

UNG THƯ VÚ

Marc E. Lippman

Ung thư vú là một sự tăng sản ác tính của các tế bào biểu mô tại ống dẫn sữa hay tiểu thùy vú. Trong năm 2004, khoảng 216.000 trường hợp ung thư vú xâm lấn và 40.000 ca tử vong xảy ra tại Hoa Kỳ. Biểu mô ác tính của vú là nguyên nhân phổ biến nhất gây ung thư ở phụ nữ (chưa bao gồm ung thư da), chiếm khoảng một phần ba của tất cả các bệnh ung thư ở phụ nữ. Nhờ kết quả của việc cải thiện điều trị và phát hiện sớm, tử vong từ bệnh ung thư vú đã bắt đầu vào giảm đáng kể tại Hoa Kỳ. Chương này sẽ không xem xét bệnh lý ác tính hiếm gặp của vú, chẳng hạn như sarcomas (ung thư mô liên kết) và lymphomas (u lympho bào), nhưng sẽ tập trung vào ung thư biểu mô. Ung thư vú ở người là một bệnh theo dòng; một tế bào đơn biến đổi - sản phẩm của một loạt các đột biến soma hoặc đột biến tế bào gốc - cuối cùng là có khả năng ác tính. Vì vậy, ung thư vú có thể tồn tại trong thời gian dài như là một bệnh không xâm lấn hoặc một bệnh có xâm lấn nhưng không di căn. Lâm sàng phân chia rất khác nhau do các dữ kiện này.

XEM XÉT DI TRUYỀN HỌC

Không quá 10% ung thư vú ở người có liên quan trực tiếp đến đột biến tế bào gốc. Một vài gen có liên quan tới các trường hợp mang tính gia đình. Hội chứng Li-Fraumeni mang đặc trưng của đột biến di truyền tại gen áp chế khối u p53, dẫn đến một tỷ lệ gia tăng của bệnh ung thư vú, sarcoma xương, và các biểu hiện ác tính khác. Đột biến di truyền tại gen *PTEN* cũng đã được báo cáo.

Một gen áp chế khối u khác, *BRCA-1*, đã được xác định tại vị trí 17q21 của gen trên nhiễm sắc thể; gen này giải mã protein ngón tay kềm, và do đó sản phẩm gen có chức năng như một yếu tố chuyên mã. Gen này xuất hiện tham gia vào việc sửa chữa gen. Phụ nữ di truyền alen đột biến của gen này từ cha hoặc mẹ sẽ có tối thiểu 60% đến 80% xác suất mắc ung thư vú và có khoảng 33% xác suất mắc ung thư buồng trứng. Nguy cơ cao hơn ở những phụ nữ sinh sau 1940, được cho là do ảnh hưởng của yếu tố học-môn. Nam giới mang alen di truyền của gen này có tỷ lệ gia tăng của ung thư tiền liệt tuyến và ung thư vú. Gen thứ tư, được gọi là *BRCA-2*, nằm tại vị trí nhiễm sắc thể 13q12, cũng có liên quan đến tỷ lệ gia tăng ung thư vú ở nam giới và nữ giới.

BRCA-1 và *BRCA-2* hiện nay có thể xác nhận dễ dàng và phát hiện ra đột biến tế bào gốc; cần có sự tư vấn thích hợp đối với những bệnh nhân đột biến này. Tất cả phụ nữ có tiền sử gia đình bị ung thư vú nên tiến hành chương trình tầm soát di truyền bất cứ khi nào có thể, đặc biệt ở phụ nữ là hậu duệ dân tộc Do Thái Ashkenazi là những người có nhiều khả năng bị đột biến gen *BRCA-1* đặc trưng (xóa adenine và guanine tại vị trí 185).

Vai trò của các gen này trong ung thư vú thể di truyền thậm chí còn quan trọng hơn trong ung thư vú thể nguyên phát. Đột biến gen p53 hiện chiếm xấp xỉ 40% ung thư vú ở người như là khiếm khuyết mắc phải. Đột biến mắc phải ở gen *PTEN* xảy ra khoảng 10% trong tổng số trường hợp. Đột biến *BRCA-1* trong ung thư vú nguyên phát chưa được tổng kết. Tuy nhiên, việc giảm xuất hiện *BRCA-1* mRNA (có thể xuất hiện qua methyl hóa gen) và vị trí tế bào bất thường của gen *BRCA-1* được phát hiện trong một vài trường hợp ung thư vú. Mất tính dị hợp tử của *BRCA-1* và *BRCA-2* cho thấy rằng hoạt động áp chế khối u có thể bị mất tác dụng trong các trường hợp ung thư vú nguyên phát ở người. Cuối cùng, gia tăng sự chi phối của một gen gây ung thư đóng

một vai trò trong khoảng một phần tư các trường hợp ung thư vú. Các sản phẩm của gen này, một thành phần của thụ thể tăng trưởng biểu bì liên họ, gọi tên là *erbB2* (HER-2, neu) và xuất hiện quá mức trong ung thư vú do sự quá sản gen; sự xuất hiện quá mức này có thể gây ra sự biến đổi biểu mô vú ở người.

DỊCH TẾ HỌC

Ung thư vú là một bệnh phụ thuộc hóc-môn. Phụ nữ không có buồng trứng hoạt động mà không bao giờ điều trị bằng liệu pháp thay thế estrogen sẽ không mắc ung thư vú. Tỷ lệ giữa phụ nữ và nam giới là khoảng 150:1. Đối với hầu hết các biểu mô ác tính, biểu đồ tần suất mắc bệnh theo tuổi thể hiện một đường thẳng một thành phần tăng hàng năm. Một biểu đồ ung thư vú tương tự thể hiện hai thành phần: một đường thẳng tăng theo tuổi nhưng giảm xuống theo đường dốc khi bắt đầu ở tuổi mãn kinh. Có ba thời điểm trong cuộc đời người phụ nữ có tác động nhiều đến tần suất ung thư vú là khi bắt đầu có kinh nguyệt, giai đoạn đầu của thai kỳ, và tuổi mãn kinh. Phụ nữ bắt đầu có kinh nguyệt ở tuổi 16 chỉ có khoảng 50 tới 60% nguy cơ ung thư vú so với phụ nữ bắt đầu có kinh ở tuổi 12; tỷ lệ nguy cơ thấp này tiếp tục trong suốt cuộc đời. Tương tự như vậy, mãn kinh xảy ra 10 năm trước tuổi mãn kinh trung bình (52 tuổi), dù tự mãn kinh tự nhiên hay do phẫu thuật, làm giảm nguy cơ ung thư vú khoảng 35%. Phụ nữ có thai kỳ đầu tiên vào tuổi 18 chỉ có 30-40% nguy cơ ung thư vú so với phụ nữ chưa sinh đẻ. Do đó, chiều dài của đời sống kinh nguyệt, đặc biệt là khoảng thời gian trước thai kỳ đầu tiên chiếm một phần đáng kể trong tổng nguy cơ ung thư vú. Ba yếu tố này (tuổi bắt đầu có kinh nguyệt, tuổi khi bắt đầu thai kỳ đầu tiên, và tuổi mãn kinh) có thể dao động từ 70-80% trong tần suất ung thư vú khác nhau ở các nước. Một phân tích sâu cho thấy thời gian chăm sóc bà mẹ liên quan với việc giảm đáng kể nguy cơ hoặc độc lập hoặc là phối hợp với yếu tố tuổi khi bắt đầu thai kỳ đầu tiên.

Tần suất mắc bệnh dao động trên thế giới chứng tỏ một vài đầu mối quan trọng liên quan đến gây ung thư do hóc-môn. Một phụ nữ sống ở tuổi 80 tại Bắc Mỹ sẽ có xác suất 1 phần 9 bị mắc ung thư vú. Phụ nữ Á châu có nguy cơ mắc bệnh dao động từ 1/5 đến 1/10 so với phụ nữ Bắc Mỹ và Tây Âu. Phụ nữ Á châu có nồng độ hóc-môn estrogen và progesterone thấp hơn nhiều. Những sự khác biệt này không thể giải thích được về mặt di truyền bởi vì phụ nữ Á châu sống trong một môi trường Tây phương có nồng độ hóc-môn giới tính và nguy cơ mắc bệnh giống hệt với phụ nữ Tây phương. Những phụ nữ di dân này và con gái họ cũng có sự khác biệt đáng kể về chiều cao và cân nặng so với phụ nữ Á châu sống ở châu Á; chiều cao và cân nặng là những yếu tố quan trọng điều tiết tuổi bắt đầu có kinh nguyệt và có ảnh hưởng đáng kể trên nồng độ estrogen trong huyết tương.

Vai trò ăn kiêng trong nguyên nhân gây ung thư vú vẫn còn tranh cãi. Trong khi có những mối liên quan giữa tổng calo và sử dụng chất béo và nguy cơ mắc ung thư vú, thì vai trò của chất béo trong ăn kiêng vẫn chưa được chứng minh. Sử dụng calo nhiều góp phần vào nguy cơ mắc ung thư vú bằng nhiều cách: bắt đầu có kinh nguyệt sớm, chậm mãn kinh, và tăng nồng độ estrogen sau mãn kinh biểu hiện bằng tăng hoạt động hóa vòng thơm tại các mô mỡ. Sử dụng rượu vừa phải cũng tăng nguy cơ mắc bệnh nhưng chưa rõ cơ chế. Đề nghị bỏ rượu phải cân nhắc với các áp lực xã hội khác và tác dụng bảo vệ tim nhờ uống rượu vừa phải.

