Bs Tr n Qu c Chi n - Khoa Ung b u

D ch t : The Washington Manual of Oncology Third Edition

PH N III

IV. Đi u tr và tiên l ng.

A. Ung th bi u mô ng tuy n t i ch .

DCIS là y u t d báo tr c ti p c a ung th vú xâm nh p. T n su t c a DCIS đã tăng lên b i vi c sàng l c b ng nhũ nh mà th ng đ c ch n đoán thông qua s hi n di n c a đám vi vôi hóa trong h n 90% các tr ng h p. Không th ng g p, b nh nhân có m t kh i u, n t, ho c nh ng thay đ i mô m m khác. M c dù MRI có th phát hi n m t vài b nh mà nh ng b nh này không th th y đ c b ng nhũ nh, nó cũng có th b sót m t vài b nh th y đ c b ng nhũ nh. Các phân nhóm b nh h c c a DCIS là d ng m n tr ng cá, d ng có l rây, vi nhú, nhú, và u đ c. V m t tiên l ng, chúng có th đ c phân chia thành các phân nhóm d ng m n tr ng cá và không ph i m n tr ng cá, mà d ng m n tr ng cá th ng có liên quan đ n tình tr ng b nh tái phát v sau. H th ng ch s tiên l ng Van Nuys đã đ c đi u ch nh (VNPI- Van Nuys prognostic index, b ng 13-1), mà đã đ a vào m t vài y u t d d báo kh năng tái phát sau ph u thu t c t b t i ch , có l có ích trong vi c th c hi n quy t đ nh lâm sàng.

B ng 13-1. Ch s tiên l ng Van Nuys đã đ c đi u ch nh

Điểm	1	2	3
Kích thước (mm)	≤15	16-40	>41
Rìa mép cắt (mm)	≥10	1-9	<1
Bệnh học	Độ mô học không cao không có hoại tử	Độ mô học không cao có hoại tử	Độ mô học cao có hoặc không có hoại tử
Tuổi (năm)	≤61	40-60	≤39

S ng thêm không b nh 5 năm đ i v i VNPI t 4-6 =100%, VNPI t 7-9 = 100%, VNPI t 10-12 = 97.6%. S ng thêm không b nh 10 năm đ i v i VNPI t 4-6 = 100%, VNPI t 7-9 = 97.7%, VNPI t 10-12 = 97.6%.

1. Đi u tr t i ch .

a.Ph u thu t.

Các s l a ch n bao g m ph u thu t c t u t i ch và ph u thu t c t vú. M c dù ph u thu t c t vú mang l i t l đi u tr tri t căn cao 98%, nó có l đ c xem là ph u thu t công phá không c n thi t đ i v i tình tr ng ti n xâm nh p khi s l ng mô vú có liên can là th p. Đ thay th , b nh nhân có th th c hi n li u pháp đi u tr b o t n vú (BCT- breast- conserving therapy). B nh nhân th c hi n BCT ph i đ c cân nh c x tr b tr . M c dù m t nghiên c u tr c đó đã g i ý r ng rìa mép c t r ng (>10mm) là c n thi t đ đ t đ c c may tái phát t i ch th p nh t, đi u này có l là quá m c c n thi t, đ c bi t b i do có s tranh lu n v vi c đi u tr ti p theo khi rìa mép c t âm tính. H ch nách có liên can th ng hi m g p và vì v y không đ c sinh thi t th ng quy.

b. X tr .

Các th nghi m NSABP (National Surgical Adjuvant Breast Project) B17, EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) 10853, và UK/Australia/New Zealand (UK/A/NZ) đã cho th y r ng x tr b tr sau BCT đ i v i DCIS làm gi m nguy c t ng đ i tái phát t i ch 50% mà không c i thi n đ c s ng thêm toàn b (OS- overall survival) và th ng đ c khuy n ngh . nh ng b nh nhân ung th bi u mô tuy n ng t i ch có VNPI th p, vi c b qua x tr b tr thì còn tranh lu n, nh ng có th cân nh c nh ng b nh nhân có đ ng c rõ r t, đ c bi t là trong b i c nh b nh nhân l n tu i có các th ng t n nh , đ mô h c th p và ER +.

c. Đi u tr h th ng.

nh ng b nh nhân th c hi n BCT và x tr , nghiên c u NSABP B24 đã cho th y r ng tamoxifen làm gi m nguy c t ng đ i ung th vú xâm nh p cùng bên 44% và ung th không xâm nh p 18%, nh ng l i ích là h n ch đ i v i ung th bi u mô ng tuy n t i ch có ER (+). Nguy c tái phát cùng bên xâm nh p t i th i đi m 15 năm là 8.5% v i tamoxifen so v i 10% v i gi d c khi đi u tr b sung thêm cho BCT và x tr , mà không có nh h ng có ý nghĩa v OS. Th nghi m NSABP B35 xem xét tamoxifen so v i anastrozole ph n h u mãn kinh m c ung th bi u mô ng tuy n t i ch đ c đi u tr v i BCT và x tr b tr . Hóa tr không có vai trò trong tình tr ng b nh lý này.

