

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN VĂN CẦU

NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ
GIAI ĐOẠN DI CẮN BẰNG HÓA TRỊ PHỐI HỢP
ANTHRACYCLINE VÀ TAXANE

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - 2020

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC

NGUYỄN VĂN CẦU

NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ
GIAI ĐOẠN DI CẮN BẰNG HÓA TRỊ PHỐI HỢP
ANTHRACYCLINE VÀ TAXANE

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Ngành: SẢN PHỤ KHOA

Mã số: 9 72 01 05

Người hướng dẫn khoa học:
GS.TS. CAO NGỌC THÀNH

HUẾ - 2020

Lời Cảm Ơn

Với tất cả lòng kính trọng, nhân dịp hoàn thành luận án tiến sĩ y học, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến:

Ban giám đốc Đại học Huế và Ban đào tạo Sau đại học, Đại học Huế.

Ban giám hiệu và Phòng đào tạo Sau đại học Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế.

Đảng ủy Bộ phận, Ban giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế; Bộ môn Phụ sản Trường Đại học Y Dược Huế.

Ban giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế và Trung tâm ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến GS.TS Cao Ngọc Thành – nguyên Hiệu trưởng Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế, nguyên Giám đốc Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế, người Thầy đã hết lòng dạy dỗ và hướng dẫn tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu đề tài này; đến PGS.TS. Trương Quang Vinh – nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Phụ Sản, người đã mang lại ý tưởng nghiên cứu và đã tận tình giúp đỡ tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến Mẹ, Vợ và các Con cùng tất cả người thân trong gia đình, bạn bè, các đồng nghiệp thân hữu đã luôn giúp đỡ, động viên và tạo mọi điều kiện tốt nhất cho tôi hoàn thành luận án.

Huế, tháng 09 năm 2020

Tác giả

Nguyễn Văn Cầu

LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là nghiên cứu của bản thân tôi. Các số liệu có nguồn gốc rõ ràng và trung thực do chính tôi thu thập và ghi chép trong quá trình nghiên cứu. Kết quả trình bày trong luận án là trung thực, khách quan và chưa từng được công bố trước đây.

Tác giả luận án

Nguyễn Văn Cầu

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

Tiếng Việt

BN	Bệnh nhân
CLS	Chất lượng sống
DC	Di căn
GĐ	Giai đoạn
GPB	Giải phẫu bệnh
HMMD	Hóa mô miễn dịch
NC	Nghiên cứu
TB	Trung bình

Tiếng Anh

CT	Computer Tomography	Chụp cắt lớp vi tính
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group	Nhóm hợp tác nghiên cứu ung thư Phương Đông
EORTC	The European Organization for Research and Treatment of Cancer	Cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu
ER	Estrogen Receptor	Thụ thể estrogen
Her-2	Human Epidermal growth factor Receptor-2	Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì 2
MFI	Metastatic-Free Interval	Khoảng thời gian không di căn
MRI	Magnetic Resonance Imaging	Chụp cộng hưởng từ
PET-CT	Position Emission Tomography - Computer Tomography	Chụp cắt lớp vi tính phát xạ hạt Positron
PR	Progesteron Receptor	Thụ thể progesteron
QLQ-C30	Quality of life questionnaire C30	Bộ câu hỏi đánh giá chất lượng sống C-30

QLQ-BR23	Quality of life questionnaire BR23	Bộ câu hỏi đánh giá chất lượng sống BR-23
SEER	United States Surveillance, Epidemiology, and End Results	Chương trình giám sát, dịch tễ học và phân tích kết quả cuối cùng của Viện ung thư Hoa Kỳ
TNM	Tumor - Node - Metastasis	Khối u – Hạch vùng – Di căn
WHO	World Health Organization	Tổ chức Y tế Thế giới

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU	3
1.1. Đại cương về ung thư vú	3
1.2. Ung thư vú di căn.....	12
1.3. Điều trị hệ thống ung thư vú di căn	19
1.4. Chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú di căn	30
Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu	41
Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	54
3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân.....	54
3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ và các yếu tố liên quan của bệnh nhân ung thư vú di căn.....	63
3.3. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính hóa trị sau 4 chu kỳ và sau 8 chu kỳ hóa trị	76
3.4. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn ..	80
Chương 4: BÀN LUẬN.....	88
4.1. Đặc điểm chung	88
4.2. Hiệu quả của phác đồ anthracycline và taxane trong ung thư vú di căn: tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm.....	91
4.3. Một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm 5 năm của ung thư vú di căn...	98
4.4. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn..	104
KẾT LUẬN	115
KIẾN NGHỊ.....	117
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN CỦA TÁC GIẢ	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG BIỂU

Bảng 1.1. Phân loại Luminal trong ung thư vú theo St. Gallen 2013	7
Bảng 1.2. Vị trí di căn và triệu chứng	13
Bảng 1.3. Tóm lược các phương pháp điều trị ung thư vú di căn	17
Bảng 2.1. Phác đồ hóa trị	42
Bảng 2.2. Thang ECOG đánh giá tình hình sức khỏe chung của bệnh nhân	45
Bảng 2.3. Phân giai đoạn TNM theo tiêu chuẩn AJCC 2010	46
Bảng 2.4. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1 theo EORTC	47
Bảng 2.5. Độc tính huyết học theo CTCAE 2010.....	48
Bảng 2.6. Độc tính ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn CTCAE 2010	48
Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân	54
Bảng 3.2. Chỉ số ECOG, MFI và tình trạng di căn lúc chẩn đoán.....	55
Bảng 3.3. Số triệu chứng lâm sàng ung thư vú di căn	57
Bảng 3.4. Một số đặc điểm cận lâm sàng.....	57
Bảng 3.5. Đặc điểm bệnh nhân hóa trị.....	58
Bảng 3.6. Phác đồ hóa trị và tỷ lệ đáp ứng	58
Bảng 3.7. Liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phác đồ hóa trị	59
Bảng 3.8. Liên quan giữa vị trí di căn và phác đồ hóa trị	60
Bảng 3.9. Các yếu tố liên quan đến độc tính hóa trị độ 3 và 4	61
Bảng 3.10. Liên quan giữa vị trí di căn và độc tính hóa trị độ 3 và 4	62
Bảng 3.11. Đặc điểm thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm	63
Bảng 3.12. Đặc điểm thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm	64
Bảng 3.13. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo nhóm tuổi	65
Bảng 3.14. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo chỉ số ECOG	65
Bảng 3.15. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng di căn lúc chẩn đoán	66
Bảng 3.16. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo vị trí di căn	67

Bảng 3.17. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo hóa mô miễn dịch.....	69
Bảng 3.18. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo MFI	70
Bảng 3.19. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết.....	71
Bảng 3.20. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo độ ác tính mô bệnh học	72
Bảng 3.21. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng hóa trị trước đây	73
Bảng 3.22. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo phác đồ hóa trị ..	74
Bảng 3.23. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo đáp ứng hóa trị ..	75
Bảng 3.24. Mô hình hồi quy Cox phân tích các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm	76
Bảng 3.25. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính huyết học độ 3-4 sau 4 chu kỳ hóa trị.....	76
Bảng 3.26. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết sau 4 chu kỳ hóa trị.....	77
Bảng 3.27. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính huyết học độ 3-4 sau 8 chu kỳ hóa trị.....	78
Bảng 3.28. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết sau 8 chu kỳ hóa trị.....	79
Bảng 3.29. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt chức năng theo thang đo EORTC QLQ-C30 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị	80
Bảng 3.30. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt triệu chứng và tài chính theo thang đo EORTC QLQ-C30 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị	80
Bảng 3.31. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt chức năng theo thang đo EORTC QLQ-BR23 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị	81
Bảng 3.32. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt triệu chứng theo thang đo EORTC QLQ-BR23 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị	82

Bảng 3.33. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm chung sau 8 chu kỳ hóa trị.....	83
Bảng 3.34. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm lâm sàng sau 8 chu kỳ hóa trị	84
Bảng 3.35. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm cận lâm sàng sau 8 chu kỳ hóa trị	85
Bảng 3.36. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm hóa trị sau 8 chu kỳ	85
Bảng 3.37. Các yếu tố liên quan đến chất lượng sống tổng quát sau 8 chu kỳ hóa trị	86
Bảng 4.1. Các nghiên cứu đánh giá tỷ lệ đáp ứng của các phác đồ hóa trị phối hợp anthracycline và taxane trong điều trị bước một ung thư vú di căn.....	94
Bảng 4.2. Chất lượng sống bệnh nhân qua các chu kỳ hóa trị.....	107

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Vị trí di căn	56
Biểu đồ 3.2. Triệu chứng lâm sàng ung thư vú di căn	56
Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm.....	63
Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm.....	64
Biểu đồ 3.5. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 5 năm theo nhóm tuổi.....	65
Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 5 năm theo chỉ số ECOG.....	66
Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 5 năm theo tình trạng di căn lúc chẩn đoán.....	67
Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình ở bệnh nhân di căn xương và di căn phổi	68
Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình ở bệnh nhân di căn gan và di căn 2 vị trí.....	68
Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo hóa mô miễn dịch	69
Biểu đồ 3.11. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo MFI	70
Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết ..	71
Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo độ ác tính mô bệnh học	72
Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo tình trạng hóa trị trước đây.....	73
Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo phác đồ hóa trị	74
Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo đáp ứng hóa trị.....	75

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Giải phẫu tuyến vú	3
Hình 1.2. Tiến triển ung thư vú từ giai đoạn tại chỗ đến ung thư xâm lấn.....	8

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến, là nguyên nhân gây tử vong do ung thư cao nhất ở phụ nữ trên toàn cầu trong đó có Việt Nam. Theo Globocan 2018 [38], tại Việt Nam, ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến nhất với 15.229 trường hợp mới được chẩn đoán hằng năm, chiếm 20,6% các trường hợp ung thư ở phụ nữ và 6.103 trường hợp tử vong chiếm 5,3% các trường hợp tử vong do ung thư ở cả hai giới sau ung thư gan nguyên phát, ung thư phổi và ung thư dạ dày. Lúc mới chẩn đoán đã có 5% đến 10% ung thư vú ở giai đoạn di căn, 30% ung thư vú ở giai đoạn sớm sẽ diễn tiến đến giai đoạn di căn và 90% các trường hợp tử vong ung thư vú là do di căn với thời gian sống thêm trung bình từ 2 đến 3 năm [42], [56]. Các tiến bộ hiện nay trong điều trị ung thư vú chủ yếu ở giai đoạn sớm bao gồm phẫu thuật triệt căn, xạ trị hỗ trợ, hóa trị hỗ trợ, điều trị nội tiết cùng với các thuốc điều trị đích phân tử đã kéo dài có ý nghĩa thời gian sống thêm, giảm đáng kể tỷ lệ tử vong do ung thư vú [89]. Tuy nhiên, ung thư vú di căn là bệnh lý giai đoạn cuối, có tính chất lan rộng toàn thân nên điều trị chỉ thuyên giảm bệnh nhưng không thể điều trị khỏi bệnh [56]. Thời gian sống thêm 5 năm là rất thấp, trung bình 23% giai đoạn 1999-2004 và 25% giai đoạn 2005-2011 [56], [91].

Ung thư vú di căn có bệnh cảnh lâm sàng phức tạp, tiên lượng xấu, điều trị hiệu quả để thuyên giảm triệu chứng, kéo dài thời gian sống thêm, duy trì và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân luôn là thử thách lớn nhất trong thực tế lâm sàng hiện nay. Ung thư vú di căn còn là gánh nặng về mặt nhân văn và kinh tế lên bệnh nhân, gia đình và xã hội cùng với các thử thách trong việc tiếp cận chăm sóc chất lượng dựa trên chứng cứ khoa học có giá trị.

Phương pháp chính tiếp cận điều trị ung thư vú di căn là điều trị hệ thống trong đó hóa trị là phương pháp phổ biến nhất để thu nhỏ khối u và hạch, tăng khả năng kiểm soát tại chỗ và tại vùng đồng thời phân phối thuốc toàn thân giúp

kiểm soát triệu chứng di căn các tạng cơ thể. Thành công trong điều trị ung thư vú di căn là kéo dài thời gian sống thêm nhưng chất lượng sống của bệnh nhân phải được duy trì hoặc nâng cao. Thực tế lâm sàng hiện nay, có nhiều yếu tố chi phối đã gây khó khăn trong việc ra quyết định điều trị ung thư vú di căn để vừa đảm bảo đạt được lợi ích sống thêm nhưng độc tính hóa trị phải dung nạp được. Phác đồ hóa trị phối hợp anthracycline và taxane đang được khuyến cáo rộng rãi cho bệnh nhân ung thư vú di căn, tuy nhiên, nghiên cứu đánh giá vai trò của hóa trị phối hợp anthracycline và taxane trong điều trị ung thư vú di căn với các xem xét tổng thể về các mặt hiệu quả, độc tính và chất lượng sống của bệnh nhân vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ ở Việt Nam, vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn di căn bằng hóa trị phối hợp anthracycline và taxane”**

Mục tiêu nghiên cứu

1. *Đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ hóa trị phối hợp anthracycline và taxane trên bệnh nhân ung thư vú di căn.*
2. *Đánh giá chất lượng sống và các yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn trong thời gian hóa trị.*

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

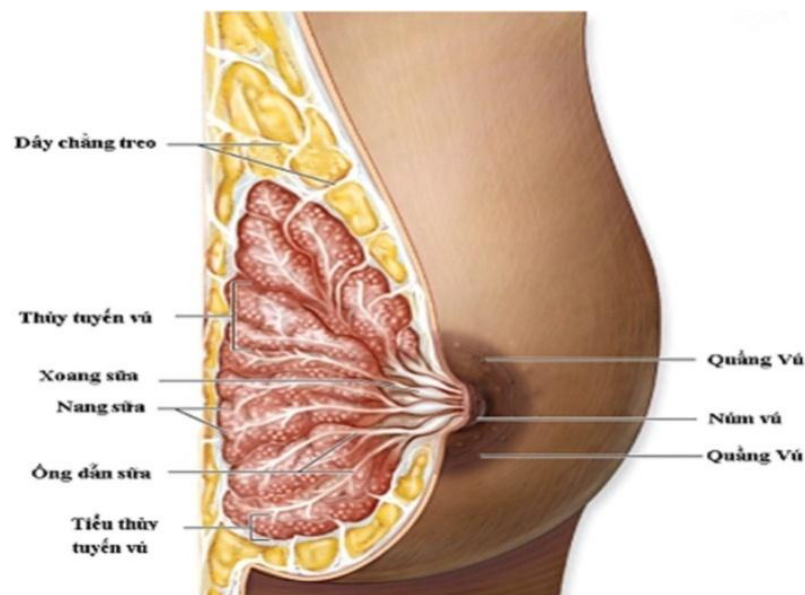
1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ UNG THƯ VÚ

1.1.1. Giải phẫu tuyến vú

1.1.1.1. Giải phẫu tuyến vú

Tuyến vú là cơ quan đôi chứa các tuyến sữa nằm ở thành trước ngực, hình nửa khối cầu, tròn và lồi hơn ở phía dưới tạo thành rãnh dưới vú ngăn cách vú với da ngực.

- Hình thể ngoài: ở trung tâm mặt trước có một lồi tròn gọi là núm vú hay đầu vú, có nhiều lỗ nhỏ là lỗ tiết của các ống tiết sữa. Xung quanh đầu vú có một lớp da sẫm hơn gọi là quầng vú và ở mặt quầng vú nổi lên những cục nhỏ.



Hình 1.1. Giải phẫu tuyến vú [17]

- Cấu tạo: từ nông vào sâu, tuyến vú được cấu tạo bởi:
 - + Da: mềm mại, được tăng cường bởi các thớ cơ trơn ở quầng vú.
 - + Các tuyến sữa: là loại tuyến chùm tạo thành các tiểu thùy, nhiều tiểu thùy hợp thành các thùy. Mỗi thùy tuyến vú đổ ra đầu vú bởi một ống tiết sữa. Trước khi đổ ra đầu vú, ống tiết sữa phình ra tạo thành xoang sữa.

- Mạch máu và thần kinh:

+ Động mạch cấp máu cho tuyến vú gồm 3 nguồn: động mạch ngực trong là nhánh của động mạch dưới đòn, cho ra những nhánh xuyên để tưới máu cho phần trong của vú. Động mạch gian sườn sau cho ra các nhánh bên tưới máu cho cơ gai trước, cơ ngực, tuyến vú.

+ Bạch mạch đổ về 3 chuỗi hạch là chuỗi hạch nách, chuỗi hạch ngực trong và chuỗi hạch trên đòn [17].

1.1.1.2. Phân chia các vùng của tuyến vú

Về mặt lâm sàng, tuyến vú được chia thành bốn phần bởi đường thẳng vuông góc với đường thẳng ngang tại đầu vú. Sự phân chia các vùng của tuyến vú để xác định vị trí của khối u, bao gồm 1/4 trên ngoài, 1/4 trên trong, 1/4 dưới ngoài, 1/4 dưới trong và phần trung tâm bao gồm các tổn thương nằm ở quầng vú và đầu vú [17].

1.1.2. Triệu chứng ung thư vú

1.1.2.1. Lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng ung thư vú [10], [11]:

- Khối u: hầu hết u sờ thấy có một khối có đường kính > 1 cm, vị trí thường gặp là 1/4 trên ngoài tuyến vú chiếm khoảng 44% và khối u có mật độ chắc hoặc cứng, bờ không đều, ít đau và ít di động so với mô vú xung quanh.

- Đau tuyến vú: thường gặp ở GD muộn và không thường xuyên.

- Chảy dịch đầu vú: là triệu chứng ít gặp, chiếm khoảng 3-5%. Ung thư vú chảy dịch có thể không màu, dịch nhầy nhưng thường là dịch màu hồng nhạt do có máu.

- Biến đổi da của tuyến vú: da có thể bị co kéo, mảng da bị nhiễm cứng, sùi loét, dễ chảy máu, phù nề tổ chức lymphô của da với đặc trưng sẩn da cam.

- Biến đổi ở đầu vú: lệch, tụt và loét đầu vú. Đầu vú có thể dày lên và mất các hạt đỏ bình thường.

- Di căn hạch khu vực: giai đoạn đầu, hạch nách thường nhỏ, mềm, khó phát hiện trên lâm sàng. Giai đoạn muộn, hạch mật độ chắc, cứng và thường ít hoặc không di động do các hạch vỡ vỏ dính với nhau và dính với mô xung quanh.

- Giai đoạn muộn: thường xuất hiện các triệu chứng liên quan đến các cơ quan di căn như xương, gan, phổi và não gây đau xương, gãy xương bệnh lý, ho, khó thở, tràn dịch màng phổi, gan lớn, nhức đầu, yếu liệt khu trú và liệt tứ chi.

1.1.2.2. Cận lâm sàng

Siêu âm tuyến vú

Siêu âm có khả năng mô tả các đặc tính tổn thương đã phát hiện trên nhũ ảnh hoặc tổn thương sờ thấy trên lâm sàng. Siêu âm xác định được khối u là đặc hay nang, vách nang dày hay mỏng, có chồi sùi trên vách nang hay không, có vách ngăn hay không. Siêu âm tuyến vú không được sử dụng thường xuyên trong tầm soát ung thư vú vì không phát hiện được dấu hiệu sớm nhất của ung thư vú như các nốt vi vôi hóa và siêu âm phụ thuộc vào chủ quan của người đọc [15], [20].

X quang tuyến vú (nhũ ảnh)

X quang tuyến vú là phương tiện để tầm soát và chẩn đoán ung thư vú và có thể phát hiện 80%-90% ung thư vú không triệu chứng [20]. Các NC đã chứng minh rằng chụp X quang tuyến vú làm giảm từ 15% đến 26% tỉ lệ tử vong do ung thư vú. Hình ảnh nghi đến ác tính thường là tổn thương dạng nốt, tăng đậm độ, dạng hình sao, vi vôi hóa, hoặc thay đổi cấu trúc tuyến vú [101].

Tế bào học

Chọc hút bằng kim nhỏ (FNA) xét nghiệm tế bào học có thể thực hiện dưới sự hướng dẫn của siêu âm và có giá trị phát hiện sớm ung thư vú, xác định tái bệnh tại khối u nguyên phát và/hoặc tại hạch nách, hạch thượng đòn [95]. Ưu điểm của FNA so với sinh thiết lõi là chi phí rẻ hơn, kết quả nhanh hơn và do thủ thuật xâm nhập tối thiểu nên rất ít biến chứng và có thể thực hiện ở nhiều trung tâm y tế khác nhau với độ nhạy, độ đặc hiệu chẩn đoán lần lượt là 71%, 100% và 93% [55].

Mô bệnh học

Mô bệnh học là nền tảng trong chẩn đoán xác định ung thư vú, giúp điều trị và tiên lượng. Có nhiều phương pháp lấy mẫu mô xét nghiệm mô bệnh học như

sinh thiết lõi, sinh thiết mở bằng phẫu thuật, sinh thiết bằng kim lớn dưới hướng dẫn của siêu âm hoặc nhũ ảnh nhằm định vị chính xác vị trí của khối u và hạch khi tiến hành thủ thuật lấy mẫu mô. Sinh thiết mở là phương pháp tin cậy do mẫu mô được lấy chính xác bởi phẫu thuật viên, kích cỡ đủ lớn để đánh giá đầy đủ về mô bệnh học và đạt đến rìa phẫu thuật âm tính tế bào ung thư trong trường hợp kết quả trả lời là ung thư [87]. Trong một phân tích dựa trên hơn 20 NC đã được công bố, các tác giả đã chứng minh độ nhạy của FNA từ 35% đến 95% thấp hơn so với độ nhạy của sinh thiết lõi (85%-100%) và độ đặc hiệu của FNA (48%-100%) cũng thấp hơn so với độ đặc hiệu của sinh thiết lõi (86%-100%) [87]. Những chứng cứ trên cho thấy sinh thiết có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán xác định ung thư vú.

Hóa mô miễn dịch

Mẫu mô bệnh lý thu được từ sinh thiết sẽ được phân tích sâu hơn để xác định loại mô bệnh học, thụ thể nội tiết ER và PR, thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người loại 2 (Her-2) và chỉ số tăng sinh tế bào Ki-67. Các đặc điểm phân tử này cho phép dự đoán đáp ứng điều trị, xác định các liệu pháp điều trị hỗ trợ, điều trị cá nhân hóa ung thư vú DC và giúp tiên lượng bệnh [138]. Các yếu tố này gồm:

- Thụ thể ER và PR: đánh giá thụ thể ER và PR giúp tiên đoán đáp ứng với điều trị nội tiết. Trong trường hợp ER âm tính thì ung thư vú không đáp ứng với điều trị nội tiết, vì vậy hóa trị là phương pháp chọn lựa ưu tiên.

- Yếu tố Her-2: Her-2 là một tiền gen nằm trên nhiễm sắc thể 17, có vai trò là yếu tố phát triển biểu bì, chiếm khoảng 1/3 số trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú. Sự bộc lộ quá mức Her-2 liên quan đến tăng tỷ lệ tái bệnh, giảm tỷ lệ sống thêm không bệnh và tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở BN ung thư vú có hạch nách dương tính. Nếu Her-2 dương tính, tiên đoán đáp ứng với thuốc điều trị đích kháng Her-2.

- Protein Ki-67: Ki-67 là dấu ấn tăng sinh tế bào, là yếu tố tiên lượng độc lập. Ki-67 cũng được báo cáo là có liên quan đáp ứng lâm sàng với hóa trị. Ý nghĩa của Ki-67 khác nhau tùy theo ngưỡng sử dụng và có giá trị để theo dõi ung thư vú tái phát và dự báo thời gian sống không bệnh.

Bảng 1.1. Phân loại Luminal trong ung thư vú theo St. Gallen 2013 [60]

Thể bệnh	Đặc điểm hóa mô miễn dịch
Luminal A	ER dương tính và PR dương tính/Her-2 âm tính/Ki-67 thấp (<14%)
Luminal B	ER dương tính và/hoặc PR dương tính/Her-2 âm tính hoặc dương tính/Ki-67 cao ($\geq 14\%$)
Her-2 (+)	Her-2 dương tính, ER, PR đều âm tính
Bộ ba âm tính	ER, PR và Her-2 đều âm tính

Độ ác tính mô bệnh học

Độ ác tính mô bệnh học (grade) là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng. Năm 1957, Bloom và Richardson đã sử dụng tính điểm các thông số dựa vào sự hình thành ống nhỏ, sự đa hình thái của nhân và hoạt động nhân chia để phân mô ác tính mô bệnh học. Năm 1993, Elston và Ellis đã đề xuất một phương pháp chia độ được cải tiến từ cách chia độ của Bloom và Richardson dựa trên sự hình thành các ống nhỏ, sự đa hình thái của nhân và tỷ lệ nhân chia [53]. Qua cách đánh giá kết quả của các tác giả, chúng ta thấy độ ác tính mô bệnh học có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng bệnh và giúp chọn phác đồ điều trị tốt hơn để giảm độc tính và nâng cao tỷ lệ sống thêm cho người bệnh. Ngày nay, xếp độ ác tính mô bệnh học là một công việc thường quy trong quy trình chẩn đoán ung thư vú.

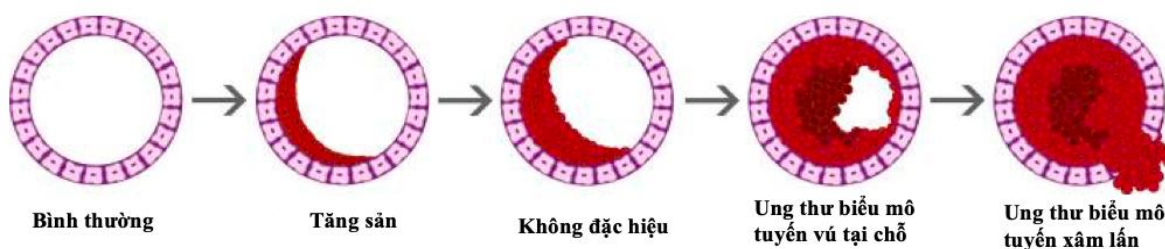
Các chất chỉ điểm sinh hóa ung thư vú

Chất chỉ điểm ung thư vú được sử dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng hiện nay là CA 15.3 và CEA vì có giá trị trong theo dõi đáp ứng với điều trị, giúp phát hiện sớm tái bệnh, tiến triển DC cũng như phản ánh gánh nặng tổng thể ung thư vú trên bệnh nhân. Tuy nhiên, các chất chỉ điểm này có độ nhạy và độ đặc hiệu không cao nên chỉ giúp nghi ngờ tái bệnh ung thư vú. Do đó, khuyến cáo chỉ nên đo các chất chỉ điểm này trong huyết thanh để theo dõi đáp ứng điều trị ở BN ung thư vú DC trong trường hợp thiếu các phương pháp đánh giá DC khác như chẩn đoán hình ảnh [62].