Hiểu được vai trò tiềm ẩn của hóc-môn ngoại sinh trong ung thư vú là cực kỳ quan trọng bởi vì hàng triệu phụ nữ Mỹ thường xuyên sử dụng thuốc ngừa thai đường uống và liệu pháp thay thế hóc-môn sau mãn kinh (HT). Các phân tích đáng tin cậy nhất về sử dụng thuốc ngừa thai đường uống cho rằng thuốc ít gây ra ung thư nếu có bất cứ

nguy cơ ung thư vú nào. Ngược lại, uống thuốc ngừa thai đường uống có tác động đáng kể chống lại u biểu mô buồng trứng và ung thư tử cung. Trái ngược hơn là những dữ liệu xung quanh liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh (HT) ở phụ nữ mãn kinh. Dữ kiện từ cuộc thử nghiệm của tổ chức Sáng kiến Sức khỏe Phụ nữ (Women's Health Initiative - WHI) cho thấy rằng estrogen ngừa tiếp hợp cộng với progestin tăng nguy cơ ung thư vú và hậu quả tim mạch, giảm gãy xương và ung thư trực tràng ruột. Thậm chí còn có kết quả âm tính đối với liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh (HT). Một thử nghiệm WHI song song với hơn 12.000 phụ nữ ghi danh vào chương trình thử nghiệm một mình estrogens kết hợp (trong những người phụ nữ đã cắt tử cung) đang được tiếp tục tiến hành. Một phân tích sâu của liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh (HT) không ngẫu nhiên cho thấy rằng hầu hết các lợi ích có trước của liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh (HT) có thể là do tình trạng kinh tế xã hội cao hơn trong số những người sử dụng, nghĩa là có điều kiện chăm sóc sức khỏe tốt hơn và hành vi lành mạnh hơn. Một số lợi ích tiềm năng của với liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh (HT), chẳng hạn như là một tác dụng bảo vệ giả định trên nhận thức theo tuổi, không được đánh giá trong báo cáo của WHI. Liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh (HT) là một lĩnh vực tái thẩm định nhanh, nhưng nó thể hiện rằng (ít nhất là từ ưu thế các bệnh ung thư vú và bệnh tim mạch) có những căn cứ để quan tâm nghiêm túc về việc sử dụng dài hạn liệu pháp thay thế hormone sau mãn kinh (HT).

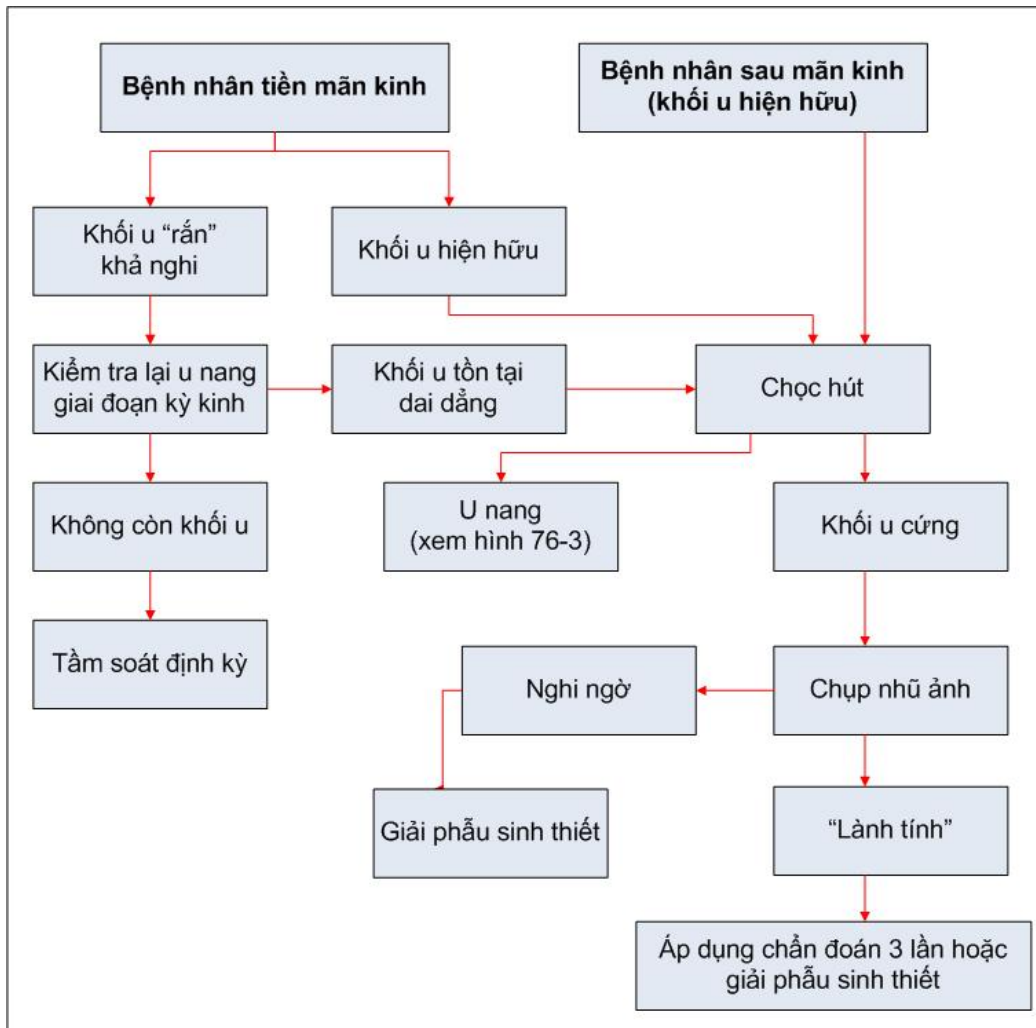
Ngoài những yếu tố khác, bức xạ có thể là một yếu tố rủi ro ở phụ nữ trẻ. Phụ nữ đã tiếp xúc bức xạ trước độ tuổi 30 dưới hình thức chiếu xạ nhiều lần (200 đến 300 cGy) hoặc điều trị trong bệnh Hodgkin (>3600 cGy) có một gia tăng nguy cơ đáng kể mắc ung thư vú, trong khi bức xạ tiếp xúc sau độ tuổi 30 xuất hiện ảnh hưởng tối thiểu gây ung thư cho vú.

TIỀN TRIỂN KHỐI U VÚ Ở NAM VÀ NỮ

Bởi vì vú là một vị trí phổ biến của bệnh ác tính gây tử vong ở phụ nữ và bởi vì vú thường xuyên cung cấp các manh mối của bệnh hệ thống tiềm tàng ở cả nam và nữ, kiểm tra của vú là một phần thiết yếu của thăm khám bệnh. Thật không may, bác sĩ nội khoa thường xuyên không kiểm tra vú ở nam giới, và, ở phụ nữ, họ có khuynh hướng trì hoãn để cho bác sĩ phụ khoa thăm khám.

Bởi vì sự kết hợp đáng tin cậy giữa phát hiện sớm và kết quả được cải thiện, trách nhiệm của mỗi bác sĩ là phân biệt với những bất thường tại vú tại ở giai đoạn sớm nhất có thể và tiến hành chẩn đoán xác định tiếp tục. Đó là lý do mà tất cả các phụ nữ nên được đào tạo về tự khám vú (Breast Self Examination - BSE). Mặc dù bệnh ung thư vú ở nam giới là không bình thường, tổn thương một bên nên được đánh giá cùng một cách thức cũng như ở phụ nữ, và phải thừa nhận rằng chứng to vú (gynecomastia) ở nam giới có thể đôi khi bắt đầu một bên và thường không đối xứng.

Hầu hết các ung thư vú được chẩn đoán bằng cách làm sinh thiết u qua chụp nhũ ảnh hoặc bằng cách sờ nắn. Một quy trình đã được phát triển để nâng cao khả năng chẩn đoán ung thư vú và giảm bớt số lần làm sinh thiết không cần thiết (Hình 76-1).



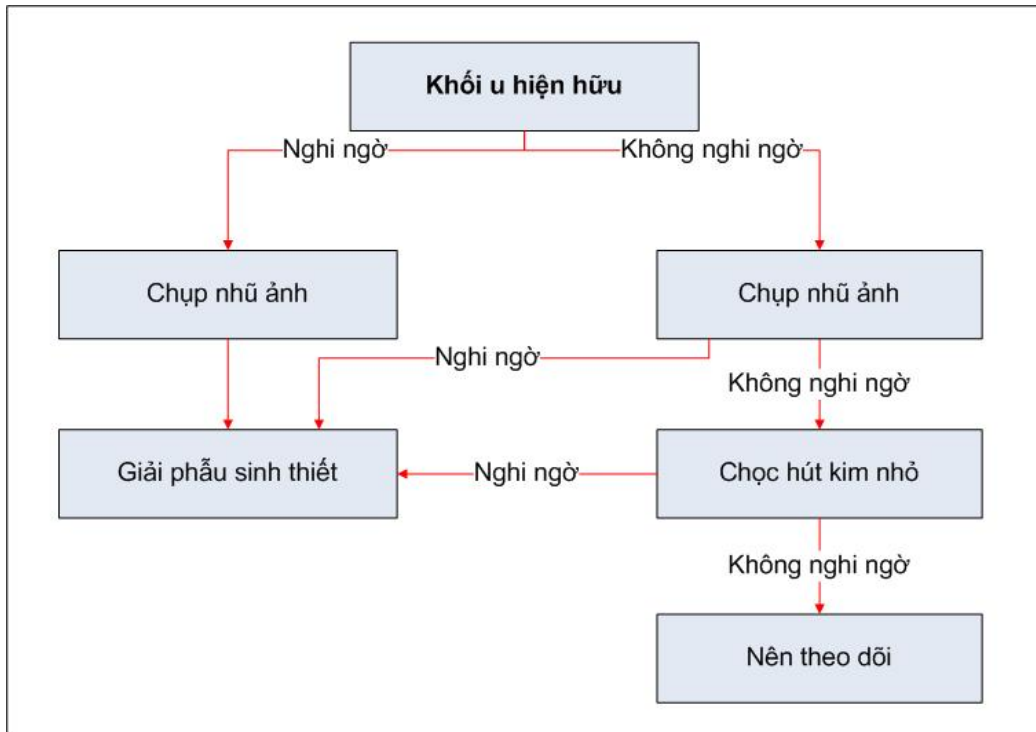
Hình 76-1 Quy trình với khối u vú sờ nắn được

Khối u vú có thể sờ nắn Nên khuyến khích phụ nữ tự khám vú hàng tháng. Một báo cáo chưa hoàn thiện từ Trung Quốc đề xuất rằng tự khám vú (BSE) không làm bệnh nhân sống sót, nhưng vì sự an toàn, quy trình này nên được tiếp tục khuyến khích. Lợi ích tối thiểu việc thực hành này là khả năng phát hiện một khối u có kích thước nhỏ khi mà nó có thể được điều trị bằng phẫu thuật giới hạn.