B. Ung th bi u mô ti u thùy t i ch .

LCIS là m t d u n sinh h c mô h c đ nh n di n ph n có gia tăng nguy c cho s phát sinh ung th xâm nh p c hai vú ti p theo sau (x p x 1% m i năm v i nguy c t i đa x p x 17.6% trong 25 năm). Nó th ng không đ c phát hi n trên lâm sàng và th ng đ c phát hi n m t cách tình c nh ng b nh nhân sinh thi t vú. B i do nguy c ung th vú tăng lên t n t i v t quá 20 năm, vi c theo dõi kéo dài trong su t đ i s ng thì đ c đ ngh . H u h t các ung th sau đó là ung th bi u mô ng tuy n xâm nh p (nhi u h n th thù).

1. Đi u tr t i ch .

LCIS có th đ c đi u tr b ng cách theo dõi sát v i khám lâm sàng m i 6-12 tháng và nhũ nh hàng năm. Nó th ng có nhi u tâm và c hai bên, và không có b ng ch ng cho th y r ng vi c ph u thu t c t b l i u đ đ t đ c rìa mép c t âm tính v mô h c là có l i. Ph u thu t c t vú d phòng hai bên có th đ c cân nh c nh ng b nh nhân ch n l c không đ ng ý ch p nh n nguy c ung th vú hai bên, không th theo dõi sát, ho c th c hi n đi u tr n i ti t d phòng. Không có vai trò c a x tr .

2. Đi u tr h th ng.

Th nghi m NSABP (NSABP P1) v i tamoxifen d phòng đã cho th y r ng s d ng tamoxifen 20mg m i ngày trong 5 năm có liên quan v i s s t gi m nguy c phát sinh ung th vú 56% nh ng ph n m c LCIS. Th nghi m NSABP P2 đã cho th y l i ích t ng đ ng v i raloxifene 60mg m i ngày cho 5 năm khi so sánh v i tamoxifen. Có s gi m nguy c các bi n c huy t kh i và ung th t cung v i raloxifene. Không có vai trò c a hóa tr .

C. Đi u tr ung th vú xâm nh p giai đo n s m (giai đo n I đ n III)

Ph ng th c đa chuyên khoa bao g m ph u thu t, x tr , hóa tr , li u pháp n i ti t, và các tác nhân kháng HER-2, ch ng h n nh trastuzumab và pertuzumab đ c s d ng đ đi u tr cho nh ng b nh nhân này.

1. Đi u tr t i ch .

a. Ph u thu t.

i. Các ph ng th c ph u thu t kh i u nguyên phát.

Ph u thu t c t m t ph n vú/ BCT k t h p v i x tr b tr và ph u thu t c t vú tri t đ c i biên (có hay không có t o hình vú) cho th y th i gian s ng thêm và ki m soát t i ch gi ng nhau. Ph u thu t c t vú tri t căn đã không đ c th c hi n trong m t th i gian dài sau khi th nghi m NSBABP B04 đã cho th y r ng ph ng th c này không t t h n và gây ra tình tr ng b nh t t nhi u h n so v i c t toàn b vú mà không c t c . Vi c l a ch n ph ng th c ph u thu t ph thu c vào kích th c c a kh i u trong m i t ng quan v i kích th c c a vú, s đ ng thu n c a b nh nhân, và vi c có hay không có ch ng ch đ nh BCT. Các ch ng ch đ nh tuy t đ i là tình tr ng b nh nhi u tâm (hai ho c nhi u h n các kh i u nguyên phát các ph n t vú riêng l), các vi vôi hóa bi u hi n ác tính lan r ng, rìa mép c t d ng tính t n t i cho dù đã ph u thu t c t b l i u sau BCT, và x tr vú tr c đó ho c x tr bao ph . Ch ng ch đ nh t ng đ i bao g m có thai, ti n s b nh m ch máu t o keo, và vú thòng l n b i do nguy c x hóa và ho i t x ng sau x tr b tr nh ng b nh nhân này. Các kh i u có kích th c l n h n 5 cm và rìa mép c t d ng tính cũng là các ch ng ch đ nh t ng đ i cho BCT, dù v y đ i v i kh i u vú đ n đ c T2 và T3, đi u tr h th ng tân b tr đ c i thi n c h i ph u thu t b o t n vú cũng có th đ c cân nh c. Tu i c a b nh nhân không ph i là tiêu chu n đ l a ch n lo i ph u thu t t i ch . Ti n s gia đình v i ung th vú không có ch ng ch đ nh BCT. nh ng b nh nhân có đ t bi n BRCA1 ho c BRCA2, ph u thu t c t vú hai bên th ng đ c khuy n ngh b i có nguy c r t cao phát sinh ung th vú th hai. N u b nh nhân v n l a ch n th c hi n BCT, vi c theo dõi r t sát sao v i MRI và nhũ nh đ c khuy n ngh .

ii. Các ph ng th c ph u thu t h ch nách.

