy (IMRT) for whole breast postoperative radiotherapy. Is it useful? When? *J Appl Clin Med Phys*, 12(2), 3451.
91. A. Mihai, E. Rakovitch, K. Sixel et al. (2005). Inverse vs. forward breast IMRT planning. *Med Dosim*, 30(3), 149-54.

92. M. Clarke, R. Collins, S. Darby et al. (2005). Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 366(9503), 2087-106.
93. Group Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, S. Darby, P. McGale et al. (2011). Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378(9804), 1707-16.
94. I. L. Wapnir, S. J. Anderson, E. P. Mamounas et al. (2006). Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project node-positive adjuvant breast cancer trials. *J Clin Oncol*, 24(13), 2028-37.
95. T. Ashikaga, D. N. Krag, S. R. Land et al. (2010). Morbidity results from the NSABP B-32 trial comparing sentinel lymph node dissection versus axillary dissection. *J Surg Oncol*, 102(2), 111-8.
96. D. N. Krag, S. J. Anderson, T. B. Julian et al. (2010). Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 11(10), 927-33.
97. G. Zavagno, G. L. De Salvo, G. Scalco et al. (2008). A Randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. *Ann Surg*, 247(2), 207-13.
98. R. E. Mansel, L. Fallowfield, M. Kissin et al. (2006). Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst*, 98(9), 599-609.

99. U. Veronesi, G. Paganelli, G. Viale et al. (2006). Sentinel-lymph-node biopsy as a staging procedure in breast cancer: update of a randomised controlled study. *Lancet Oncol*, 7(12), 983-90.
100. V. Galimberti, B. F. Cole, S. Zurrada et al. (2013). Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 14(4), 297-305.
101. A. E. Giuliano, K. K. Hunt, K. V. Ballman et al. (2011). Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 305(6), 569-75.
102. R. Jagsi, M. Chadha, J. Moni et al. (2014). Radiation field design in the ACOSOG Z0011 (Alliance) Trial. *J Clin Oncol*, 32(32), 3600-6.
103. M. Donker, G. van Tienhoven, M. E. Straver et al. (2014). Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol*, 15(12), 1303-10.
104. C. Hennequin, N. Bossard, S. Servagi-Vernat et al. (2013). Ten-year survival results of a randomized trial of irradiation of internal mammary nodes after mastectomy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 86(5), 860-6.
105. T. J. Whelan, I. A. Olivotto, W. R. Parulekar et al. (2015). Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med*, 373(4), 307-16.
106. Poortmans PM, Collette S and Kirkove C (2015). EORTC Radiation Oncology and Breast Cancer Groups. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med Dosim*, 373(4), 317-327.

107. S. C. Darby, M. Ewertz, P. McGale et al. (2013). Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*, 368(11), 987-98.
108. B. Fisher, J. Bryant, J. J. Dignam et al. (2002). Tamoxifen, radiation therapy, or both for prevention of ipsilateral breast tumor recurrence after lumpectomy in women with invasive breast cancers of one centimeter or less. *J Clin Oncol*, 20(20), 4141-9.
109. K. S. Hughes, L. A. Schnaper, J. R. Bellon et al. (2013). Lumpectomy plus tamoxifen with or without irradiation in women age 70 years or older with early breast cancer: long-term follow-up of CALGB 9343. *J Clin Oncol*, 31(19), 2382-7.
110. I. H. Kunkler, L. J. Williams, W. J. Jack et al. (2015). Breast-conserving surgery with or without irradiation in women aged 65 years or older with early breast cancer (PRIME II): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 16(3), 266-73.
111. F. F. Liu, W. Shi, S. J. Done et al. (2015). Identification of a Low-Risk Luminal A Breast Cancer Cohort That May Not Benefit From Breast Radiotherapy. *J Clin Oncol*, 33(18), 2035-40.
112. J. de Boniface, J. Frisell, L. Bergkvist et al. (2018). Breast-conserving surgery followed by whole-breast irradiation offers survival benefits over mastectomy without irradiation. *Br J Surg*, 105(12), 1607-1614.
113. J. Wang, S. Wang, Y. Tang et al. (2018). Comparison of Treatment Outcomes With Breast-conserving Surgery Plus Radiotherapy Versus Mastectomy for Patients With Stage I Breast Cancer: A Propensity Score-matched Analysis. *Clin Breast Cancer*, 18(5), e975-e984.
114. S. C. Formenti and S. Demaria (2008). Local control by radiotherapy: is that all there is? *Breast Cancer Res*, 10(6), 215.

115. P. M. P. Poortmans, M. Arenas và L. Livi (2017). Over-irradiation. *Breast*, 31, 295-302.
116. H. Bartelink, J. C. Horiot, P. M. Poortmans et al. (2007). Impact of a higher radiation dose on local control and survival in breast-conserving therapy of early breast cancer: 10-year results of the randomized boost versus no boost EORTC 22881-10882 trial. *J Clin Oncol*, 25(22), 3259-65.
117. A. Valachis, D. Mauri, N. P. Polyzos et al. (2010). Partial breast irradiation or whole breast radiotherapy for early breast cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast J*, 16(3), 245-51.
118. Whelan TJ, Pignol JP and Levine MN (2010). Long-term results of hypofractionated radiation therapy for breast cancer. *N Engl J Med Dosim*, 362(6), 513-520.
119. Start Trialists' Group, S. M. Bentzen, R. K. Agrawal et al. (2008). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial A of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet Oncol*, 9(4), 331-41.
120. Start Trialists' Group, S. M. Bentzen, R. K. Agrawal et al. (2008). The UK Standardisation of Breast Radiotherapy (START) Trial B of radiotherapy hypofractionation for treatment of early breast cancer: a randomised trial. *Lancet*, 371(9618), 1098-107.
121. Mohamed I. El-Sayed and Mostafa E. Abdel-Wanis (2012). Comparison of Hypofractionated and Conventional Radiotherapy Protocols in Breast Cancer Patients: A Retrospective Study. *Journal of Cancer Science and Therapy* 4(6)
122. U. Veronesi, A. Luini, M. Del Vecchio et al. (1993). Radiotherapy after breast-preserving surgery in women with localized cancer of the breast. *N Engl J Med*, 328(22), 1587-91.