Bác sĩ nên khám vú trong điều kiện đủ ánh sáng để xem sự co giãn của da và các thay đổi khác về da. Phải khám núm vú và quầng vú và nên thử khám sự tiết dịch từ núm vú. Nên khám nhóm hạch bạch huyết xung quanh và bất cứ tổn thương nào cũng nên đánh giá. Trong khi các tổn thương điển hình chắc chắn có nhiều khả năng ung thư (cứng, không đều, có giới hạn hoặc cố định, hoặc tổn thương không đau), chỉ khám lâm sàng không loại trừ u ác tính. Hơn nữa, một kết quả chụp nhũ ảnh âm tính cùng với sự hiện diện dai dẳng của khối u ở ngực không loại trừ u ác tính.

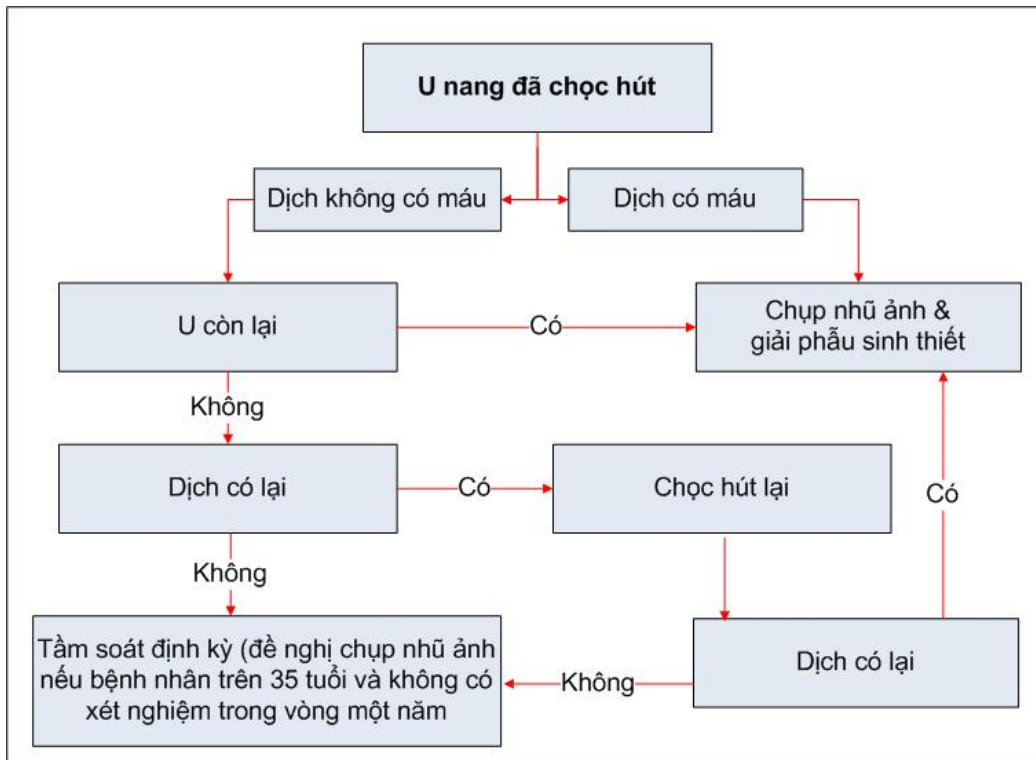
Trong thời kỳ tiền mãn kinh ở phụ nữ, tổn thương có thể không rõ rệt hoặc không đáng nghi ngờ thì nên tái sau 2-4 tuần, trong giai đoạn nang của chu kỳ kinh. Ngày 5 đến 7 của chu kỳ là thời gian tốt nhất để khám vú. Một u xuất hiện rõ ở phụ nữ sau mãn kinh hoặc u xuất hiện liên tục trong suốt kỳ kinh ở phụ nữ tiền mãn kinh thì nên chọc hút sinh thiết bằng kim nhỏ hoặc phẫu thuật. Nếu dịch lấy ra không có máu và chứa khối

tồn thương, thì việc chẩn đoán (u nang) và trị liệu có thể tiến hành cùng lúc. Tồn thương cứng tồn tại dai dẳng, tái diễn, phức tạp, hoặc u nang có máu thì nên tiến hành chụp nhũ ảnh và sinh thiết, mặc dù các bệnh nhân đó được lựa chọn sử dụng kỹ thuật chẩn đoán ba lần để tránh sinh thiết (sờ nắn, chụp nhũ ảnh vú và chọc hút) (Hình 76-1 đến 76-3). Siêu âm có thể được sử dụng thay thế chọc hút để phân biệt u nang và khối u cứng. Không phải tất cả các khối u cứng đều phát hiện được bằng siêu âm; do đó, một khối u sờ nắn được mà không nhìn thấy trên siêu âm thì coi như là u cứng.



Hình 76-2 Kỹ thuật chẩn đoán “3 lần”

Một số điểm rất quan trọng trong quá trình chẩn đoán. Trước tiên, phân tích các yếu tố nguy cơ không phải là một phần trong chẩn đoán. Các yếu tố nguy cơ, dù có hay không, cũng không thể dùng để loại trừ sinh thiết. Thứ hai, chọc hút kim nhỏ chỉ nên sử dụng tại các trung tâm đã được chứng tỏ kỹ năng trong việc lấy mẫu và phân tích các mẫu. Mặc dầu khả năng ung thư là thấp khi có 3 lần âm tính (u cảm giác lạnh tính, chụp nhũ ảnh âm tính, và chọc hút kim nhỏ âm tính), nhưng không phải là không có, và bệnh nhân và bác sỹ phải nhận thức rằng có 1% nguy cơ âm tính giả. Thứ ba, các kỹ thuật bổ xung như chụp từ trường quang ảnh, siêu âm, chụp sestamibi không thể dùng để loại trừ sinh thiết, mặc dù trong một vài tình huống bất thường nó có thể cần sinh thiết.



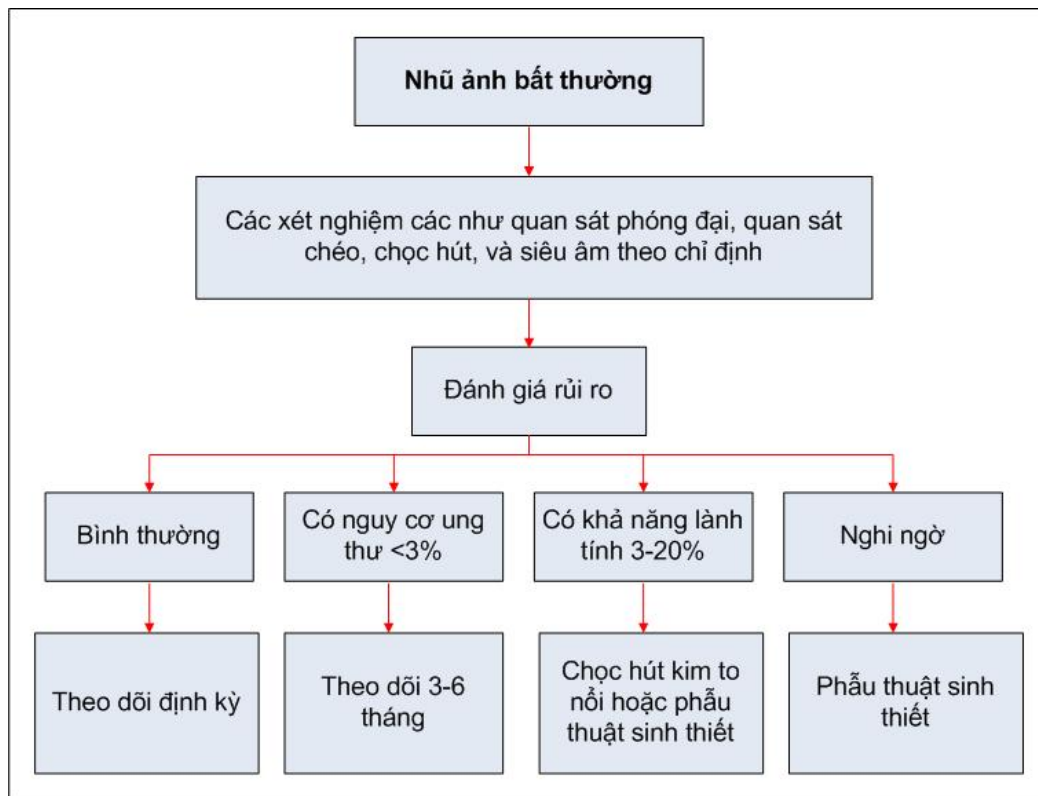
Hình 76-3 Xử trí u nang vú

Chụp nhũ ảnh bất thường Không nên nhầm lẫn giữa chụp nhũ ảnh chẩn đoán với chụp nhũ ảnh tầm soát, chụp được tiến hành sau khi phát hiện bất thường khi thăm khám. Chụp nhũ ảnh chẩn đoán nhằm mục đích đánh giá các phần còn lại của vú trước khi tiến hành sinh thiết hoặc đôi khi là một phần của kỹ thuật chẩn đoán 3 lần để loại trừ ngay lập tức sinh thiết.