1.1.3. Diễn tiến ung thư vú từ giai đoạn tại chỗ đến giai đoạn di căn

Ung thư vú thường tiến triển tương đối chậm. Khoảng 3% ung thư vú diễn biến nhanh gây tử vong trong vòng vài tháng. Ung thư vú nếu không điều trị có thời gian sống thêm trung bình khoảng 2,7 năm. Nếu điều trị thì thời gian sống thêm TB trên 2 năm và khoảng 5% đến 10% sống trên 10 năm [31]. Ung thư vú nguyên phát lan rộng bằng các phương thức sau [1]:

Xâm lấn trực tiếp: từ GĐ tại chỗ, ung thư xâm lấn qua màng đáy của lớp biểu mô nơi có nhiều mạch máu và tổ chức liên kết, sau đó lan sang tổ chức tuyến vú bình thường, rồi xâm nhiễm vào mô xung quanh đến các cấu trúc lân cận như da gây co rút da, sần da cam, phù nề mô tuyến vú, đỏ và loét da. Xâm nhiễm đến cân cơ ngực, thành ngực tạo thành khối cứng ít hoặc không di động.



Hình 1.2. Tiến triển ung thư vú từ giai đoạn tại chỗ đến ung thư xâm lấn

Lan tràn theo đường bạch huyết: thông qua mạng lưới mạch bạch huyết dày đặc dưới màng đáy, các tế bào ung thư vú đầu tiên lan tới các chuỗi hạch bạch huyết hố nách sau đó lan đến hạch bạch huyết ở các vị trí khác của tuyến vú như hạch vú trong, hạch bạch huyết hạ đòn và thượng đòn trước khi đi vào hệ tuần hoàn để gây ra DC các tạng cơ thể như xương, phổi, gan và não.

Lan tràn theo đường máu: tế bào ung thư vú di chuyển vào hệ thống tuần hoàn đến các cơ quan khác nhau trong cơ thể và gây ra di căn. Tuy nhiên, vị trí DC phổ biến của ung thư vú là xương, phổi, gan và não [1]. Di căn các tạng cơ thể thường xuất hiện sau khi đã lan tràn đến hạch bạch huyết là đặc thù của DC trong ung thư biểu mô tuyến vú. Tuy nhiên, khoảng 20% các trường hợp ung thư vú có hạch âm tính nhưng đã có DC đã chứng tỏ đường máu là phương thức DC chủ yếu của ung thư vú [7].

1.1.4. Chẩn đoán ung thư vú

1.1.4.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán ung thư vú thường dựa vào 3 phương pháp truyền thống là khám lâm sàng, tế bào học và X quang tuyến vú để định hướng chẩn đoán và ra quyết định tiến hành sinh thiết xét nghiệm mô bệnh học [1], [7]. Chẩn đoán xác định ung thư vú nhất thiết phải dựa trên chứng cứ chẩn đoán GPB. Những trường hợp ung thư vú DC do rất khó tiếp cận lấy mẫu mô nên khuyến cáo hiện nay không bắt buộc phải xét nghiệm GPB trên mẫu mô DC mà có thể dựa vào các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, X quang, CT, MRI và/hoặc PET CT [112]. Tuy nhiên, nếu có thể lấy được mẫu bệnh phẩm vị trí DC thì ngoài mô bệnh học chẩn đoán DC chúng ta có thể xét nghiệm HMMD để xác định lại các phân nhóm bệnh lý giúp tiên lượng và có cơ hội điều trị cá nhân hóa hiệu quả hơn [7], [18], [23].

1.1.4.2. Chẩn đoán giải phẫu bệnh

Hầu hết các khối u ác tính tuyến vú đều phát sinh từ lớp biểu mô và được phân loại là ung thư biểu mô (carcinoma). Ung thư biểu mô là một nhóm các tổn thương đa dạng, khác nhau về đặc điểm vi thể, sinh học ung thư mặc dù các thay đổi này thường được xem như là một bệnh duy nhất gọi là ung thư biểu mô.

Từ khi phân loại GPB được WHO giới thiệu, từ năm 1968 đến nay hệ thống phân loại ung thư biểu mô tuyến vú có nhiều sửa đổi, bổ sung đã nói lên sự phức tạp cả về hình thái tổn thương và diễn biến lâm sàng của ung thư vú [81].

Các ung thư biểu mô của tuyến vú hoặc thể ống hoặc thể thùy có thể tại chỗ hoặc xâm nhập. Sự khác biệt này chủ yếu dựa trên hình thái và các đặc điểm tế bào học của các tổn thương. Từ GĐ tại chỗ, ung thư tiến triển xâm lấn, sau đó lan đến hạch khu vực trước khi DC là diễn tiến đặc thù của ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập [1], [7], [10].

Ung thư biểu mô ống xâm nhập: ung thư biểu mô thể ống tuyến xâm nhập là loại ung thư vú xâm lấn phổ biến nhất, chiếm 70% đến 80% các tổn thương

xâm lấn. Những tổn thương này được đặc trưng bởi các tế bào với số lượng khác nhau hình thành tuyến và các đặc điểm tế bào học có độ ác tính thấp đến độ ác tính cao.

Ung thư biểu mô tiểu thùy xâm nhập: về mặt vi thể, mô bệnh học đặc trưng bởi các tế bào kích thước nhỏ xâm nhập sâu vào lớp mô đệm và mô mỡ của tuyến vú.

Ung thư biểu mô ống/thùy hỗn hợp: mô bệnh học bao gồm cả đặc điểm ống tuyến và thùy được xác định là ung thư biểu mô xâm lấn thể hỗn hợp ống/thùy.

Các loại mô bệnh học khác có tỷ lệ thấp bao gồm ung thư vú thể bất thực sản, thể nhầy, thể tủy và thể nhú. Wang (2017) dựa trên cơ sở dữ liệu của SEER phân tích trên 7862 trường hợp ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn DC từ 2010 đến 2013 [128] đã xác định tỷ lệ các phân nhóm mô bệnh học như sau:

- Ung thư vú thể ống xâm nhập: 76%
- Ung thư vú thể thùy: 8%
- Ung thư vú thể hỗn hợp ống/thùy: 7%
- Ung thư vú thể nhầy: 2,4%
- Ung thư vú thể tủy: 1,2%
- Ung thư thể nhú: 1%

1.1.4.3. Phân độ mô học ung thư biểu mô tuyến vú

Áp dụng phân độ Scarff-Bloom-Richardson được bổ sung bởi Elston-Ellis vào năm 1993 áp dụng cho ung thư biểu mô thể ống xâm nhập [53]. Phân độ này dựa vào 3 yếu tố: sự hình thành các ống nhỏ, sự đa hình thái nhân và tổng số nhân chia. Mỗi yếu tố được tính từ 1 đến 3 điểm.

Độ 1: 3-5 điểm, biệt hóa cao.

Độ 2: 6-7 điểm, biệt hóa vừa.

Độ 3: 8-9 điểm, kém biệt hóa.

1.1.4.4. Chẩn đoán TNM và phân giai đoạn ung thư vú

Xếp giai đoạn TNM theo AJCC 2010 (American Joint Committee on Cancer: Ủy ban Liên hiệp Hoa Kỳ về phân giai đoạn ung thư) [32].

T (khối u nguyên phát)

Tx: không xác định được u nguyên phát.

T0: không có dấu hiệu u nguyên phát.

Tis: ung thư biểu mô tại chỗ: ung thư biểu mô ống tại chỗ/không xâm nhập (thể thùy, thể ống hoặc bệnh paget).

T1: u có đường kính $\leq 2\text{cm}$ theo chiều lớn nhất.

T1 vi thể : u có đường kính lớn nhất $\leq 0,1\text{ cm}$.

T1a: $0,1 < u \leq 0,5\text{ cm}$.

T1b: $0,5\text{cm} < u \leq 1\text{ cm}$.

T1c: $1\text{cm} < u \leq 2\text{ cm}$.

T2: $2\text{cm} < \text{đường kính } u \leq 5\text{cm}$ theo chiều lớn nhất.

T3: u có đường kính $> 5\text{cm}$ theo chiều lớn nhất.

T4: u với mọi kích thước nhưng xâm lấn thành ngực hoặc da gồm:

T4a: u xâm lấn tới thành ngực.

T4b: u xâm lấn da bao gồm sẩn da cam hoặc loét da vú hoặc có nhiều u nhỏ dạng vệ tinh ở da.

T4c: bao gồm cả T4a và T4b.

T4d: ung thư vú dạng viêm.

N (hạch vùng)

Nx: không xác định được hạch vùng.

N0: ung thư không lan đến hạch vùng.

N1: ung thư lan đến hạch nách cùng bên di động.

N2: ung thư lan đến hạch nách cùng bên, dính vào nhau hoặc dính vào mô xung quanh.

N3: ung thư lan đến hạch hạ đòn hoặc hạch vú trong cùng bên, hoặc hạch thượng đòn cùng bên.

M (di căn)

Mx: không xác định được di căn vào thời điểm chẩn đoán.

M0: không di căn xa.

M1: di căn xa.

Giai đoạn theo TNM

- GĐ 0: TisN0M0
- GĐ IA: T1N0M0
- GĐ IB: T0,1 N1miM0 hoặc T2N0M0
- GĐ IIA: T0,1,2N1M0 hoặc T2N0M0
- GĐ IIB: T2N1M0 hoặc T3N0M0
- GĐ IIIA: T0,1,2N2M0 hoặc T3N1,2M0
- GĐ IIIB: T4N0,1,2M0
- GĐ IIIC: mọi kích thước T, N3M0
- GĐ IV: mọi kích thước T, mọi N nhưng có M1.

N1mi: hạch di căn vi thể kích thước hạch $> 0,2\text{mm}$ và $\leq 2\text{mm}$.

1.2. UNG THƯ VÚ DI CĂN

1.2.1. Dịch tễ học ung thư vú di căn:

Di căn là diễn tiến sau cùng và là nguyên nhân gây tử vong chính do ung thư vú. Hơn nửa triệu phụ nữ trên toàn thế giới bị ung thư vú DC hàng năm và tỷ lệ DC lúc mới chẩn đoán có thể gấp lên đến 60% ở một số nước thu nhập thấp [42], [56]. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư vú là 15.000 trường hợp/năm, tỷ lệ tử vong là 35%. Miền Bắc có tỉ lệ mắc theo tuổi là 27,3/100.000 dân; miền Nam tỷ lệ này là 17,1/100.000 dân và trên 70% BN ung thư vú phát hiện ở GĐ muộn (giai đoạn IIIB-IV) [6]. Xương, gan, phổi và não là những vị trí DC phổ biến nhất của ung thư vú [1], [7]. Tỷ lệ sống thêm ung thư vú DC là rất thấp so với GĐ sớm. Trong khi tỷ lệ sống thêm 5 năm rất cao đối với ung thư vú GĐ sớm (98%), thì tỷ lệ này giảm xuống 85,2% ở GĐ tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn II-III) và chỉ 26,3% ở GĐ di căn [56], [128]. Hai thập kỷ qua đã có những tiến bộ đáng kể trong chẩn đoán, sàng lọc DC và điều trị nhưng thời gian sống thêm vẫn chưa được cải thiện đáng kể. Vì vậy nhiều NC tập trung vào mục đích kép là nâng cao thời gian sống thêm kết hợp duy trì và nâng cao CLS cho BN ung thư vú di căn.

1.2.2. Triệu chứng và vị trí di căn phổ biến trong ung thư vú

1.2.2.1. Di căn xương

Khoảng 70% đến 80% BN ung thư vú GD muộn (giai đoạn III-IV) sẽ DC xương trong quá trình tiến triển bệnh [126]. Triệu chứng DC xương khá trầm trọng bao gồm đau xương nhiều, tăng canxi máu, gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy sống do DC xương cột sống và có thể gây tử vong [13]. Di căn xương ảnh hưởng nghiêm trọng đến CLS và tăng chi phí điều trị [113]. Hướng dẫn thực hành lâm sàng đã đưa ra các khuyến cáo chi tiết về điều trị DC xương bao gồm phẫu thuật, xạ trị và thuốc bisphosphonate [123]. Đau do DC xương thường được kiểm soát không đầy đủ, ngay cả những BN được điều trị bằng phương pháp xạ trị giảm nhẹ triệu chứng [137]. Phẫu thuật cắt bỏ tổn thương DC chống chèn ép tủy sống có thể làm giảm đau tạm thời và bảo tồn được chức năng của xương. Bisphosphonate là thuốc điều trị DC xương ung thư vú và có thể điều trị dự phòng để ngăn ngừa hoặc trì hoãn khởi phát DC xương [104]. Bisphosphonate thường dung nạp tốt; tác dụng phụ có thể xảy ra bao gồm các triệu chứng giả cúm, đau khớp và các triệu chứng tiêu hóa [50].

Bảng 1.2. Vị trí di căn và triệu chứng [4]

Vị trí di căn	Triệu chứng
Di căn xương	Đau khu trú vị trí di căn Gãy xương bệnh lý Chèn ép tủy sống Liệt gây mất khả năng vận động Tăng canxi máu
Di căn não	Đau đầu dai dẳng, tăng áp lực nội sọ Rối loạn thị lực Động kinh, liệt chi Buồn nôn hoặc nôn Thay đổi hành vi hoặc tính cách

Vị trí di căn	Triệu chứng
	Chóng mặt, giảm trí nhớ Rối loạn chức năng nhận thức
Di căn gan	Hội chứng vàng da Ngứa, nổi ban Đau bụng, giảm hoặc mất ngon miệng, buồn nôn và nôn Báng Nước tiểu đậm màu
Di căn phổi	Ho dai dẳng, ho khan Khó thở Đau ngực Ho ra máu

1.2.2.2. Di căn phổi

Di căn phổi hay gặp trong GĐ tiến triển của ung thư vú. DC phổi có thể gây ra khó thở gắng sức, khó thở liên tục, ho và đau ngực. Khoảng 60% BN ung thư vú DC phổi có thời gian sống thêm TB chỉ 22 tháng [58]. Mặc dù có nhiều phương pháp khác nhau điều trị DC phổi, như hóa trị, xạ trị và điều trị đích, tỷ lệ sống thêm của BN ung thư vú DC phổi vẫn còn rất thấp. Phẫu thuật cắt bỏ khối DC có thể kéo dài thời gian sống trong một số phân nhóm BN ung thư vú, nhưng điều trị toàn thân để thuyên giảm triệu chứng luôn được khuyến cáo [102].

1.2.2.3. Di căn gan

Khoảng một nửa số BN ung thư vú có thể tiến triển DC gan [85]. Các triệu chứng DC gan bao gồm vàng da, đau do căng bao gan, đầy bụng, ngứa, tắt mạch và nhiễm trùng đường mật. Buồn nôn và nôn có thể xảy ra do chèn ép dạ dày, chán ăn. Sốt và suy gan có thể xảy ra và điều trị nâng đỡ có thể giúp kiểm soát một số triệu chứng. Can thiệp tắt mạch bằng đặt stent dẫn lưu đường mật, dẫn lưu mật qua da hoặc điều trị gây thuyên tắc mạch máu khối u (TACE) có thể chỉ định để giảm kích thước khối u và làm giảm tắc nghẽn đường mật. Điều trị gây thuyên tắc mạch máu khối u đã được báo cáo có kết quả tốt trong một số nghiên

cứu. Phẫu thuật cắt khối DC gan làm tăng kết quả sống thêm cũng được ghi nhận trong một số ít trường hợp [85].

1.2.2.4. Di căn não

Ung thư vú DC não có tiên lượng xấu với tỷ lệ sống thêm toàn bộ TB khoảng 6 tháng [109]. Do thuốc điều trị ung thư vú rất ít hoặc không thể vượt qua hàng rào máu não để tiếp cận với các tổn thương DC não nên lợi ích của điều trị hệ thống ung thư vú DC não là rất hạn chế và không được khuyến cáo. Các lựa chọn điều trị nhắm vào tổn thương DC não bao gồm phẫu thuật, xạ trị truyền thống, xạ phẫu có thể kiểm soát DC não nhưng không tăng thời gian sống thêm. Tiên lượng và CLS ung thư vú DC não là rất kém [109].

1.2.3. Vai trò của hình ảnh học chẩn đoán di căn trong ung thư vú

Đối với ung thư vú mới được chẩn đoán, khuyến cáo hiện nay sử dụng phương pháp chẩn đoán hình ảnh để xác định bệnh tiến triển hoặc DC với các chỉ định sau [61]:

- Ung thư vú có đau xương cục bộ, khuyến cáo chỉ định xạ hình xương. Nếu kết quả âm tính nhưng lâm sàng nghi ngờ DC xương cần đánh giá thêm trên hình ảnh MRI ở khu vực có triệu chứng đau xương và mở rộng chẩn đoán ra khu vực xung quanh.

- Đối với những BN có các xét nghiệm chức năng gan bất thường, tăng phosphatase kiềm, đau bụng hoặc có triệu chứng bất thường khi khám vùng bụng và hạ vị, khuyến cáo chụp CT bụng và xương chậu có cản quang. Chụp MRI có cản từ hoặc siêu âm vùng bụng là lựa chọn thay thế hợp lý tùy thuộc vào triệu chứng lâm sàng cụ thể. Chụp PET-CT là kỹ thuật mới, tốn kém và không sẵn có ở nhiều trung tâm ung thư nên cần cân nhắc chỉ định sàng lọc DC toàn thân ở những trường hợp nghi ngờ.

- Đối với những BN có triệu chứng hô hấp (ho khan hoặc ho ra máu, đau ngực, khó thở), khuyến cáo chụp CT ngực, mặc dù X quang phổi cũng là phương pháp có thể gợi ý chẩn đoán.

- Đối với ung thư vú giai đoạn > IIIA, kể cả có triệu chứng lâm sàng hay không, khuyến cáo chụp PET-CT toàn thân hoặc xạ hình xương cũng như chụp

CT ngực, bụng và xương chậu cũng được khuyến cáo. Ung thư vú thể viêm, bất kể GĐ nào cũng nên cần đánh giá ung thư lan rộng bằng chẩn đoán hình ảnh vì thể bệnh này có độ ác tính cao và thường diễn tiến nhanh.

Các chỉ định này theo khuyến cáo của NCCN (trang ung thư chuyên nghiệp của Hoa Kỳ) và dựa trên nhiều NC tin cậy đối với hầu hết BN ung thư vú mới được chẩn đoán. Trong một NC trên 516 BN ung thư vú mới được chẩn đoán được đánh giá hồi cứu bằng hình ảnh học để xác định tác động của những khuyến cáo này [105]. Những phát hiện chính của NC này là:

- Xạ hình xương (skeletal scintigraphy) phát hiện DC xương ở 26/412 BN (6%). Tỷ lệ xạ hình xương phát hiện DC xương đối với BN ung thư vú GĐ I, II và III lần lượt là 5%, 6% và 14%.
- Siêu âm gan phát hiện DC gan ở 3 trong số 412 BN (0,7%). Không có BN ung thư vú GĐ I hoặc II có DC gan. Đối với BN ung thư vú GĐ III, tỷ lệ siêu âm gan có tổn thương DC gan là 6%.
- X quang phổi truyền thống phát hiện DC phổi ở 4 trong số 428 BN (0,9%). Không có BN ung thư vú GĐ I hoặc GĐ II có DC phổi. Tỷ lệ chụp X quang ngực phát hiện DC phổi ở BN ung thư vú GĐ III là 7%.
- Không khuyến cáo chỉ định PET-CT ở những BN ung thư vú ở các GĐ có thể phẫu thuật triệt căn như GĐ I, II và GĐ IIIA. Mặc dù PET-CT là kỹ thuật mới, chi phí cao nhưng cũng là chỉ định hợp lý để xác định DC khi nghi ngờ hoặc có tổn thương chưa được khẳng định trên phim CT hoặc MRI.

1.2.4. Tổng quan các phương pháp điều trị ung thư vú di căn

Điều trị ung thư vú DC thường cần nhiều hơn một liệu pháp can thiệp. Đa số các phác đồ điều trị sử dụng liệu pháp chống ung thư đường toàn thân và trong một số trường hợp có thể xem xét điều trị tại chỗ và tại vùng như phẫu thuật hoặc xạ trị (Bảng 1.3). Hội chẩn ung thư đa chuyên khoa là cần thiết để thảo luận chẩn đoán, ra quyết định điều trị của một nhóm bác sĩ chuyên khoa liên quan đến chẩn đoán và điều trị ung thư vú như chuyên gia

chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh lý, phẫu thuật viên ung thư vú, bác sĩ nội khoa ung thư, bác sĩ xạ trị và hiện nay đang được khuyến cáo [80].

Bảng 1.3. Tóm lược các phương pháp điều trị ung thư vú di căn [28]

Điều trị	Ý nghĩa của phương pháp điều trị	Cơ chế tác động và lợi ích lâm sàng	Phân nhóm ung thư vú di căn cần điều trị
Phẫu thuật (PT)	1. PT cắt tuyến vú làm sạch để giảm đau, giảm chảy máu và giảm bội nhiễm. 2. PT cắt khối u DC xương cột sống để giảm chèn ép tủy sống, cắt bỏ khối u DC não, phổi và gan trong một số trường hợp. 3. PT cố định xương sau gãy xương do di căn. 4. PT dẫn lưu dịch màng phổi.	1. Lấy tổ chức hoại tử và nhiễm trùng. 2. Giải phóng chèn ép, bảo toàn chức năng. 3. Giảm đau do gãy xương và bảo tồn chức năng vận động. 4. Giảm áp, giảm đau, giảm khó thở.	Một số BN có chỉ định phẫu thuật để kiểm soát bệnh, thuyên giảm triệu chứng.
Xạ trị	Xạ trị vào vị trí DC như di căn xương, não, đốt sống. Ung thư vú lan rộng có thể xạ trị để giảm đau và giảm chảy máu.	Gây tổn thương ADN và gây chết tế bào ung thư.	Xạ trị có thể kiểm soát triệu chứng, tăng CLS.
Hóa trị	Các thuốc nhóm taxane. Các thuốc nhóm anthracycline. Thuốc nhóm kim loại platin. Thuốc nhóm Alkylating.	Tác động vào chu kỳ phân chia tế bào gây chết tế bào ung thư.	Chỉ định rộng rãi cho tất cả BN ung thư vú DC ở tất cả các phân nhóm GPB và HMMD.
Liệu pháp	Thuốc điều biến hoặc đối vận ER.	Ngăn các hormon kích thích tế bào ung	ER+/PR+

Điều trị	Ý nghĩa của phương pháp điều trị	Cơ chế tác động và lợi ích lâm sàng	Phân nhóm ung thư vú di căn cần điều trị
nội tiết	Thuốc ức chế men aromatase. Ức chế chức năng buồng trứng bằng hormon, phẫu thuật hoặc xạ trị cắt 2 buồng trứng.	thư vú phát triển.	
Điều trị đích phân tử	Thuốc gắn vào đích Her-2. Thuốc ức chế Her-2/tyrosine kinase. Thuốc ức chế CDK4/6, mTOR, PARP.	Nhận diện và tấn công vào các tế bào ung thư vú có phân tử sinh học đặc thù.	Bệnh nhân có các đích gắn thuốc đã được nhận diện trên tế bào ung thư vú.
Điều trị DC xương	Thuốc biphosphonates: pamidronate, zoledronic acid.	Kiểm soát đau, giảm mất chất xương gây tiêu xương, ngăn ngừa gãy xương bệnh lý.	Tất cả BN ung thư vú DC xương.

1.2.5. Hạn chế của các phương pháp điều trị tại chỗ, tại vùng trong ung thư vú di căn

Ung thư vú DC là bệnh có tính chất toàn thân nên các phương pháp điều trị tại chỗ tại vùng như phẫu thuật và xạ trị vốn rất có giá trị trong điều trị ung thư vú GĐ sớm lại ít được khuyến cáo ở giai đoạn DC do không thể kiểm soát ung thư lan tràn toàn thân. Mặc dù không cải thiện thời gian sống thêm nhưng phẫu thuật và xạ trị trong ung thư vú DC có thể áp dụng để thuyên giảm triệu chứng trong một số trường hợp [28].

1.2.5.1. Hạn chế của phẫu thuật trong ung thư vú di căn

Phẫu thuật điều trị chỉ định phổ biến trong ung thư vú từ GĐ I đến GĐ IIIA. Đối với ung thư vú DC, các chứng cứ hiện nay cho thấy phẫu thuật không

giúp kéo dài thời gian sống thêm ngay cả khi khối u tuyến vú nguyên phát, hạch khu vực và các tổn thương DC đã được loại bỏ [110]. Vì vậy, trong một số tình huống lâm sàng, phẫu thuật cắt bỏ tổn thương DC ung thư vú cũng có chỉ định để thuyên giảm triệu chứng, duy trì và nâng cao CLS cho bệnh nhân [7], [110].

1.2.5.2. Hạn chế của xạ trị trong ung thư vú di căn

Xạ trị vào vị trí DC ung thư vú được chỉ định để giảm chèn ép, giảm đau và duy trì chức năng cơ quan DC chỉ với mục đích kiểm soát triệu chứng, duy trì CLS vì xạ trị không giúp gia tăng có ý nghĩa thời gian sống thêm [120]. Chiêu xạ ngoài có thể giảm tắc nghẽn ruột do khối u, xạ trị vào DC xương để giảm đau, giảm chèn ép và giảm gãy xương bệnh lý. Xạ trị bằng các đồng vị phóng xạ như strontium-89 clorua, samarium-153 có thể dùng đường toàn thân để kiểm soát đau do DC xương [120].

1.3. ĐIỀU TRỊ HỆ THỐNG UNG THƯ VÚ DI CĂN

1.3.1. Cơ sở của điều trị hệ thống ung thư vú di căn

Ung thư vú mặc dù đa số được phát hiện ở GD sớm, nhưng 5% đến 10% BN mới chẩn đoán đã ở GD di căn và trong quá trình diễn tiến bệnh, 30% ung thư vú GD sớm, ung thư chỉ khu trú tại chỗ tại vùng sẽ tiến triển đến GD toàn thân vì xuất hiện tổn thương di căn [42], [56]. Ở GD di căn, bệnh đã có tính toàn thân nên điều trị hệ thống là phương pháp tiếp cận hợp lý bao gồm hóa trị, điều trị nội tiết và điều trị sinh học. Ung thư vú DC là bệnh lý không thể chữa khỏi nhưng nỗ lực điều trị có thể thuyên giảm bệnh, giúp kéo dài thời gian sống thêm, duy trì và nâng cao CLS cho bệnh nhân. Điều trị hệ thống trong đó phổ biến nhất là hóa trị vẫn là chỉ định chính nhằm kiểm soát mức độ lan rộng của ung thư, thu nhỏ khối u, thuyên giảm triệu chứng, duy trì nâng cao CLS và kéo dài thời gian sống thêm. Đây là cơ sở của liệu pháp toàn thân trong ung thư vú di căn [42].

1.3.2. Mục tiêu và chỉ định hóa trị ung thư vú di căn

Mục tiêu của hóa trị ung thư vú DC là kéo dài thời gian sống thêm, giảm thiểu triệu chứng, duy trì hoặc cải thiện CLS, mặc dù vẫn có một tỷ lệ độc tính

liên quan đến điều trị. Để đạt được những mục tiêu này, chọn lựa cách tiếp cận hợp lý dựa trên chứng cứ khoa học và kinh nghiệm thực tiễn là cần thiết vì không một chiến lược điều trị nào có thể tốt nhất cho tất cả BN ung thư vú di căn. Hóa trị hệ thống là phương pháp áp dụng phổ biến hiện nay trong ung thư vú DC vì đạt được các mục tiêu này trong các tình huống lâm sàng sau [94]:

- Ung thư vú DC âm tính với thụ thể nội tiết: do phân nhóm ung thư vú này không đáp ứng với điều trị nội tiết.