Tình tr ng h ch nách là m t trong các y u t tiên l ng quan tr ng nh t trong ung th vú, và vì v y vi c n o vét h ch nách (ALND- axillary lymph node disection) có ý nghĩa quan tr ng v ph ng di n ch n đoán và đi u tr . H ch lính gác (SLN- sentinel lymph node) là h ch đ u tiên d n l u c a kh i u. Trong m t n l c làm gi m các nguy c phù b ch m ch cánh tay v i ALND, sinh thi t SLN đã đ c đánh giá nh ng b nh nhân có h ch nách âm tính trên lâm sàng. ASCO đã xác nh n vi c sinh thi t SLN nh là ph ng pháp đ thay th cho ALDN toàn b trong b i c nh này. Sinh thi t SLN đã đ c đánh giá nh ng ph n có tình tr ng b nh là T1 và T2, không có nhi u b nh và không có h ch nách d ng tính trên lâm sàng. Ch t nhu m xanh

và/ho c sulfur đánh d u b ng technetium đ c tiêm vào và xung quanh kh i u ho c v trí sinh thi t. H ch nách cùng bên đ c kh o sát, và h ch đ u tiên b t thu c nhu m xanh ho c ch t phóng x s đ c c t b và xét nghi m b nh h c. Giá tr d báo d ng tính c a ph ng th c này trong các nhánh th c nghi m là 93% đ n 97%. N u SLN âm tính, vi c kh o sát h ch nách thêm n a không đ c yêu c u. Vi c đi u tr cho SLN d ng tính v n còn tranh lu n. D a vào d li u Z0011, khi có ít h n 3 SLNs d ng tính trong b i c nh c t m t ph n vú đ i v i u T1 ho c T2 không có h ch s th y đ c tr c ph u thu t và là ng c viên cho x tr b tr , ALND có l không c n thi t. ALND v n là ph ng pháp đi u tr chu n h u h t b nh nhân có h ch d ng tính trên lâm sàng và nh ng b nh nhân có tình tr ng b nh ti n xa h n và nh ng b nh nhân th c hi n ph u thu t c t vú.

iii. Các k thu t t o hình vú.

N u b nh nhân th c hi n ph u thu t c t vú, các l a ch n đ t o hình vú là thi t b giả ch ng h n nh c y túi n c mu i ho c silicone d i c ng c và t o hình vú b ng mô t thân b ng cách s d ng v t da c ch ng h n nh chuy n v t da c th ng b ng (TRAM- transverse rectus abdominis myocutaneous) ho c v t c l ng r ng. Đ c i thi n tính th m m , b nh nhân có th l a ch n th c hi n ph u thu t khác đ t o hình ph c h p núm vú/quàn vú. Ch ng ch đ nh đ i v i ph u thu t t o hình vú đó là các tình tr ng b nh n ng gây khó khăn cho vi c th c hi n ph u thu t kéo dài ho c làm gi m kh năng s ng m ch máu c a v t mô (b nh lý m ch máu nh). Ph u thu t cho vú đ i bên có th là c n thi t đ đ t đ c hình d ng cân x ng. Theo dõi sau ph u thu t c t vú có t o hình vú th ng đ c th c hi n b ng khám th c th .

iv. Vai trò c a đi u tr h th ng tân b tr .

Đi u tr h th ng tân b tr đ c xem xét nh ng b nh nhân ung th vú ti n xa t i ch . S thoái tri n c a kh i u làm tăng c h i cho BCT. Không có s khác bi t v s ng còn n u hóa tr đ c cho tr c ho c sau ph u thu t. Thêm n a, đáp ng b nh h c v i hóa tr tân b tr t o ra s d báo v tiên l ng. B nh nhân có đáp ng hoàn toàn v m t b nh h c (pCR- pathologic complete respone) s có k t c c tuy t h o trong th i gian dài.

b. X tr b tr .

X tr b tr đ c ch đ nh nh ng ph n đ c đi u tr b o t n vú, nh ng cũng đ c ch

đ nh m t vài ph n sau ph u thu t c t vú n u kh i u là T3 ho c T4, có rìa mép c t d ng tính, ho c di căn nhi u h n 3 h ch ho c không có di căn h ch nh ng b ba âm tính. Nh ng b nh nhân ph u thu t c t vú có T1-2 và di căn 1-3 h ch ho c T3N0 ph i đ c tham v n v i bác sĩ x tr đ th o lu n các nguy c ti m tàng và l i ích c a x tr .