123. B. Fisher, S. Anderson, C. K. Redmond et al. (1995). Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of breast cancer. *N Engl J Med*, 333(22), 1456-61.
124. R. W. Blamey, T. Bates, U. Chetty et al. (2013). Radiotherapy or tamoxifen after conserving surgery for breast cancers of excellent prognosis: British Association of Surgical Oncology (BASO) II trial. *Eur J Cancer*, 49(10), 2294-302.
125. Tạ Xuân Sơn (2005). *Nghiên cứu phẫu thuật bảo tồn điều trị ung thư vú nữ giai đoạn I, II*, Luận án Tiến sỹ y học, Đại học y Hà Nội.
126. E. S. Hwang, D. Y. Lichtensztajn, S. L. Gomez et al. (2013). Survival after lumpectomy and mastectomy for early stage invasive breast cancer: the effect of age and hormone receptor status. *Cancer*, 119(7), 1402-11.
127. O. J. Hartmann-Johnsen, R. Karesen, E. Schlichting et al. (2015). Survival is Better After Breast Conserving Therapy than Mastectomy for Early Stage Breast Cancer: A Registry-Based Follow-up Study of Norwegian Women Primary Operated Between 1998 and 2008. *Ann Surg Oncol*, 22(12), 3836-45.
128. A. A. Onitilo, J. M. Engel, R. V. Stankowski et al. (2015). Survival Comparisons for Breast Conserving Surgery and Mastectomy Revisited: Community Experience and the Role of Radiation Therapy. *Clin Med Res*, 13(2), 65-73.
129. B. Fisher, J. H. Jeong, S. Anderson et al. (2002). Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med*, 347(8), 567-75.

130. P. Malmstrom, L. Holmberg, H. Anderson et al. (2003). Breast conservation surgery, with and without radiotherapy, in women with lymph node-negative breast cancer: a randomised clinical trial in a population with access to public mammography screening. *Eur J Cancer*, 39(12), 1690-7.
131. Youhanna S Shafik, Hany Rafik and Medhat Helmy (2018). Factors contributing to local recurrence after conservative breast surgery for early-stage breast cancer. *Egypt J Surg*, 37, 429-39.
132. E. Erdem and H. Alagol (2009). Results of breast conserving surgery in clinical stage I-II breast carcinoma. *Indian J Surg*, 71(1), 29-34.
133. E. Botteri, V. Bagnardi, N. Rotmensz et al. (2010). Analysis of local and regional recurrences in breast cancer after conservative surgery. *Ann Oncol*, 21(4), 723-728.
134. K. J. Kim, S. J. Huh, J. H. Yang et al. (2005). Treatment results and prognostic factors of early breast cancer treated with a breast conserving operation and radiotherapy. *Jpn J Clin Oncol*, 35(3), 126-33.
135. H. A. Jones, N. Antonini, A. A. Hart et al. (2009). Impact of pathological characteristics on local relapse after breast-conserving therapy: a subgroup analysis of the EORTC boost versus no boost trial. *J Clin Oncol*, 27(30), 4939-47.
136. J. Lee, S. Lee and Y. Bae (2012). Multiple margin positivity of frozen section is an independent risk factor for local recurrence in breast-conserving surgery. *J Breast Cancer*, 15(4), 420-6.
137. M. E. Taylor, C. A. Perez, K. J. Halverson et al. (1995). Factors influencing cosmetic results after conservation therapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 31(4), 753-64.

138. K. B. Clough, J. Cuminet, A. Fitoussi et al. (1998). Cosmetic sequelae after conservative treatment for breast cancer: classification and results of surgical correction. *Ann Plast Surg*, 41(5), 471-81.
139. C. Urban, R. Lima, E. Schunemann et al. (2011). Oncoplastic principles in breast conserving surgery. *Breast*, 20 Suppl 3, S92-5.
140. J. M. Mills, D. J. Schultz and L. J. Solin (1997). Preservation of cosmesis with low complication risk after conservative surgery and radiotherapy for ductal carcinoma in situ of the breast. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 39(3), 637-41.
141. R. A. Cochrane, P. Valasiadou, A. R. Wilson et al. (2003). Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*, 90(12), 1505-9.
142. J. A. Dewar, S. Benhamou, E. Benhamou et al. (1988). Cosmetic results following lumpectomy, axillary dissection and radiotherapy for small breast cancers. *Radiother Oncol*, 12(4), 273-80.
143. A. Losken, T. G. Schaefer, M. Newell et al. (2009). The impact of partial breast reconstruction using reduction techniques on postoperative cancer surveillance. *Plast Reconstr Surg*, 124(1), 9-17.
144. N. Kaur, J. Y. Petit, M. Rietjens et al. (2005). Comparative study of surgical margins in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 12(7), 539-45.
145. P. Schrenk, S. Wolfl, S. Bogner et al. (2006). Symmetrization reduction mammoplasty combined with sentinel node biopsy in patients operated for contralateral breast cancer. *J Surg Oncol*, 94(1), 9-15.
146. P. L. Giacalone, P. Roger, O. Dubon et al. (2007). Comparative study of the accuracy of breast resection in oncoplastic surgery and quadrantectomy in breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 14(2), 605-14.