- Ung thư vú DC dương tính với thụ thể nội tiết nhưng có các triệu chứng ảnh hưởng đến sức khỏe và CLS của bệnh nhân, trong đó liệu pháp nội tiết không có khả năng kiểm soát các triệu chứng này kịp thời.

- Ung thư vú DC tiến triển nhanh sau khi đã điều trị nội tiết do bệnh đã kháng với liệu pháp nội tiết.

- Ung thư vú DC có “gánh nặng khối u” lớn, lan rộng đến nhiều cơ quan nội tạng của cơ thể, đe dọa chức năng các cơ quan và cuộc sống của người bệnh.

1.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng của điều trị hệ thống

Nhiều nghiên cứu đã xác định các yếu tố như độ ác tính mô bệnh học, tuổi, chỉ số ECOG, khoảng MFI, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng Her-2 và mức độ lan rộng ung thư vú DC có giá trị tiên đoán đáp ứng điều trị, tiên lượng sống thêm và lựa chọn phương pháp điều trị. Đánh giá đầy đủ về mức độ DC hệ thống, xem xét sinh thiết các tổn thương nghi ngờ và đánh giá lại các dấu hiệu phân tử, đặc biệt là thụ thể nội tiết ER, PR và dấu ấn Her-2 có vai trò quan trọng nếu ung thư vú nguyên phát được coi là âm tính với thụ thể ER, PR và/hoặc Her-2 nhưng sau đó các phân tử này chuyển đổi thành dương tính thì có thể thay đổi phương pháp điều trị [115].

1.3.4. Dự đoán đáp ứng với điều trị hệ thống

Các yếu tố dự đoán hoặc đáp ứng điều trị hệ thống bao gồm [74]:

- Tình trạng thụ thể nội tiết và dấu ấn Her-2 là những yếu tố tiên đoán quan trọng nhất về đáp ứng điều trị vì có thể tối ưu hiệu quả điều trị.

- Các yếu tố dự đoán đáp ứng kém với hóa trị là tiến triển bệnh sau khi đã nhận hóa trị trước đó, tái phát bệnh trong vòng 12 tháng sau khi hoàn thành hóa trị hỗ trợ (MFI < 12 tháng), chỉ số hoạt động thể lực kém (ECOG > 2), tiên đoán dung nạp kém với hóa trị. Sự hiện diện nhiều vị trí DC tạng, đặc biệt là DC não tiên lượng xấu do dự đoán đáp ứng kém với hóa trị.

1.3.5. Những yếu tố ảnh hưởng đến chọn lựa phác đồ hóa trị

Dựa trên một số khuyến cáo [84], [86], chỉ định và chọn lựa phác đồ hóa trị cụ thể cần xét đến một số yếu tố sau:

- Gánh nặng khối u: phản ánh mức độ lan rộng ung thư vú dựa trên trên hình ảnh học, khám lâm sàng và/hoặc các triệu chứng liên quan đến khối u.

- Đối với các trường hợp bệnh lan rộng, tiến triển nhanh, khuyến cáo phác đồ hóa trị kết hợp thuốc vì mang lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn, tuy nhiên độc tính hóa trị có thể cao hơn.

- Đối với ung thư vú DC não, khuyến cáo không nên điều trị đường toàn thân nếu không có bằng chứng về DC các tạng khác kèm theo. Nếu có kèm DC các tạng khác ngoài não, chỉ định hóa trị cho cả DC não và DC các tạng khác nên xem xét phác đồ cá nhân hóa.

- Tình trạng sức khỏe của bệnh nhân: bệnh nhân có sức khỏe kém (chỉ số ECOG > 2) thường dung nạp hóa trị kém hơn nên tăng độc tính hóa trị và có một tỷ lệ BN không đủ sức khỏe để tuân thủ đủ liệu trình hóa trị đã được chỉ định.

- Bệnh nhân có tiền sử bệnh tim như suy tim và những cơ địa có nguy cơ bị tổn thương tim cao hơn như BN lớn tuổi thì không nên hóa trị có thuốc độc tim như nhóm anthracycline.

- Di căn phúc mạc có triệu chứng chèn ép, nuốt khó không thể tuân thủ theo hướng dẫn của phác đồ điều trị hàng ngày thì không ưu tiên liệu pháp hóa trị đường uống ngoại trú.

- Cơ địa dị ứng đường và những trường hợp không thể dung nạp steroid như loét dạ dày, tá tràng có thể ưu tiên sử dụng các thuốc hóa trị không cần dùng kèm thuốc steroid.

- Hóa trị phác đồ có anthracycline thường chỉ định cho các BN trước đó chưa hóa trị với anthracycline hoặc đã nhận anthracycline nhưng không đủ liệu trình.

Nếu tiến triển bệnh xảy ra trong vòng sáu tháng sau khi đã hóa trị trước đó, cần chọn lựa hóa trị bằng các thuốc có cơ chế tác động khác để tăng đáp ứng và tránh kháng thuốc. Vì vậy, bệnh sử hóa trị nên được xem xét để giúp ra quyết định lựa chọn phác đồ hóa trị bổ sung.

- Bệnh nhân đã sử dụng đủ liều tích lũy doxorubicin hoặc epirubicin trong phác đồ hỗ trợ, thậm chí nhiều năm trước đây, điều trị anthracycline lặp lại nguy cơ tăng độc tim liều tích lũy.

- Bệnh nhân có tiền sử suy tủy xương giảm các dòng tế bào máu sau hóa trị dẫn đến giảm liều hoặc trì hoãn hóa trị cũng không khuyến cáo hóa trị phác đồ độc tủy cao vì có nguy cơ gây suy tủy lặp lại trầm trọng hơn. Trong những tình huống này, điều trị bằng một thuốc như anthracycline hàng tuần, capecitabine đường uống hoặc taxane hàng tuần là chỉ định hợp lý.

- Bệnh nhân có tiền sử độc thần kinh do hóa trị độ 3-4 không khuyến cáo hóa trị các thuốc gây độc thần kinh như cisplatin, taxane... Những BN này phù hợp với anthracycline.

1.3.6. Theo dõi độc tính hóa trị anthracycline và taxane

Mục đích theo dõi BN ung thư vú DC trong và sau hóa trị để phát hiện độc tính hóa trị và để đánh giá đáp ứng điều trị. Việc đánh giá BN trong và sau hóa trị bao gồm các xét nghiệm máu để đánh giá chức năng các cơ quan, xét nghiệm tim mạch và chẩn đoán hình ảnh trên cơ sở tôn trọng ý kiến thảo luận với nhóm bác sĩ chuyên khoa đặc biệt là chuyên khoa chẩn đoán hình ảnh [80].

Đánh giá đáp ứng với hóa trị đòi hỏi phải kiểm tra lâm sàng liên tục, xét nghiệm lặp lại để đánh giá chức năng các cơ quan bao gồm chất chỉ điểm ung thư vú và hình ảnh học để đánh giá mức độ đáp ứng. Do không có các hướng dẫn chi tiết về các tiêu chuẩn để đánh giá BN ung thư vú DC trong và sau quá trình điều trị, nên một cách tiếp cận thường được sử dụng phổ biến là:

- Hồi bệnh và khám thực thể trước khi bắt đầu mỗi chu kỳ hóa trị vào ngày thứ nhất của chu kỳ điều trị 21 ngày.

- Lặp lại các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh với cùng một phương thức xuyên suốt quá trình nghiên cứu để thống nhất so sánh sau khi kết thúc mỗi 2 đến 4 chu kỳ hóa trị.

- Xét nghiệm tiếp tục các chất chỉ điểm ung thư vú trong huyết thanh như CA 15-3, CEA nếu các chất chỉ điểm này lúc đầu tăng trên mức bình thường và đánh giá lại vào đầu mỗi chu kỳ hóa trị.

- Xét nghiệm đánh giá chức năng tạo máu, gan, thận và tim mạch để sớm phát hiện độc tính hóa trị trên các cơ quan này.

- Chụp CT, MRI và/hoặc xạ hình xương để đánh giá đáp ứng nếu BN có DC xương.

1.3.7. Thuốc điều trị di căn xương trong ung thư vú

Di căn xương ảnh hưởng đến một tỷ lệ lớn BN ung thư vú GD muộn và có tác động xấu đến khả năng vận động và chất lượng sống. Khoảng 50% đến 70% ung thư vú có DC xương trong quá trình tiến triển bệnh [126]. Di căn xương gây ra biến chứng trầm trọng như đau dữ dội, gãy xương bệnh lý, tăng canxi máu và biến chứng thần kinh [13]. Tổn thương DC xương trong ung thư vú chủ yếu tiêu xương (50%) hoặc thể hỗn hợp vừa có hình ảnh tiêu xương vừa có hình ảnh đặc xương (40%). Chỉ có một tỷ lệ nhỏ, khoảng 10% là có hình ảnh đặc xương do tạo cốt bào [137]. Bisphosphonates là nhóm thuốc ức chế mạnh sự hủy xương của các tế bào hủy cốt bào và chỉ định để điều trị DC xương do ung thư như ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt và tăng canxi máu do ung thư [123]. Pamidronate và zoledronic acid là hai thuốc được khuyến cáo phổ biến trong ung thư vú DC xương.

Hortobagyi và cộng sự (1996) [67] NC vai trò của pamidronate trong ung thư vú DC xương. Kết quả cho thấy, chuyển TM 90mg pamidronate mỗi tháng đã kéo dài đáng kể thời gian gây ra biến chứng DC xương (13,0 tháng đối với nhóm điều trị pamidronate và 7,0 tháng đối với nhóm giả dược với p

<0,001) và trong nhóm điều trị pamidronate, cũng giảm đáng kể tỷ lệ gãy xương cũng như đau xương cần phải xạ trị ($p < 0,001$).

Rosen và cộng sự (2004) NC trên 1130 BN ung thư vú DC xương điều trị thuốc chống tiêu xương biphosphonate chu kỳ 3-4 tuần trong 12 tháng đã kết luận rằng zoledronic acid liều 4mg mỗi 3 đến 4 tuần có tác dụng điều trị DC xương hiệu quả, giảm biến chứng xương tốt hơn so với pamidronate liều 90mg mỗi 3 đến 4 tuần ở những BN ung thư vú DC xương ít nhất một vị trí [108].

Theo hướng dẫn của Hiệp hội ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) năm 2011 về thực hành lâm sàng [123], khuyến cáo điều trị BN ung thư vú có tổn thương DC xương trên chẩn đoán hình ảnh, chỉ định thuốc zoledronic acid 4mg TM 15 phút, chu kỳ mỗi ba đến bốn tuần hoặc pamidronate 90mg TM 120 phút, chu kỳ mỗi ba đến bốn tuần. Liệu trình điều trị có thể kéo dài đến 24 tháng.

1.3.8. Một số nghiên cứu phác đồ anthracycline và taxane trên thế giới và tại Việt Nam

Một số nghiên cứu trên thế giới

Jang B và cộng sự (2013) đã NC so sánh hiệu quả và độc tính của 2 phác đồ docetaxel-epirubicin (phác đồ DE) với docetaxel-capecitabine (phác đồ DC) trên 92 BN ung thư vú DC có Her-2 âm tính [132]. Phác đồ docetaxel-epirubicin có liều dùng mỗi loại thuốc là $75\text{mg}/\text{m}^2$ da. Kết quả: tỷ lệ đáp ứng khách quan của phác đồ DE là 63%, tỷ lệ đến khi tái bệnh (TTP) trong vòng 6 tháng là 70%, thời gian đến khi tái bệnh TB là 8,7 tháng. Tỷ lệ giảm bạch cầu của phác đồ DE gồm 11% sốt giảm bạch cầu, 4% nổi ban tay chân nhưng tất cả BN đều dung nạp tốt.

Luck HJ và cộng sự (2013) đã NC so sánh tỷ lệ đáp ứng của 2 phác đồ hóa trị paclitaxel-epirubicin (phác đồ PE) với phác đồ paclitaxel-capecitabine (phác đồ PC) trên 170 BN ung thư vú DC [88]. Chu kỳ hóa trị mỗi ba tuần trong tổng số 6 chu kỳ. Kết quả: TTP là 10,4 tháng (phác đồ PC) so với 9,2 tháng (phác đồ PE) với $p > 0,05$. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ: 26,1 tháng (phác đồ PE) so với 22,0 tháng (phác đồ

PC). Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ PE là 42% và hầu hết BN đều dung nạp tốt độc tính hóa trị của hai phác đồ.

Jassem và cộng sự (2009) đã NC so sánh hiệu quả và độc tính của phác đồ 2 thuốc paclitaxel-doxorubicin so với phác đồ 3 thuốc 5FU-doxorubicin-cyclophosphamide trên 267 BN ung thư vú DC [70]. Thời gian theo dõi là 69 tháng. Kết quả: TTP và OS của phác đồ paclitaxel-doxorubicin dài hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ 3 thuốc là: TTP 8,1 tháng so với 6,2 tháng với $p=0,036$; OS 23,0 tháng so với 18,3 tháng với $p=0,005$. Độc tính của phác đồ paclitaxel-doxorubicin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ 3 thuốc và hầu hết BN đều dung nạp tốt.

Bontenbal (2005) và cộng sự đã NC so sánh hiệu quả và độc tính hóa trị phác đồ 2 thuốc docetaxel-doxorubicin với phác đồ 3 thuốc 5FU-doxorubicin-cyclophosphamide trên 216 BN ung thư vú DC [35]. Phác đồ docetaxel-doxorubicin với liều dùng mỗi loại thuốc lần lượt là $75\text{mg}/\text{m}^2$ và $50\text{mg}/\text{m}^2$ da, chu kỳ hóa trị mỗi 3 tuần. Kết quả: các tiêu chí nghiên cứu như TTP và OS trung bình ở phác đồ 2 thuốc docetaxel-doxorubicin đều dài hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ 3 thuốc: TTP: 8,0 tháng so với 6,6 tháng với $p=0,04$; OS: 22,6 tháng so với 16,2 tháng với $p=0,019$. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ docetaxel-doxorubicin cũng cao hơn có ý nghĩa so với phác đồ 3 thuốc 5FU-doxorubicin-cyclophosphamide (58% so với 37% với $p=0,03$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độc tính giảm bạch cầu và nhiễm trùng nhưng sốt giảm bạch cầu cao hơn có ý nghĩa ở nhóm BN điều trị phác đồ docetaxel-doxorubicin (33% so với 9% với $p<0,001$). Độc tính ngoài hệ tạo huyết là tương đương ở 2 nhóm bệnh nhân.

Trong số các phác đồ hóa trị khuyến cáo cho ung thư vú DC, phác đồ phối hợp anthracycline-taxane có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với các phác đồ không chứa taxane đã được Ghera và cộng sự (2015) chứng minh trong một NC phân tích trên dữ liệu BN được tổng hợp từ 8 thử nghiệm lâm sàng với mẫu khá lớn

(n=3000) so sánh các phác đồ có anthracycline (không có taxane) so với phác đồ kết hợp anthracycline và taxane [58]. Nghiên cứu đã cho thấy, so với liệu pháp không chứa taxane, hóa trị phối hợp taxane và anthracycline dẫn đến tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn đáng kể (57% so với 46%) và giảm nguy cơ tiến triển bệnh (HR 0,92, 95%, CI 0,85-0,99). Mặc dù những kết quả này không có sự khác biệt về tỷ lệ sống TB giữa các phác đồ kết hợp anthracycline với taxane so với phác đồ một thuốc anthracycline [59].

Các nghiên cứu tại Việt Nam

Nguyễn Văn Cầu và cộng sự (2013), nghiên cứu hiệu quả và độc tính hóa trị kết hợp doxorubicin và paclitaxel trong điều trị ung thư vú GĐ IIIB-IV tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế [3]. Kết quả NC cho thấy có 12% BN đáp ứng hoàn toàn, 62% đáp ứng một phần, 23% có tổn thương DC không thay đổi và 1% bệnh tiến triển. Tỷ lệ BN có đáp ứng hóa trị là 74%. Thời gian sống thêm khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm đã nhận hóa trị hỗ trợ anthracycline trước khi hóa trị phác đồ doxorubicin và paclitaxel ($p < 0,01$). Độc tính huyết học độ III bao gồm 44% giảm bạch cầu, 8% giảm tiểu cầu và 6% thiếu máu. Độc tính độ III ngoài hệ tạo huyết chủ yếu là 77% rụng tóc, 2,8% độc tính thần kinh ngoại vi, 12% viêm miệng, 2,8% buồn nôn và nôn, 5,5% đau cơ khớp và không có trường hợp nào độc tim độ III/IV. Độc tính huyết học độ IV ít phổ biến với 6% giảm bạch cầu nhưng không sốt, 5,5% rụng tóc và 2,8% có viêm miệng.

Bùi Diệu và cộng sự (2011), nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên 221 BN ung thư vú DC sau điều trị. Kết quả cho thấy 51,1% ung thư vú DC gặp ở nhóm tuổi 50-60 tuổi. Tỷ lệ DC xương là 34,2% và DC phổi là 33,4%. DC phổi gây đau ngực (71,6%), khó thở (51,1%) và 50% hình ảnh X quang phổi có tràn dịch màng phổi [5]. Thời gian DC trung bình là 40 tháng và xuất hiện phổ biến nhất ở năm thứ 2 và thứ 3 sau điều trị. DC gan hay gặp đa ổ chiếm 81,8% và 100% BN đều có chức năng gan bình thường [5].

Nguyễn Thị Thu Hường và cộng sự (2017) [13], nghiên cứu đặc điểm lâm sàng trên 45 BN ung thư vú DC xương điều trị tại Bệnh viện K Hà Nội. Kết quả cho thấy ung thư vú DC xương gặp 31% ở nhóm BN GĐ III, trong đó 75,6% có triệu chứng đau xương, 100% đau có tính chất điển hình của DC xương, 37,4% BN có thêm tổn thương DC ngoài xương, nhiều nhất là DC phổi với 58,8% và 100% BN có tổn thương tiêu xương trên xạ hình xương, vị trí tổn thương DC hay gặp nhất là cột sống với tỷ lệ 70,5%.

1.3.9. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu:

1.3.9.1. Thuốc nhóm Taxanes: gồm 2 loại docetaxel và paclitaxel.

Cơ chế tác dụng của Taxanes: thuốc chống tăng sinh gây độc tế bào do ức chế vi ống của thoi vô sắc, làm bó chặt các vi ống này gây ức chế gián phân, ngưng chu kỳ phân chia tế bào ở cuối pha G2, gây tổn thương nhiễm sắc thể và gây chết tế bào.

Docetaxel:

Chỉ định: điều trị ung thư vú GĐ tiến xa tại vùng và ung thư vú di căn.

Chống chỉ định: dị ứng với các thành phần của thuốc. Không nên dùng thuốc cho BN giảm bạch cầu hạt $< 1500/\text{mm}^3$, suy gan nặng và phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng: liều khuyến cáo 65 đến 75mg/m² IV 60 phút, chu kỳ điều trị mỗi ba tuần hoặc liều hàng tuần (30 đến 40mg/m²). Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng phác đồ 3 tuần và dựa trên chứng cứ của các NC trong điều trị hỗ trợ đã cho thấy kết quả dùng thuốc chu kỳ mỗi ba tuần giúp cải thiện tỷ lệ sống thêm không bệnh tốt hơn so với liều hàng tuần.

Tác dụng phụ phổ biến > 10%:

- *Da liễu:* rụng tóc tỷ lệ 56%-76%.
- *Nội tiết & chuyển hóa:* ứ nước trong cơ thể tỷ lệ 26%-60%.
- *Tiêu hóa:* viêm miệng (26%-53%), tiêu chảy (23%-43%), buồn nôn (34%-42%), nôn (22%-23%).

- *Huyết học*: giảm bạch cầu (84%-99%); độ 3/4: 65%.
- *Gan*: tăng transaminase huyết thanh (4%-19%).
- *Quá mẫn*: phản ứng quá mẫn (6%-21%).
- *Nhiễm trùng*: nhiễm trùng (22%-34%); nhiễm trùng nặng (6%).
- *Thần kinh cơ & xương*: mệt mỏi (53%-66%), đau cơ (6%-23%), đau thần kinh cơ (16%).

Paclitaxel:

Chỉ định: điều trị ung thư vú GĐ tiến xa tại vùng và ung thư vú di căn.

Chống chỉ định: dị ứng với các thành phần của thuốc và dị ứng với Cremophor EL. Không nên dùng thuốc cho BN giảm bạch cầu hạt $< 1500/\text{mm}^3$, suy gan nặng và phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng: liều khuyến cáo $175\text{mg}/\text{m}^2$ IV 180 phút, chu kỳ điều trị mỗi 3 tuần. Paclitaxel có thể dùng hàng tuần (80 đến $100\text{mg}/\text{m}^2$) vào các ngày 1, 8 và 15 của chu kỳ 28 ngày. Tuy nhiên, liều hàng tuần làm tăng thời gian nhập viện và tăng chi phí điều trị.

Tác dụng phụ phổ biến $> 10\%$:

- *Tim mạch*: bất thường trên ECG (14%-23%), phù (21%), hạ huyết áp (4%-12%).
- *Da liễu*: rụng tóc (87%), phát ban (12%).
- *Tiêu hóa*: buồn nôn và nôn (52%), tiêu chảy (38%), viêm miệng (17%-31%; độ 3/4: 3%).
- *Huyết học*: giảm bạch cầu trung tính (78%-98%); độ 3/4: 2%-16%), giảm tiểu cầu độ 3/4: 1% đến 7%, xuất huyết giảm tiểu cầu: 14%.
- *Gan*: tăng phosphatase kiềm huyết thanh (22%), tăng aspartate transferase huyết thanh (19%).
- *Quá mẫn*: phản ứng quá mẫn 31%-45%.
- *Nhiễm trùng*: 15%-30%.
- *Vị trí tiêm chuyên*: phản ứng tại chỗ tiêm 13%.

- *Hệ thần kinh*: bệnh lý thần kinh ngoại biên: 42%-70%; độ 3/4: 7%.

- *Thần kinh cơ xương*: đau khớp ($\leq 60\%$), đau cơ ($\leq 60\%$), suy nhược cơ thể (17%).

1.3.9.2. Thuốc nhóm Anthracycline: gồm 2 loại doxorubicin và epirubicin.

Cơ chế tác dụng: Anthracycline là nhóm thuốc gây độc tế bào mạnh và được sử dụng rộng rãi, có nguồn gốc từ kháng sinh gây ức chế tổng hợp ADN và ARN bằng cách xen vào giữa các cặp base cơ sở trên chuỗi ADN và ARN tạo ra các gốc oxy tự do làm tổn thương ADN, ARN và màng tế bào, ức chế men topoisomerase II và gây chết tế bào.

Doxorubicin

Chỉ định: điều trị ung thư vú GĐ sớm và ung thư vú DC.

Chống chỉ định: dị ứng với các thành phần của thuốc. Không nên dùng thuốc cho BN giảm bạch cầu hạt $< 1500/\text{mm}^3$, suy tim, suy gan nặng và phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng: liều khuyến cáo 50-60mg/m² (phối hợp với taxane) IV 20 phút, chu kỳ điều trị mỗi 3 tuần. Doxorubicin có thể dùng liều mỗi 2 tuần (50-60mg/m²). Tổng liều tích lũy $\leq 450\text{mg/m}^2$.

Tác dụng phụ phổ biến bao gồm:

- *Tim mạch*: nhịp nhanh, bất thường trên ECG, ngoại tâm thu, sóng ST hoặc T không đặc hiệu thay đổi trên ECG, suy tim.

- *Da liễu*: rụng tóc, ngứa, nhạy cảm da, nổi mẩn da; nổi mề đay.

- *Nội tiết & chuyển hóa*: vô kinh, tăng axit uric máu.

- *Tiêu hóa*: đau bụng, chán ăn, tiêu chảy, viêm niêm mạc, buồn nôn, nôn.

- *Sinh dục*: vô sinh (có thể là tạm thời).

- *Huyết học*: giảm bạch cầu (thấp nhất sau 10 đến 14 ngày và hồi phục vào ngày 21), thiếu máu, giảm tiểu cầu.

Epirubicin

Chỉ định: điều trị ung thư vú GĐ sớm và ung thư vú di căn.

Chống chỉ định: dị ứng với các thành phần của thuốc. Không nên dùng thuốc cho BN giảm bạch cầu hạt $< 1500/\text{mm}^3$, suy tim, suy gan nặng, phụ nữ có thai và cho con bú.

Liều và cách dùng: liều khuyến cáo 100-120mg/m² (phối hợp với taxane) IV 20 phút, chu kỳ điều trị mỗi 3 tuần. Tổng liều tích lũy $\leq 900\text{mg/m}^2$.

Tác dụng phụ phổ biến bao gồm:

- *Tim mạch:* suy tim ($\leq 2\%$), nhịp tim chậm, rối loạn nhịp tim trên ECG, nhịp nhanh xoang, thay đổi đoạn ST trên ECG, huyết khối tắc mạch.
- *Da liễu:* rụng tóc (70%-96%), phát ban da (1%-9%).
- *Nội tiết và chuyển hóa:* vô kinh (69%-72%), bốc hỏa (5%-39%).
- *Tiêu hóa:* buồn nôn và nôn (83%-92%; độ 3/4: 22%-25%), viêm niêm mạc (9%-59%; độ 3/4: $\leq 9\%$), tiêu chảy (7%-25%), chán ăn (2%-3%), đau bụng.
- *Sinh dục:* mãn kinh sớm.
- *Huyết học:* giảm bạch cầu trung tính (54%-80%; độ 3/4: 11%-67%; thấp nhất: 10-14 ngày; phục hồi đến ngày 21), thiếu máu (13%-72%; độ 3/4: 6%), giảm tiểu cầu (5%-49%; độ 3/4: $\leq 5\%$), giảm bạch cầu có sốt (độ 3/4 : $\leq 6\%$).
- *Gan:* tăng transaminase huyết thanh.

1.4. CHẤT LƯỢNG SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN

1.4.1. Khái niệm chất lượng sống

Năm 1978, WHO đưa ra định nghĩa về sức khỏe: “Sức khỏe là một trạng thái hoàn toàn thoải mái cả về thể chất, tinh thần và xã hội chứ không chỉ đơn thuần là không có bệnh tật”. Như vậy, sức khỏe đã thực sự trở nên rất quan trọng hơn trong chăm sóc sức khỏe cộng đồng và là một trong những mục tiêu cốt lõi trong NC lâm sàng hiện nay. WHO đã định nghĩa CLS là: “Sự nhận thức của mỗi cá nhân về tình trạng hiện tại của họ theo những chuẩn mực văn hóa và sự thẩm định về giá trị xã hội mà cá nhân đó đang sống; những nhận thức này gắn liền với mục tiêu, kỳ vọng và những mối quan tâm của cá nhân đó”. Như vậy, CLS là một thuật ngữ được sử dụng để đánh giá về các mức độ tốt đẹp về mặt

vật chất và tinh thần của cuộc sống con người trên phạm vi cá nhân và xã hội cũng như đánh giá về mức độ sáng khoái, hài lòng hoàn toàn về thể chất, tâm thần và xã hội của con người. Ngày nay, việc không ngừng nâng cao CLS cho con người là một nỗ lực của chính phủ, của cộng đồng quốc tế và của toàn xã hội.