Những bất thường khó sờ thấy được phát hiện đầu tiên nhờ chụp nhũ ảnh tầm soát thì nên đánh giá cẩn thận qua quan sát phóng đại và tập trung. Những bất thường này bao gồm bó calci hóa, đậm đặc (đặc biệt là nếu có gai), cấu trúc mới hoặc bị méo mó. Đôi với một số tổn thương không phát hiện qua sờ nắn thì siêu âm có thể hữu ích để nhận dạng nang và hướng dẫn làm sinh thiết. Nếu không phát hiện tổn thương qua sờ nắn và chụp nhũ ảnh có kết quả lành tính rõ thì nên theo dõi bệnh nhân thường xuyên tương ứng với độ tuổi.

Nếu có tổn thương phát hiện trên chụp nhũ ảnh mà sờ nắn không thấy thì nghi ngờ tương đối thấp, tiếp tục chụp nhũ ảnh theo dõi trong 3 tới 6 tháng là hợp lý. Chẩn đoán xác định và các tổn thương nghi ngờ phức tạp thì nên dùng sinh thiết nổi. Morrow và cộng sự có đề xuất rằng thủ tục này được chỉ định cho những tổn thương có yêu cầu sinh thiết nhưng cũng có nhiều khả năng là lành tính – có nghĩa là trong trường hợp đó, thủ tục này sẽ loại bỏ các cuộc giải phẫu bổ xung. Khi một tổn thương có thể có ác tính nhiều hơn, nên thực hiện cuộc giải phẫu mở sinh thiết lấy khối u ra nhờ kỹ thuật định vị bằng kim. Một số khác còn đề xuất sử dụng rộng rãi hơn sinh thiết nổi bằng kim to cho những tổn thương không phát hiện khi sờ nắn, về phương diện kinh tế, và vì chẩn đoán sớm sẽ có kế hoạch điều trị sớm hơn. Tuy nhiên, chẩn đoán sinh thiết nổi không loại bỏ yêu cầu cho quy trình phẫu thuật chẩn đoán xác định, đặc biệt nếu muốn bảo tồn vú. Chẳng hạn, sau khi sinh thiết vú với kim định vị (nghĩa là cắt tại chỗ) của khối u chẩn đoán ác tính qua sinh thiết nổi, cần thiết phải cắt lọc tới ranh giới mô lành.

Mở rộng ra, vấn đề này được quyết định dựa trên cơ sở là tính khả dụng và nguồn lực sẵn có của sinh thiết nổi bằng kim to. Một phương pháp tiếp cận hợp lý được thể hiện trong Hình. 76-4.



Hình 76-4 Quy trình với phát hiện bất thường khi chụp nhũ ảnh

Khối u vú ở phụ nữ mang thai và cho con bú

Trong thời gian mang thai, vú phát triển dưới sự ảnh hưởng của estrogen, progesterone, prolactin, và lactogen nhau thai. Tiết sữa bị ức chế bởi progesterone, nó ngăn cản tác dụng của prolactin. Sau khi sinh, sữa tiết ra do giảm nồng độ progesterone, làm tác dụng của prolactin được giải phóng. Sự phát triển khối u vú trong thời gian mang thai và cho con bú không bao giờ là do sự thay đổi học-môn, và không bao giờ nên thực hiện sinh thiết bằng gây tê tại chỗ. Ung thư vú xuất hiện ở 1 trong mỗi 3.000 đến 4.000 phụ nữ mang thai. Tính theo giai đoạn, ung thư vú ở phụ nữ mang thai không khác gì so với ở phụ nữ tiền mãn kinh và phụ nữ không mang thai. Tuy nhiên, phụ nữ mang thai thường có bệnh từ trước do biểu hiện của ung thư vú không được khám một cách đầy đủ. Dựa trên các kết luận lâm sàng, khối u vú tồn tại dai dẳng ở phụ nữ mang thai và cho con bú *không thể* là do các thay đổi lành tính; những bệnh nhân đó phải được đánh giá chẩn đoán ngay.

Khối u vú lành tính

Chỉ có 1 trong mỗi 5 đến 10 ca sinh thiết vú có chẩn đoán ung thư, mặc dù tỷ lệ sinh thiết dương tính có thể thay đổi ở các nước khác nhau. (Những khác biệt này liên quan tới đọc kết quả, cân nhắc tính pháp lý y học, và sự sẵn có của chụp nhũ ảnh). Đa đa số u vú lành tính là bệnh “u xơ nang”. Một thuật ngữ mô tả những u nang nhỏ tràn đầy dịch và tế bào biểu mô trung bình, và tăng sản mô xơ. Tuy nhiên, bệnh u xơ nang là bệnh được chẩn đoán bằng mô học chứ không phải chẩn đoán lâm sàng và phụ nữ đã được sinh thiết chẩn đoán là lành tính sẽ có tỷ lệ mắc ung

thư vú cao hơn so với những phụ nữ chưa làm sinh thiết. Nhóm phụ nữ có tăng sản tế bào tiêu thụ và ống dẫn sữa (chiếm khoảng 30% tổng số bệnh nhân), đặc biệt có sự phân mảnh nhỏ (3%) với sự tăng sản không điển hình, có nguy cơ mắc ung thư vú gấp bốn lần so với phụ nữ chưa làm sinh thiết, và có nguy cơ gấp chín lần so với phụ nữ loại này những người có ảnh hưởng tương đối ở mức độ đầu. Vì vậy, yêu cầu theo dõi chặt chẽ các bệnh nhân này là bắt buộc. Ngược lại, bệnh nhân có sinh thiết lành tính mà không có tăng sản không điển hình thì ít có nguy cơ mắc bệnh và có thể theo dõi định kỳ.

TÂM SOÁT

Ung thư vú là loại ung thư biểu mô ở người lớn hầu như là duy nhất (tính theo chụp nhũ ảnh hàng năm) mà tầm soát đã chứng minh tăng khả năng sống của bệnh nhân. Kết quả phân tích sâu từ chụp nhũ ảnh ngẫu nhiên thể hiện rằng giảm từ 25 đến 30% nguy cơ tử vong do ung thư vú bằng việc tầm soát hàng năm sau lứa tuổi 50; dữ liệu đối với phụ nữ tuổi từ 40-50 hầu hết là tích cực. Trong khi vẫn tiếp tục có những tranh cãi xung quanh việc đánh giá chụp nhũ ảnh, do kết quả dữ kiện có ưu thế cũng như sự đánh giá riêng của tác giả, nên tiếp tục ủng hộ những mặt tích cực trong chụp tuyến vú. Những phân tích mới từ những báo cáo trước đây ngẫu nhiên đã đề xuất rằng tầm soát không có lợi. Trong khi những khiếm khuyết trong một vài báo cáo không thể sửa chữa, hầu hết các chuyên gia, bao gồm cả ban hội chẩn của Hội ung thư học lâm sàng Hoa kỳ và Hội Ung thư Hoa kỳ tiếp tục tin tưởng rằng tầm soát có những lợi ích đáng kể. Hơn nữa, sự giảm đáng kể tử vong trong ung thư vú trong thập kỷ qua không phải duy nhất hoàn toàn là do sự cải thiện trong điều trị bệnh. Chụp nhũ ảnh hàng năm dường như là một lời khuyên khôn ngoan đối với phụ nữ sau tuổi 40. Mặc dù không có bất cứ một nghiên cứu ngẫu nhiên nào về tự khám vú chứng tỏ giúp sống sót, lợi ích đáng kể là xác định các khối u thích hợp cho điều trị bảo tồn tại chỗ. Kỹ thuật chụp nhũ ảnh tốt hơn, bao gồm chụp nhũ ảnh kỹ thuật số, quan sát phóng thông thường, kỹ năng tốt hơn khi đọc kết quả chụp nhũ ảnh, kết hợp với các kỹ thuật chẩn đoán mới hơn (từ trường quang ảnh – MRI, từ trường quang học – MRS, chụp positron cắt lớp – PET... có khả năng xác định ung thư vú thậm chí chắc chắn hơn và sớm hơn.

GIAI ĐOẠN

Chẩn đoán giai đoạn chính xác ung thư vú là cực kỳ quan trọng. Nó không những cho phép tiên lượng chính xác mà trong nhiều trường hợp, quyết định điều trị phần lớn là dựa trên phân loại TNM (Bảng 76-1). Phải thực hiện so sánh cẩn thận với các ca trong quá khứ, vì đánh giá giai đoạn đã thay đổi nhiều trong vòng 20 năm qua.