147. A. Losken, C. S. Dugal, T. M. Styblo et al. (2014). A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg*, 72(2), 145-9.
148. J. Blanchecotte, A. Ruffier-Loubiere, A. Reynaud-Bougnoux et al. (2015). [Acute skin toxicity in breast intensity modulated radiotherapy using field in field technique]. *Cancer Radiother*, 19(2), 82-8.
149. J. Cuzick, H. Stewart, L. Rutqvist et al. (1994). Cause-specific mortality in long-term survivors of breast cancer who participated in trials of radiotherapy. *J Clin Oncol*, 12(3), 447-53.
150. L. E. Rutqvist, I. Lax, T. Fornander et al. (1992). Cardiovascular mortality in a randomized trial of adjuvant radiation therapy versus surgery alone in primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 22(5), 887-96.
151. L. F. Paszat, W. J. Mackillop, P. A. Groome et al. (1999). Mortality from myocardial infarction following postlumpectomy radiotherapy for breast cancer: a population-based study in Ontario, Canada. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 43(4), 755-62.
152. M. P. Little, L. B. Zablotska and S. E. Lipshultz (2013). Ischemic heart disease after breast cancer radiotherapy. *N Engl J Med*, 368(26), 2523-4.
153. C. Taylor, C. Correa, F. K. Duane et al. (2017). Estimating the Risks of Breast Cancer Radiotherapy: Evidence From Modern Radiation Doses to the Lungs and Heart and From Previous Randomized Trials. *J Clin Oncol*, 35(15), 1641-1649.
154. K. E. Henson, P. McGale, C. Taylor et al. (2013). Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. *Br J Cancer*, 108(1), 179-82.

155. P. Sardar, A. Kundu, S. Chatterjee et al. (2017). Long-term cardiovascular mortality after radiotherapy for breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol*, 40(2), 73-81.
156. E. E. Harris, C. Correa, W. T. Hwang et al. (2006). Late cardiac mortality and morbidity in early-stage breast cancer patients after breast-conservation treatment. *J Clin Oncol*, 24(25), 4100-6.
157. R. Gutt, C. R. Correa, W. T. Hwang et al. (2008). Cardiac morbidity and mortality after breast conservation treatment in patients with early-stage breast cancer and preexisting cardiac disease. *Clin Breast Cancer*, 8(5), 443-8.
158. L. B. Marks, X. Yu, R. G. Prosnitz et al. (2005). The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 63(1), 214-23.
159. C. R. Correa, H. I. Litt, W. T. Hwang et al. (2007). Coronary artery findings after left-sided compared with right-sided radiation treatment for early-stage breast cancer. *J Clin Oncol*, 25(21), 3031-7.
160. K. Erven, A. Florian, P. Slagmolen et al. (2013). Subclinical cardiotoxicity detected by strain rate imaging up to 14 months after breast radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 85(5), 1172-8.
161. S. X. Bian, M. P. Korah, T. R. Whitaker et al. (2017). No Acute Changes in LVEF Observed With Concurrent Trastuzumab and Breast Radiation With Low Heart Doses. *Clin Breast Cancer*, 17(7), 510-515.
162. I. Fragkandrea, V. Kouloulis, P. Mavridis et al. (2013). Radiation induced pneumonitis following whole breast radiotherapy treatment in early breast cancer patients treated with breast conserving surgery: a single institution study. *Hippokratia*, 17(3), 233-8.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH MINH HỌA



BN 173141...
Khi kế thúc xạ trị



BN 173000...
Sau 12 tháng



BN 170628... Sau xạ trị 30 tháng



BN 183016...
Sau 24 tháng



BN 1730512...
Sau 36 tháng



BN 1630163...
Sau 36 tháng



BN 1539038...
Sau 48 tháng

PHỤ LỤC 1

Chẩn đoán giai đoạn TNM theo AJCC 2010

U nguyên phát (T)	
Tx	Không đánh giá được u nguyên phát.
T0	Không có bằng chứng u nguyên phát.
Tis	Ung thư biểu mô tại chỗ (ung thư biểu mô nội ống, ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ, hoặc bệnh Paget của núm vú nhưng không có u ở nhu mô).
T1	U có đường kính lớn nhất ≤ 20 mm.
T1mi	U có đường kính lớn nhất ≤ 1 mm.
T1a	U có đường kính lớn nhất > 1 mm nhưng ≤ 5 mm.
T1b	U có đường kính lớn nhất > 5 mm nhưng ≤ 10 mm.
T1c	U có đường kính lớn nhất > 10 mm nhưng ≤ 20 mm.
T2	U có đường kính lớn nhất > 20 mm nhưng ≤ 50 mm.
T3	U có đường kính lớn nhất > 50 mm.
T4	U với mọi kích thước nhưng xâm lấn trực tiếp tới thành ngực và/hoặc da (loét hoặc nốt vệ tinh trên da).
T4a	U xâm lấn tới thành ngực, không tính trường hợp chỉ dính/xâm lấn cơ ngực.
T4b	Loét và/hoặc có nốt vệ tinh trên da vú cùng bên và/hoặc phù da (bao gồm đỏ da cam), mà không đủ tiêu chuẩn của ung thư biểu mô thể viêm.
T4c	Bao gồm cả T4a và T4b.
T4d	Ung thư biểu mô thể viêm.
Hạch vùng (N)	
cN	
Nx	Hạch vùng không đánh giá được (ví dụ: hạch đã được lấy bỏ trước đó).
N0	Không di căn hạch vùng
N1	Di căn hạch nách chạng I, II cùng bên, di động.
N2	Di căn hạch nách chạng I, II cùng bên nhưng trên lâm sàng hạch dính nhau hoặc dính tổ chức khác, hoặc chỉ di căn hạch vú trong cùng bên phát hiện được trên lâm sàng nhưng không di căn hạch nách.