Theo WHO, cách phổ biến nhất để đo lường CLS là các chỉ số phát triển con người liên quan đến tuổi thọ giáo dục và mức sống như là một nỗ lực để nâng cao cuộc sống cho các cá nhân trong xã hội. Đây là tiêu chí chung nhất phản ánh CLS của con người. WHO [117] đã đưa ra tiêu chí CLS gồm 100 câu hỏi trắc nghiệm để đánh giá ba nhóm tiêu chí là:

1. Mức độ sáng khoái về thể chất: sức khỏe, tinh thần, ăn uống, ngủ, nghỉ, đi lại, thuốc men (chăm sóc y tế).
2. Mức độ sáng khoái về tâm thần: yếu tố tâm lý, yếu tố tâm linh như tín ngưỡng, tôn giáo.
3. Mức độ sáng khoái về xã hội gồm: các mối quan hệ xã hội, kể cả quan hệ tình dục, môi trường sống, bao gồm cả môi trường xã hội như an toàn, an ninh, kinh tế, văn hóa, chính trị... và môi trường thiên nhiên.

Trên cơ sở đó, CLS được định nghĩa như một cảm nhận có tính chất chủ quan của cá nhân đặt trong môi trường xã hội và tự nhiên có đặc điểm là do BN tự đánh giá, mang tính chất chủ quan, đa chiều và thay đổi theo thời gian. Chất lượng sống có thể được đánh giá một cách tổng quát hoặc theo từng tiêu chí, trong đó những tiêu chí quan trọng nhất là: hoạt động thể chất, trạng thái tâm lý và tương tác xã hội. Có bốn nhóm quan niệm khác nhau về chất lượng sống:

- Quan niệm mang tính khách quan dựa vào điều kiện sống vật chất và tình trạng không có bệnh tật.
- Quan niệm mang tính chủ quan xem CLS biểu hiện ở mức độ hài lòng hoặc cảm nhận về cuộc sống hạnh phúc.

- Khái niệm tích hợp, CLS bao hàm cả quan niệm chủ quan và quan niệm khách quan, xem CLS là sự đánh giá đa chiều của cá nhân về những mối quan hệ mà cá nhân tương tác với môi trường theo những tiêu chuẩn khách quan và chủ quan.

Như vậy, CLS là một khái niệm mang tính chủ quan và khách quan của mỗi cá nhân và môi trường sống bao gồm sức khỏe thể chất và các triệu chứng, tình trạng chức năng và hoạt động cuộc sống hàng ngày, tình trạng tinh thần và sức khỏe xã hội bao gồm cả chức năng vai trò xã hội.

1.4.2. Lợi ích của đánh giá chất lượng sống trên bệnh nhân ung thư vú di căn

Ung thư vú DC là bệnh lý không thể chữa khỏi và có các triệu chứng ảnh hưởng trầm trọng đến sức khỏe thể chất, tâm lý và làm cho BN dễ nhạy cảm với các độc tính do điều trị nhất là hóa trị, CLS của bệnh nhân vì vậy thường bị suy giảm trầm trọng. Trong nhiều NC trước đây, các tác giả thường ít quan tâm đến khả năng sinh hoạt, lao động và tâm lý của BN trong và sau điều trị mà chỉ tập trung chú ý đến các biến cố lâm sàng như sự cải thiện triệu chứng, thời gian sống thêm và tính an toàn cho người bệnh khi điều trị. Tuy nhiên, đối với nhiều bệnh nhân, sự cải thiện CLS còn quan trọng hơn so với kéo dài thời gian sống nhưng CLS rất thấp. Vì vậy, nhiều NC đã khuyến cáo tích hợp nghiên cứu CLS với NC lâm sàng đối với các bệnh mạn tính trong đó có ung thư vú DC nhận hóa trị [4], [27], [72], [93].

Nghiên cứu CLS ung thư vú DC giúp cung cấp những thông tin đa chiều về tình trạng của BN, tác dụng phụ và độc tính hóa trị để lập kế hoạch điều trị tốt hơn, khắc phục các sự cố không mong muốn, đem lại cuộc sống tốt hơn cho người bệnh. Nghiên cứu CLS cũng giúp các bác sĩ lâm sàng cung cấp đầy đủ cho BN ung thư vú DC về tiến triển và tiên lượng bệnh ngoài các chỉ số lâm sàng như tỷ lệ tái phát, tỷ lệ sống thêm. Các thông tin này cũng là cơ sở giúp cho BN và gia đình lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất với hoàn cảnh của họ. Nghiên cứu về CLS còn giúp so sánh các phương pháp điều trị mới với các phương pháp điều trị kinh điển về mặt hiệu quả và khả năng dung nạp điều trị.

1.4.3. Các yếu tố liên quan đến chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú

Các vấn đề thể chất liên quan đến điều trị:

BN ung thư vú thường xuyên trải nghiệm những thử thách như mất một phần cơ thể sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú, độc tính của hóa trị, tình trạng vô kinh và mãn kinh sớm, mệt mỏi nhiều, giảm khả năng vận động của cánh tay/vai và những vấn đề tâm lý do thay đổi hình ảnh cơ thể [22]. Hoybye và cộng sự [68] đã báo cáo trên 1051 BN ung thư vú có các tác dụng phụ liên quan đến điều trị. Nhiều BN đã trải nghiệm mệt mỏi (66%), thiếu tập trung (46%), đau khớp hoặc đau cơ bắp (49%). Triệu chứng tiêu hóa (18%) và chức năng tiết niệu (11%) cũng bị ảnh hưởng, mặc dù ít trầm trọng hơn. Những thay đổi về thể chất tiếp tục xảy ra sau điều trị ung thư vú cũng làm cho người bệnh trở nên bị quan hơn. Rối loạn giấc ngủ, mệt mỏi và đau kéo dài là những triệu chứng BN thường báo cáo. Mệt mỏi là triệu chứng phổ biến nhất và kéo dài nhất của BN và gây nhiều khó khăn trong sinh hoạt khi người bệnh cũng phải gánh vác công việc và hoạt động hàng ngày trong và sau quá trình điều trị ung thư [16].

Cardoso và cộng sự đã xác định đau do ung thư vú xảy ra trên 59% BN trong quá trình điều trị, 33% sau điều trị và 64% ở GD di căn [56]. Ung thư vú thường DC đến xương, phổi, gan và não gây đau làm cho BN thường bị khủng hoảng tâm lý lâu dài, đau mãn tính, mệt mỏi làm giảm đáng kể chất lượng sống.

Các sự cố sức khỏe khác liên quan đến ung thư vú là mãn kinh sớm, suy giảm sức khỏe sinh sản, lo lắng về khả năng sinh sản, thay đổi hình ảnh cơ thể và sức khỏe tình dục. Những tình trạng này gây ra bởi hóa trị, liệu pháp nội tiết hoặc do cắt bỏ buồng trứng. Những lo ngại về hình ảnh cơ thể cũng xảy ra sau phẫu thuật cắt bỏ vú hoặc ngay cả khi đã được điều trị bảo tồn tuyến vú [14], [27], [45].

Các vấn đề tâm lý

Cordova và cộng sự [45] đã báo cáo tỷ lệ BN ung thư vú trải qua nỗi sợ hãi lên tới 64% và họ cảm thấy sợ hãi do các triệu chứng thực thể, do đau, do các phương pháp điều trị xâm nhập nhiều, sợ tái phát và tử vong. Lo lắng là một triệu chứng tâm lý liên quan mật thiết với nỗi sợ hãi [14].

Các vấn đề xã hội

Ung thư và điều trị ung thư làm thay đổi vai trò xã hội và hạn chế các hoạt động xã hội của bệnh nhân. Khi nghiên cứu CLS của BN ung thư vú, Kroenke và cộng sự [79] đã xác nhận việc giảm nhận thức về chức năng xã hội cũng kéo dài nhiều năm sau khi hoàn thành điều trị và các BN có mối quan hệ xã hội, hội nhập xã hội nhiều hơn thì tăng khả năng chống lại bệnh tật tốt hơn, tỷ lệ tử vong thấp hơn, giảm nguy cơ tái phát ung thư và cải thiện chất lượng sống.

1.4.4. Vai trò của bộ công cụ đo lường chất lượng sống EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-B23 đối với bệnh nhân bệnh ung thư vú

Giá trị của bộ công cụ đo CLS EORTC QLQ C30 cho BN ung thư nói chung và bộ công cụ EORTC QLQ B23 đặc thù cho BN ung thư vú đã được nhiều NC xác nhận lợi ích của chúng trong ung thư và ung thư vú.

May Leng Tan và cộng sự đã thực hiện NC sử dụng kiểm định Cronbach's alpha nhằm phân tích, đánh giá độ tin cậy của hai bộ công cụ EORTC QLQ C30 và EORTC QLQ B23 trên BN ung thư vú [92]. Kết quả cho thấy bộ công cụ EORTC QLQ C30 và EORTC QLQ BR-23 có điểm Cronbach's alpha ở mức có giá trị áp dụng là 0,846 và 0,873 và cũng phù hợp với NC của các tác giả khác nên hai bộ công cụ này có giá trị sử dụng đánh giá CLS cho BN ung thư vú ở Singapore [92].

Theo cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu, EORTC QLQ-C30 [24] là một bảng câu hỏi với 30 câu hỏi được thiết kế để đo lường CLS chung cho BN ung thư. Đánh giá bao gồm 9 lĩnh vực là thể chất, vai trò, nhận thức, cảm xúc, xã hội, mệt mỏi, đau, buồn nôn và nôn mửa.

EORTC cũng đưa ra phiên bản EORTC QLQ-BR23 dành riêng cho UTV [57]. EORTC QLQ-BR23 là một bảng câu hỏi gồm 23 câu hỏi và thường được sử dụng kèm với EORTC QLQ-C30, được thiết kế để đo lường CLS chuyên biệt cho ung thư vú ở các GD khác nhau và các phương pháp điều trị khác nhau bao gồm 5 lĩnh vực là hình ảnh cơ thể, hoạt động tình dục, triệu chứng cánh tay, triệu chứng ngực và các tác dụng phụ điều trị toàn thân.

1.4.5. Một số nghiên cứu về chất lượng sống của bệnh nhân ung thư bằng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23

1.4.5.1. Một số nghiên cứu trên thế giới

Tác giả Amado và cộng sự (2006) NC đánh giá lợi ích của các phương pháp điều trị ung thư vú DC lên CLS của người bệnh. Kết quả NC cho thấy có sự cải thiện về CLS trong mẫu nghiên cứu ($n = 40$), được biểu thị bằng các thay đổi về điểm số tổng thể ($p = 0,002$). Triệu chứng đau, lĩnh vực chức năng xã hội và sức khỏe tâm thần cũng được cải thiện đáng kể. BN có sức khỏe ban đầu không tốt ($ECOG > 2$) và có các triệu chứng do ung thư vú DC đã cho thấy sự CLS cải thiện tốt hơn có ý nghĩa so với những BN khác ($p < 0,001$). Bệnh nhân nhận phác đồ phối hợp đa hóa trị thì có CLS tốt hơn so với những BN hóa trị phác đồ hóa trị một thuốc ($p = 0,038$) [30].

Karamouzis và cộng sự (2007), nghiên cứu CLS ung thư vú DC bằng công cụ EORTC QLQ-C30 và QLQ-BR23 trên mẫu 210 BN để tìm ra sự khác biệt giữa BN được hóa trị so với BN chỉ điều trị nâng đỡ triệu chứng. Kết quả: chất lượng sống ở nhóm BN ung thư vú DC được nhận hóa trị là tốt hơn về mặt thống kê so với những BN chỉ được chăm sóc hỗ trợ ($p = 0,008$). Chất lượng sống ở nhánh có hóa trị cũng được cải thiện có ý nghĩa trong các lĩnh vực chức năng như cải thiện điểm triệu chứng và chức năng tình dục. Phát hiện của NC này đã cho thấy hóa trị là chọn lựa điều trị để cải thiện CLS cho BN ung thư vú di căn [76].

Jassim và cộng sự (2013) đã nghiên cứu CLS ung thư vú ($n=239$) tại Bahrain [71]. Điểm sức khỏe toàn bộ là khá tốt. Mệt mỏi, rối loạn giấc ngủ và đau là những triệu chứng gây khó chịu nhất cho BN. Điểm số cho chức năng xã hội và chức năng cảm xúc là cao nhất. Trầm cảm, mệt mỏi và rối loạn giấc ngủ được biểu hiện như một nhóm triệu chứng. Vì vậy, các biện pháp can thiệp mệt mỏi có thể hữu ích trong việc chống lại các vấn đề tâm lý đã được chỉ ra trong NC rằng những BN trẻ đang còn sống sau điều trị ung thư vú gặp phải các vấn đề về tâm lý và mệt mỏi không hẳn liên quan đến ung thư. Thậm chí, CLS thấp

hơn đã được quan sát thấy ở những BN có triệu chứng ung thư vú mà chẩn đoán vẫn chưa được xác nhận so với phụ nữ khỏe mạnh.

NC của May Leng Tan và cộng sự ngoài mục tiêu để xác nhận độ tin cậy của hai bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23 còn để đánh giá CLS của BN ung thư vú ở Singapore trong 4 năm đầu sau chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Một trong những phát hiện quan trọng của NC là phụ nữ trẻ trải nghiệm những lo âu, căng thẳng và tâm lý xã hội nặng nề hơn so với phụ nữ lớn tuổi. Nhóm NC cũng đưa ra kết luận: các bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23 là những công cụ có tính khả thi và hứa hẹn để đo mức độ của CLS ung thư vú ở phụ nữ Singapore cho các NC trong tương lai [92].

Yeon Hee Park và cộng sự (2015) NC CLS trên 324 BN ung thư vú DC nhận 6 chu kỳ hóa trị paclitaxel-gemcitabine sau đó tiếp tục hóa trị duy trì với phác đồ này so với nhóm chứng chỉ theo dõi. Chất lượng sống được đánh giá bằng 2 bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ BR-23. Kết quả cho thấy nhóm BN ung thư vú DC tiếp tục hóa trị duy trì paclitaxel-gemcitabine đạt được kiểm soát bệnh tốt hơn, thời gian sống thêm không tiến triển bệnh và sống thêm toàn bộ tốt hơn so với nhóm quan sát mà vẫn bảo toàn được chất lượng sống [101].

Bei Yan và cộng sự (2016) NC trên 1,160 BN ung thư vú mới chẩn đoán tại Thượng Hải đã cho thấy nếu có sự hỗ trợ đầy đủ từ các thành viên trong gia đình, bạn bè, hàng xóm và có sự cảm nhận hỗ trợ xã hội thì cải thiện đáng kể CLS ung thư vú. Thu nhập cao, bảo hiểm y tế với mức đồng chi trả thấp có mối liên hệ với điểm CLS cao hơn trong khi BN được điều trị bằng hóa chất có điểm CLS thấp hơn. Kết luận sự hỗ trợ về mặt xã hội và tài chính có vai trò cải thiện đáng kể CLS ở những BN ung thư vú [134].

Bhandari và cộng sự (2017) sử dụng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và các câu hỏi về hỗ trợ xã hội để đánh giá CLS và các yếu tố dự báo ở phụ nữ bị ung thư vú ở Nepal nhận hóa trị. Kết quả: lĩnh vực chức năng, tốt nhất là chức năng nhận thức, chức năng xã hội là thấp nhất. Các triệu chứng mệt mỏi, chán ăn và

mất ngủ gặp ở mức độ trung bình. Phân tích hồi quy đa biến cho thấy tuổi, trình độ học vấn, giai đoạn bệnh, đã phẫu thuật, mức độ ảnh hưởng của triệu chứng và được hỗ trợ xã hội dẫn đến thay đổi có ý nghĩa thống kê về CLS ($p < 0,001$) và mức độ nghiêm trọng của triệu chứng tổng thể và hỗ trợ xã hội là những yếu tố dự báo quan trọng nhất [34].

Peh Joo Ho (2018) NC trên 57 NC về ung thư vú ở khu vực châu Á để xác định các yếu tố liên quan đến CLS. Kết quả: bệnh nhân ung thư vú nhận hóa trị nhưng có các bệnh nền kèm theo với sự hỗ trợ xã hội ít hơn thì có CLS kém hơn nhưng CLS cải thiện theo thời gian. Tác giả đã kết luận: ở châu Á, bệnh nhân ung thư vú có bệnh mạn tính kèm theo được điều trị bằng hóa trị, nếu hỗ trợ xã hội ít hơn và với nhu cầu không được đáp ứng thì có CLS kém hơn. Hỗ trợ xã hội phù hợp và đáp ứng nhu cầu của BN có thể cải thiện CLS cho BN ung thư vú [66].

Nghiên cứu của Imran (2019) tại Ả Rập Saudi [97] đánh giá CLS ung thư vú và phân biệt CLS giữa các nhóm khác nhau sử dụng hai bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23 trên 284 BN nghiên cứu. Kết quả, tác giả đã tìm thấy điểm CLS tổng quát và CLS về mặt chức năng trong hầu hết các lĩnh vực đều cao, trong khi điểm CLS về mặt triệu chứng đều ở mức TB thấp đã cho thấy CLS của BN tốt hơn. Mất ngủ và mệt mỏi là những triệu chứng đáng lo ngại nhất. Bệnh nhân có điểm số cao hơn về hình ảnh cơ thể và quan điểm tương lai, trong khi điểm số ít nhất là cho chức năng tình dục. Sức khỏe tổng quát, hoạt động thể chất và hoạt động vai trò tốt hơn ở nhóm ≤ 50 tuổi ($p < 0,05$). Tác dụng phụ của liệu pháp hệ thống cao hơn trong nhóm phẫu thuật bảo tồn vú. Nghiên cứu đã kết luận rằng các BN ung thư vú có CLS tốt hơn về tình trạng sức khỏe tổng quát cũng như các thang đo chức năng và triệu chứng. Một số vấn đề, ví dụ, mệt mỏi, mất ngủ, rụng tóc, và những vấn đề khác đã được điều trị hỗ trợ tốt.

1.4.5.2. Một số nghiên cứu tại Việt Nam

Những tiến bộ trong điều trị ung thư vú tại Việt Nam đã gia tăng đáng kể thời gian sống thêm nên CLS của BN cũng ngày càng được quan tâm nghiên cứu.

Lưu Quốc Quang và cộng sự [8], nghiên cứu đánh giá tính giá trị và độ tin cậy của bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23 đo lường CLS cho BN ung thư vú tại Việt Nam. Đối tượng tham gia NC gồm 300 BN ung thư vú được chẩn đoán ở các GD lâm sàng, đã hoặc đang điều trị tại thời điểm nghiên cứu. Nghiên cứu của tác giả là một trong những bước đầu tiên để đánh giá 2 bộ câu hỏi trên có đáng tin cậy và có giá trị, phù hợp với BN ung thư vú tại Việt Nam để áp dụng đánh giá toàn diện CLS của BN ung thư vú tại tất cả các GD lâm sàng đã hoặc đang điều trị. Kết quả cho thấy, với điểm Cronbach's alpha từ 0,620-0,842, tác giả đã kết luận: thang đo tạo thành từ 2 bộ câu hỏi QLQ-C30 và QLQBR23 có độ tin cậy và tính giá trị cao để có thể áp dụng tại Việt Nam.

Nghiên cứu của Nguyễn Thái Bảo và cộng sự [2] đánh giá CLS BN ung thư vú bằng các bộ công cụ FACT-G, SF-36 và QLQ-C 30 trên mẫu 51 BN ung thư vú GD IIA đến IIIB. Khi sử dụng bộ công cụ QLQ-C30 cho kết quả điểm CLS sức khỏe tổng quát là $53,1 \pm 21,0$. Từ kết quả nghiên cứu, nhóm NC đã kết luận: CLS đánh giá theo các bộ công cụ cho các kết quả về nhiều mặt, chủ yếu ở mức độ TB, cần tăng cường tầm soát, phát hiện sớm ung thư vú, cải thiện chế độ chăm sóc, điều trị nhất là về mặt tinh thần và đầu tư mở rộng NC về CLS của BN ung thư vú. NC cũng cho thấy so với các bộ công cụ FACT-G và SF-36, bộ công cụ QLQ-C30 cho kết quả tương đương và đáng tin cậy để sử dụng đánh giá CLS của BN ung thư [2].

Trần Bảo Ngọc và cộng sự [16] nghiên cứu sử dụng bộ câu hỏi EORC QLQ-C30 và QLQ-BR23 đánh giá CLS của 50 BN ung thư vú. Kết quả cho thấy: theo thang đo QLQ-C30, điểm số các chức năng từ 18,7-76,7, xấu nhất là chức năng cảm xúc, điểm sức khỏe tổng quát đạt 52,5 điểm. Theo thang đo QLQ-BR23 các điểm số chức năng từ 21-39,5 điểm, vấn đề tài chính không đáng quan ngại qua kết quả NC đạt 35,3 điểm. Một số yếu tố có ý nghĩa về CLS ung thư vú là GD bệnh sớm, khối u nguyên phát nhỏ và có thụ thể nội tiết dương tính. NC này cũng kết luận hai bộ câu hỏi EORC QLQ-C-30 và EORC QLQ-BR-23 có giá trị, kết quả đạt độ tin cậy, dễ áp dụng.

Nguyễn Thu Hà và cộng sự (2017) [9] nghiên cứu CLS của BN ung thư vú sử dụng thang đo QLQ-C30 và một số yếu tố liên quan tại các Bệnh viện Ung bướu ở Hà Nội, Đà Nẵng và thành phố Hồ Chí Minh trên mẫu $n=376$ bệnh nhân. Kết quả điểm TB CLS tổng quát $58,6 \pm 16,6$ điểm, chức năng thể chất có điểm số TB CLS cao nhất ($85,8 \pm 12,7$), chức năng xã hội có điểm số thấp nhất ($67,1 \pm 27,2$). Lĩnh vực triệu chứng và khó khăn tài chính thì khó khăn tài chính có điểm số cao nhất $50,1 \pm 30,8$ điểm, triệu chứng tiêu chảy có điểm số thấp nhất ($4,1 \pm 11,7$ điểm). Kết quả NC cũng chỉ ra tuổi, học vấn và phương pháp điều trị có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với điểm CLS tổng quát.

Nguyễn Văn Cầu và cộng sự (2014) [7] nghiên cứu CLS ung thư vú DC nhận hóa trị paclitaxel và doxorubicin tại Bệnh viện Trường Đại học Y dược Huế. Kết quả cho thấy CLS có sự cải thiện về mặt thống kê bao gồm: chức năng thể chất giảm nhẹ sau 4 chu kỳ hóa trị, chức năng nhận thức cũng giảm nhẹ ở chu kỳ hóa trị thứ 8 và chức năng cảm xúc đã cải thiện một phần nhưng CLS toàn bộ vẫn không thay đổi. Thay đổi về hình ảnh cơ thể có tác động xấu với BN với sụt giảm 15,9 điểm và các triệu chứng của tuyến vú cũng được cải thiện. Tác giả đã kết luận, hóa trị doxorubicin và paclitaxel trên BN ung thư vú DC cải thiện lâm sàng đáng kể và dung nạp độc tính tốt nhờ vậy đã cải thiện chất lượng sống.

Tóm lại, chất lượng sống BN ung thư vú đã trở thành một trong những mục tiêu NC quan trọng để đánh giá kết quả điều trị một cách toàn diện bên cạnh các tiêu chí kinh điển của NC lâm sàng. Kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh là mục tiêu chính nhưng kết hợp duy trì hoặc nâng cao CLS cho BN ung thư vú mới phản ánh hết sự thành công của phác đồ điều trị. Bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ BR-23 của Cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu EORTC là một trong những bộ công cụ được sử dụng nhiều nhất khi đánh giá về CLS của BN ung thư vú với các mục đích và thiết kế khác nhau. Bộ công cụ này cũng được chỉ ra là phù hợp để đánh giá chất lượng sống BN ung thư vú trải nghiệm chẩn đoán và điều trị ở nhiều nước trên thế giới và tại Việt Nam.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 62 bệnh nhân ung thư vú di căn tại Khoa ung bướu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Trung tâm ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế trong khoảng thời gian từ tháng 02 năm 2013 đến tháng 08 năm 2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Nữ tuổi từ 18 đến 70.
- Ung thư vú di căn xương, phổi, gan.
- Kết quả chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô xâm lấn. Phân nhóm hóa mô miễn dịch về các chỉ số ER, PR, Her-2, chỉ số tăng sinh tế bào Ki 67.
- Có kết quả xác nhận di căn xương, phổi, gan dựa trên phương pháp chẩn đoán hình ảnh: siêu âm, X quang, CT scan, MRI, xạ hình xương hoặc PET-CT.
- Đánh giá sức khỏe tổng thể của bệnh nhân theo thang điểm ECOG từ 0 - 2.
- Chức năng tạo máu, gan, thận và tim trong giới hạn bình thường.
- Những bệnh nhân ung thư vú di căn sau khi đã được xạ trị, hóa trị hỗ trợ, tân hỗ trợ, điều trị nội tiết chưa sử dụng thuốc nhóm taxane và anthracycline cũng đủ tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu và có thể tự trả lời các câu hỏi phỏng vấn.
- Có hồ sơ ghi chép đầy đủ về chẩn đoán, điều trị, diễn tiến bệnh và có thông tin đầy đủ về tình trạng bệnh qua các lần tái khám đầy đủ 5 năm.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ung thư vú di căn não.
- Hội chứng nhiễm trùng.
- Bệnh nhân có thai.
- Ung thư vú di căn diễn tiến nặng có tiên lượng tử vong trong vòng 6 tháng.
- Không hoàn thành đủ 8 chu kỳ hóa trị anthracycline và taxane.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu tiến cứu mô tả theo dõi dọc và mô tả cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu:

Lấy mẫu thuận tiện thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Thu thập thông tin bệnh nhân nghiên cứu

Lập mẫu bệnh án nghiên cứu ghi nhận thông tin về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, chẩn đoán, điều trị, chất lượng sống và thông tin diễn tiến bệnh tại các thời điểm tái khám sau 3 năm và 5 năm theo dõi.

2.2.3.2. Phương pháp chẩn đoán

- Dựa vào thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh để đánh giá khối u nguyên phát, hạch khu vực và tổn thương di căn.

- Mô bệnh học: kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch thực hiện và xác nhận kết quả tại Khoa giải phẫu bệnh của Bệnh viện Trung ương Huế và Khoa giải phẫu bệnh của Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

Mô bệnh học thông thường: mẫu khối u nguyên phát và hạch vùng được xử lý và đúc trong paraffin và cắt từ 3 μ , cố định lên lam kính và nhuộm HE đánh giá mức độ xâm lấn vi thể theo tiêu chuẩn phân loại vào năm 2004 của WHO [63].

Phân độ mô bệnh học: độ mô học được đánh giá dựa vào hệ thống Bloom-Richardson và được cải tiến bởi Elston và Ellis (1991), áp dụng cho các ung thư biểu mô thể ống xâm nhập [53].