X tr b tr làm gi m m t n a t l tái phát b nh và làm gi m s tr ng h p t vong do ung th vú kho ng 1/6. L i ích th y đ c c nh ng b nh nhân có h ch d ng tính và âm tính. X tr toàn b vú quy c phân phát li u t 4,500 đ n 5,000 cGy v i th i gian 5 đ n 6 tu n. X tr tăng c ng 1,000 đ n 5,000 cGy gi ng u th ng đ c s d ng. Đ i v i nh ng b nh nhân có h ch nách âm tính b i sinh thi t h ch lính gác (SLNB- sentinel lymph node biopsy) ho c ALND, x tr h ch vùng thì không đ c khuy n ngh . Nh ng b nh nhân có h ch nách d ng tính có l có ích v i x tr h ch vùng b sung cho x tr ph n vú không b c t b . ở nh ng b nh nhân có 4 ho c nhi u h n h ch nách d ng tính, tr ng x nên bao g m các h ch th ng đòn, và các h ch vú trong cũng đ c cân nh c. ở nh ng b nh nhân có 1 đên 3 h ch d ng tính, x tr vùng th ng đòn và vú trong là không b t buc, nh ng th ng đ c th c hi n b i do vi c phân tích t p h p con các nghiên c u x tr thành ng c đã g i ý r ng vi c x tr này có l có l i ích s ng còn trong phân nhóm này. H ch vú trong ph i đ c x n u lâm sàng ho c b nh h c d ng tính. X tr vú bán ph n v i các ng phóng x mô k đã đ c nghiên c u ở nh ng b nh nhân ung th vú giai đo n s m sau BCT đ thay th cho x tr toàn b vú. M c dù các k t qu ban đ u là đáng khích l , các k t qu v i th i gian dài h n v n còn đ c ch đ i.

Nguy c tái phát t i ch ở nh ng b nh nhân sau ph u thu t c t vú là cao khi kh i u có kích th c l n h n 5 cm, rìa mép c t d ng tính, nhi u h n 4 h ch d ng tính, xâm nh p b ch huy t, tu i tr , và ti n mãn kinh có ER (-). ở nh ng b nh nhân này, x tr thành ng c, vùng nách, và vùng th ng đòn nên đ c th c hi n đ gi m tái phát t i ch t i vùng. V i nh ng b nh nhân có s h ch d ng tính ít h n, vùng nách và vùng th ng đòn ph i đ c đánh giá. H ch vú trong ph i đ c đánh giá ở t t c b nh nhân s nh n x tr sau m và ph i đ c đi u tr n u có h ch d ng tính trên lâm sàng ho c b nh h c. X tr đ c cho sau khi hoàn t t hóa tr b tr vì vi c đi u tr đ ng th i s làm tăng tác d ng ph c a x tr .

2. Đi u tr h th ng.

a. Đi u tr h th ng b tr .

Đi u tr h th ng nh m vào kh năng có th có c a các vi di căn khó th y, mà có th , theo th i gian, phát tri n thành tình tr ng b nh di căn rõ. Trên ba đ n b n th p k qua, vi c c i thi n các

phác đ đi u tr h th ng b tr t ng b c đã c i thi n s ng còn toàn b nh ng bênh nhân ung th vú giai đo n s m. Vi c quy t đ nh phác đ đi u tr h th ng thì d a vào lâm sàng (ch ng h n nh tu i, tình tr ng mãn kinh, tình tr ng b nh kèm) và các ch s b nh h c bao g m giai đo n, đ mô h c u, và tình tr ng ER và tình tr ng HER-2. Adjuvantonline.com là m t website giúp cho quy t đ nh đi u tr c a các bác sĩ ung th có đ c s c đoán trung bình v l i ích c a hóa tr b tr (theo nhi u lo i khác nhau) và đi u tr n i ti t. G n đây h n, m t vài xét nghi m nhi u gen đ đánh giá tiên l ng, bao g m Oncotype DX (Genomic Health), Mammaprint (Agendia), và Prosigna (Nanostring), là s n có đ s d ng trong th c hành lâm sàng. Các xét nghi m này cung c p kh năng tránh ph i hóa tr nh ng nhóm b nh nhân có nguy c th p.

i. Đi u tr n i ti t b tr.