N2a	Di căn hạch nách chặng I, II cùng bên nhưng trên lâm sàng hạch dính nhau hoặc dính tổ chức khác.
N2b	Chỉ di căn hạch vú trong cùng bên phát hiện được trên lâm sàng nhưng không di căn hạch nách.
N3	Di căn hạch hạ đòn cùng bên (hạch nách chặng III) có kèm hoặc không kèm di căn hạch nách chặng I, II; hoặc di căn hạch vú trong cùng bên phát hiện được trên lâm sàng có kèm di căn hạch nách chặng I, II; hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên có kèm hoặc không đi kèm di căn hạch nách hoặc hạch vú trong.
N3a	Di căn hạch hạ đòn cùng bên
N3b	Di căn hạch vú trong cùng bên kèm di căn hạch nách.
N3c	Di căn hạch thượng đòn cùng bên.
pN	
pNx	Hạch vùng không đánh giá được (ví dụ: hạch đã được lấy bỏ trước đó hoặc không được lấy để làm mô bệnh học).
pN0	Không di căn hạch vùng trên mô bệnh học.
pN0 (i-)	Không di căn hạch vùng trên mô bệnh học, nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) âm tính.
pN0 (i+)	Các tế bào ác tính trong hạch vùng không quá 0,2mm (phát hiện qua nhuộm HE hoặc IHC bao gồm các cụm tế bào u biệt lập (ITCs))
pN0 (mol -)	Không di căn hạch vùng trên mô bệnh học, xét nghiệm phân tử âm tính (bằng RT – PCR)
pN0 (mol +)	Không di căn hạch vùng trên mô bệnh học (cả HE và IHC), xét nghiệm phân tử dương tính.
pN1	Vi di căn; hoặc di căn 1 đến 3 hạch nách; và/hoặc hạch vú trong di căn phát hiện qua sinh thiết hạch cửa nhưng không phát hiện được trên lâm sàng.
pN1mi	Vi di căn (>0,2mm và/hoặc >200 tế bào, nhưng không quá 2mm)
pN1a	Di căn 1 đến 3 hạch nách, ít nhất 1 hạch có vùng di căn >2mm.
pN1b	Di căn hạch vú trong trên vi thể hoặc đại thể phát hiện qua sinh thiết hạch cửa nhưng không phát hiện được trên lâm sàng.

pN1c	Di căn 1 đến 3 hạch nách kèm theo di căn hạch vú trong trên vi thể hoặc đại thể phát hiện qua sinh thiết hạch cửa nhưng không phát hiện được trên lâm sàng.
pN2	Di căn 4 đến 9 hạch nách, hoặc di căn hạch vú trong phát hiện được trên lâm sàng mà không di căn hạch nách.
pN2a	Di căn 4 đến 9 hạch nách (ít nhất 1 hạch có vùng di căn >2mm).
pN2b	Di căn hạch vú trong phát hiện được trên lâm sàng mà không di căn hạch nách.
pN3	Di căn từ 10 hạch nách trở lên; hoặc di căn hạch hạ đòn (hạch nách chặng III); hoặc di căn hạch vú trong cùng bên phát hiện được trên lâm sàng kèm theo hạch nách chặng I, II dương tính; hoặc di căn trên 3 hạch nách kèm theo di căn hạch vú trong trên vi thể hoặc đại thể phát hiện qua sinh thiết hạch cửa nhưng không phát hiện được trên lâm sàng; hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên.
pN3a	Di căn từ 10 hạch nách trở lên (ít nhất 1 hạch có vùng di căn >2mm); hoặc di căn hạch hạ đòn (hạch nách chặng III).
pN3b	Di căn hạch vú trong cùng bên phát hiện được trên lâm sàng kèm theo hạch nách dương tính; hoặc di căn trên 3 hạch nách kèm theo di căn hạch vú trong trên vi thể hoặc đại thể phát hiện qua sinh thiết hạch cửa nhưng không phát hiện được trên lâm sàng.
pN3c	Di căn hạch thượng đòn cùng bên.
Di căn xa (M)	
M0	Không có bằng chứng lâm sàng hoặc hình ảnh của di căn xa.
cMo(i+)	Không có bằng chứng lâm sàng hoặc hình ảnh của di căn xa, nhưng phát hiện được qua phân tử hoặc vi thể các tế bào u trong máu, trong tủy xương hay các mô khác ngoài hạch vùng, có kích thước không quá 0,2mm ở người bệnh không có triệu chứng hoặc dấu hiệu di căn.
M1	Có di căn xa phát hiện được xác định bằng các phương tiện lâm sàng và hình ảnh kinh điển và/hoặc mô bệnh học xác định tổn thương trên 0,2mm.

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	Nmi	M0
	T1	Nmi	M0
IIA	T0-2	N0-1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0-2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIB	T4	N0-2	M0
IIIC	Bất kỳ T	N3	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

PHỤ LỤC 2

Thang điểm đánh giá kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Lowery – Carlson

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thế tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ đường cong	Biến dạng nhẹ đường cong	Đường cong tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

❖ Xếp loại thẩm mỹ

	Điểm	Đánh giá
<i>Đẹp:</i>	<i>7-8 điểm</i>	<i>Đạt</i>
<i>Tốt:</i>	<i>6 điểm</i>	
<i>Trung bình:</i>	<i>5 điểm</i>	
<i>Xấu:</i>	<i>< 5 điểm</i>	<i>Không đạt</i>

PHỤ LỤC 3
TIÊU CHUẨN ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN
CỦA XẠ TRỊ

Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng không mong muốn cấp tính của xạ trị tại da

Độ	1	2	3	4	5
Bỏng da	Không có triệu chứng cơ năng, bỏng < 10% S da	Bỏng 10 – 30% S da, đau, hạn chế vận động	Bỏng > 30% S da, hạn chế tự chăm sóc	Bỏng > 30% S da, rối loạn nước, điện giải, ICU.	Tử vong
Khô da	< 10% S da, không nổi ban, không ngứa	10 – 30% S da kèm nổi ban, ngứa, giới hạn vận động	Khô da > 30% S da, ngứa, hạn chế tự chăm sóc		
Hồng ban	< 10% S da, không rối loạn cảm giác	10 – 30% S da kèm rối loạn cảm giác da	Tổn thương > 30% S da kèm loét miệng hoặc bộ phận sinh dục	Tổn thương > 30% S da kèm rối loạn nước, điện giải; ICU	Tử vong
Ban đỏ toàn thân		Tổn thương > 90% S da, không triệu chứng; giới hạn vận động	Tổn thương > 90% S da; kèm triệu chứng, giới hạn tự chăm sóc.	Tổn thương > 90% S da; kèm rối loạn nước điện giải; ICU	Tử vong
Ngứa	Ngứa mức độ vừa, cần can thiệp tại chỗ	Ngứa nhiều và lan rộng, thay đổi da do gãi, can thiệp thuốc đường uống, hạn chế vận động	Ngứa nhiều, hạn chế tự chăm sóc và giấc ngủ, can thiệp thuốc đường uống hoặc liệu pháp hỗ trợ miễn dịch	-	-
Đau da	Đau nhẹ	Đau vừa, hạn chế vận động	Đau nặng, hạn chế tự chăm sóc bản thân		-

**Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng không mong muốn của xạ trị tại da
và tổ chức dưới da**

Độ	1	2	3	4	5
Nhạy cảm ánh sáng	Ban đỏ không đau và chiếm dưới 10% S da	Ban đỏ đau, chiếm 10-30% S da	Chiếm > 30% S da, đau nhiều, cần sử dụng thuốc giảm đau (Opiod, NSAIDs)	Đe dọa tính mạng, cần can thiệp khẩn cấp	Tử vong
Teo mỡ dưới da	< 10% S da, không triệu chứng	10 – 30% S da; ban đỏ; dị cảm; hạn chế vận động	>30 S da, ban đỏ, dị cảm; hạn chế tự chăm sóc	-	-
Teo da	Chiếm dưới 10% S da, có giãn tĩnh mạch hoặc thay đổi màu sắc da	Chiếm 10-30% S da, rạn da hoặc mất tổ chức phụ thuộc da	> 30 S da, kèm theo loét	-	-
Xạm da	< 10% S da, không ảnh hưởng tâm lý	>10% S da, ảnh hưởng đến tâm lý	-	-	-
Giảm sắc tố da	< 10% S da, không ảnh hưởng tâm lý	>10% S da, ảnh hưởng đến tâm lý	-	-	-
Cứng da	Cứng nhẹ, có thể trượt da, có thể véo da	Mức độ vừa, có thể trượt, không thể véo da	Mức độ nhiều, không thể trượt hoặc véo da, hạn chế vận động gập, hạn chế tự chăm sóc	Cứng da lan rộng, có dấu hiệu suy giảm khả năng ăn, thở	Tử vong
Loét da	Tổng vết loét < 1cm,	Loét từ 1-2cm một phần chiều dày lớp da hoặc lớp mỡ dưới da	Loét > 2cm toàn bộ chiều dày da, hoại tử lớp mỡ dưới đến lớp cân cơ	Bất kì kích thước mà có hoại tử mô ảnh hưởng đến cơ, xương hoặc các tổ chức hỗ trợ	Tử vong

Tiêu chuẩn đánh giá tác dụng không mong muốn xạ trị tại một số cơ quan khác

Độ	1	2	3	4	5
BIẾN CHỨNG HỆ THỐNG MẠCH, BẠCH HUYẾT					
Phù bạch huyết	Dày da hoặc đổi màu da	Đổi màu rõ rệt, hình thành nhú, giới hạn vận động	Triệu chứng nghiêm trọng, hạn chế tự chăm sóc.	-	-
BIẾN CHỨNG HỆ THỐNG HÔ HẤP					
Xơ phổi	Giảm oxy máu nhẹ, xơ dưới 25% V phổi	Giảm oxy máu vừa, có bằng chứng của tăng áp mạch phổi, xơ từ 25-50% V phổi	Giảm oxy máu nghiêm trọng, có bằng chứng của suy tim phải, xơ từ 50-75% V phổi	Ảnh hưởng đe dọa tính mạng, cần hỗ trợ qua nội khí quản, xơ > 75% V phổi	Tử vong
Viêm phổi	Không có triệu chứng lâm sàng, không cần can thiệp	Có triệu chứng, cần can thiệp y tế, giới hạn vận động	Triệu chứng nghiêm trọng, giới hạn tự chăm sóc, cần thở oxy	Đe dọa tính mạng, cần hỗ trợ qua nội khí quản	Tử vong
Ho	Triệu chứng nhẹ, không cần can thiệp	Triệu chứng trung bình, cần can thiệp y tế, giới hạn vận động	Triệu chứng nghiêm trọng, giới hạn tự chăm sóc	-	-
BIẾN CHỨNG CƠ XƯƠNG/ MÔ MỀM					
Ảnh hưởng thẩm mỹ	Có ảnh hưởng	Chỉ nhìn thấy khi thăm khám gần	Nhìn thấy rõ nhưng không có sự biến dạng	Biến dạng rõ rệt, có thể chỉ định phẫu thuật nếu bệnh nhân yêu cầu	-

PHỤ LỤC 4

Tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch xạ trị

Liều tại PTV (toàn vú)			
Tiêu chí đánh giá	Mục tiêu	Thể tích	Liều lượng
PTV vú nhận liều chỉ định (50Gy)	Lí tưởng	$\geq 95\%$ PTV	$\geq 95\%$ liều toàn vú
	Chấp nhận	$\geq 90\%$ PTV	$\geq 90\%$ liều toàn vú
PTV vú nhận liều boost	Lí tưởng	$\leq 30\%$ PTV	$\geq 100\%$ liều boost
	Chấp nhận	$\leq 35\%$ PTV	$\geq 100\%$ liều boost
PTV vú nhận trên liều chỉ định	Lí tưởng	$\leq 50\%$ PTV	$\geq 108\%$ liều toàn vú
	Chấp nhận	$\leq 50\%$ PTV	$\geq 112\%$ liều toàn vú
Liều max tại PTV	Lí tưởng		$\leq 115\%$ liều tại vú
	Chấp nhận		$\leq 120\%$ liều tại vú
Liều tại PTV boost (tumor bed)			
PTVboost nhận liều boost	Lí tưởng	$\geq 95\%$ PTVboost	$\geq 95\%$ liều boost
	Chấp nhận	$\geq 90\%$ PTVboost	$\geq 90\%$ liều boost
PTVboost nhận trên liều boost	Lí tưởng	$\leq 5\%$ PTVboost	$\geq 110\%$ liều boost
	Chấp nhận	$\leq 10\%$ PTVboost	$\geq 110\%$ liều boost
Liều max tại PTVboost	Lí tưởng		$\leq 115\%$ liều tại vú
	Chấp nhận		$\leq 120\%$ liều tại vú