Bảng 76-1 Các giai đoạn ung thư vú			
U NGUYÊN PHÁT (T)			
T0	Không có bằng chứng u nguyên phát		
TIS	Ung thư tại chỗ		
T1	U ≤2cm		
T2	U >2cm nhưng ≤5cm		
T3	U >5cm		
T4	Lan rộng ra thành ngực, viêm, tổn thương xung quanh, loét		
HẠCH BẠCH HUYẾT KHU VỰC (N)			
N0	Không có hạch bạch huyết vùng		
N1	Di căn tới hạch cùng bên		
N2	Di căn rộng hoặc khu trú các hạch cùng bên		
N3	Di căn tới hạch trong vú cùng bên		
DI CĂN XA (M)			
M0	Không di căn xa		
M1	Di căn xa (gồm lan rộng tới các hạch trên xương đòn cùng bên)		
GIAI ĐOẠN			
Giai đoạn 0	TIS	N0	M0
Giai đoạn I	T1	N0	M0
Giai đoạn IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Giai đoạn IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T2	N2	M0
Giai đoạn IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Giai đoạn IIIB	T4	Bất kỳ N nào	M0
	Bất kỳ T nào	N3	M0
Giai đoạn IV	Bất kỳ T nào	Bất kỳ N nào	M1
Nguồn : sửa theo Ủy Ban Hỗn Hợp Ung Thư Hoa Kỳ, 1992			

ĐIỀU TRỊ

UNG THƯ VÚ NGUYÊN PHÁT

Một loạt các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tại Hoa Kỳ và nước ngoài chỉ ra rằng phương pháp điều trị bảo tồn vú, bao gồm việc cắt bỏ khối u ban đầu dưới dạng phẫu thuật cắt lọc khối u (lympectomy) có hoặc không kết hợp chiếu xạ vú, kết quả sống sót tốt như quy trình mở rộng sau đó, chẳng hạn như phẫu thuật cắt bỏ vú (mastectomy) hay phẫu thuật cắt bỏ vú triệt căn sửa đổi (modified radical mastectomy) có hoặc không kết hợp chiếu xạ vú sau đó. Chiếu xạ sau phẫu thuật cắt lọc khối u làm giảm nhiều nguy cơ tái phát ở vú. Trong khi bảo tồn vú có khả năng tái phát ở vú, thì bệnh

nhân còn sống ít nhất là 10 năm sau phẫu thuật cắt bỏ vú triệt căn. Chiếu xạ vào hạch tại chỗ sau phẫu thuật cắt bỏ vú cũng cải thiện sự sống. Vì xạ trị có thể giảm nguy cơ tái phát tại chỗ và khu vực, rất nên chiếu xạ sau phẫu thuật cắt bỏ vú cho bệnh nhân có nguy cơ u nguyên phát cao (chẳng hạn, kích thước u T2, bờ dương tính, hạch dương tính). Hiện nay, khoảng 1 phần 3 phụ nữ ở Hoa Kỳ được điều trị phẫu thuật cắt lọc khối u. Phẫu thuật bảo tồn vú không thích hợp cho mọi bệnh nhân: nói chung, nó không thích hợp cho bệnh nhân có u lớn hơn 5cm (hoặc u nhỏ hơn nếu vú nhỏ hơn), khối u ở cả núm vú và quầng vú, khối u có bệnh trong ống dẫn sữa chiếm nhiều góc phần tư của vú, phụ nữ có tiền sử bệnh đông máu-tim mạch, phụ nữ hoặc có động cơ bảo tồn vú hoặc không thích hợp cho xạ trị. Tuy nhiên, nhóm này không quá 1 phần 3 bệnh nhân điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ vú. Do đó, rất nhiều phụ nữ vẫn tiến hành phẫu thuật cắt bỏ vú những người mà có thể bỏ qua quy trình này một cách an toàn nếu được tư vấn thích hợp.

Thành phần trong ống dẫn sữa lan rộng là một dấu hiệu dự đoán tái phát tại vú, và thay đổi rất nhiều trên lâm sàng. Sự xuất hiện các hạch bạch huyết ở nách và mạch máu hay hệ bạch huyết của khối u di căn ở vú có nguy cơ tái phát cao tại vú nhưng không chống chỉ định với bảo tồn vú. Loại trừ những bệnh nhân này, khi phẫu thuật cắt lọc khối u có bờ âm tính, bảo toàn vú có tỷ lệ tái phát đáng kể ở vú là dưới 10%. Những phụ nữ tái phát ở vú thì sống sót không cao so với những phụ nữ không có. Vì vậy, tái phát ở vú là một tiên lượng xấu cho việc sống sót lâu dài. Tuy vậy, tái phát ở vú không phải là nguyên nhân di căn đi xa. Nếu tái phát ở vú gây di căn thì những phụ nữ đã phẫu thuật cắt lọc khối u, người có tỷ lệ tái phát cao hơn, phải sống sót ngắn hơn so với phụ nữ cắt bỏ vú. Các bệnh nhân nên tham khảo ý kiến chuyên viên xạ trị trước khi quyết định liệu pháp điều trị tại chỗ. Tuy nhiên, một hội chẩn lâm sàng đa phương bao gồm phẫu thuật viên, bác sĩ xạ trị, bác sĩ ung thư, và các nhân viên chăm sóc để đánh giá bệnh nhân và đưa ra cách điều trị sẽ có lợi ích lớn cho bệnh nhân.

Điều trị bổ xung Sử dụng liệu pháp điều trị toàn thân sau điều trị tại chỗ ung thư vú tăng thời gian sống sót. Hơn 1 phần 3 phụ nữ lẽ ra chết vì ung thư vú di căn nhưng đã không còn mắc bệnh khi điều trị bằng phác đồ toàn thân thích hợp.

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG Yếu tố tiên lượng quan trọng nhất là *giai đoạn của khối u*. Kích thước u và tình trạng hạch bạch huyết ở nách cho thông tin tương đối chính xác khả năng tái phát. Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh lý và thời gian sống sót 5 năm được trình bày ở bảng 76-2. Đối với hầu hết các phụ nữ, yêu cầu điều trị bổ xung có thể được chỉ cần xác định dựa trên cơ sở này. Trong trường hợp không xuất hiện hạch bạch huyết, sự xuất hiện của mao mạch trong khối u (hoặc là mao dẫn hoặc là hệ bạch huyết) thì cũng tương đương với sự xuất hiện của hạch bạch huyết. Có nhiều tranh cãi về tiên lượng gần ở phụ nữ. *Rất hiếm khi là chính đáng để điều trị bổ xung ở bệnh nhân có khối u < 1cm mà hạch bạch huyết ở nách âm tính*. Sự phát triển sôi động nhất trong lĩnh vực này là việc sử dụng sắp xếp dãy gen để phân tích các đặc tính của gen khối u.

Bảng 76-2 Tỷ lệ sống sót 5 năm theo từng giai đoạn ung thư vú

Giai đoạn	Sống 5 năm, %
0	99
I	92
IIA	82
IIB	65
IIIA	47
IIIB	44
IV	14

Nguồn : sửa theo dữ liệu báo cáo Theo dõi, Dịch tễ, và Kết quả cuối cùng (SEER) của Viện Ung Thư Quốc Gia

Một số yếu tố tiên lượng khác được nhìn nhận, và dường như có ảnh hưởng đến thời gian khỏi bệnh và thời gian sống sót. Điều chưa rõ ràng là liệu nó có bổ xung thêm thông tin từ giai đoạn bệnh lý không.

Tình trạng thụ thể estrogen và progesterone là dấu hiệu tiên lượng quan trọng. Khối u thiếu một hoặc cả hai thụ thể này thì hay tái phát hơn so với khối u có đủ thụ thể.

Một số đo lường tỷ lệ phát triển khối u có liên quan đến tái phát sớm. Phân tích giai đoạn S sử dụng đếm tế bào là thước đo chính xác nhất. Đánh giá giai đoạn S gián tiếp sử dụng kháng nguyên kết hợp với chu kỳ tế bào, chẳng hạn như PCNA (Ki67), cũng có giá trị. Một số nghiên cứu đề xuất rằng khối u có tỷ lệ cao (hơn trung bình) tế bào trong giai đoạn S thì có nguy cơ tái phát cao và hóa trị có lợi ích tăng thời gian sống sót đối với những khối u này. Vì lý do này, một số nhà lâm sàng học sử dụng sự đánh giá giai đoạn S như là một yếu tố quyết định để xây dựng liệu pháp điều trị bổ xung khi mà các đặc tính bệnh lý không rõ ràng. Đánh giá cấu trúc ADN dưới dạng bội thể có giá trị vừa phải, với những khối u không phải thể lưỡng bội thì tiên lượng xấu hơn.

Phân loại mô học của khối u cũng là một yếu tố tiên lượng. Khối u có loại nhân xấu thì có nguy cơ tái phát cao hơn so với khối u có loại nhân tốt. Phương pháp đo lường bán định lượng như bảng điểm Elston cải thiện khả năng của phương pháp này.

Thay đổi phân tử trong khối u cũng có giá trị. Khối u xuất hiện quá nhiều *erbB2* (HER-2/neu) hoặc có gen đột biến p53 thì có tiên lượng xấu hơn. Đặc biệt chú trọng đến sự xuất hiện quá nhiều *erbB2* được đo bằng phương pháp mô hóa học hoặc bằng nhuộm miễn dịch huỳnh quang. Theo kinh nghiệm thì một trong hai phương pháp đều chấp nhận được. Khối u xuất hiện nhiều *erbB2* thì đáp ứng liều cao tốt hơn trong phác đồ điều trị có doxorubicin. Vì lý do này, *erbB2* thường có giá trị như là một phương thức quyết định liệu pháp điều trị. Kết quả các cuộc thử nghiệm điều trị tá được đang được tiến hành để đánh giá vai trò của kháng thể HER-2/neu đơn dòng (trastuzumab) vẫn còn được quan tâm chờ đợi.

Đề phát triển, khối u phải tạo ra hệ mạch máu. Sự xuất hiện của nhiều mao mạch, đặc biệt tại vị trí “điểm nóng” thì có tiên lượng xấu hơn.

Những yếu tố khác cũng dùng để tiên lượng bao gồm protein kết hợp với sự xâm lấn, chẳng hạn như collagenase loại IV, cathepsin D, chất hoạt hóa plasminogen, thụ thể chất hoạt hóa plasminogen, và gen áp chế di căn *nm23*. Không một chất nào vừa kể được chấp nhận rộng rãi như là một yếu tố tiên lượng để đưa ra quyết định điều trị. Một vấn đề là diễn giải các yếu tố tiên lượng này vì hầu hết các nghiên cứu không được tiến hành thử nghiệm trên một số lượng lớn bệnh nhân.