Tình tr ng ER và PgR c a kh i u th ng đ c nh n di n b ng nhu m hóa mô mi n d ch mô ung th vú. Estrogen k t h p v i th th và kích thích t bào tăng sinh, s ng, và t o m ch. M c đích c a đi u tr n i ti t là c ch các tác d ng thúc đ y kh i u này. C ER và PgR đ u là các y u t tiên l ng mà n u d ng tính s có tiên l ng t t h n. Tuy nhiên, các d u n sinh h c này là các y u t có tính d báo rõ ràng h n nhi u b i do k t qu đi u tr n i ti t ph thu c vào n ng đ bi u hi n c a ER. Giá tr bi u hi n PgR v n còn tranh lu n và không cung c p thông tin lâm sàng h u ích đ c l p v i tình tr ng ER. Ung th vú có ER-, PgR+ nên đ c đi u tr nh v i ER+.

 ph n ti n mãn kinh, bu ng tr ng là ngu n s n xu t estrogen chính. Tr c mãn kinh, estrogen có th là đích đi u tr b ng tamoxifen, ho c b ng s c ch n ng đ estrogen, ho c s d ng c hai ph ng th c ph i h p. S c ch estrogen có th giành đ c v i các đ ng v n LHRH(luteinizing hormone-releasing hormone)(goserelin và leuprolide), ho c ph u thu t c t bu ng tr ng. ph n h u mãn kinh, ngu n estrogen chính y u là s chuy n đ i t các androgen th ng th n thành estrogen b i enzyme aromatase. Ho t d ng c a estrogen vì v y có th b khóa l i b i tamoxifen, ho c s t ng h p estrogen có th b c ch v i m t tác nhân c ch aromatase th h th ba (letrozole, anastrozole, và exemestane).

Early Breast Cancer Trialists Collaborative Group (EBCTCG) phân tích g p các th nghi m ph n m c ung th vú giai đo n s m đã cho th y r ng sau th i gian theo dõi trung bình 15 năm, tamoxifen làm gi m t l t vong do ung th vú hàng năm ph n m c ung th vú có ER+ là 31% và t l ung th vú tái phát hàng năm là 41%. Tác d ng này b t ch p đ tu i, s d ng hóa tr , tình tr ng mãn kinh, tình tr ng PgR, các h ch nách có liên can, kích th c u, ho c các đ c đi m u khác. Nó cũng cho th y r ng tamoxifen đ c cho 5 năm thì t t h n là tamoxifen đ c cho 1 đ n 2 năm. L i ích c a tamoxifen v n t n t i kéo dài sau khi hoàn t t k

h n đi u tr . The Adjuvant Tamoxifen: Longer Against Shorter Trial (ATLAS) g n đây đã cho th y r ng tamoxifen liên t c 10 năm thay vì ng ng l i sau 5 năm thì có liên quan v i vi c gi m thêm n a nguy c t vong và tái phát.

Th nghi m NSABP B-14 đã đánh giá ch nh ng b nh nhân m c ung th vú có h ch âm tính, ER+ v i th i gian theo dõi là 15 năm, đã cho th y r ng tamoxifen đã làm gi m tái phát ung th vú vú cùng bên, vú đ i bên, và các v trí xa là 42% và cũng làm gi m t l t vong là 20%.

 nh ng b nh nhân nh n hóa tr b tr , th nghi m Intergroup 0100/SWOG-8814 đã cho th y r ng tamoxifen nên đ c s d ng sau khi hoàn t t hóa tr . Phân tích g p cho th y r ng hóa tr và đi u tr n i ti t là các li u pháp đi u tr b tr b sung cho nhau nh ng b nh nhân có ER+ v i các l i ích đ c l p và c ng h ng nh ng v n đ đ t ra đ i v i nh ng b nh nhân có ER+ đòi h i ph i hóa tr v n còn tranh lu n, đ c bi t là trong b i c nh tình tr ng b nh có nguy c th p v i ER+ HER2- nh ng b nh nhân l n tu i.

Đ i v i nh ng b nh nhân ti n mãn kinh có ER+, phân tích g p EBCTCG cũng đã cho th y r ng c t/ c ch bu ng tr ng làm gi m t vong do ung th vú nh ng d ng nh ch làm v y khi không có các đi u tr h th ng khác. Ph u thu t c t bu ng tr ng có th đ c cân nh c ph n có các h i ch ng ung th vú di truy n mà khi đó s có s gia tăng nguy c phát sinh ung th bu ng tr ng và có mong mu n đ c c t bu ng tr ng. Vai trò b sung c a vi c c t bu ng tr ng đ i v i hóa tr và/ho c li u pháp n i ti t đã đ c kh o sát trong các th nghi m TEXT và th nghi m SOFT và cho th y l i ích lâm sàng c a vi c b sung c ch bu ng tr ng đ i v i li u pháp n i ti t.