Liều tại tổ chức lành			
Tiêu chí đánh giá	Mục tiêu	Thể tích	Liều lượng
Liều tại tim	Lí tưởng	$\leq 5\%$ của tim đối với ung thư vú trái 0% của tim đối với ung thư vú phải	$\geq 20\text{Gy}$
	Chấp nhận	$\leq 5\%$ của tim đối với ung thư vú trái 0% của tim đối với ung thư vú phải	$\geq 25\text{Gy}$
Liều tại tim	Lí tưởng	$\leq 30\%$ của tim đối với ung thư vú trái $\leq 10\%$ của tim đối với ung thư vú phải	$\geq 10\text{ Gy}$
	Chấp nhận	$\leq 35\%$ của tim đối với ung thư vú trái $\leq 15\%$ của tim đối với ung thư vú phải	$\geq 10\text{ Gy}$

Liều tại tim	Lí tưởng	Liều trung bình	$\leq 400\text{Gy}$
	Chấp nhận	Liều trung bình	$\leq 500\text{Gy}$
Liều tại phổi cùng bên	Lí tưởng	$\leq 15\%$ của phổi cùng bên	$\geq 20\text{Gy}$
	Chấp nhận	$\leq 20\%$ của phổi cùng bên	$\geq 20\text{Gy}$
Liều tại phổi cùng bên	Lí tưởng	$\leq 35\%$ phổi cùng bên	$\geq 10\text{Gy}$
	Chấp nhận	$\leq 40\%$ của phổi cùng bên	$\geq 10\text{Gy}$
Liều tại phổi đối bên	Lí tưởng	$\leq 50\%$ của phổi cùng bên	$\geq 5\text{Gy}$
	Chấp nhận	$\leq 50\%$ của phổi cùng bên	$\geq 5\text{Gy}$
Liều tại vú đối bên	Lí tưởng	$\leq 10\%$ nhận	5Gy
	Chấp nhận	$\leq 15\%$ nhận	5Gy
Liều tại vú đối bên	Lí tưởng	Liều tối đa	$\leq 300\text{cGy}$
	Chấp nhận	Liều tối đa	$\leq 330\text{cGy}$

PHỤ LỤC 5
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU
XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ BẢO TỒN
Số thứ tự

I. Hành chính:

1.1. Họ và tên..... Tuổi: Số hồ sơ:

1.2. ĐT.....

1.3. Địa chỉ.....

.....

1.4. Nghề nghiệp

(Cán bộ =1. Nông dân=2. Tiểu thương = 3. Không nghề =4. Khác=5)

1.5. Ngày vào viện Ngày Tháng Năm 201...

1.6. Ngày phẫu thuật Ngày Tháng Năm 201...

1.7. Ngày bắt đầu xạ trị Ngày Tháng Năm 201...

1.8. Ngày kết thúc xạ trị Ngày Tháng Năm 201...

II. Lâm sàng và CLS

● **Lý do vào viện**

2.1. Tự phát hiện u vú: (có = 1 , không = 0)

2.2. Triệu chứng khác (có = 1 , không = 0)

2.3. Thời gian phát hiện đến lúc đi khám:.....(tháng)

● **Tiền sử**

2.4. Kinh nguyệt trước ĐT: (còn kinh =1, mãn kinh =0)

2.5. Có bệnh phối hợp (có = 1, không = 0)

2.6. Mẹ hoặc chị em gái bị UTV hoặc buồng trứng (có = 1, không = 0)

2.7. Gia đình có ai bị UT: (có = 1, không = 0)

Nếu có: ghi rõ tên bệnh.....

2.8. Toàn thân (PS): = (0, 1, 2)

2.9. Khám LS phát hiện có u (có = 1, không = 0)

Khoảng cách từ u đến núm vú:

- 2.10. Khám LS phát hiện có hạch (có = 1, không = 0)
- 2.11. Dấu hiệu khác: (Không có=0, Đau=1; khác= 3)
- 2.12. Đã PT lấy u tại địa phương (có = 1, không = 0)

• **CDHA**

- 2.13. Phát hiện u trên SA: (có = 1 , không = 0)

Nếu có: (kết quả siêu âm):

Kích thước u: cm

Cường độ: (1 = tăng âm, 2 = đồng âm, 3 = giảm âm)

Ranh giới: (1 = rõ, 2 = không rõ)

- 2.14. BIRADS = (1, 2, 3, 4, 5, 6)
- 2.15. Phát hiện u trên Mammo: (có = 1 , không = 0)

Nếu có: (mô tả tổn thương):

- 2.16. Có microcanxi hóa (có = 1 , không = 0)
- 2.17. Tổn thương hình khối (có = 1 , không = 0)
- 2.18. Co kéo da, núm vú (có = 1, không = 0)
- 2.19. Phát hiện tổn thương trên MRI/CT: (có = 1, không = 0)
- 2.20. Phát hiện tổn thương trên PET/CT: (có = 1, không = 0)
- 2.21. Xét nghiệm tế bào u Không làm=0; (+)=1; TB nghi ngờ=2; (-)=3
- 2.22. Xét nghiệm tế bào hạch Không làm=0; (+)=1; TB nghi ngờ=2; (-)=3
- 2.23. Phẫu thuật tạo hình vú kết hợp (có = 1, không = 0)

• **SAU MỔ**

- 2.24. Kích thước vú: cm (T1 <2cm = 1, T2 2 – 5 cm = 2)
- 2.25. Số lượng u: (1 vị trí = 1; > 1 vị trí = 2)
- 2.26. Vị trí u: (TTr=1; DT=2; TN=3; DN=4)
- 2.27. Vú bị ung thư: (Phải=1; Trái=2;)