PHÁC ĐỒ BỔ XUNG Phác đồ bổ xung là một liệu pháp điều trị toàn thân trên bệnh nhân đã được điều trị tại chỗ nhưng có nguy cơ tái phát cao. Trong một số trường hợp vẫn còn tranh cãi về sự lựa chọn hóa trị bổ xung thích hợp hay liệu pháp điều trị bằng hoc-môn. Các phân tích sâu đã giúp xác định mở rộng các giới hạn cho các trị liệu nhưng không giúp gì trong việc lựa chọn phác đồ tối ưu hoặc lựa chọn một phác đồ cho từng nhóm bệnh nhân. Một tóm lược các đề xuất được trình bày trong bảng 76-3. Nói chung, phụ nữ tiền mãn kinh dù sử dụng bất cứ phác đồ bổ xung nào thì cũng nên hóa trị đa thuốc. Kháng estrogen (tamoxifen) cải thiện thời gian sống sót ở phụ nữ tiền mãn kinh có thụ thể estrogen dương tính. Cắt dự phòng cũng có lợi ích tăng thời gian sống sót đáng kể (chủ yếu ở phụ nữ tiền mãn kinh có thụ thể estrogen dương tính) nhưng không được sử dụng rộng rãi ở trong nước.

Bảng 76-3 Đề xuất cho việc dùng phác đồ bổ xung

Nhóm tuổi	Tình trạng hạch*	Tình trạng thụ thể nội tiết (ER)	Khối u	Đề xuất
Tiền mãn kinh	Dương tính	Bất cứ	Bất cứ	Hóa trị đa thuốc + tamoxifen nếu ER+
Tiền mãn kinh	Âm tính	Bất cứ	>2cm, hoặc 1-2cm có tiên lượng xấu	Hóa trị đa thuốc + tamoxifen nếu ER+
Sau mãn kinh	Dương tính	Âm tính	Bất cứ	Hóa trị đa thuốc
Sau mãn kinh	Dương tính	Dương tính	Dương tính	Tamoxifen có kết hợp hoặc không kết hợp hóa trị
Sau mãn kinh	Âm tính	Dương tính	>2cm, hoặc 1-2cm có tiên lượng xấu	Tamoxifen
Sau mãn kinh	Âm tính	Âm tính	>2cm, hoặc 1-2cm có tiên lượng xấu	Xem xét hóa trị đa thuốc

*: quyết định bằng kết quả bệnh học

Cũng vẫn còn có tranh cãi dữ liệu trên phụ nữ sau mãn kinh. Những tác dụng của phác đồ bổ xung chưa rõ ràng hơn so với trên phụ nữ tiền mãn kinh, mặc dù thấy có lợi ích tăng thời gian sống sót. Quyết định đầu tiên là nên hóa trị hay dùng tamoxifen. Trong khi bổ xung tamoxifen cải thiện thời gian sống sót bất kể tình trạng hạch bạch huyết nách ra sao, thì đối với bệnh nhân xuất hiện đa hạch bạch huyết, thời gian sống sót chỉ được cải thiện ở mức độ vừa phải. Vì lý do này, thường dùng hóa trị cho bệnh nhân sau mãn kinh không có chống chỉ định y khoa hoặc có từ một hạch bạch huyết dương tính trở lên; tamoxifen thường được sử dụng đồng thời hoặc sau đó. Đối với phụ nữ sau mãn kinh dùng trị liệu toàn thân mà có tiên lượng tốt thì có thể dùng duy nhất tamoxifen. Dữ liệu từ cuộc thử nghiệm trên hơn 9000 phụ nữ của ATAC chỉ định ngẫu nhiên dùng tamoxifen, anastrozole (một chất ức chế vòng thơm) hoặc phối hợp cả hai cho thấy anastrozole tốt hơn tamoxifen hoặc phối hợp cả hai chất trong việc phòng chống tái phát trong 32 tháng tiếp theo. Cần phải có những nghiên cứu tiếp về vấn đề

liệu những kết quả này có chống tái phát trong thời gian lâu hơn nữa hay không và/hoặc có những tác động nào trên bệnh tim mạch hay không.

Hầu hết các so sánh về các phác đồ bổ xung thì cho thấy khác biệt rất nhỏ, mặc dù thường thấy rằng các phác đồ có doxorubicin có lợi thế hơn.

Một cách điều trị mới, gọi là liệu pháp hóa trị tân bổ xung bao gồm việc dùng phác đồ bổ xung trước khi phẫu thuật xác định và xạ trị. Bởi vì mục tiêu tỷ lệ đáp ứng của bệnh nhân ung thư vú với điều trị toàn thân đề ra là 75%, rất nhiều bệnh nhân có thể cắt ngắn giai đoạn, nhiều người áp dụng liệu pháp bảo tồn vú. Ít nhất đã có một nghiên cứu lớn đã thất bại không chỉ ra được bất cứ sự khác biệt nào đối với thời gian sống sót khi dùng hóa trị tân bổ xung này.

Các phác đồ bổ xung khác đang được thẩm tra bao gồm sử dụng các thuốc mới, chẳng hạn paclitaxel và docetaxel, và các liệu pháp điều trị dựa trên mô hình sinh vật học hoặc động lực học. Ở cách này, sử dụng liều thuốc cao duy nhất riêng biệt với các phác đồ theo chu kỳ tăng liều. Một cuộc thử nghiệm ngẫu nhiên cho các bệnh nhân hạch dương tính đề xuất rằng các bệnh nhân được điều trị với doxorubicin-cyclophosphamide trong 4 kỳ rồi tiếp tục bằng 4 kỳ paclitaxel tăng thêm thời gian sống sót đáng kể so với bệnh nhân chỉ sử dụng duy nhất doxorubicin-cyclophosphamide, kết quả này chưa được thẩm định trên một nghiên cứu lớn hơn. Sử dụng taxane vẫn còn tranh cãi. Sử dụng điều trị liều rất cao cùng với ghép tế bào gốc trong phác đồ bổ xung chưa thấy tốt hơn liệu pháp điều trị chuẩn và không nên sử dụng thường xuyên.

Điều trị toàn thân bệnh di căn Gần nửa số bệnh nhân điều trị tại chỗ ung thư vú xuất hiện bệnh di căn. Mặc dù một số rất ít bệnh nhân này có thể thuyên giảm khi điều trị phối hợp giữa điều trị toàn thân và điều trị tại chỗ, hầu hết là không chống chọi nổi. Di căn mô mềm, xương, và nội tạng (phổi và gan) mỗi loại chiếm khoảng 1 phần 3 của di căn. Tuy nhiên, vào thời gian từ vọng, hầu hết các bệnh nhân đều có di căn xương. Di căn có thể xảy ra bất cứ lúc nào sau điều trị ban đầu. Một nửa di căn lần đầu xảy ra trong vòng hơn 5 năm sau điều trị ban đầu.

Bởi vì chẩn đoán bệnh ung thư làm thay đổi triển vọng của bệnh nhân một cách trầm trọng, do đó không được chẩn đoán mà không làm sinh thiết. Các bác sỹ ung thư đã gặp các bệnh nhân bị lao phổi, sỏi mật, cường giáp nguyên phát, hoặc các bệnh lành tính khác bị chẩn đoán nhầm và đã điều trị theo đó mặc dù bệnh nhân mắc ung thư vú di căn. Đây là một lỗi nghiêm trọng và phải sinh thiết chẩn đoán cho những bệnh nhân vào bất cứ thời điểm nào nghi ngờ bệnh di căn.

Lựa chọn liệu pháp điều trị đòi hỏi phải xem xét các nhu cầu điều trị tại chỗ, thể trạng bệnh nhân, tình trạng các thụ thể hormone của khối u, cũng như các đánh giá lâm sàng. Bởi vì điều trị bệnh toàn thân là biện pháp chữa cháy, khả năng nhiễm độc do điều trị nên cân bằng với tỷ lệ đáp ứng. Một vài yếu tố ảnh hưởng đến sự đáp ứng đối với điều trị toàn thân. Chẳng hạn, sự hiện diện của các thụ thể estrogen và progesterone là một chỉ điểm quan trọng cho điều trị nội tiết tố, khi tỷ lệ đáp ứng khối u cho cả hai thụ thể đạt 70%. Nói cách khác, bệnh nhân có thời gian không mắc bệnh ngắn, bệnh nội tạng tiến triển nhanh, bệnh phổi bạch huyết, bệnh nội sọ dường như không đáp ứng với điều trị nội tiết tố.

Trong nhiều trường hợp, có thể không cần điều trị toàn thân khi bệnh nhân đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị tại chỗ. Xạ trị và đôi khi phẫu thuật có hiệu quả làm giảm triệu

chứng của bệnh ung thư, đặc biệt liên quan đến xương. Nhiều bệnh nhân có bệnh xương hoặc bệnh chủ yếu ở xương có giai đoạn tương đối không đau. Với những trường hợp này, hóa trị liệu toàn thân có tác dụng vừa phải, trong khi xạ trị có tác dụng trong thời gian dài hơn. Các điều trị toàn thân khác, chẳng hạn như strontium 89 và/hoặc bisphosphonate có thể có lợi ích giảm bệnh mà không có đáp ứng được mục đích. Hầu hết các bệnh nhân bệnh di căn và chắc chắn tất cả các bệnh nhân liên quan đến xương nên điều trị đồng thời biophosphonate. Vì mục đích điều trị là duy trì sức khỏe tốt càng lâu càng tốt, phải chú trọng tránh các nguy hiểm phức tạp của bệnh di căn, bao gồm gãy xương bệnh lý theo trục xương và chèn ép tủy sống. Đau lưng mới xuất hiện trên bệnh nhân ung thư phải xem xét cấp bách; nếu để chờ xuất hiện các triệu chứng thần kinh thì đó là một lỗi nghiêm trọng. Di căn vào cơ quan nội tiết có thể gây rối loạn chức năng, bao gồm suy vỏ thượng thận, giảm năng tuyến yên. Tương tự như vậy, tắc đường mật hoặc suy giảm chức năng cơ quan có thể điều trị tại chỗ kết quả tốt hơn so với điều trị toàn thân.