Vi c s d ng các tác nhân c ch aromatase (AIs- aromatase inhibitors) nh là li u pháp đi u tr n i ti t b tr ho c thay cho tamoxifen ho c n i ti p v i tamoxifen đã đ c khuy n ngh nh ng ph n h u mãn kinh d a vào các th nghi m ATAC, MA17, IES, và BIG 1-98. ASCO đã khuy n ngh vào năm 2004 r ng AI ph i đ c cân nh c nh là m t ph n c a li u pháp đi u tr n i ti t b tr cho t t c b nh nhân ung th vú có ER+. Th nghi m ATAC (5 năm anastrozole so v i 5 năm tamoxifen) và BIG 1-98 (5 năm letrozole so v i 5 năm tamoxifen) đã cho th y r ng AI c i thi n s ng thêm không b nh (DFS- disease- free survival) so v i tamoxifen. Th nghi m MA17 (5 năm letrozole sau 5 năm tamoxifen so v i 5 năm tamoxifen đ n đ c) đã cho th y c i thi n s ng thêm không b nh và s ng thêm toàn b nhóm có h ch d ng tính khi b sung thêm letrozole sau 5 năm tamoxifen. Th nghi m IES (2 đ n 3 năm exemestane ti p theo sau 2 đ n 3 năm tamoxifen v i t ng th i gian là 5 năm so v i 5 năm tamoxifen) đã ch ng th c s c i thi n cho c s ng thêm không b nh và s ng thêm toàn b v i exemestane. Th i gian t i u và t i đa c a AI v n ch a đ c thi t l p. Nhìn chung, đ i v i t t c ph n h u mãn kinh có th th n i ti t d ng tính, 5 năm AI ho c đi u tr tu n t 2,3, ho c 5 năm tamoxifen ti p sau dó là 2,3,

ho c 5 năm AI, v i t ng th i gian đ n 10 năm là đ c khuy n ngh . Trong th nghi m BIG 1-98, đi u tr tu n t 2 đ n 3 năm letrozole ti p theo đó là tamoxifen hoàn t t t ng th i gian 5 năm có hi u qu gi ng nh letrozole 5 năm, và đ u t t h n là tamoxifen 5 năm. AIs là các tác nhân khi s d ng đ n đ c thì ch ng ch đ nh đ i v i ph n ti n mãn kinh vì s c ch enzyme aromatase có th d n đ n, b i c ch feedback, vi c kích thích các bu ng tr ng t o ra estrogen nhi u h n. Các tác nhân này ch nên đ c s d ng k t h p v i các đ ng v n LHRH đi u tr b tr trong b i c nh nghiên c u lâm sàng. Các tác d ng ph chính c a AI bao g m b c h a, đau c , đau kh p và loãng x ng, ng c l i các tác d ng ph chính c a tamoxifen bao g m các bi n c huy t kh i, ung th t cung, tăng cân, b c h a và, hi m g p, thay đ i th l c.

ii. Hóa tr b tr .

Phân tích g p EBCTCG đã công b các k t lu n nh sau v hóa tr b tr . Hóa tr b tr đem l i l i ích cho nh ng b nh nhân ung th vú giai đo n s m b t ch p đ tu i (đ n 70 tu i), tình tr ng h ch, đ ng kính u và s bi t hóa (trung bình ho c kém; m t vài tr ng h p bi t hóa t t), tình tr ng th th estrogen, ho c s d ng tamoxifen. Trong phân tích g p so sánh các phác đ b tr khác nhau, CMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) có hi u qu t ng đ ng v i AC (adriamycin và cyclophosphamide) 4 chu k nh ng kém h n so v i các phác đ hóa tr n n anthracycline có li u tích lũy cao h n đáng k so v i 4AC (ch ng h n nh CAF và CEF 6 chu k). Vi c b sung thêm 4 chu k taxane cho m t phác đ hóa tr n n anthracycline đ c n đ nh, th i gian đi u tr kéo dài, làm gi m t l t vong c a ung th vú. T l t vong c a ung th vú đã gi m kho ng m t ph n ba v i các phác đ hóa tr n n taxane k t h p v i anthracycline ho c v i các phác đ hóa tr n n anthracycline có li u tích lũy cao h n (không c n đ n các t bào g c).

M t v n đ chính y u c n ph i hi u đ c đó là m c dù t l tái phát gi m thêm m i năm là n t ng, nh ng nhóm b nh nhân có nguy c th p l i ích tuy t đ i là r t nh và không đáng giá so v i chi phí can thi p cho b nh nhân. Cho ví d , m t b nh nhân có 90% c h i s ng thêm không b nh 10 năm mà không c n hóa tr b tr có th ch có l i ích tuy t đ i r t nh , ngay c v i tác nhân làm gi m nguy c tái phát 50%.