Độ mô học được tính như sau:

- + Độ I: biệt hoá rõ: 3-5 điểm.
- + Độ II: biệt hoá vừa: 6-7 điểm.
- + Độ III: biệt hoá kém: 8-9 điểm.

Hóa mô miễn dịch: tiêu bản được cắt 3 μ và ủ qua đêm sau đó tiến hành tẩy paraffin bằng xylene, cồn 90 độ. Bộc lộ kháng nguyên với pH = 6 ở nhiệt độ 90-

95°C trong 15 phút; khử peroxylase nội sinh bằng H₂O₂ 3% trong 10 phút. Ủ kháng thể 1 (ER, PR, Her-2) trong 60 phút, rửa bằng chất TBS. Ủ kháng thể 2 trong 30 phút, sau đó nhỏ dung dịch DAB, rửa bằng TBS. Cuối cùng nhuộm hematoxylin [18], [23].

Đánh giá kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch: đối với thụ thể ER, PR: sử dụng kháng thể đơn dòng đánh giá kết quả theo thang điểm Allred dựa vào tỷ lệ và cường độ bắt màu của tế bào u như sau [29]:

Mức độ	Tỷ lệ bắt màu (TL)						Cường độ bắt màu (CĐ)			
	0	1/100	1/10	1/3	2/3	1	Không	Yếu	Vừa	Mạnh
Điểm	0	1	2	3	4	5	0	1	2	3

Tổng điểm = TL + CĐ; Phản ứng dương tính: tổng điểm > 0

Cách đánh giá thụ thể Her-2: sử dụng kháng thể đa dòng trên người. Đánh giá dựa trên khả năng bắt màu của màng tế bào u. Mẫu dương tính là mẫu có cường độ bắt màu 2 (+) và 3 (+).

- Phương pháp chẩn đoán di căn: dựa vào phát hiện bằng phương pháp hình ảnh học siêu âm, X quang, CT scan, MRI, xạ hình xương, siêu âm theo hướng dẫn của Cancer Care Ontario 2001 trong chẩn đoán di căn ung thư vú [112].

2.2.3.3. Phác đồ hóa trị

Bảng 2.1. Phác đồ hóa trị

Phác đồ phối hợp	Liều thuốc, cách pha chế thuốc, thời gian chuyển TM
Paclitaxel Doxorubicin	Paclitaxel 175mg/m ² da, pha với dung dịch glucose 5% trong chai thủy tinh với tỷ lệ 1,2mg/ml, chuyển TM 180 phút. Doxorubicin 50mg/m ² da pha với dung dịch glucose 5% với tỷ lệ 1,2mg/ml, chuyển TM 10 phút.
Paclitaxel Epirubicin	Paclitaxel 175mg/m ² da, pha với dung dịch glucose 5% với tỷ lệ 1,2mg/ml trong chai thủy tinh, chuyển TM 180 phút. Epirubicin 90mg/m ² da, pha với dung dịch glucose 5% với tỷ lệ 2mg/ml, chuyển TM 10 phút.

Docetaxel	Docetaxel 75mg/m ² da, pha với dung dịch glucose 5% với tỷ lệ 1,2mg/ml, chuyển TM 60 phút.
Doxorubicin	Doxorubicin 50mg/m ² da, pha với dung dịch glucose 5% với tỷ lệ 1,2mg/ml, chuyển TM 10 phút.
Docetaxel	Docetaxel 75mg/m ² da, pha với dung dịch glucose 5% với tỷ lệ 1,2mg/ml, chuyển TM 60 phút.
Epirubicin	Epirubicin 70mg/m ² da, pha với dung dịch glucose 5% với tỷ lệ 1,2mg/ml, chuyển TM 10 phút.

Tổng số 8 chu kỳ hóa trị, chuyển TM chính xác thông qua máy chuyển dịch tự động. Đối với paclitaxel thì sử dụng bộ dây chuyển chuyên dụng nhằm hạn chế tăng phản ứng trong quá trình chuyển thuốc. Diện tích da cơ thể được tính theo phương pháp Du Bois [51].

2.2.3.4. Điều trị hỗ trợ hóa trị

Dự phòng ứ dịch trong cơ thể do docetaxel: uống 16mg dexamethasone một ngày trước hóa trị và hai ngày tiếp theo sau hóa trị.

Dự phòng tăng phản ứng do paclitaxel: uống 20mg dexamethasone 12 giờ và 6 giờ trước khi hóa trị paclitaxel. 30 phút trước chuyển paclitaxel, thuốc kháng thụ thể H1 50mg diphenhydramine tiêm dưới da và thuốc kháng thụ thể H2 cimetidine 300mg tiêm TM.

Thuốc chống nôn dự phòng: sử dụng thuốc đối kháng serotonin, kháng receptor 5 HT3: ondansetron tiêm TM, tổng liều từ 24mg đến 32mg/ngày.

Thuốc kích thích sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF):

- Giảm bạch cầu hạt hoặc sốt giảm bạch cầu sau hóa trị: filgrastim 5mcg/kg/ngày tiêm dưới da 24 giờ sau hóa trị. Sau 72 giờ, nếu còn giảm bạch cầu thì có thể dùng liều thứ hai. Ngưng filgrastim khi có dấu hiệu hồi phục của tủy xương: bạch cầu ở mức bình thường kéo dài sau 72 giờ nhưng không dùng thuốc filgrastim.

- Những trường hợp đã ghi nhận có giảm bạch cầu sau hóa trị ở các chu kỳ trước đó thì bệnh nhân có nguy cơ tiếp tục giảm bạch cầu trong các chu kỳ hóa

trị tiếp theo, nên có chỉ định dự phòng giảm bạch cầu bằng thuốc peg-filgrastim liều duy nhất 6mcg tiêm dưới da 24 giờ sau hóa trị có tác dụng kích thích sinh dòng bạch cầu hạt trong vòng 14 ngày.

- Tất cả những trường hợp giảm bạch cầu và/hoặc có sốt sau hóa trị đều sử dụng kháng sinh dự phòng hoặc điều trị nhiễm trùng theo kháng sinh đồ.

Điều trị di căn xương:

- Zoledronic acid 4mg pha với 100ml glucose 5% chuyển TM 15 phút. Chu kỳ mỗi 21 đến 28 ngày, hoặc:

- Pamidronate liều 90mg pha với 500ml glucose 5% chuyển TM 4 giờ. Chu kỳ mỗi 21 đến 28 ngày.

Điều trị hỗ trợ khác

- Thiếu máu: nếu số lượng Hb dưới 70g/l đến 80g/l, chuyển hồng cầu khối đồng nhóm đến khi Hb > 100g/l. Nếu BN có bệnh lý tim mạch, hô hấp, chuyển hồng cầu khối đồng nhóm khi số lượng Hb từ 80g/l đến 90g/l để duy trì Hb lên mức 110g/l-120g/l.

- Giảm tiểu cầu: nếu giảm tiểu cầu nặng (tiểu cầu < 20,000/uL) hoặc giảm tiểu cầu kèm xuất huyết hoặc có nguy cơ xuất huyết thì chuyển khối tiểu cầu cho đến khi số lượng tiểu cầu > 100,000/uL.

2.2.3.5. Theo dõi độc tính, đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm:

Trước mỗi chu kỳ hóa trị, đánh giá hiện trạng bệnh và độc tính bằng khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học và sinh hóa. Đánh giá loạn nhịp tim trên ECG, đánh giá phân suất tống máu thất trái LVEF bằng siêu âm tim sau mỗi 2 chu kỳ hóa trị. Đánh giá tình hình sức khỏe chung bằng thang điểm ECOG.

Đánh giá đáp ứng điều trị khối u vú, hạch khu vực và tổn thương di căn bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh: siêu âm tuyến vú, hố nách, siêu âm gan; X quang phổi; chụp CT scan ngực bụng có chất cản quang, chụp MRI gan có chất cản từ tại thời điểm bắt đầu chu kỳ hóa trị thứ nhất và xét nghiệm lặp lại mỗi 2 tháng. Xạ hình xương vào chu kỳ hóa trị thứ nhất, nếu có đau xương hoặc di căn xương thì lặp lại xạ hình xương mỗi 4 tháng.

Đánh giá lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tim mạch và xét nghiệm máu lúc tái khám mỗi 2 tháng trong 2 năm đầu và 3 tháng trong 3 năm tiếp theo để theo dõi diễn tiến bệnh và độc tính muộn do hóa trị.

Ghi lại các kết quả huyết học và sinh hóa và chẩn đoán hình ảnh sau các lần kiểm tra và so sánh, đối chiếu để theo dõi diễn tiến bệnh, đáp ứng và độc tính hóa trị.

2.2.3.6. Các tiêu chuẩn sử dụng trong chẩn đoán và điều trị

Đánh giá tình hình sức khỏe chung của bệnh nhân bằng thang ECOG

Bảng 2.2. Thang ECOG đánh giá tình hình sức khỏe chung của bệnh nhân [47]

Chỉ số ECOG	Chỉ số ECOG
0	Không có triệu chứng lâm sàng, hoạt động thể chất bình thường, khỏe mạnh.
1	Hạn chế trong hoạt động thể chất, không phải nhập viện, có thể thực hiện công việc nhẹ hoặc ít vận động, ví dụ: công việc nhà nhẹ, công việc văn phòng.
2	Nhập viện, có khả năng tự chăm sóc bản thân nhưng không có khả năng làm việc khác. Trên 50% thời gian trong ngày nằm trên giường bệnh.
3	Chỉ có khả năng tự chăm sóc bản thân. Nằm trên giường bệnh trên 50% thời gian trong ngày.
4	Nằm toàn bộ thời gian, không thể tự chăm sóc bản thân.
5	Tử vong.

Phân giai đoạn TNM theo tiêu chuẩn AJCC phiên bản số 7 năm 2010

Bảng 2.3. Phân giai đoạn TNM theo tiêu chuẩn AJCC 2010 [32]

Tumor (T) kích thước khối trên lâm sàng		Phân GD lâm sàng dựa vào TNM			
TX	U nguyên phát không đánh giá được.	Giai đoạn 0	Tis	N0	M0
TIS	Khối u có thể là biểu mô ống hoặc biểu mô tiểu thùy tại chỗ hoặc bệnh Paget.	Giai đoạn IA	T1*	N0	M0
T0	Khối u không sờ được trên lâm sàng	Giai đoạn IB	T0	N1mi	M0
T1	Khối u có đường kính (ĐK) lớn nhất < 20mm.	Giai đoạn IIA	T1	N1mi	M0
T1a	Khối u có ĐK lớn nhất > 1mm nhưng < 5mm.		T0	N1	M0
T1b	Khối u có ĐK lớn nhất > 5mm nhưng < 10mm.		T1*	N1	M0
T1c	Khối u có ĐK lớn nhất > 10mm nhưng < 20mm.		T2	N0	M0
T2	Khối u có ĐK lớn nhất từ > 20mm nhưng < 50mm.	Giai đoạn IIB	T2	N1	M0
T3	Khối u có ĐK lớn nhất 50mm.		T3	N0	M0
T4	Khối u với mọi kích thước lan trực tiếp đến da; thành ngực.	Giai đoạn IIIA	T0	N2	M0
T4a	U lan đến thành ngực.		T1*	N2	M0
T4b	Phù da, loét, nốt thâm nhiễm da xung quanh.		T2	N2	M0
T4c	T4a+T4b.		T3	N1	M0
T4d	Ung thư biểu mô dạng viêm.		T3	N2	M0
Nodule (N): tình trạng bệnh lý của hạch.		Giai đoạn IIIB	T4	N0	M0
NX	Hạch vùng không thể đánh giá được.		T4	N1	M0

Tumor (T) kích thước khối trên lâm sàng		Phân GD lâm sàng dựa vào TNM			
N0	Không có hạch vùng cổ và nách		T4	N2	M0
N1	Hạch nách cùng bên, hạch còn di động được.	Giai đoạn IIIC	Bất kỳ T	N3	M0
N2	Hạch nách cùng bên, hạch không di động hoặc tạo thành đám.	Giai đoạn IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1
N3	Hạch thượng đòn, hạch hạ đòn cùng bên hoặc hạch vú trong cùng bên.				

Chú thích:

T* bao gồm T1mi (DC vi thể).

Di căn (M) được phát hiện trên lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh.

MX: Không đánh giá được di căn.

M0: Không di căn.

M1: Có di căn.

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị

Bảng 2.4. Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1 theo EORTC [52]

Chỉ số đáp ứng RECIST	Tiêu chuẩn đáp ứng
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	Các tổn thương đều biến mất sau điều trị.
Đáp ứng một phần (PR)	Giảm ít nhất 30% đường kính của các tổn thương đích.
Bệnh tiến triển (PROG)	Tăng $\geq 20\%$ đường kính các tổn thương đích hoặc có sự xuất hiện của các tổn thương mới.
Bệnh không thay đổi (SD)	Không thu nhỏ khối u đủ điều kiện xác định đáp ứng một phần và cũng không tăng đường kính khối u đủ để xác định bệnh tiến triển.

Phương pháp đánh giá độc tính hóa trị

Tiêu chuẩn đánh giá độc tính theo CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) của Viện ung thư Hoa Kỳ (NCI) năm 2010 [99].

Bảng 2.5. Độ tính huyết học theo CTCAE 2010

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu ($\times 10^3$)	3-3,9	2-2,9	1-1,9	< 1
Bạch cầu hạt ($\times 10^3$)	1,5-1,9	1-1,4	0,5-0,9	< 0,5
Huyết sắc tố (g/L)	100-124,9	80-99,9	65-79,9	< 65
Tiểu cầu ($\times 10^3$)	75-149	50-74,9	25-49,9	< 25
SGOT+/- SGPT ($\mu\text{mol/L}$)	40,1-100	100,1-200	200,1-800	$\geq 800,1$
Creatinin (mmol/L)	120,1-180	180,1-360	360,1-720	$\geq 720,1$

Bảng 2.6. Độ tính ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn CTCAE 2010

Độc tính	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Nôn	1 lần/24 giờ	2-5 lần/24 giờ	6-10 lần/24 giờ	> 10 lần/24 giờ
Tiêu chảy	< 4 lần/ngày	4-6 lần/ngày	≥ 7 lần/ngày	Đe dọa tính mạng
Viêm miệng	Nổi ban, loét nhẹ.	Nổi ban, phù nề, loét còn ăn được.	Loét, phù nề, không ăn được, cần nuôi dưỡng tĩnh mạch.	Loét nặng, cần đặt ống nuôi dưỡng.
Đau cơ, khớp	Đau nhẹ, không ảnh hưởng chức năng.	Đau vừa, ảnh hưởng nhẹ đến chức năng nhưng không ảnh hưởng sinh hoạt.	Đau nặng, ảnh hưởng tới sinh hoạt.	Mất chức năng.
Thần kinh ngoại vi		Nhẹ, không ảnh hưởng sinh hoạt.	Nặng, ảnh hưởng tới sinh hoạt.	Mất chức năng.
Phân suất tổng máu thất trái			Có triệu chứng do suy tim, giảm LVEF còn đáp ứng với điều trị.	Suy tim kháng hoặc đáp ứng kém với điều trị.
Suy tim	Không triệu chứng hoặc có thay đổi trên hình ảnh tim.	Triệu chứng nhẹ hoạt động vừa phải hoặc gắng sức.	Nặng có triệu chứng khi nghỉ ngơi hoặc hoạt động tối thiểu hoặc gắng sức; có chỉ định can thiệp.	Nguy hiểm đến tính mạng; can thiệp khẩn cấp.
Rụng tóc	Giảm mật độ tóc < 50%.	Giảm mật độ tóc $\geq 50\%$.		

Đánh giá độc tính tim

Ghi nhận giá trị phân suất tống máu thất trái (LVEF) trên siêu âm tim trước chu kỳ hóa trị thứ nhất và các thời điểm sau chu kỳ hóa trị thứ 2, thứ 4, thứ 6 và chu kỳ thứ 8. Tiếp tục đánh giá mỗi 4 tháng khi tái khám. Nếu có LVEF thay đổi tại các thời điểm trên, hội chẩn chuyên khoa tim mạch để ra quyết định can thiệp.

Tiêu chuẩn đánh giá mức độ suy tim theo NYHA (New York Heart Association) [121]:

- Độ 1: không hạn chế hoạt động, vận động thể lực thông thường không gây mệt, khó thở hoặc hồi hộp.
- Độ 2: hạn chế nhẹ vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi: vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hoặc đau ngực.
- Độ 3: hạn chế nhiều vận động thể lực. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.
- Độ 4: mọi vận động thể lực đều gây khó chịu. Triệu chứng cơ năng suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi. Chỉ cần một vận động thể lực nhẹ cũng làm gia tăng triệu chứng cơ năng.

2.2.3.7. Khảo sát chất lượng sống

Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, học vấn, nghề nghiệp, thu nhập.
- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phương pháp điều trị và độc tính hóa trị.
- Đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú bằng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23 phiên bản tiếng Việt của Cơ quan nghiên cứu và điều trị ung thư Châu Âu (EORTC) gồm 53 câu hỏi. Phân tích và ghi điểm vào bộ câu hỏi thực hiện theo hướng dẫn của EORTC [57].
- Đánh giá một số yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn.

- Đánh giá chất lượng sống tổng quát với tổng số điểm chất lượng sống tổng quát > 33 điểm là tốt và ≤ 33 là không tốt theo nghiên cứu của S. H. Ahn và cộng sự về chất lượng sống bệnh nhân UTV theo thang điểm ECOG QLQ-C30 [33].

Phương pháp thu thập dữ liệu chất lượng sống

Tiêu chuẩn chọn nghiên cứu viên và giám sát viên: các nghiên cứu viên và giám sát viên được chọn là những người thường tham gia khám bệnh, điều trị và nghiên cứu khoa học, có kinh nghiệm làm việc ít nhất là 3 năm, có kiến thức và kỹ năng điều tra về y tế, nhiệt tình trong công việc.

Điều tra viên: gồm nghiên cứu viên, 02 cử nhân điều dưỡng phụ trách ung thư và 04 cử nhân y tế công cộng phụ trách phỏng vấn.

Giám sát viên: gồm nghiên cứu viên, 01 cán bộ phòng quản lý chất lượng và 01 cán bộ phòng kế hoạch tổng hợp của bệnh viện.

Điều tra viên và giám sát viên hiểu rõ câu hỏi, được tập huấn kỹ trong 02 ngày cả lý thuyết và thực hành về phương pháp, kỹ thuật thu thập số liệu.

Công cụ thu thập số liệu

Phiếu thu thập thông tin (Phụ lục 02, 03): bộ câu hỏi định lượng có cấu trúc gồm 3 phần chính: thông tin cá nhân; thông tin về bệnh lý và điều trị; thông tin về các yếu tố tâm lý, gia đình và xã hội.

Sử dụng bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 để đánh giá chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư nói chung và bộ câu hỏi chất lượng sống EORTC QLQ-BR23 chuyên biệt cho ung thư vú (Phụ lục 2 và 3) để đánh giá chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư vú di căn. Các thang đo này đã được tiến hành đánh giá sự phù hợp và độ ổn định bên trong (internal consistency) của nó khi áp dụng cho bệnh nhân ung thư vú với hệ số tin cậy Cronbach's alpha là cao. Các bộ câu hỏi này là phiên bản tiếng Việt 3.0 của EORTC. Chỉ thay đổi đại từ nhân xưng cho phù hợp với cách xưng hô tại địa bàn nghiên cứu, tổng số có 53 câu hỏi: thang đo EORTC QLQ-C30 (Phụ lục 2 và 3) là bộ câu hỏi đánh giá chất lượng sống

của bệnh nhân ung thư nói chung, bao gồm 30 câu hỏi, đánh giá về chất lượng sống tổng quát, các chức năng cơ bản của con người, các triệu chứng thường gặp và vấn đề khó khăn tài chính do ung thư. EORTC QLQ-BR23 là phần bổ sung của thang đo EORTC QLQ-C30 gồm 23 câu hỏi được thiết kế để đánh giá chất lượng sống về bốn chức năng và bốn triệu chứng đặc thù của bệnh nhân ung thư vú.

Điều tra viên hướng dẫn đối tượng được điều tra, trong mỗi mục hãy chọn ra một câu mô tả gần giống nhất với tình trạng mà đối tượng cảm thấy trong một tuần trở lại đây, kể cả ngày được đánh giá và không bỏ sót mục nào. Đối với các vấn đề liên quan đến tình dục, đánh giá trong 4 tuần trở lại đây.

Các bước thực hiện

Để thuận lợi cho việc phỏng vấn và không làm ảnh hưởng đến việc điều trị của bệnh nhân, hoạt động thu thập số liệu và phỏng vấn, được thực hiện tại thời điểm hoàn thành đợt điều trị.

Điều tra viên tiếp xúc bệnh nhân, giới thiệu mục đích, nội dung nghiên cứu. Nếu đồng ý tham gia nghiên cứu thì mời bệnh nhân ký vào “Phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu” (Phụ lục 4), mã hóa danh sách bệnh nhân theo quy định và tiến hành phỏng vấn trực tiếp theo phiếu thu thập thông tin về đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Ngay sau khi hoàn thành phỏng vấn theo phiếu thu thập thông tin, điều tra viên hướng dẫn, quan sát, hỗ trợ cho bệnh nhân tự điền vào bộ câu hỏi chất lượng sống dưới sự giám sát của giám sát viên. Những trường hợp vì lí do nào đó mà bệnh nhân không thể tự điền vào bộ câu hỏi này thì điều tra viên tiến hành phỏng vấn dưới sự giám sát của giám sát viên.

Không chế sai số

- Sai lệch trong điều tra có xảy ra là sai lệch thông tin. Biện pháp hạn chế những sai lệch này là:

Đối với điều tra viên, tập huấn cử nhân điều dưỡng dùng phiếu điều tra, sử dụng bảng câu hỏi trước khi phỏng vấn.

Đối với bảng câu hỏi, đã được thiết kế, Việt hóa và sử dụng chuyên biệt cho bệnh nhân ung thư vú. Đối với người được phỏng vấn, không điền tên để tránh tâm lý e ngại; có đủ thời gian điền bảng câu hỏi (cần liên hệ trước với người bệnh); được điều tra viên giải thích trước khi điền; không trao đổi với người xung quanh. Các bảng câu hỏi được thu hồi ngay sau khi điền xong.

2.2.4. Xử lý số liệu thống kê:

Phân tích số liệu thu thập được thực hiện bằng phần mềm thống kê chuyên dụng SPSS phiên bản 17.0. Chi-square và test Fisher được sử dụng để so sánh về đặc điểm bệnh nhân. T-test hoặc test Wilcoxon được sử dụng để so sánh các biến số lượng. Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ ngày chẩn đoán ung thư vú di căn đến ngày tử vong do ung thư vú di căn. Những bệnh nhân đang còn sống được kiểm duyệt vào ngày liên lạc cuối cùng. Tỷ lệ sống thêm sống thêm toàn bộ được tính toán bằng phương pháp Kaplan-Meier. Hồi quy Cox được sử dụng để phân tích đa biến. Giá trị $p \leq 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Xử lý số liệu đánh giá chất lượng sống: đối với các biến định tính thì sử dụng tần số và tỷ lệ % để mô tả. Đối với biến định lượng thì tính điểm chuẩn hoá trung bình theo thang đo 0-100 điểm và độ lệch chuẩn.

So sánh điểm chuẩn hoá: đối với biến có phân phối chuẩn được kiểm định bằng T test và Anova test. Đối với các biến không có phân phối chuẩn thì áp dụng kiểm định Mann-whitney và Kruskal-wallis để tìm yếu tố nào ảnh hưởng đến chất lượng của bệnh nhân ung thư vú di căn. Mức có ý nghĩa khi $p < 0,05$ với độ tin cậy 95%.

Tìm hệ số tương quan, phân tích hồi quy tuyến tính.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành sau khi có sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học của Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế.

Tất cả các đối tượng nghiên cứu và người thân được giải thích cụ thể về mục đích, nội dung nghiên cứu để tự nguyện tham gia và hợp tác tốt trong quá

trình nghiên cứu. Các đối tượng nghiên cứu đều có quyền từ chối tham gia hoặc rút lui tại bất cứ thời điểm nào trong quá trình nghiên cứu.

Thiết kế cấu trúc và nội dung bộ câu hỏi nghiên cứu không vi phạm y đức. Các câu hỏi không gây ức chế tâm lý, sử dụng các từ ngữ và phong cách giao tiếp lịch sự, tế nhị và tôn trọng người bệnh, đặc biệt trong trường hợp cần hỏi những nội dung có thể làm bệnh nhân e ngại.

Mọi thông tin của đối tượng nghiên cứu đều được giữ bí mật và chỉ sử dụng cho mục đích nghiên cứu.

- Số liệu được xử lý và báo cáo dưới dạng tổng hợp.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN

3.1.1. Đặc điểm chung

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân (n=62)

Đặc điểm chung		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi	<40	2	3,2
	40-49	7	11,3
	50-59	29	46,8
	60-70	24	38,7
	$\bar{X} \pm SD$ Nhỏ nhất – Lớn nhất	56,55 $\pm$ 7,69 (35 – 69)	
Học vấn	Tiểu học trở xuống	29	46,8
	THCS	12	19,4
	THPT trở lên	21	33,9
Nghề nghiệp	CBVC, nhân viên	9	14,5
	Công nhân	12	19,4
	Kinh doanh, buôn bán	24	38,7
	Nội trợ/ lao động tự do	17	27,4
Thu nhập	<5 triệu đồng/tháng	25	40,3
	5 đến <10 triệu đồng/tháng	21	33,9
	≥ 10 triệu đồng/tháng	16	25,8

THCS: Trung học cơ sở; THPT: Trung học phổ thông; CBNV: cán bộ nhân viên.

Nhận xét:

Tuổi TB ở nhóm BN NC là $56,55 \pm 7,69$, thấp nhất 35 tuổi, cao nhất 69 tuổi. Nhóm tuổi 50-59 có tỷ lệ cao nhất (46,8%), nhóm dưới 40 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (3,2%).

Tỷ lệ BN có học vấn từ tiểu học trở xuống và nghề kinh doanh-buôn bán là 46,8% và 38,7%. Bệnh nhân là công nhân có tỷ lệ thấp nhất là 19,4%.