Điều trị nội tiết tố Mô vú là phụ thuộc estrogen. Cả ung thư vú di căn và nguyên phát có thể giữ kiểu hình này (phenotype). Cách xác định chắc chắn nhất liệu một ung thư vú có phụ thuộc hóc-môn không dựa vào phân tích mức thụ thể estrogen và progesterone ở khối u. Khối u có thụ thể estrogen dương tính và thụ thể progesterone âm tính thì có khả năng đáp ứng khoảng 30%. Khối u có cả hai thụ thể thì khả năng đáp ứng đạt 70%. Nếu không có sự hiện diện của bất cứ thụ thể nào thì tỷ lệ đáp ứng dưới 10%. Phân tích thụ thể cung cấp các thông tin chính xác để quyết định điều trị nội tiết tố trái ngược với hóa trị. Vì không độc và vì một vài bệnh nhân có kết quả phân tích thụ thể âm tính nhưng đáp ứng với điều trị nội tiết tố, thì nên thử điều trị nội tiết tố trên các bệnh nhân chắc chắn bị ung thư vú di căn. Tiềm năng điều trị nội tiết tố được tổng kết trong bảng 76-4. Sự lựa chọn của điều trị nội tiết tố thường được quyết định bởi độc tính và có sẵn thuốc. Hầu hết các bệnh nhân điều trị nội tiết tố hiện nay bắt đầu bằng một chất ức chế vòng thơm thay vì tamoxifen. Các chất kháng estrogen nguyên chất “mới hơn” có tác dụng tự nhiên cũng đang được thử nghiệm trên lâm sàng. Các trường hợp khối u teo lại để phản ứng với việc ngưng tamoxifen (cũng như việc ngưng liệu estrogen dược lý) đã được báo cáo. Sự hình thành estrogen nội sinh có thể bị chặn bởi sự sinh hóc-môn hoàng thể tương tự - giải phóng hóc-môn trong thời kỳ tiền mãn kinh ở phụ nữ. Điều trị nội tiết tố bổ xung, bao gồm điều trị với progesterone, estrogen, và androgen có thể thử ở những bệnh nhân đáp ứng tốt với liệu pháp điều trị nội tiết tố ban đầu; chưa rõ cơ chế hoạt động của việc điều trị sau này. Bệnh nhân có đáp ứng với điều trị nội tiết tố có ít nhất là 50% cơ hội đáp ứng cho điều trị nội tiết tố lần hai. Ít có bệnh nhân đáp ứng điều trị nội tiết tố lần hai và lần ba liên tục; điều trị nội tiết tố phối hợp dường như không hơn điều trị tác nhân hóa học, và phối hợp hóa trị với điều trị nội tiết tố không có ích lợi. Thời gian sống sót trung bình của bệnh di căn là 2 năm, và rất nhiều bệnh nhân, đặc biệt với người già và người có bệnh phụ thuộc hóc-môn, có thể đáp ứng với trị liệu nội tiết tố từ 3 đến 5 năm hoặc lâu hơn.

Bảng 76-4 Liệu pháp điều trị nội tiết tố trong ung thư vú

Liệu pháp	Ý kiến
Cắt bỏ bằng phẫu thuật dùng LHRH chủ vận Kháng estrogen Tamoxifen Kháng estrogen "nguyên chất"	Dùng cho phụ nữ tiền mãn kinh Có tác dụng trên phụ nữ tiền mãn kinh và sau mãn kinh Dữ kiện lâm sàng khả quan; đáp ứng trên các bệnh nhân kháng tamoxifen
Cắt bỏ tuyến thượng thận Chất ức chế vòng thơm	Là lựa chọn thứ hai hiếm khi áp dụng Khả năng nhiễm độc thấp và ưu việt hơn liệu pháp hóc-môn bổ xung; hiện nay là lựa chọn đầu tiên cho bệnh di căn
Progesterone liều cao Cắt bỏ tuyến yên Dùng androgen hoặc estrogen bổ xung	Thường là lựa chọn thứ ba Hiếm khi áp dụng Liệu pháp thứ ba đáng tin cậy; có khả năng nhiễm độc

Ghi chú: LHRH: luteinizing hormone-releasing hormone

Hóa trị Không giống như những ác tính biểu mô khác, ung thư vú đáp ứng với nhiều tác nhân hóa trị, bao gồm anthracycline, tác nhân alkyl, taxane, chất chống chuyển hóa. Sự phối hợp các chất này thấy cải thiện ít nhiều tỷ lệ đáp ứng, nhưng ít có ảnh hưởng đến thời gian đáp ứng hoặc sống sót. Lựa chọn phối hợp thuốc thường dựa trên cách dùng của hóa trị bổ xung, và loại thuốc sử dụng. Trong khi bệnh nhân được điều trị với phác đồ bổ xung chẳng hạn như cyclophosphamide, methotrexate, và fluorouracil (phác đồ CMF) thường cùng đáp ứng trong bệnh di căn, thì các bác sỹ ung thư sử dụng các thuốc mà bệnh nhân chưa dùng trước đây. Một khi bệnh nhân có tiến triển tốt sau điều trị phối hợp thuốc thì thông thường nhất là dùng một thuốc duy nhất. Do sự nhiễm độc đáng kể của hầu hết các thuốc, sử dụng một thuốc duy nhất có tác dụng sẽ làm giảm nguy cơ nhiễm độc khi dùng nhiều thuốc một việc có thể có ít nhiều giá trị. Thật không may vì khi thử nghiệm độ nhạy của thuốc trong phòng thí nghiệm để lựa chọn thuốc có hiệu quả nhất thì không dạng thuốc nào thể hiện hữu ích.

Hầu hết các bác sỹ ung thư sử dụng hoặc một anthracycline hoặc paclitaxel sau khi phác đồ điều trị ban đầu thất bại. Tuy nhiên, lựa chọn phải cân đối với nhu cầu của cá nhân người bệnh.

Việc sử dụng một kháng thể người đối với *erbB2* [trastuzumab (Herceptin)] phối hợp với paclitaxel có thể cải thiện khả năng đáp ứng và sống sót ở những bệnh nhân có u di căn có nhiều *erbB2*. Việc kéo dài sự sống có tầm quan trọng vừa phải ở các bệnh nhân di căn. Áp dụng liệu pháp bổ xung thậm chí có lợi hơn. Trong một vài năm trở lại đây, nhiều thuốc mới nhằm tăng đáp ứng đã được giới thiệu có tác dụng trên các bệnh nhân đã được điều trị trước đó bao gồm gemcitabine, capecitabine, navelbine, và etoposide đường uống.

HÓA TRỊ LIỀU CAO KẾT HỢP GHÉP TỬ XƯƠNG TỰ THÂN

Cấy ghép tủy xương tự thân phối hợp với một thuốc duy nhất liều cao có thể cải thiện tốt ngay cả trên bệnh nhân trước điều trị. Tuy nhiên, hiếm khi đáp ứng như vậy, và nếu

có, thì rất bền và không chắc chắn rằng sẽ làm thay đổi lớn giai đoạn lâm sàng đối với hầu hết các bệnh nhân có di căn trước. Các thử nghiệm ngẫu nhiên không có nghĩa nhiều và các cách này không được đề xuất do tham gia lâm sàng nằm ngoài phạm vi nghiên cứu.

UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN III Khoảng 10-25% bệnh nhân có biểu hiện tại chỗ, hay giai đoạn III, ung thư vú khi chẩn đoán. Rất nhiều ung thư dạng này có thể phẫu thuật, trong khi các dạng khác, đặc biệt là ung thư có liên quan đến thành ngực, ung thư vú viêm, hay ung thư có các hạch bạch huyết nách thành chuỗi lớn, thì không thể phẫu thuật. Mặc dù không có thử nghiệm ngẫu nhiên nào chứng minh hiệu quả của hóa trị, phương pháp này vẫn được sử dụng rộng rãi. Hơn 90% bệnh nhân có ung thư vú tại chỗ trước cho thấy đáp ứng tốt hơn hoặc phần nào với phác đồ hóa trị đa thuốc bao gồm một anthracycline. Sử dụng điều trị cách này sớm sẽ giảm số lượng lớn bệnh nếu không thì bệnh nhân thì bệnh nhân phải áp dụng các cuộc giải phẫu cứu vãn tình thế và/hoặc xạ trị. Những bệnh nhân này nên được quản lý trong các khoa lâm sàng đa phương thức để phối hợp phẫu thuật, xạ trị, và hóa trị toàn thân. Cách này làm tăng thời gian sống sót khỏi bệnh khoảng 30-50% số bệnh nhân.

PHÒNG NGỪA UNG THƯ VÚ

Phụ nữ đã bị ung thư một bên vú thì có nguy cơ mắc ung thư vú bên kia khoảng 0.5% một năm. Khi điều trị bổ xung bằng tamoxifen ở những bệnh nhân này, tỷ lệ mắc ung thư vú kia giảm. Đối với các mô khác trong cơ thể, tamoxifen có tác dụng có lợi giống estrogen: duy trì mật độ chất khoáng trong xương, và giảm cholesterol dài hạn. Tuy nhiên, tamoxifen có tác dụng giống estrogen tác dụng trên tử cung, gây tăng nguy cơ ung thư tử cung (0.75% mắc bệnh sau 5 năm điều trị tamoxifen). Tamoxifen cũng gây ra nguy cơ đục thủy tinh thể. Thử nghiệm Dự phòng Ung thư vú (thử nghiệm BCPT) cho kết quả hơn 49% giảm ung thư vú trên phụ nữ dùng thuốc trong 5 năm với nguy cơ ít nhất là 1.66%. Raloxifene cũng có tác dụng phòng ngừa ung thư vú tương tự nhưng có tác dụng khác nhau trên xương và tim. Hai chất này đã được so sánh trong thử nghiệm phòng bệnh ngẫu nhiên (thử nghiệm STAR).