Quy t đ nh th c hi n hóa tr cho nh ng b nh nhân ung th vú có ER+ HER2- là m t thách th c vì m t nhóm nh các b nh nhân này không có l i ích t vi c hóa tr . Nhìn chung, hóa tr đ c đ ngh n u h ch âm tính ho c h ch d ng tính nh ng có các đ c đi m nguy c cao, ví d nh , đ mô h c cao, kích th c u l n h n 2cm, ho c tu i tr (là m t y u t nguy c b t l i đ i v i tình tr ng b nh có ER+). Xét nghi m đa gen có th h tr cho quá trình th c hi n quy t đ nh. Xét nghi m Oncotype DX là m t xét nghi m ph n ng chu i polyme enzyme phiên mã ng c (RT-PCR: reverse transcriptase-polymerase chain reaction) c a 21 gen đ c ch n l c

(16 gen ung th và 5 gen tham chi u) b ng cách s d ng mô u đ c nhúng vào paraffin đ cho ra đi m tái phát (RS- recurrence score) phân chia các kh i u thành các nhóm có nguy c th p, nguy c trung bình, và nguy c cao nh ng b nh nhân ung th vú có h ch âm tính và ER+. Đ i v i nh ng b nh nhân có đi m nguy c tái phát cao b i Oncotype DX, hóa tr ph i đ c đ ngh . Nh ng b nh nhân có đi m nguy c tái phát th p có th đ c đi u tr v i li u pháp n i ti t b tr đ n đ c. nh ng b nh nhân có các kh i u nguy c trung bình, bác sĩ ung th n i khoa ph i th o lu n c n th n l i ích và nguy c c a vi c hóa tr b tr v i b nh nhân. Trong th nghi m TAILORs, nh ng b nh nhân có nguy c trung bình đ c đ ngh đi u tr ng u nhiên v i n i ti t so v i n i ti t c ng v i hóa tr . Đ i v i nh ng b nh nhân có ER+ và có 1đ n 3 h ch có liên can, th nghi m đang th c hi n, RxPONDER, đánh giá các l i ích thêm n a c a hóa tr nh ng b nh nhân có đi m Oncotype DX th p đ n trung bình. Xét nghi m Oncotype DX không có giá tr nh ng b nh nhân ER- vì t t c các kh i u này đ c x p lo i là nguy c cao. Các xét nghi m đa gen s n có khác bao g m Mammaprint và Prosigna. Mammaprint là m t xét nghi m microarray 70 gen phân chia các kh i u thành các nhóm có d u hi u t t và x u. Xét nghi m này đ c FDA (U.S Food and Drug Administration- c quan th c ph m và thu c Hoa K) ch p thu n và có th đ c th c hiên b t ch p tình tr ng ER cho nh ng b nh nhân ung th vú giai đo n s m. Prosigna cũng đ c FDA ch p thu n và cung c p đi m nguy c tái phát (ROR- risk of recurrence score) d a vào s bi u l c a PAM50 b ng cách s d ng h th ng nCounter, và phân lo i các kh i u thành các nhóm có nguy c th p, trung bình, và cao nh ng b nh nhân ung th vú giai đo n t I đ n III b t ch p tình tr ng ER và HER2. PAM50 xem xét đ n 50 gen và 5 gen ch ng mà nh ng gen này d báo b n ch t các phân nhóm phân t c a ung th vú, bao g m luminal A (HR+/HER2-), luminal B (HR+/HER2+), HER2-enriched (HR-/HER2+)và các phân nhóm basal-like (HR-/HER2-). Các xét nghi m này đ a ra ti m năng đ tránh hóa tr nhóm b nh nhân có nguy c th p và đ c s d ng b i các bác sĩ ung th n i khoa trong th c hành lâm sàng. Giá tr c a các xét nghi m này trong vi c th c hi n quy t đ nh hóa tr đang đ c ki m nh n trong các th nghi m lâm sàng ti n c u.

Đ i v i ung th vú có ER- HER2-, hóa tr ph i đ c xem xét ngay c khi kh i u l n h n 0.5cm vì nh ng kh i u này có khuynh h ng “hung hãn” và hóa tr là li u pháp đi u tr có hi u l c.

Các phác đ th ng đ c s d ng trong ung th vú có h ch âm tính nguy c cao đ c th y trong b ng 13-2, v i TC x 4 chu k là m t trong nh ng phác đ th ng đ c s d ng nh t b i phác đ này đ c th y là t t h n AC x 4 chu k mà không có đ c tính đ n tim và b ch c u c p có liên quan v i Adriamycin. Đ i v i ung th vú có h ch d ng tính, phác đ th ng đ c khuy n ngh có ch a c anthracycline và taxane. Tuy nhiên, phác đ t t nh t là không rõ, nh ng các l a ch n thích h p bao g m AC tăng c ng li u x 4 ti p theo đó là paclitaxel x 4, AC tăng c ng li u x 4 ti p theo đó là paclitaxel hàng tu n x 12 tu n, FEC x 3 ti p theo đó là docetaxel 100mg/m2 x 3, ho c TAC x 6.