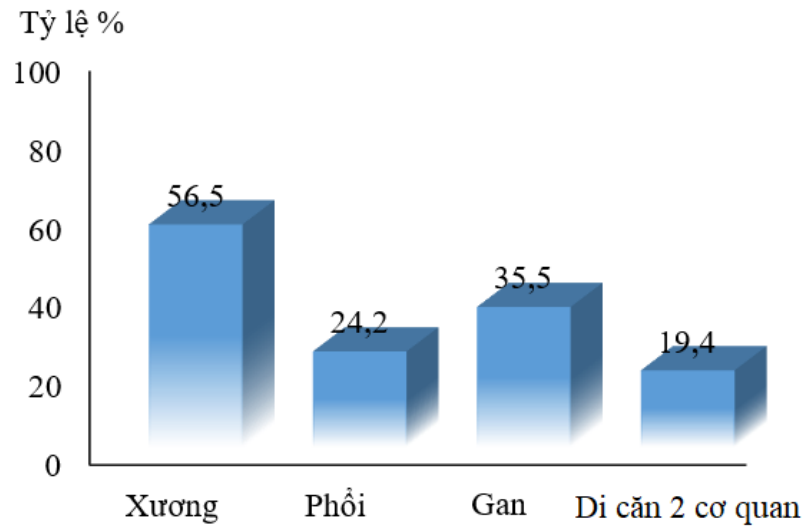
Thu nhập dưới 5 triệu đồng/tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (40,3%), thu nhập từ 10 triệu đồng/tháng trở lên có tỷ lệ thấp nhất (25,8%).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**3.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng****Bảng 3.2.** Chỉ số ECOG, MFI và tình trạng di căn lúc chẩn đoán (n=62)

ECOG và tình trạng di căn		Số lượng	Tỷ lệ %
Chỉ số hoạt động thể lực ECOG	0 đến 1	54	87,1
	2	8	12,9
Khoảng thời gian hết di căn (MFI)	MFI > 24 tháng	32	51,6
	MFI < 24 tháng	24	38,7
	Mới chẩn đoán di căn	6	9,7
Tình trạng di căn lúc chẩn đoán	Di căn do bệnh tiến triển	56	90,3
	Mới chẩn đoán di căn	6	9,7

Nhận xét:

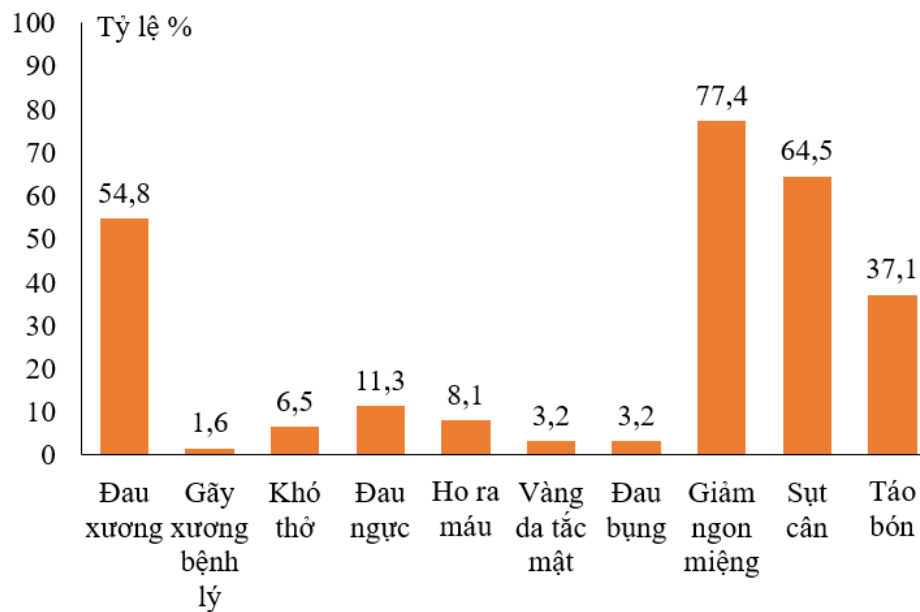
Bệnh nhân có sức khỏe tốt với chỉ số ECOG từ 0-1 chiếm tỷ lệ 87%. MFI lớn hơn 24 tháng chiếm tỷ lệ 51,6%. Ung thư vú DC do bệnh tiến triển hay gặp nhất với tỷ lệ 90,3%.



Biểu đồ 3.1. Vị trí di căn (n=62)

Nhận xét:

Ung thư vú DC xương là phổ biến nhất với tỷ lệ 56,5%, DC gan và DC phổi ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt là 35,5% và 24,2%. Ung thư vú DC 2 cơ quan chiếm 19,4%.



Biểu đồ 3.2. Triệu chứng lâm sàng ung thư vú di căn (n=62)

Nhận xét:

Trên 54% đau xương do DC xương và chỉ 1,6% có gãy xương bệnh lý. Di căn gan và phổi ít gây ra triệu chứng. Các triệu chứng toàn thân hay gặp nhất là giảm ngon miệng với tỷ lệ 77,4%. Triệu chứng sụt cân khá phổ biến với tỷ lệ 64,5%.

Bảng 3.3. Số triệu chứng lâm sàng ung thư vú di căn

Đặc điểm về số triệu chứng lâm sàng		Số lượng	Tỷ lệ %
Số triệu chứng	0-1 triệu chứng	14	22,6
	2 triệu chứng	16	25,8
	>2 triệu chứng	32	51,6
Tổng		62	100,0
$\bar{X} \pm SD$ Nhỏ nhất – Lớn nhất		2,68±1,43 (0-7)	

Nhận xét:

Lúc chẩn đoán, 51,6% BN ung thư vú DC có trên 2 triệu chứng. Trung bình mỗi BN có 2,68±1,43 triệu chứng.

3.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng**Bảng 3.4.** Một số đặc điểm cận lâm sàng (n=62)

Đặc điểm cận lâm sàng		Số lượng	Tỷ lệ %
Hóa mô miễn dịch	Luminal A	8	12,9
	Luminal B	19	30,6
	Luminal Her-2 (+)	17	27,4
	Bộ ba âm tính	18	29,0
Tình trạng thụ thể nội tiết	ER+	27	43,5
	ER-	35	56,5
Độ ác tính mô bệnh học (grade)	Độ 1+Độ 2	45	72,6
	Độ 3	17	27,4

Nhận xét:

Phân nhóm HMMD phổ biến theo tỷ lệ lần lượt là Luminal B (30,6%), Bộ ba âm tính (29,0%), Luminal Her-2 (+) (27,4%) và Luminal A (12,9%). Tình trạng thụ thể nội tiết ER+ ít gặp hơn PR- (43,5% so với 56,5%).

Độ ác tính mô bệnh học hay gặp là độ 1 và 2, chiếm tỷ lệ 72,6%.

3.1.2.3. Đặc điểm hóa trị bệnh nhân ung thư vú di căn

Bảng 3.5. Đặc điểm bệnh nhân hóa trị (n=62)

Đặc điểm hóa trị		Số lượng	Tỷ lệ %
Tình trạng hóa trị	Chưa hóa trị	14	22,6
	Đã nhận hóa trị hỗ trợ	48	77,4
Độc tính hóa trị độ 3 và 4	Không	30	48,4
	Có	32	51,6

Nhận xét:

Bệnh nhân ung thư vú DC đã nhận hóa trị trước đây với mục đích điều trị hỗ trợ chiếm tỷ lệ 77,4%.

Độc tính hóa trị độ 3 và 4 chiếm khoảng một nửa trong số BN nghiên cứu.

Bảng 3.6. Phác đồ hóa trị và tỷ lệ đáp ứng

Phác đồ hóa trị	Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng
	SL*	TL** %	SL	TL %	
Paclitaxel+doxorubicin	16	61,5	10	38,5	26
Paclitaxel+epirubicin	19	76,0	6	24,0	25
Docetaxel+doxorubicin	4	66,7	2	33,3	6
Docetaxel+epirubicin	4	80,0	1	20,0	5
Tổng	43	69,4	19	30,6	62

*SL: số lượng; **TL: tỷ lệ

Nhận xét:

Phác đồ phối hợp paclitaxel + epirubicin và docetaxel + epirubicin có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 76% và 80% cao hơn các phác đồ phối hợp paclitaxel + doxorubicin (61,5%) và docetaxel + doxorubicin (66,7%).

Phác đồ docetaxel + epirubicin có tỷ lệ đáp ứng cao nhất là 80%.

3.1.3. Các yếu tố liên quan đến đặc điểm bệnh nhân hóa trị

3.1.3.1. Các yếu tố liên quan đến phác đồ hóa trị

Bảng 3.7. Liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phác đồ hóa trị (n=62)

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng		Phác đồ hóa trị				Giá trị p
		Paclitaxel+**		Docetaxel+***		
		SL	TL%	SL	TL%	
Chỉ số hoạt động thể lực ECOG	0 đến 1	44	86,3	10	90,9	1,000*
	2	7	13,7	1	9,1	
Hóa mô miễn dịch	Luminal A hoặc B	23	45,1	4	36,4	0,742*
	Luminal Her-2 (+) hoặc Bộ ba (-)	28	54,9	7	63,6	
MFI	MFI > 24 tháng	26	51,0	6	54,5	1,000*
	MFI < 24 tháng	20	39,2	4	36,4	
	Mới chẩn đoán di căn	5	9,8	1	9,1	
Tình trạng thụ thể nội tiết	ER +	23	45,1	4	36,4	0,742*
	ER -	28	54,9	7	63,6	
Độ ác tính mô bệnh học	Độ 1 + Độ 2	36	70,6	9	81,8	0,712*
	Độ 3	15	29,4	2	18,2	
Đáp ứng hóa trị	Đáp ứng	35	68,6	8	72,7	1,000*
	Không đáp ứng	16	31,4	3	27,3	

*Kiểm định Fisher Exact test

**Paclitaxel +: Phác đồ có paclitaxel: paclitaxel + doxorubicin và paclitaxel + epirubicin.

***Docetaxel+: Phác đồ có docetaxel: docetaxel + doxorubicin và docetaxel + epirubicin.

Nhận xét:

Tỷ lệ chọn lựa các phác đồ hóa trị không khác nhau có ý nghĩa thống kê dựa trên chỉ số ECOG, HMMD, MFI, tình trạng thụ thể nội tiết, độ ác tính mô bệnh học và tỷ lệ đáp ứng hoá trị ($p > 0,05$).

Bảng 3.8. Liên quan giữa vị trí di căn và phác đồ hóa trị (n=62)

Vị trí di căn		Phác đồ hóa trị				Giá trị p
		Paclitaxel+		Docetaxel+		
		SL	TL %	SL	TL %	
Xương	Có	30	58,8	5	45,5	0,510*
	Không	21	41,2	6	54,5	
Phổi	Có	9	17,6	6	54,5	0,018*
	Không	42	82,4	5	45,5	
Gan	Có	21	41,2	1	9,1	0,079*
	Không	30	58,8	10	90,9	
Di căn 2 cơ quan	Có	10	19,6	2	18,2	1,000*
	Không	41	80,4	9	81,8	

*Kiểm định Fisher Exact test

Nhận xét:

Tỷ lệ sử dụng phác đồ hóa trị Paclitaxel+ trên BN DC phổi thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ sử dụng phác đồ hóa trị Docetaxel+ với $p < 0,05$.

Di căn xương, DC gan và DC 2 cơ quan có tỷ lệ sử dụng các phác đồ Paclitaxel+ và Docetaxel+ là tương đương nhau ($p > 0,05$).

3.1.3.2. Các yếu tố liên quan đến độc tính hóa trị độ 3 và 4

Bảng 3.9. Các yếu tố liên quan đến độc tính hóa trị độ 3 và 4 (n=62)

Các yếu tố		Độc tính hóa trị độ 3 và 4				Giá trị p
		Không		Có		
		SL	TL%	SL	TL%	
Nhóm tuổi	< 60	23	60,5	15	39,5	0,016
	≥ 60	7	29,2	17	70,8	
Chỉ số hoạt động thể lực ECOG	0-1	30	55,6	24	44,4	0,005*
	2	0	0,0	8	100,0	
Hóa trị trước đây	Chưa hóa trị	10	71,4	4	28,6	0,050
	Đã nhận hóa trị hỗ trợ	20	41,7	28	58,3	
Hóa mô miễn dịch	Luminal A hoặc B	14	51,9	13	48,1	0,632
	Luminal Her-2 (+) hoặc bộ ba âm tính	16	45,7	19	54,3	
MFI	MFI > 24 tháng	16	50,0	16	50,0	0,527*
	MFI < 24 tháng	10	41,7	14	58,3	
	De novo	4	66,7	2	33,3	
Tình trạng thụ thể nội tiết	ER +	14	51,9	13	48,1	0,632
	ER -	16	45,7	19	54,3	
Độ ác tính mô bệnh học	Độ 1 + Độ 2	21	46,7	24	53,3	0,659
	Độ 3	9	52,9	8	47,1	
Đáp ứng hóa trị	Đáp ứng	28	65,1	15	34,9	0,001
	Không đáp ứng	2	10,5	17	89,5	
Phác đồ hóa trị	Paclitaxel+	28	54,9	23	45,1	0,027
	Docetaxel+	2	18,2	9	81,8	

*Kiểm định Fisher Exact test

Nhận xét:

Các khác biệt về độc tính hóa trị độ 3-4 có ý nghĩa thống kê bao gồm: nhóm tuổi <60 có độc tính thấp hơn so với ≥60 tuổi; ECOG 0-1 ít độc tính hơn so với

ECOG >1; không đáp ứng với hóa trị có độc tính cao hơn so với có đáp ứng hóa trị và phác đồ hóa trị có docetaxel độc tính cao hơn phác đồ có paclitaxel với tất cả các giá trị p đều nhỏ hơn 0,05.

Bảng 3.10. Liên quan giữa vị trí di căn và độc tính hóa trị độ 3 và 4 (n=62)

Vị trí di căn		Độc tính hóa trị độ 3 và 4				Giá trị p
		Không		Có		
		SL	TL%	SL	TL%	
Xương	Có	22	62,9	13	37,1	0,009
	Không	8	29,6	19	70,4	
Phổi	Có	3	20,0	12	80,0	0,012
	Không	27	57,4	20	42,6	
Gan	Có	10	45,5	12	54,5	0,732
	Không	20	50,0	20	50,0	
Di căn 2 cơ quan	Có	5	41,7	7	58,3	0,604
	Không	25	50,0	25	50,0	

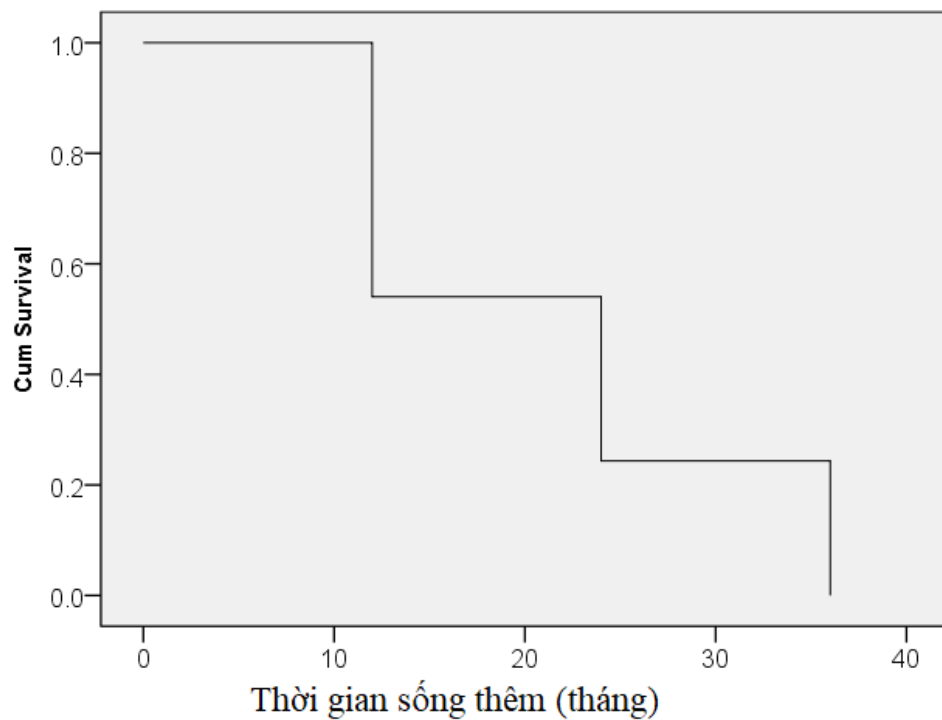
Nhận xét:

Di căn xương có tỷ lệ độc tính hóa trị độ 3-4 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không DC xương ($p < 0,05$). Di căn phổi có độc tính hóa trị độ 3-4 cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không DC phổi ($p < 0,05$). Di căn gan và DC 2 cơ quan có độc tính độ 3-4 không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không DC các cơ quan này với $p > 0,05$.

3.2. THỜI GIAN SỐNG THÊM TOÀN BỘ VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN

Bảng 3.11. Đặc điểm thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm (n=62)

Biến cố	Thời gian	SL	TL %
Chết	12 tháng	17	27,4
	24 tháng	11	17,7
	36 tháng	9	14,5
Sống đến 36 tháng		25	40,3
Tổng		62	100,0
Trung bình thời gian sống thêm		21,41 ± 9,85 (tháng)	



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm

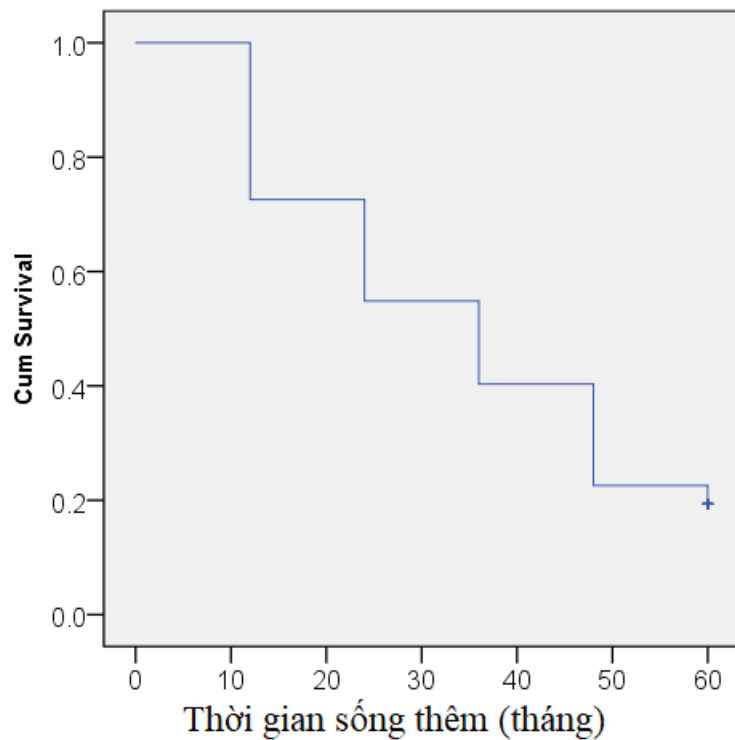
Nhận xét:

Thời gian sống thêm 3 năm TB ở BN ung thư vú DC là 21,41±9,85 tháng.

Tỷ lệ BN ung thư vú DC có thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm là 40,3%.

Bảng 3.12. Đặc điểm thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm (n=62)

Biến cố	Thời gian	SL	TL %
Chết	12 tháng	17	27,4
	24 tháng	11	17,7
	36 tháng	9	14,5
	48 tháng	11	17,7
	60 tháng	2	3,2
Sống đến 60 tháng		12	19,4
Tổng		62	100,0
Trung bình thời gian sống thêm		34,84 ± 18,53 (tháng)	

**Biểu đồ 3.4.** Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm**Nhận xét:**

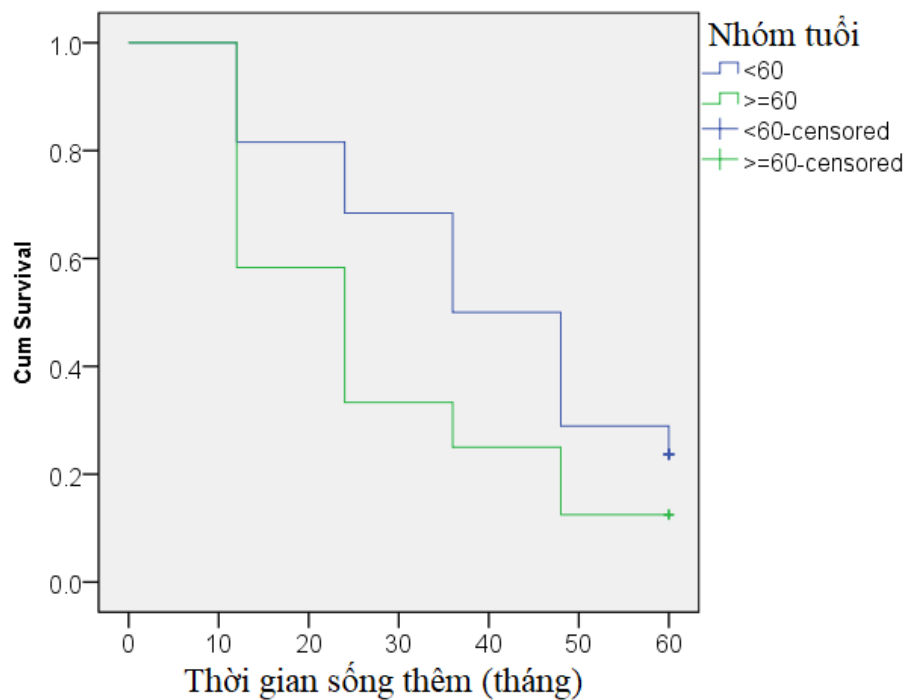
Thời gian sống thêm 5 năm TB ở BN ung thư vú DC là $34,84 \pm 18,53$ tháng.

Tỷ lệ BN ung thư vú DC có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 19,4%.

Bảng 3.13. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
< 60	39,47	2,91	0,034*
≥ 60	27,50	3,50	

*Kiểm định Log Rank

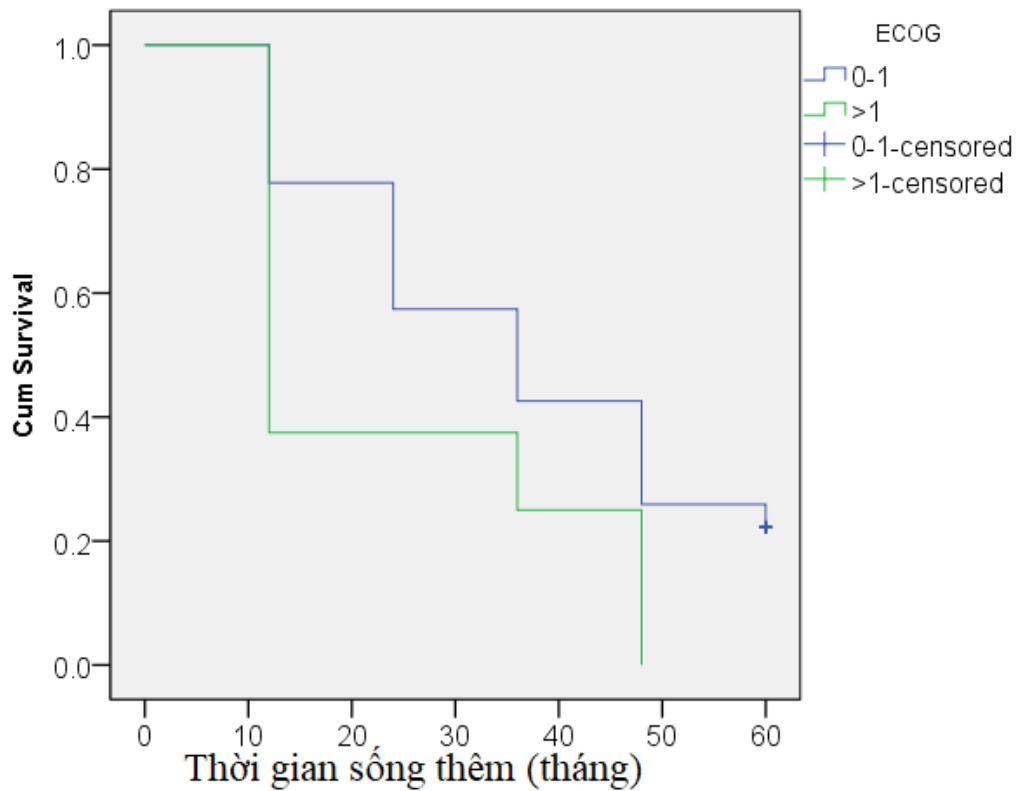
**Biểu đồ 3.5.** Thời gian sống thêm toàn bộ 5 trung bình năm theo nhóm tuổi**Nhận xét:**

Tuổi < 60 có thời gian sống thêm toàn bộ TB 5 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tuổi ≥ 60 với $p < 0,05$.

Bảng 3.14. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo chỉ số ECOG

Chỉ số hoạt động thể lực ECOG	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
0-1	36,44	2,50	0,048*
2	24,00	6,00	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.6. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 5 năm theo chỉ số ECOG

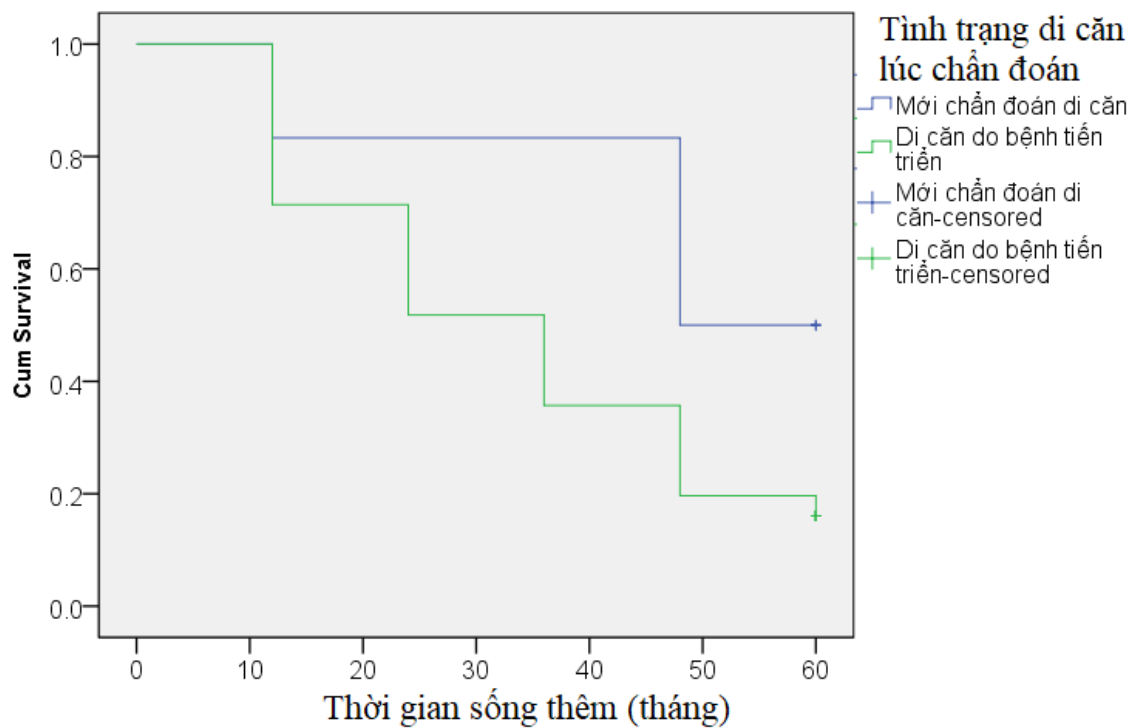
Nhận xét:

Bệnh nhân có sức khỏe tốt với chỉ số ECOG 0-1, sống toàn bộ 5 năm TB cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có chỉ số ECOG =2 với $p < 0,05$.