2.28. Giải phẫu bệnh tại u:

- | | | | |
|--------------------|-----|-------------------|-----|
| UTBM thể ống XL | = 1 | UTBM trội nội ống | = 2 |
| UTBM thể tiểu thùy | = 3 | Các thể khác | = 4 |

Độ mô học:	(1, 2, 3)
2.29. Giải phẫu bệnh tại hạch:	Âm tính = 0; Di căn 1- 3 = 1
2.30. Hóa mô miễn dịch và SHPT	
Luminal A =1	HER2 dương tính =4
Luminal B (HER2 âm tính) =2	Bộ ba âm tính =5
Luminal B (HER2 dương tính) =3	
ER (1 = dương tính, 2 = âm tính)	Cường độ:
PR (1 = dương tính, 2 = âm tính)	Cường độ:
HER2 (1 = dương tính, 2 = nghi ngờ, 3 = âm tính)	
Ki67 (1 = dương tính, 2 = âm tính)	Cường độ:
2.31. Giai đoạn sau mổ	I =1, IIA=2; IIB=3
III. Điều trị bổ trợ	
3.1. Hóa chất bổ trợ	(có = 1, không = 0)
<i>Nếu có:</i>	
3.2. Phác đồ
3.3. Số đợt	6 đợt=1; 8 đợt=2; khác=3.
3.4. Điều trị nội tiết	(có = 1, không = 0)
3.5. Cắt buồng trứng bằng	(PT=1; XT=2; Zoladex=3)
3.6. Phác đồ nội tiết	(bậc1 = 1, bậc 2 =2; Khác=3)
3.7. Điều trị đích (Trastuzumab)	(có = 1, không = 0)
3.8. Điều trị xạ trị:	Ngày kết thúc xạ.....
3.9. Xạ trị	(Xạ vú = 1; Xạ Vú+Hạch = 2)
3.10. Dừng điều trị: (không = 0; có = 1); thời gian ngày	
3.11. Lý do dừng xạ: Do tác dụng phụ = 1, Do máy xạ hỏng=2; Khác =3	
IV. Kết quả điều trị	
4.1. Tái phát:	(không = 0; có = 1); ngày.....
4.2. Vị trí	(vú =1; Hạch nách=2, khác = 3)
4.3. Di căn:	(không = 0; có = 1); ngày.....

4.4. Vị trí (Phôi =1, Xương =2, Gan = 3; Não=4; Khác=5)

4.5. Tử vong (không = 0; có = 1); ngày.....

Nếu có:

4.6. Do ung thư vú: (có = 1, không = 0)

4.7. Do nguyên nhân khác (có = 1, không = 0)

4.8. Thẩm mỹ vú bảo tồn sau tia xạ (Cosmetic Scale – RTOG)

(Đẹp = 1, Tốt = 2, Trung bình = 3, Xấu = 4)

	Ngày đánh giá
1	
2	
3	
4	

Bảng : Thang điểm Lowery – Carlson đánh giá kết quả thẩm mỹ

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ đường cong	Biến dạng nhẹ đường cong	Đường cong tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

Xếp loại:

Đẹp: 7 - 8 điểm

Tốt: 6 điểm

Trung bình: 5 điểm

Kém: < 5 điểm

4.9. Theo dõi CA15.3

Trước điều trị	
Trước xạ trị	
Sau xạ trị	
Sau 3 tháng	
Sau 6 tháng	
Sau 1 năm	
Sau 2 năm	

V. Đo liều xạ

5.1. Phân bố liều xạ tại PTV

Chỉ số	3D	IMRT
HI
CI
UI
Dmin
Dmax
Dmean
V90
V95
V100
V107
V110
V112
D2
D98
D95

Thể tích vú điều trị:

5.2. Đo thể tích vú

	Trước xạ trị	Ngày đánh giá
Vú bị ung thư		
Vú đối bên		

5.3. Phân bố liều xạ tại tổ chức nguy cấp

Phổi

Chỉ số	3D		IMRT	
	Cùng bên	Đôi bên	Cùng bên	Đôi bên
DmaxLung
DmeanLung
V5lung
V20lung
V30lung
V80lung
V95Lung

Tim/ Da

Chỉ số	3D	IMRT
DmaxHeart
DmeanHeart
V10Heart
V20Heart
V30Heart
V80Heart
V95Heart
DmaxSkin

VI. Tác dụng không mong muốn

6.1. Tác dụng phụ cấp (CTCAE version 4.0)

Độ 1=1; Độ 2 =2; Độ 3 =3; Độ 4 =4; Độ 5 =5

Các tác dụng phụ cấp	Tuần2	Tuần3	Tuần4	Tuần5	Tuần6
Bỏng do xạ trị
Xạm da
Ngứa
Đau da
Phù vú do xạ trị
Ho
Viêm phổi

6.2. Tác dụng phụ muộn (CTCAE version 4.0)

Độ 1=1; Độ 2 =2; Độ 3 =3; Độ 4 =4; Độ 5 =5

Các tác dụng phụ muộn	Ngày đánh giá
Da nhạy cảm với ánh sáng	
Teo lớp mỡ và tổ chức dưới da	
Xơ cứng da và tổ chức dưới da	
Thay đổi hắc tố	
Khô da	
Loét	
Xơ Phổi	
Phù bạch huyết tay	
Tổn thương tim	