B NG 13-2. CÁC PHÁC Đ HÓA TR TÂN B TR /B TR TH NG DÙNG.

PHÁC ĐỒ	LIỀU
CMF mỗi 28 ngày x 6 chu kỳ (phác đồ Bonadona)	Cyclophosphamide 100mg/m² uống ngày 1-14, Methotrexate 40mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1 và 8, 5FU 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1 và 8
CMF mỗi 21 ngày x 6 chu kỳ (phác đồ tĩnh mạch)	Cyclophosphamide 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Methotrexate 40mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, 5FU 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
FAC mỗi 28 ngày x 6 chu kỳ	5FU 400mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1 và 8, Doxorubicin 40mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Cyclophosphamide 400mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
CAF mỗi 21 ngày x 6 chu kỳ	Cyclophosphamide 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Doxorubicin 50mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, 5FU 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
FEC 100 mỗi 21 ngày x 6 chu kỳ	5FU 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Epirubicin 100mg/m² vào ngày 1, Cyclophosphamide 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
AC mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ	Doxorubicin 60mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Cyclophosphamide 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
TAC mỗi 21 ngày x 6 chu kỳ	Docetaxel 75mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Doxorubicin 50mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Cyclophosphamide 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
FEC 100 mỗi 21 ngày x 3 chu kỳ và sau đó Docetaxel 100 mỗi 21 ngày x 3 chu kỳ	5FU 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Epirubicin 100mg/m² vào ngày 1, Cyclophosphamide 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Docetaxel 100mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
TC mỗi 21 ngày x 4 chu kỳ	Docetaxel 75mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Cyclophosphamide 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1
AC mỗi 2 tuần x 4 chu kỳ tiếp theo đó Paclitaxel đơn độc mỗi 2 tuần x 4 chu kỳ (AC+T tăng cường liều)	Doxorubicin 60mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Cyclophosphamide 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Paclitaxel 175mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1

AC mỗi 3 tuần x 4 chu kỳ tiếp theo đó Paclitaxel mỗi tuần + Trastuzumab x 12 chu kỳ	Doxorubicin 60mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Cyclophosphamide 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Paclitaxel 80mg/m² tĩnh mạch mỗi tuần Trastuzumab 4mg/kg tĩnh mạch liều nạp và sau đó 2mg/kg tĩnh mạch mỗi tuần
AC mỗi 3 tuần x 4 chu kỳ tiếp theo đó Docetaxel mỗi 3 tuần x 4 chu kỳ với Trastuzumab cho đến 1 năm	Doxorubicin 60mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Cyclophosphamide 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Docetaxel 100mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Trastuzumab 4mg/kg tĩnh mạch liều nạp và sau đó 2mg/kg tĩnh mạch mỗi tuần
TCH mỗi 3 tuần x 6 chu kỳ, sau đó Trastuzumab cho đến 1 năm	Docetaxel 100mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Carboplatin AUC 6 tĩnh mạch vào ngày 1, Trastuzumab 8mg/kg tĩnh mạch liều nạp và sau đó 6mg/kg tĩnh mạch vào ngày 1 mỗi 3 tuần
TCHP (Pertuzumab) mỗi 3 tuần x 6 chu kỳ, phẫu thuật, sau đó hoàn tất Trastuzumab đủ 1 năm	Docetaxel 75mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1, Carboplatin AUC 6 tĩnh mạch vào ngày 1, Pertuzumab 840mg tĩnh mạch liều nạp và sau đó 420mg vào ngày 1mỗi 3 tuần, Trastuzumab 8mg/kg tĩnh mạch liều nạp và sau đó 6mg/kg tĩnh mạch vào ngày 1 mỗi 3 tuần
FEC mỗi 3 tuần x 3 chu kỳ sau đó Docetaxel + trastuzumab và Pertuzumab mỗi 3 tuần cho 3 chu kỳ tiếp theo đó phẫu thuật, sau đó hoàn tất Trastuzumab đủ 1 năm	5FU 500mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1 (chu kỳ 1-3), Epirubicin 100mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1 (chu kỳ 1-3), Cyclophosphamide 600mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1 (chu kỳ 1-3), Docetaxel 75-100mg/m² tĩnh mạch vào ngày 1 (chu kỳ 4-6), Pertuzumab 840mg tĩnh mạch liều nạp và sau đó 420mg vào ngày 1mỗi 3 tuần (chu kỳ 4-6), Trastuzumab 8mg/kg tĩnh mạch liều nạp và sau đó 6mg/kg tĩnh mạch vào ngày 1 mỗi 3 tuần (chu kỳ 4- cho đến khi kết thúc 1 năm)

[redacted]