Bảng 3.15. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng di căn lúc chẩn đoán

Tình trạng di căn lúc chẩn đoán	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
Mới chẩn đoán di căn	48,00	6,93	0,060*
Di căn do bệnh tiến triển	33,43	2,43	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.7. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 5 năm theo tình trạng di căn lúc chẩn đoán

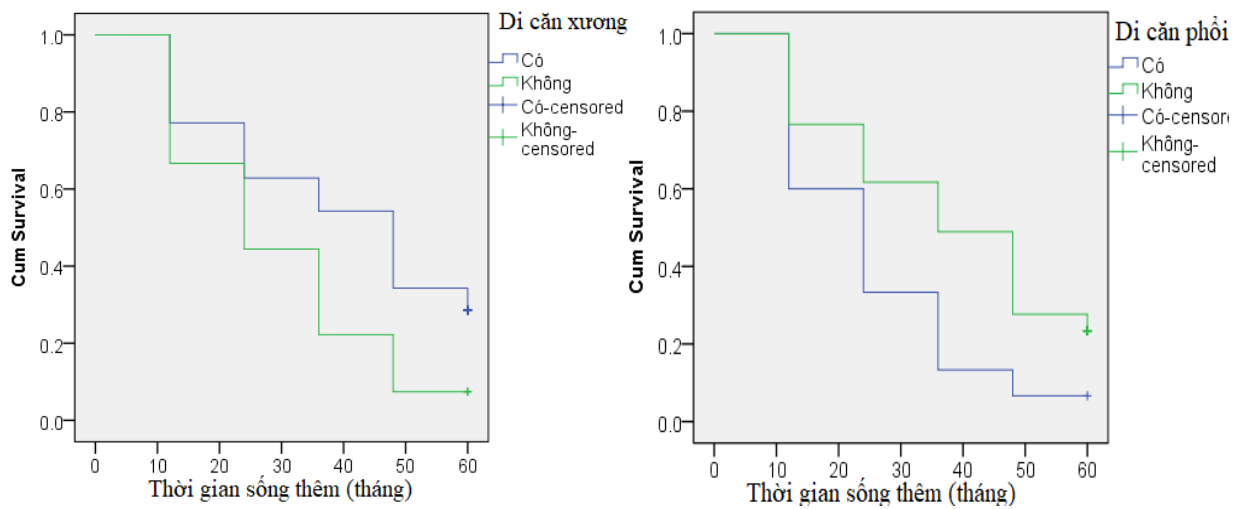
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ TB 5 năm không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm BN ung thư vú mới chẩn đoán DC so với DC do bệnh tiến triển ($p > 0,05$).

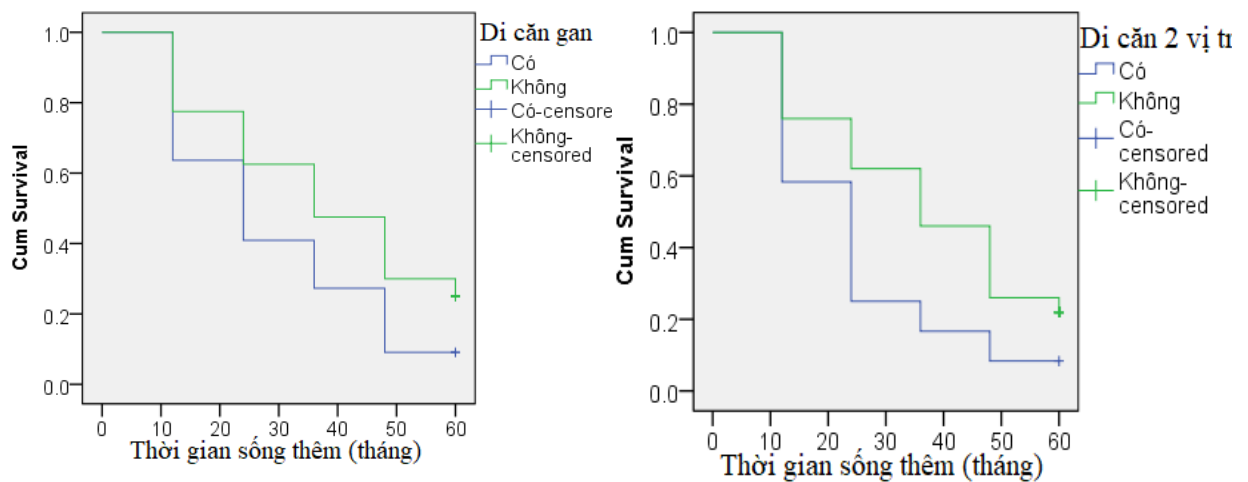
Bảng 3.16. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo vị trí di căn

Vị trí di căn		Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị P
		Trung bình	Sai số chuẩn	
Xương	Có	39,43	3,30	0,013*
	Không	28,89	2,97	
Phổi	Có	25,60	3,73	0,018*
	Không	37,79	2,74	
Gan	Có	28,91	3,51	0,054*
	Không	38,10	2,99	
Di căn 2 cơ quan	Có	25,00	4,35	0,042*
	Không	37,20	2,62	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.8. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình ở bệnh nhân di căn xương và di căn phổi



Biểu đồ 3.9. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình ở bệnh nhân di căn gan và di căn 2 vị trí

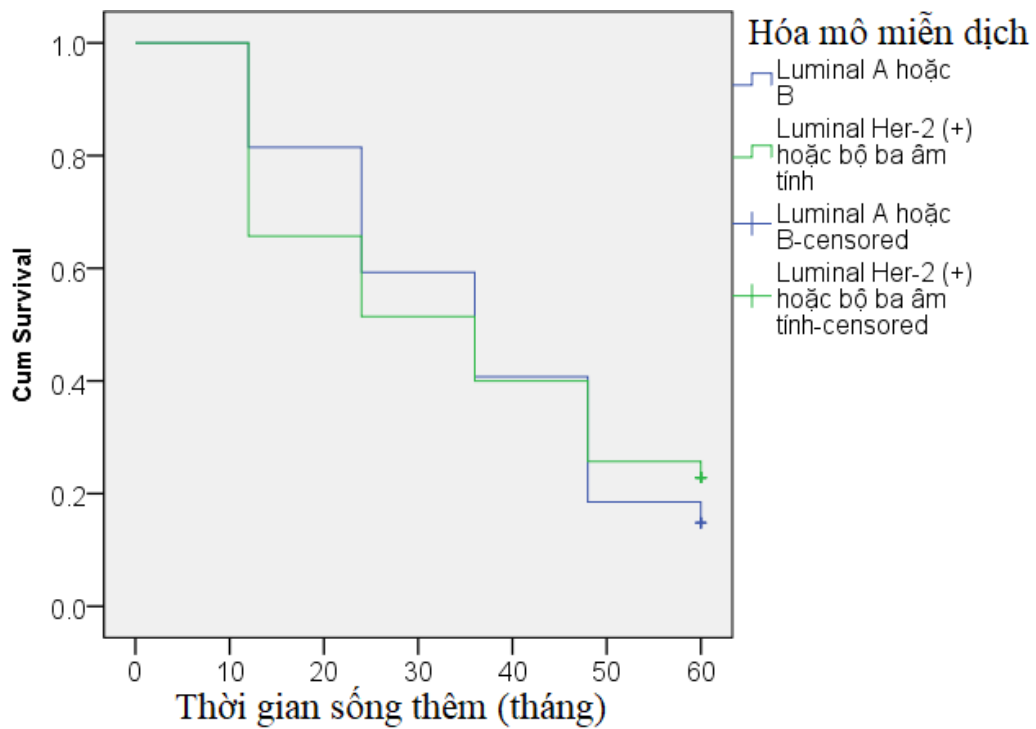
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm TB ở nhóm DC xương cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không DC xương ($p < 0,05$). Di căn phổi và DC 2 cơ quan có TB thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không di căn ($p < 0,05$). Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm BN DC gan không khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN không DC gan ($p > 0,05$).

Bảng 3.17. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm
theo hóa mô miễn dịch

Hóa mô miễn dịch	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
Luminal A hoặc B	36,00	3,28	0,886*
Luminal Her-2 (+) hoặc bộ ba âm tính	33,94	3,37	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.10. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo hóa mô miễn dịch

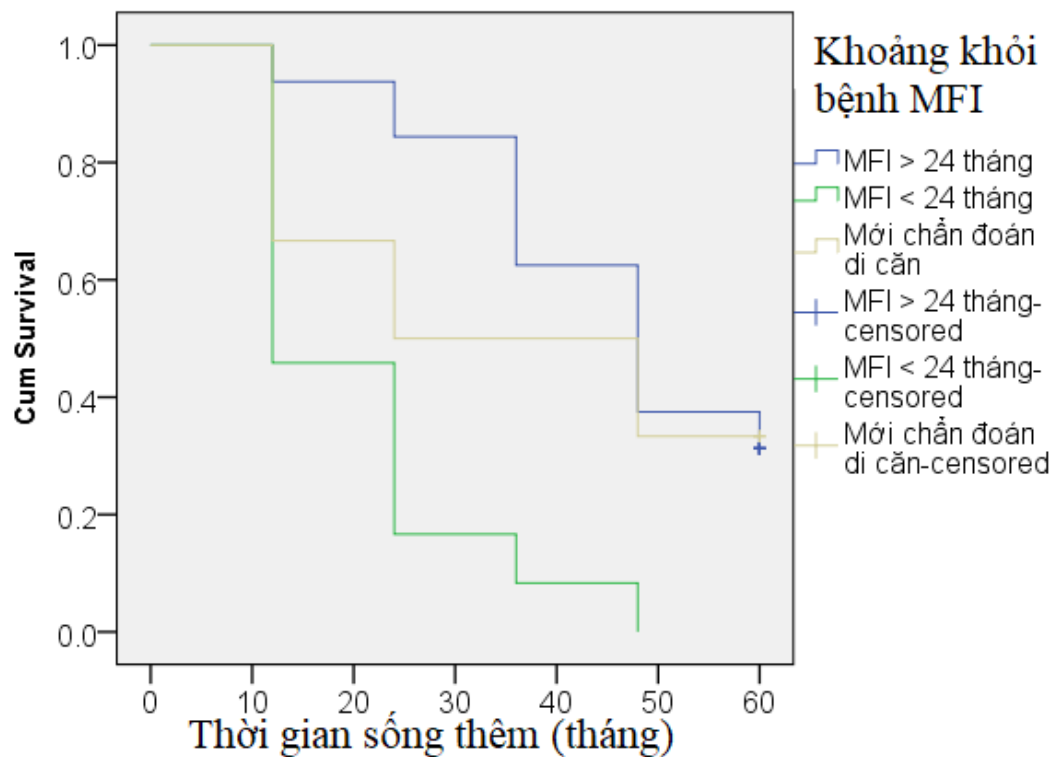
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm TB theo các phân nhóm HMMD không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.18. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo MFI

Khoảng thời gian hết di căn (MFI)	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
MFI > 24 tháng	45,38	2,64	<0,001*
MFI < 24 tháng	20,50	2,34	
Mới chẩn đoán di căn	36,00	8,49	

*Kiểm định Log Rank

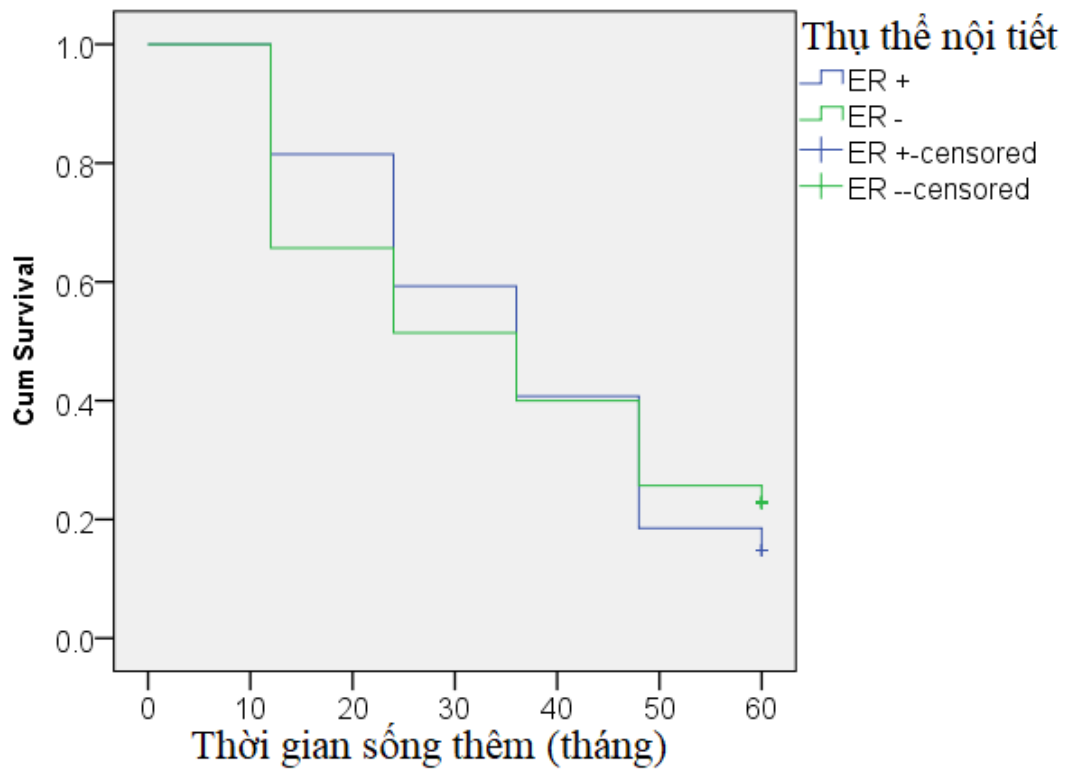
**Biểu đồ 3.11.** Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo MFI**Nhận xét:**

Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm TB ở BN có MFI > 24 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với MFI < 24 tháng và nhóm BN ung thư vú mới chẩn đoán DC với $p < 0,05$.

Bảng 3.19. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết

Tình trạng thụ thể nội tiết	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
ER dương tính	36,00	3,28	0,886*
ER âm tính	33,94	3,37	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.12. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết

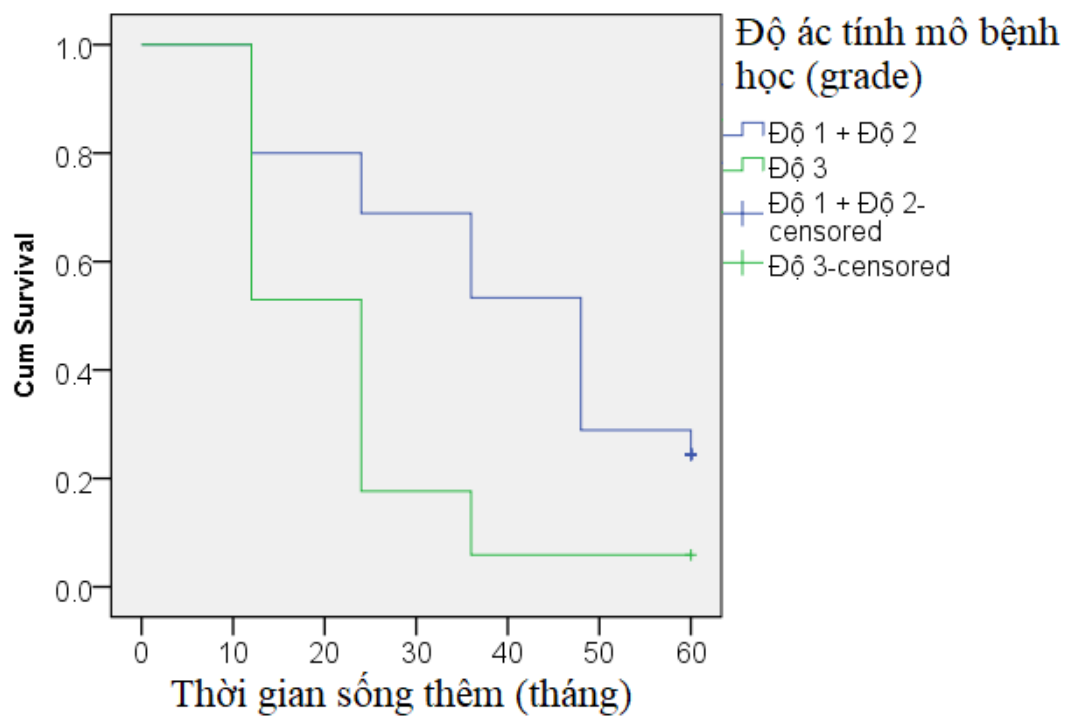
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ TB 5 năm theo tình trạng thụ thể nội tiết ER+ và ER- không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3.20. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo độ ác tính mô bệnh học

Độ ác tính mô bệnh học (grade)	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
Độ 1 + Độ 2	39,73	2,70	<0,001*
Độ 3	21,88	3,03	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.13. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo độ ác tính mô bệnh học

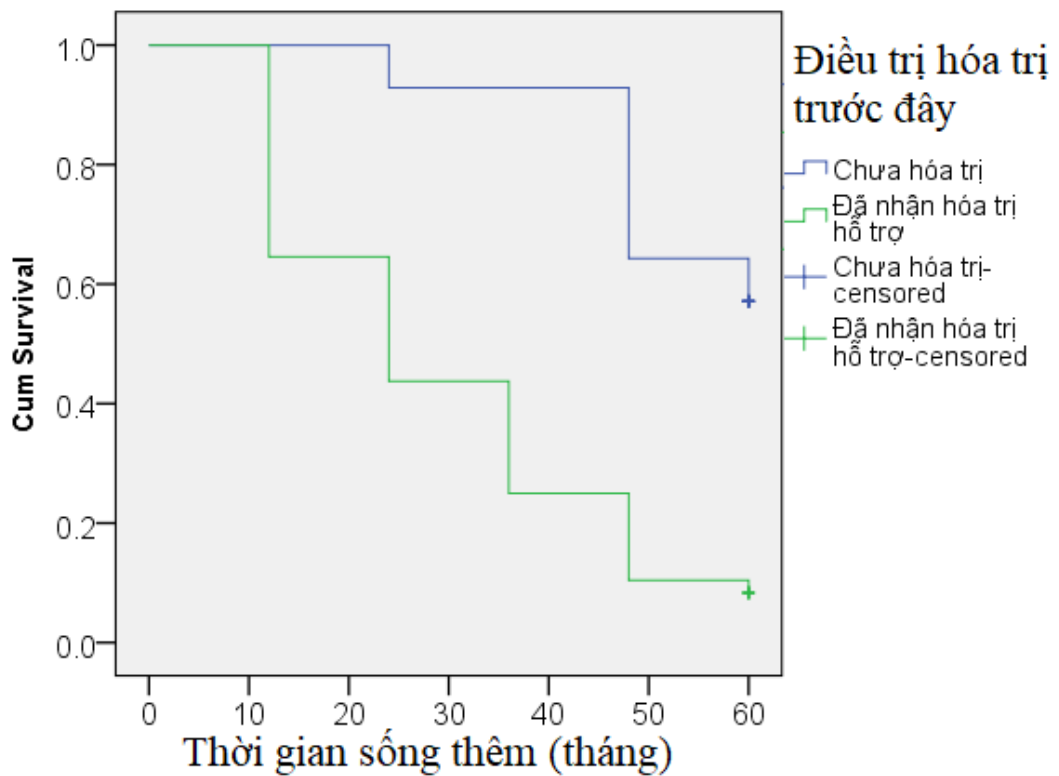
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm TB theo độ ác tính mô bệnh học, độ 3 thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với độ 1 + độ 2 ($p < 0,05$).

Bảng 3.21. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm theo tình trạng hóa trị trước đây

Hóa trị trước đây	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
Chưa hóa trị	54,00	2,89	<0,001*
Đã nhận hóa trị hỗ trợ	29,25	2,40	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.14. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo tình trạng hóa trị trước đây

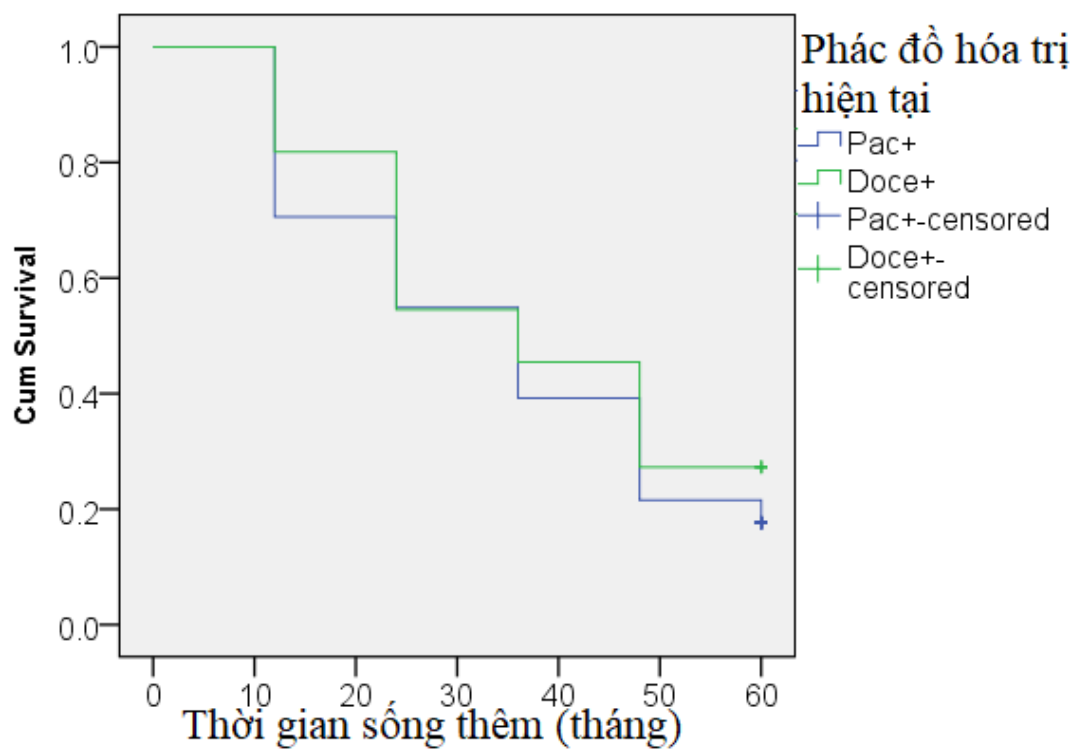
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm TB ở BN đã nhận hóa trị thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với chưa nhận hóa trị hỗ trợ ($p < 0,05$).

Bảng 3.22. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm
theo phác đồ hóa trị

Phác đồ hóa trị	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
Paclitaxel+	34,35	2,61	0,542*
Docetaxel+	37,09	5,44	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.15. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo phác đồ hóa trị

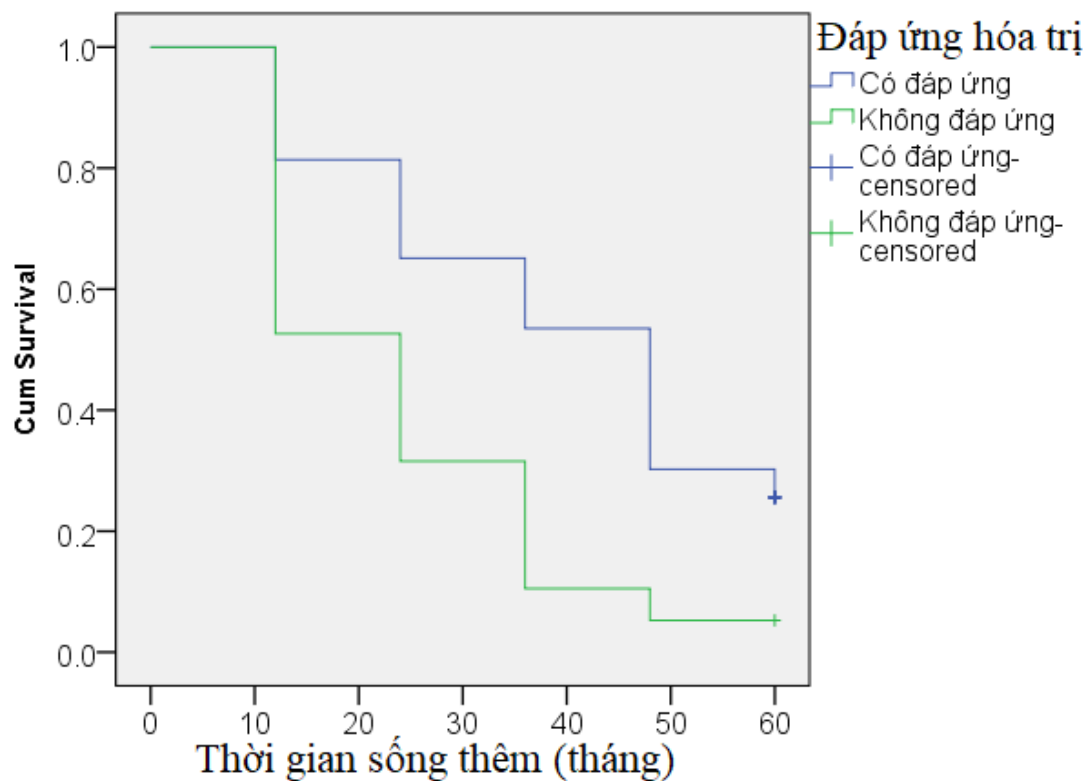
Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ TB 5 năm là tương đương ở 2 nhóm BN hóa trị Paclitaxel+ và Docetaxel+ với $p > 0,05$.

Bảng 3.23. So sánh trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm
theo đáp ứng hóa trị

Đáp ứng hóa trị	Thời gian sống thêm toàn bộ		Giá trị p
	Trung bình	Sai số chuẩn	
Có đáp ứng	39,63	2,79	0,001*
Không đáp ứng	24,00	3,22	

*Kiểm định Log Rank



Biểu đồ 3.16. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm trung bình theo đáp ứng hóa trị

Nhận xét:

Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm TB ở BN ung thư vú DC có đáp ứng với hóa trị cao hơn có ý nghĩa thống kê so với không đáp ứng với hóa trị ($p < 0,05$).

Bảng 3.24. Mô hình hồi quy Cox phân tích các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm

Biến độc lập		*HR	95% **CI		Giá trị p
Điều trị hóa trị trước đây	Chưa hóa trị	1			0,002
	Đã nhận hóa trị hỗ trợ	3,91	1,62	9,43	
Đáp ứng hóa trị	Có đáp ứng	1			0,049
	Không đáp ứng	1,84	1,00	3,38	

*HR: Hazard Ratio: hệ số rủi ro; **CI: Confidence Interval: khoảng tin cậy

Nhận xét:

Phân tích đa biến hồi qui Cox cho thấy các yếu tố như đã nhận hóa trị (HR=3,91; 95% CI=1,62-9,43) và không đáp ứng hóa trị (HR=1,84; 95% CI=1,00-3,38) liên quan có ý nghĩa thống kê đến thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với $p < 0,05$.