UNG THƯ VÚ KHÔNG XÂM LẤN

Ung thư vú phát triển khi một loạt biến đổi phân tử trong các tế bào biểu mô dẫn đến các hoạt động thậm chí ác tính hơn. Tăng sử dụng chụp nhũ ảnh dẫn đến chẩn đoán ung thư vú không xâm lấn thường xuyên hơn. Tổn thương này rơi vào hai nhóm: ung thư ống dẫn sữa tại chỗ (DCIS) và ung thư tiểu thùy vú tại chỗ. Cách điều trị hai dạng này vẫn còn đang tranh cãi.

Ung thư ống dẫn sữa tại chỗ (DCIS) Quá sản các tế bào biểu mô ác tính trong ống dẫn sữa gọi là DCIS. Vẫn còn có bất đồng lớn khi phân biệt tăng sản không điển hình trong DCIS. Ít nhất là 1/3 trường hợp không điều trị DCIS sẽ tiến triển thành ung thư xâm lấn trong vòng 5 năm. Trong nhiều năm liền, điều trị chuẩn cho bệnh này là phẫu thuật cắt bỏ vú (mastectomy). Tuy nhiên, kể từ khi điều trị bằng phẫu thuật cắt lọc khối u (lumpectomy) kết hợp xạ trị có hiệu quả sống sót tương tự như điều trị ung thư vú không xâm lấn bằng phẫu thuật cắt bỏ vú (mastectomy), dường như xảy ra một nghịch lý là đề xuất điều trị triệt để hơn cho những bệnh “ít” ác tính hơn. Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, phối hợp giữa cắt bỏ diện rộng và xạ trị trong DCIS gây giảm đáng kể tỷ lệ tái phát bệnh so với phương pháp cắt bỏ diện rộng đơn thuần tới khu vực lành, mặc dù sống sót như nhau. Không có một nghiên cứu nào so sánh các phác đồ

này với phẫu thuật cắt bỏ vú (mastectomy). Bổ xung tamoxifen cho điều trị phẫu thuật/xạ trị trong DCIS còn có tác dụng tăng cường kiểm soát tại chỗ.

Một số triệu chứng đặc trưng có thể giúp nhận định các bệnh nhân có nguy cơ tái phát tại chỗ cao sau phẫu thuật cắt lọc khối u (lumpectomy) đơn thuần hoặc phẫu thuật cắt lọc khối u (lumpectomy) kết hợp xạ trị. Triệu chứng gồm tổn thương lớn, tuổi dưới 40; và các đặc trưng tế bào học như hoại tử, dòng nhân xấu, thể mụn có nhiều *erbB2*. Một số dữ liệu đề xuất rằng cắt bỏ hoàn toàn với việc xác nhận ranh giới bệnh lý rõ ràng thì có tỷ lệ tái phát bệnh thấp. Khi phẫu thuật kết hợp với xạ trị, tỷ lệ tái phát $\leq 10\%$ (trên cùng góc phần tư). Căn cứ vào thực tế là một nửa số tái phát này sẽ là ung thư xâm lấn, khoảng 5% của nhóm ban đầu sẽ phát triển thành ung thư không xâm lấn. Kỳ vọng tỷ lệ chết hợp lý cho nhóm bệnh nhân này là khoảng 1%, một tỷ lệ xấp xỉ khi điều trị DCIS bằng phẫu thuật cắt bỏ vú (mastectomy). Mặc dù không được chứng minh nhưng đề xuất hợp lý hiện nay là nếu bệnh nhân muốn bảo tồn vú và ở những bệnh nhân DCIS dễ dàng khu trú, áp dụng phẫu thuật triệt để với sự đánh giá bệnh lý kỹ càng, tiếp theo bằng xạ trị vú và tamoxifen. Đối với bệnh nhân DCIS khu trú, cắt hạch bạch huyết nách là không cần thiết. Tranh cãi vẫn còn đối với câu hỏi cách điều trị nào là tối ưu ở bất cứ mức độ xâm lấn nào. Bởi vì có nhiều khả năng (10-15%) có liên quan đến các hạch bạch huyết thậm chí tổn thương ban đầu thể hiện xâm lấn nhỏ, nên cắt bỏ ít nhất hạch bạch huyết mức độ 1 và 2 đối với các bệnh nhân ở bất cứ mức độ xâm lấn nào; thay thế bằng sinh thiết hạch báo hiệu. Điều trị còn được chỉ dẫn bằng sự hiện diện các hạch trải rộng trên một khu vực.

Ung thư tiểu thùy vú Quá sản các tế bào biểu mô ác tính trong tiểu thùy gọi là ung thư tiểu thùy vú (lobular neoplasia). Gần 30% bệnh nhân đã có cắt bỏ tổn thương tại chỗ triệt để phát triển ung thư vú trong vòng 15-20 năm (thường là ung thư tế bào ống dẫn sữa thâm nhiễm). Bệnh cùng bên hay bên kia là như nhau. Do đó, ung thư tiểu thùy vú có thể là tổn thương tiền ác tính cần phải đề xuất đánh giá nguy cơ ung thư vú sau này, chứ không phải một thể ác tính của bản thân nó, và việc điều trị triệt để tại chỗ có vẻ không hợp lý. Hầu hết bệnh nhân nên điều trị bằng tamoxifen trong 5 năm cùng với chụp nhũ ảnh hàng năm và khám nửa năm một lần. Các phân tích phân tử tổn thương bổ xung để phân biệt đối xử giữa bệnh nhân nguy cơ cao cần điều trị bổ xung hay những người chỉ cần tiếp tục theo dõi là đủ.

UNG THƯ VÚ Ở NAM GIỚI

Tỷ lệ ung thư vú ở nam là 1/150 so với nữ. Thường biểu hiện u một bên vú và không được chẩn đoán kịp thời. Do số lượng mô mềm nhỏ và tính chất bất ngờ của vấn đề, biểu hiện tại chỗ thường phổ biến hơn. Nếu so tuổi và giai đoạn ung thư vú nam và nữ, tiên lượng là như nhau. Mặc dù chứng to vú ở đàn ông có thể biểu hiện ban đầu một bên và không đối xứng, bất cứ khối u một bên ở đàn ông trên 40 tuổi cũng nên cẩn thận làm sinh thiết. Mặt khác, phát triển vú đối xứng hai bên hiếm khi là biểu hiện của ung thư và hầu hết là do bệnh nội tiết hoặc do tác động của thuốc. Song nên nhớ rằng, nguy cơ ung thư vú cao hơn rất nhiều ở đàn ông mắc chứng to vú; ở bệnh nhân này, sự phát triển không đối xứng nên nghi ngờ ung thư. Ung thư vú ở nam giới áp dụng tốt bằng phẫu thuật cắt bỏ vú (mastectomy) và cắt bỏ hạch bạch huyết nách (phẫu thuật cắt bỏ vú triệt căn sửa đổi - modified radical mastectomy). Bệnh nhân đã mắc bệnh tại chỗ trước và hạch dương tính thì nên xạ trị. Khoảng 90% ung thư vú ở nam giới có thụ thể estrogen, và khoảng 60% các trường hợp bệnh di căn đáp ứng với điều trị nội tiết tố. Chưa có một nghiên cứu ngẫu nhiên nào thẩm định liệu pháp điều trị bổ xung trong ung thư vú nam giới. Hai kinh nghiệm trong quá khứ cho thấy rằng bệnh đáp ứng tốt

với liệu pháp điều trị bổ xung toàn thân, và nếu có chống chỉ định y khoa, cùng một tiêu chuẩn cho việc sử dụng trị liệu phụ gia ở phụ nữ nên được áp dụng cho nam giới.

Khu vực tái phát và quang phổ đáp ứng với thuốc xạ trị trong ung thư vú gần như giống nhau ở cả hai giới.

THEO DÕI BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ

Mặc dù các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh tốn kém và phức tạp có sẵn và một loạt các xét nghiệm đánh dấu khối u, chưa có một nghiên cứu nào cho thấy thời gian sống sót ảnh hưởng bởi việc chẩn đoán tái phát sớm. Các nguyên tắc giám sát thể hiện trong bảng 76-5.

Bảng 76-5 Hướng dẫn theo dõi Ung thư vú	
Xét nghiệm	Tần suất
NÊN LÀM	
Bệnh sử: triệu chứng chỉ điểm; khám lâm sàng	Định kỳ 3-6 tháng x 3 năm Định kỳ 6-12 tháng x 2 năm rồi tiếp theo là hàng năm
Tự khám vú	Hàng tháng
Chụp nhũ ảnh	Hàng năm
Khám khung chậu	Hàng năm
Tư vấn bệnh nhân về các triệu chứng tái phát	Liên tục
Chăm sóc phối hợp	Liên tục
KHÔNG NÊN LÀM	
Đếm máu toàn bộ	
Xét nghiệm hóa chất huyết thanh	
Chụp X-quang ngực	
Chụp xương	
Siêu âm gan	
Chụp cắt lớp ngực, bụng hoặc khung chậu	
Đánh dấu khối u CA 15-3	
Đánh dấu khối u CEA	
Nguồn : Đề xuất Hướng dẫn Theo dõi Ung thư vú, Sách giáo dục ASCO, 1997	

Dịch từ nguyên bản *Breast Cancer*, Marc E. Lippman, *Harrison's Principle of Internal Medicine*, 16th Edition bởi healthconsul@gmail.com

10.06.09