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

STT	HỌ VÀ TÊN	TUỔI	SỐ HỒ SƠ	ĐỊA CHỈ
1	HOÀNG THỊ KIM P	45	16303401	HẢI PHÒNG
2	NGUYỄN THỊ H	56	16308259	HAI DUONG
3	NGUYỄN THỊ H	48	16312210	HA NOI
4	NGUYỄN THỊ H	33	16302523	HA NOI
5	AN THỊ BÍCH NH	32	16313204	PHU THO
6	NGUYỄN THỊ DUY P	42	16301663	HA NOI
7	CAO THỊ NGỌC T	35	16311912	HAI PHONG
8	LƯU THỊ H	47	17305384	THAI NGUYEN
9	NGUYỄN THỊ D	53	153077408	NAM DINH
10	TÔ THỊ THÚY NG	38	15313273	TUYEN QUANG
11	LÊ THỊ B	52	15308388	HA NOI
12	NGUYỄN THỊ H	38	153082299	HOA BINH
13	LÊ THỊ HOÀI D	47	17300169	HA NOI
14	NGUYỄN THỊ PHỤNG TH	59	18318859	YEN BAI
15	ĐINH THỊ L	27	15311356	HA NOI
16	TRẦN THỊ T	65	183106065	NINH BINH
17	MA THỊ L	53	18310376	CAO BANG
18	NGUYỄN THỊ HỒNG P	36	173104925	HA NOI
19	NGUYỄN THỊ T	54	17309629	QUANG NINH
20	VŨ THỊ THANH H	35	17303921	HAI PHONG
21	TRINH THỊ D	51	17309113	NINH BINH
22	NGUYEN THI TH	55	17304009	BAC NINH
23	HO THI PHUONG V	41	173026583	NGHE AN
24	HOANG THI QUYNH NH	21	153070296	QUANG BINH
25	THICH DAM H	30	153015532	HA NOI
26	NGUYEN THI H	48	15313043	NGHE AN

27	LE THI M	40	153070969	HAI DUONG
28	VO THI THANH NH	38	15309059	HA NOI
29	LUONG THI S	45	15311930	PHU THO
30	LE THI S	62	15311340	HA NOI
31	CHU THI TH	54	15313498	LANG SON
32	VU THI HUYEN TR	32	15311090	HAI PHONG
33	CAO THANH L	47	173138848	HA NOI
34	DONG THI KIM L	46	173075596	HAI PHONG
35	LUU THI M	50	17311372	HA NOI
36	NGUYEN THI M	45	17318835	BAC NINH
37	VU THI M	52	17306083	HUNG YEN
38	BUI THI N	40	17301556	THAI NGUYEN
39	CAO QUYNH NG	50	17309064	HA NOI
40	NGUYEN THI MINH NG	43	17304184	SON LA
41	TRAN THI O	50	17310660	QUANG NINH
42	DO THI S	51	17306376	THAI BINH
43	DO THI TH	54	173154659	THAI NGUYEN
44	NGUYEN THI TH	41	17315348	THAI NGUYEN
45	VU THI TH	54	183035223	HA NOI
46	NGUYEN THI V	40	17305734	HA TINH
47	NGUYEN THI HONG V	42	17306105	HA NOI
48	NGUYEN THI HAI Y	61	17300174	NGHE AN
49	NGUYEN THUY D	30	17305374	HA NOI
50	DO THI HAI D	37	17314434	HA NOI
51	NGUYEN THI G	63	173050575	HAI DUONG
52	TRAN THI H	50	17312483	HAI PHONG
53	PHAM KIM H	56	17304595	HAI PHONG
54	NGUYEN THI MAI H	44	17301840	HA NOI
55	BUI THI H	44	17301058	HAI PHONG

56	DUONG THI THU H	46	17303661	HA NOI
57	TRUONG THI H	39	17306988	HA NOI
58	TRUONG THI L	52	17310333	PHU THO
59	DOAN THI D	44	183001760	THAI BINH
60	NGUYEN THI HONG H	43	183012459	THANH HOA
61	NGUYEN THI H	30	183034375	HA NOI
62	HA THI L	56	183014002	HA NOI
63	NGUYEN THI L	43	183122254	HOA BINH
64	NGUYEN THI NG	61	183051158	HUNG YEN
65	VU THI ANH T	39	18301682	HA NOI
66	NGUYEN THI TH	53	183001348	HUNG YEN
67	CHU THI Y	76	183003570	BAC NINH
68	NGUYEN THI NG	29	173069401	HA NOI
69	MAI THI TR	42	17006834	THANH HOA
70	NGUYEN THI ANH T	59	17303539	HA NOI
71	NGUYEN THI H	43	15310146	THANH HOA
72	DANG THI H	44	17302845	BAC NINH
73	DAO THI L	30	153071124	PHU THO
74	LE THI PHUONG TH	25	17318369	HA NOI
75	HO ANH V	23	183010505	HA NOI
76	NGUYEN THI V	30	15309964	HA NOI
77	BUI THI THANH X	42	15311014	THAI BINH
78	DO THI X	63	183004040	YEN BAI
79	NGUYEN THI THU TR	29	183050633	HA NOI
80	TRAN THI H	37	183011233	NAM DINH
81	LE THI D	63	183050441	HA NOI
82	NGUYEN THI L	53	183000503	PHU THO
83	PHAM THI H	47	17314475	HA NOI
84	DO THI THU L	45	17316444	HA NOI

85	HO KIM TH	47	173001631	HA NOI
86	HOANG THI TR	35	163001282	HAI DUONG
87	LE THI B	40	16306491	THANH HOA
88	NGUYEN THI C	54	16312726	HA TINH
89	DINH THU H	40	16314146	HA NOI
90	NGUYEN THI H	42	163018622	NGHE AN
91	PHAM THI BICH H	30	16309889	HA NOI
92	BUI THI THU H	43	16313648	HA TINH
93	PHAN THI H	44	163024813	NGHE AN
94	PHAM THI KH	54	16302288	BAC GIANG
95	NGUYEN THI L	51	16307894	HA GIANG
96	PHAM THI L	47	16312303	HA NOI
97	HA THI NH	52	16301566	HA NOI
98	BUI THI XUAN PH	42	16313085	HA NOI
99	PHO MINH PH	32	16301652	HA NOI
100	NGUYEN THI KIM T	43	16305081	HA NOI
101	TO THI T	45	16311696	HA NOI
102	LE THI U	38	16301829	HA NOI
103	VU THI V	44	16306078	HAI PHONG

**XÁC NHẬN CỦA
GIÁO VIÊN HƯỚNG DẪN**

**XÁC NHẬN CỦA PHÒNG KHTH
BỆNH VIỆN K**