3.3. LIÊN QUAN GIỮA PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ VÀ ĐỘC TÍNH HÓA TRỊ SAU 4 CHU KỲ VÀ SAU 8 CHU KỲ HÓA TRỊ

3.3.1. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính hóa trị sau 4 chu kỳ hóa trị

Bảng 3.25. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính huyết học độ 3-4 sau 4 chu kỳ hóa trị (n=62)

Độc tính huyết học độ 3-4		Phác đồ hóa trị hiện tại				Giá trị p
		Paclitaxel+		Docetaxel+		
		SL	TL %	SL	TL %	
Giảm bạch cầu	Có	10	19,6	6	54,5	0,026*
	Không	41	80,4	5	45,5	
Giảm tiểu cầu	Có	5	9,8	4	36,4	0,044*
	Không	46	90,2	7	63,6	
Thiếu máu	Có	6	11,8	3	27,3	0,191*
	Không	45	88,2	8	72,7	

*Kiểm định Fisher Exact test

Nhận xét:

Phác đồ hóa trị Docetaxel+ có tỷ lệ giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Paclitaxel+ với $p < 0,05$.

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các phác đồ hóa trị sử dụng với tình trạng thiếu máu ($p > 0,05$).

Bảng 3.26. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết sau 4 chu kỳ hóa trị (n=62)

Độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết		Phác đồ hóa trị				p
		Paclitaxel+		Docetaxel+		
		SL	TL %	SL	TL %	
Buồn nôn	Có	6	11,8	4	36,4	0,067*
	Không	45	88,2	7	63,6	
Nôn mửa	Có	4	7,8	4	36,4	0,027*
	Không	47	92,2	7	63,6	
Tiêu chảy	Có	4	7,8	4	36,4	0,027*
	Không	47	92,2	7	63,6	
Viêm miệng	Có	5	9,8	3	27,3	0,142*
	Không	46	90,2	8	72,7	
Đau cơ	Có	4	7,8	3	27,3	0,099*
	Không	47	92,2	8	72,7	
Tê đầu chi	Có	8	15,7	5	45,5	0,043*
	Không	43	84,3	6	54,5	
Loạn nhịp tim	Có	3	5,9	2	18,2	0,212*
	Không	48	94,1	9	81,8	
Rụng tóc	Có	10	19,6	6	54,5	0,026*
	Không	41	80,4	5	45,5	

*Kiểm định Fisher Exact test

Nhận xét:

Phác đồ hóa trị Docetaxel+ có tỷ lệ nôn mửa, tiêu chảy, tê đầu chi và rụng tóc cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Paclitaxel+ với $p < 0,05$.

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phác đồ hóa trị với buồn nôn, viêm miệng, đau cơ và loạn nhịp tim ($p > 0,05$).

3.3.2. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính sau 8 chu kỳ hóa trị

Bảng 3.27. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính huyết học độ 3-4 sau 8 chu kỳ hóa trị (n=62)

Độc tính huyết học độ 3-4		Phác đồ hóa trị				Giá trị p
		Paclitaxel+		Docetaxel+		
		SL	TL%	SL	TL%	
Giảm bạch cầu	Có	9	17,6	6	54,5	0,018*
	Không	42	82,4	5	45,5	
Giảm tiểu cầu	Có	7	13,7	4	36,4	0,094*
	Không	44	86,3	7	63,6	
Thiếu máu	Có	5	9,8	4	36,4	0,044*
	Không	46	90,2	7	63,6	

*Kiểm định Fisher Exact test

Nhận xét:

Phác đồ hóa trị Docetaxel+ có tỷ lệ giảm bạch cầu và thiếu máu cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Paclitaxel+ với $p < 0,05$.

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phác đồ hóa trị và độc tính giảm tiểu cầu ($p > 0,05$).

Bảng 3.28. Liên quan giữa phác đồ hóa trị và độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết sau 8 chu kỳ hóa trị (n=62)

Độc tính độ 3-4 ngoài hệ tạo huyết		Phác đồ hóa trị hiện tại				Giá trị p
		Paclitaxel+		Docetaxel+		
		SL	TL %	SL	TL %	
Buồn nôn	Có	5	9,8	4	36,4	0,044*
	Không	46	90,2	7	63,6	
Nôn mửa	Có	4	7,8	4	36,4	0,027*
	Không	47	92,2	7	63,6	
Tiêu chảy	Có	3	5,9	5	45,5	0,003*
	Không	48	94,1	6	54,5	
Viêm miệng	Có	7	13,7	3	27,3	0,363*
	Không	44	86,3	8	72,7	
Đau cơ	Có	3	5,9	4	36,4	0,015*
	Không	48	94,1	7	63,6	
Tê đầu chi	Có	9	17,6	5	45,5	0,104*
	Không	42	82,4	6	54,5	
Loạn nhịp tim	Có	2	3,9	3	27,3	0,035*
	Không	49	96,1	8	72,7	
Rụng tóc	Có	10	19,6	7	63,6	0,006*
	Không	41	80,4	4	36,4	

*Kiểm định Fisher Exact test

Nhận xét:

Phác đồ hóa trị Docetaxel+ có tỷ lệ buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, đau cơ, loạn nhịp tim và rụng tóc cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Paclitaxel+ ($p < 0,05$).

Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phác đồ hóa trị với viêm miệng và tê đầu chi ($p > 0,05$).

3.4. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN

3.4.1. So sánh trung bình chất lượng sống sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị

Bảng 3.29. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt chức năng theo thang đo EORTC QLQ-C30 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị (n=62)

Chức năng	Sau 4 chu kỳ HT		Sau 8 chu kỳ HT		Giá trị p*
	TB	ĐLC	TB	ĐLC	
Thể chất	57,85	19,46	58,60	18,63	0,038
Hoạt động	57,53	23,70	60,75	25,27	0,010
Cảm xúc	54,44	17,84	60,48	19,79	0,020
Nhận thức	54,84	26,55	61,29	29,84	0,025
Xã hội	57,80	29,06	63,98	25,10	0,045
Điểm chất lượng sống tổng quát	29,30	19,54	34,95	26,82	0,017

*Kiểm định dấu và hạng Wilcoxon

Nhận xét:

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm trung bình CLS sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị ở tất cả các phân nhóm chức năng và kể cả CLS tổng quát với $p < 0,05$.

Bảng 3.30. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt triệu chứng và tài chính theo thang đo EORTC QLQ-C30 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị (n=62)

Triệu chứng, tài chính	Sau 4 chu kỳ HT		Sau 8 chu kỳ HT		Giá trị p*
	TB	ĐLC	TB	ĐLC	
Mệt mỏi	58,78	23,41	56,63	22,74	0,043
Buồn nôn, nôn	53,23	27,47	41,40	26,95	0,005
Đau	61,29	27,29	58,33	28,59	0,041
Khó thở	62,90	32,56	58,06	33,57	0,034
Mất ngủ	49,46	32,36	38,71	30,89	0,011
Chán ăn	53,76	36,39	53,23	36,44	0,317
Táo bón	44,09	40,39	40,86	40,23	0,194
Tiêu chảy	36,02	41,07	32,80	39,34	0,431
Khó khăn về tài chính	66,67	28,31	63,44	30,60	0,298
Điểm trung bình triệu chứng, tài chính	54,02	11,98	49,27	11,73	<0,001

*Kiểm định dấu và hạng Wilcoxon

Nhận xét:

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm TB CLS sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị ở 5 trong 9 nhóm liên quan đến triệu chứng. Sau 8 chu kỳ hóa trị, điểm TB CLS triệu chứng, tài chính thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với sau 4 chu kỳ hóa trị ở các nhóm: mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau, khó thở, mất ngủ và điểm TB triệu chứng, tài chính với $p < 0,05$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm TB CLS của chán ăn, táo bón, tiêu chảy và khó khăn về tài chính sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị với $p > 0,05$.

Bảng 3.31. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt chức năng theo thang đo EORTC QLQ-BR23 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị

Chức năng	Sau 4 chu kỳ HT		Sau 8 chu kỳ HT		Giá trị p*
	TB	ĐLC	TB	ĐLC	
Hình ảnh cơ thể (n=62)	55,51	17,79	58,47	17,69	0,036
Chức năng tình dục (n=62)	84,14	20,34	89,25	14,19	0,027
Hưởng thụ tình dục	49,02	37,49	76,47	28,30	0,034
Quan điểm tương lai (n=62)	59,14	36,92	61,29	35,29	0,102
Điểm trung bình chức năng n=62)	65,63	16,73	70,53	14,07	<0,001

*Kiểm định dấu và hạng Wilcoxon

Nhận xét:

Sau 8 chu kỳ hóa trị, điểm TB CLS chức năng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với sau 4 chu kỳ hóa trị ở các nhóm: hình ảnh cơ thể, chức năng tình dục, hưởng thụ tình dục và điểm trung bình chức năng với $p < 0,05$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm TB CLS ở nhóm quan điểm tương lai sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị với $p > 0,05$.

Bảng 3.32. So sánh trung bình chất lượng sống về mặt triệu chứng theo thang đo EORTC QLQ-BR23 sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị (n=62)

Triệu chứng	Sau 4 chu kỳ HT		Sau 8 chu kỳ HT		Giá trị p*
	TB	ĐLC	TB	ĐLC	
Tác dụng phụ toàn thân (n=62)	59,60	15,85	56,84	16,31	0,001
Triệu chứng vú (n=62)	57,53	18,89	55,78	19,77	0,009
Triệu chứng cánh tay (n=62)	57,17	24,05	55,20	24,64	0,041
Buồn vì rụng tóc	62,50	29,68	57,04	31,48	0,066
Điểm trung bình triệu chứng (n=62)	58,58	14,11	55,82	14,96	<0,001

*Kiểm định dấu và hạng Wilcoxon

Nhận xét:

Sau 8 chu kỳ hóa trị, điểm TB CLS triệu chứng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với sau 4 chu kỳ hóa trị ở các nhóm: tác dụng phụ toàn thân, triệu chứng vú, triệu chứng cánh tay và điểm TB triệu chứng với $p < 0,05$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm TB CLS ở nhóm buồn vì rụng tóc sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị với $p > 0,05$.

3.4.2. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo các đặc điểm sau 8 chu kỳ hóa trị

Bảng 3.33. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm chung sau 8 chu kỳ hóa trị

Đặc điểm chung		Chất lượng sống tổng quát			Giá trị p
		BN	TB	ĐLC	
Nhóm tuổi	< 60	38	44,96	27,91	<0,001*
	≥ 60	24	19,10	15,04	
Học vấn	Tiểu học trở xuống	29	26,15	15,71	0,047**
	THCS	12	34,03	33,61	
	THPT trở lên	21	47,62	30,75	
Nghề nghiệp	CBVC, nhân viên	9	38,89	26,35	0,337**
	Công nhân	12	25,69	29,61	
	Kinh doanh, buôn bán	24	39,24	29,44	
	Nội trợ/ lao động tự do	17	33,33	21,04	
Thu nhập	<5 triệu đồng/tháng	25	27,00	16,01	0,031*
	5 đến <10 triệu đồng/tháng	21	28,17	19,80	
	≥ 10 triệu đồng/tháng	16	56,25	36,58	

*Kiểm định Mann-Whitney; **Kiểm định Kruskal–Wallis

Nhận xét:

Nhóm tuổi >60 có điểm TB CLS thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với <60 tuổi ($p < 0,05$). Học vấn THPT trở lên có điểm TB CLS cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại ($p < 0,05$). Thu nhập >10 triệu đồng/tháng có điểm trung bình CLS cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về điểm TB CLS ở các nhóm nghề nghiệp với $p > 0,05$.

Bảng 3.34. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm lâm sàng sau 8 chu kỳ hóa trị

Đặc điểm lâm sàng		CLS tổng quát			Giá trị p
		Số BN	TB	ĐLC	
Chỉ số hoạt động thể lực ECOG	0-1	54	37,65	27,46	0,022*
	2	8	16,67	10,91	
MFI	MFI >24 tháng	32	42,45	29,36	0,017**
	MFI <24 tháng	24	22,57	18,14	
	Mới chẩn đoán di căn	6	44,44	26,70	
Tình trạng di căn lúc chẩn đoán	Mới chẩn đoán di căn	6	51,39	33,09	0,217*
	Di căn do bệnh tiến triển	56	33,18	25,79	
Di căn xương	Có	35	42,38	28,75	0,014*
	Không	27	25,31	20,86	
Di căn phổi	Có	15	21,11	22,68	0,012*
	Không	47	39,36	26,73	
Di căn gan	Có	22	27,65	19,82	0,189*
	Không	40	38,96	29,44	
Di căn 2 cơ quan	Có	12	21,53	21,46	0,045*
	Không	50	38,17	27,15	

*Kiểm định Mann-Whitney; **Kiểm định Kruskal–Wallis

Nhận xét:

Có sự cải thiện CLS sau 8 chu kỳ hóa trị thông qua sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh các chỉ số ECOG; DC xương; DC phổi và DC 2 cơ quan với $p < 0,05$.

MFI >24 tháng có điểm TB CLS cao hơn có ý nghĩa so với MFI < 24 tháng và thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm BN mới chẩn đoán DC với $p < 0,05$.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm TB CLS về tình trạng DC lúc chẩn đoán và DC gan với $p > 0,05$.

Bảng 3.35. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm cận lâm sàng sau 8 chu kỳ hóa trị

Đặc điểm cận lâm sàng		CLS tổng quát			Giá trị p
		Số BN	TB	ĐLC	
Hóa mô miễn dịch	Luminal A hoặc B	27	36,11	21,68	0,241*
	Luminal Her-2 (+) hoặc Bộ ba âm tính	35	34,05	30,48	
Tình trạng thụ thể nội tiết	ER +	27	35,49	22,48	0,338*
	ER -	35	34,52	30,06	
Độ ác tính mô bệnh học	Độ 1+Độ 2	45	38,70	28,71	0,092*
	Độ 3	17	25,00	18,16	

*Kiểm định Mann-Whitney

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về điểm TB CLS ở các phân nhóm HMMD, tình trạng thụ thể nội tiết và độ ác tính mô bệnh học ($p > 0,05$).

Bảng 3.36. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo đặc điểm hóa trị sau 8 chu kỳ

Đặc điểm hóa trị		CLS tổng quát			Giá trị p
		Số BN	TB	ĐLC	
Hóa trị trước đây	Chưa hóa trị	14	59,52	33,47	0,001*
	Đã nhận hóa trị hỗ trợ	48	27,78	19,78	
Phác đồ hóa trị	Paclitaxel+	51	33,99	24,99	0,788*
	Docetaxel+	11	39,39	35,18	
Độc tính hóa trị độ 3 và 4	Không	30	46,67	20,83	<0,001*
	Có	32	23,96	27,41	
Đáp ứng hóa trị	Đáp ứng	43	40,89	28,16	0,006*
	Không đáp ứng	19	21,49	17,64	

*Kiểm định Mann-WhitneyTB

Nhận xét:

BN đã nhận hóa trị hỗ trợ trước đây có điểm TB CLS thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chưa nhận hóa trị với $p < 0,05$.

Độc tính hóa trị độ 3 và 4 có điểm TB CLS thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có độc tính ($p < 0,05$). Không đáp ứng hóa trị có điểm TB CLS thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có đáp ứng ($p < 0,05$).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về điểm TB CLS ở 2 nhóm phác đồ hóa trị Paclitaxel+ và Docetaxel+ với $p > 0,05$.

Bảng 3.37. Các yếu tố liên quan đến chất lượng sống tổng quát sau 8 chu kỳ hóa trị

Các yếu tố		Chất lượng sống tổng quát				Giá trị p
		Tốt		Không tốt		
		SL	TL %	SL	TL %	
Nhóm tuổi	<60	19	50,0	19	50,0	0,003
	≥ 60	3	12,5	21	87,5	
Thu nhập (triệu đồng/tháng)	<5	6	24,0	19	76,0	0,031
	5 đến <10	6	28,6	15	71,4	
	≥ 10	10	62,5	6	37,5	
Chỉ số hoạt động thể lực ECOG	0-1	22	40,7	32	59,3	0,042*
	2	0	0,0	8	100,0	
Hóa mô miễn dịch	Luminal A hoặc B	14	51,9	13	48,1	0,018
	Luminal Her-2 (+) hoặc Bộ ba âm tính	8	22,9	27	77,1	
Tình trạng thụ thể nội tiết	ER +	14	51,9	13	48,1	0,018
	ER -	8	22,9	27	77,1	
Hóa trị trước đây	Chưa hóa trị	10	71,4	4	28,6	0,003*
	Đã nhận hóa trị hỗ trợ	12	25,0	36	75,0	

Các yếu tố		Chất lượng sống tổng quát				Giá trị p
		Tốt		Không tốt		
		SL	TL %	SL	TL %	
Đáp ứng hóa trị	Đáp ứng	20	46,5	23	53,5	0,006
	Không đáp ứng	2	10,5	17	89,5	
Độc tính hóa trị độ 3 và 4	Không	17	56,7	13	43,3	0,001
	Có	5	15,6	27	84,4	

*Kiểm định Fisher Exact test

Nhận xét:

Tỷ lệ BN có CLS tốt ở nhóm tuổi < 60 tuổi là 50,0% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm tuổi ≥ 60 (12,5%) với $p < 0,05$.

Nhóm BN có thu nhập ≥ 10 triệu đồng/tháng có tỷ lệ CLS tốt là 62,5% cao hơn các nhóm còn lại với $p < 0,05$.

Nhóm BN có chỉ số hoạt động thể lực ECOG= 0-1 có tỷ lệ CLS tốt là 40,7% cao hơn nhóm còn lại ($p < 0,05$).

Tỷ lệ CLS tốt ở BN điều trị bằng hóa mô miễn dịch Luminal A hoặc B là 51,9% cao hơn nhóm Luminal Her-2 (+) hoặc Bộ ba âm tính (22,9%) với $p < 0,05$.

BN có tình trạng thụ thể nội tiết ER + có tỷ lệ CLS tốt là 51,9% cao hơn nhóm còn lại ($p < 0,05$).

Nhóm BN đã nhận hóa trị hỗ trợ có tỷ lệ CLS tốt (25,0%) thấp hơn nhóm chưa hóa trị với $p < 0,05$.

Nhóm BN không đáp ứng hóa trị có tỷ lệ CLS tốt là 10,5% thấp hơn nhóm có đáp ứng hóa trị ($p < 0,05$).

Tỷ lệ CLS tốt ở BN có độc tính hóa trị độ 3 và 4 (15,6%) thấp hơn nhóm không có độc tính hóa trị độ 3 và 4 với $p < 0,05$.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

4.1.1. Tuổi và chỉ số ECOG:

Tuổi là yếu tố quan trọng liên quan đến tỷ lệ mắc ung thư vú, khả năng dung nạp hóa trị và sống thêm. Trong NC của chúng tôi, tuổi trung bình mắc ung thư vú là $56,55 \pm 7,69$ tuổi, nhỏ nhất là 35, lớn nhất là 69 tuổi. Nhóm tuổi phổ biến nhất là 50-59 tuổi (46%), nhóm tuổi thấp nhất là dưới 40 tuổi (3,2%). Siegel R và cộng sự (2014) đã NC trên 1,600,000 BN ung thư đã cho thấy, trước 49 tuổi, nguy cơ phụ nữ mắc ung thư vú ước tính là 1/53. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc ung thư vú tăng lên 1/43 ở độ tuổi 50-59; tăng cao hơn ở độ tuổi 60-69 với tỷ lệ 1/23 và ở độ tuổi >70, nguy cơ mắc ung thư vú là cao nhất với tỷ lệ 1/15 [116].

Joseph A và cộng sự (2008) NC trên 4,950 BN ung thư vú đã cho thấy tuổi TB là mắc ung thư vú là 50 tuổi [74]. Nguyễn Chấn Hùng [12] NC trên 2.158 BN ung thư vú ở Miền Nam Việt Nam đã xác nhận nhóm tuổi phổ biến mắc ung thư vú là từ 40-49 tuổi. Qua số liệu so sánh, nhóm tuổi mắc ung thư vú trong NC của chúng tôi có độ tuổi TB cao hơn các tác giả trong và ngoài nước. Sự khác biệt này có lẽ do mẫu NC của chúng tôi trên BN ung thư vú DC nên tuổi TB cao hơn vì BN phải trải qua một số năm sau chẩn đoán và điều trị ung thư vú ở GD sớm cho đến khi xuất hiện di căn.

Thang ECOG được sử dụng rộng rãi trên thế giới để đánh giá tình trạng sức khỏe tổng thể của BN ung thư trước khi nhận vào nghiên cứu hoặc hóa trị. Thang ECOG là công cụ để theo dõi đáp ứng điều trị, tiên đoán dung nạp hóa trị, tiên lượng và có giá trị khi áp dụng thang này trên BN ung thư GD muộn [108]. Đánh giá tình trạng sức khỏe BN theo thang ECOG đã được chứng minh là tương quan với thời gian sống thêm đối với nhiều loại ung thư.

Thang ECOG mô tả tình trạng của các triệu chứng và chức năng liên quan đến ung thư để đưa ra quan điểm chăm sóc. ECOG= 0 có nghĩa là sức khỏe bình thường; ECOG= 1 cho thấy BN có một số triệu chứng tối thiểu, sức khỏe ở mức TB; ECOG= 2 có nghĩa là khả năng hoạt động thể lực của BN dưới 50%; ECOG= 3 và ECOG= 4 có nghĩa sức khỏe BN rất yếu không thể dung nạp hóa trị [47]. Trong các NC lâm sàng ung thư, tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu đa số BN có chỉ số ECOG từ 0-1, tuy nhiên ECOG= 2 cũng được chấp nhận trong nhiều NC mặc dầu sức khỏe BN kém hơn so với ECOG từ 0-1 [108].

Trong NC chúng tôi, do liên quan đến hóa trị với nhiều độc tính nên chỉ đưa vào NC những trường hợp thể trạng còn khá tốt với chỉ số ECOG ≤ 1 (54/62 BN) và ECOG= 2 (8/62 BN) để BN có đủ sức khỏe tuân thủ 8 chu kỳ hóa trị. Chúng tôi chọn một số BN vào NC có chỉ số ECOG từ 0-2 là phù hợp với quan điểm của các tác giả trên.

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng và đặc điểm mô bệnh học

4.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng ung thư vú di căn

Ung thư vú GD sớm thường không có triệu chứng lâm sàng nổi bật ảnh hưởng đến sinh hoạt của bệnh nhân. Khi BN ung thư vú xuất hiện triệu chứng, một trong những câu hỏi lâm sàng chính là liệu triệu chứng này có phải là biểu hiện của tái phát bệnh hay không. Ngoài triệu chứng toàn thân phổ biến như mệt mỏi, mất ngủ, lo lắng, giảm ngon miệng và sụt cân, các triệu chứng DC thường đặc hiệu vị trí, như DC xương gây đau xương và gãy xương bệnh lý; DC phổi màng phổi gây đau ngực, ho và khó thở; DC gan gây mệt mỏi, đau bụng, buồn nôn hoặc chán ăn [1], [7]. Trong NC của chúng tôi, triệu chứng toàn thân phổ biến nhất là giảm ngon miệng (77,4%), sụt cân chiếm 64,5%. Đau xương do DC xương có tỷ lệ cao nhất (54,8%), đau ngực chiếm 11,3% trong DC phổi. Tuy nhiên, DC gan tỷ lệ gặp triệu chứng khá thấp dưới 5%. Tỷ lệ BN có từ 2 triệu chứng chiếm 77,4% so với 0 đến 1 triệu chứng chỉ chiếm 20,2%.

Hầu như tất cả BN ung thư vú DC đều có các triệu chứng khá trầm trọng liên quan đến vị trí DC, liên quan đến điều trị và cả hai sự cố này đều ảnh hưởng

đến chất lượng sống bệnh nhân. Irvin và cộng sự (2011) NC hồi cứu các triệu chứng trên 40,000 BN ung thư vú DC đã tử vong [69]. Tác giả đã ghi nhận 73% bệnh nhân có báo cáo đau lúc nhập viện. Đau kéo dài mạn tính có thể chiếm từ 70% đến 90% trong đó chủ yếu là đau do DC xương. Một mối cũng hay xảy ra với tỷ lệ từ 25% đến 99% trong quá trình điều trị và ngay cả sau khi kết thúc điều trị, một mối cũng có tỷ lệ từ 20% đến 30%. Lo âu có thể dẫn đến trầm cảm chiếm 20% đến 30%; mất ngủ cũng khá phổ biến trên 75% bệnh nhân. Các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn và nôn có tỷ lệ lần lượt là 60% và 30% [69]. Như vậy, kiểm soát tốt các triệu chứng ung thư vú DC là một mục tiêu điều trị quan trọng để duy trì và nâng cao CLS cho người bệnh.

4.1.2.2. Độ ác tính mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Độ ác tính mô bệnh học có giá trị tiên lượng trong ung thư vú đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Độ ác tính mô bệnh học còn liên quan đến nguy cơ DC trong ung thư vú. Ung thư vú có độ ác tính mô bệnh học độ 3 thì nguy cơ DC cao hơn và tiên lượng xấu hơn có ý nghĩa thống kê so với độ 1 và 2 [107].

Mẫu NC ung thư vú DC của chúng tôi (n=62) có đặc điểm giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn với độ ác tính mô bệnh học độ 1 và 2 là 45/62 trường hợp (72,6%), độ 3 là 17/62 trường hợp (27,4%). Các phân nhóm HMMD hay gặp theo thứ tự là Luminal A: 12,9%, Luminal Her-2+: 27,4%, bộ ba âm tính: 29,0 % và Luminal B là 30,6%.

Zaha và cộng sự (2016), nghiên cứu trên 173 BN ung thư vú, kết quả cho thấy tỷ lệ các phân nhóm HMMD dịch phân bố như sau: Luminal A 53%, Luminal B 18,4%, Luminal Her 2% 1,7% và bộ ba âm tính là 21,9% [138].

Nghiên cứu của Đặng Công Thuận (2008) trên 181 BN ung thư vú tại Bệnh viện K Trung ương đã cho thấy tỷ lệ độ ác tính mô bệnh học độ 1 và 2 là 86,2%, độ 3 là 13,8% [21].

Tạ Văn Tờ (2015) nghiên cứu phân nhóm phân tử HMMD ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập trên 120 BN tại Bệnh viện K Trung ương [23] đã cho thấy có 7,5% phân nhóm Luminal A, 52,5% Luminal B, 20,83% phân nhóm Her-2 + và 19,17% phân nhóm bộ ba âm tính.

Do tính đa dạng và phức tạp về sinh học phân tử của ung thư vú và sự khác biệt về chủng tộc, lối sống và các gene sinh ung thư nên kết quả độ ác tính mô bệnh học và phân nhóm HMMD trong các NC là không tương tự nhau giữa các vùng miền trên thế giới [81]. Kết quả NC về tỷ lệ độ ác tính mô bệnh học và phân nhóm HMMD ung thư vú của chúng tôi có sự khác biệt với kết quả NC của các tác giả khác có lẽ cũng do sự khác biệt của các yếu tố trên. Ngoài ra, mục đích nghiên cứu khác nhau, số mẫu NC khác nhau cũng góp phần làm nên sự đa dạng của các phân nhóm sinh học phân tử của ung thư vú trong các nghiên cứu.

4.2. HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ ANTHRACYCLINE VÀ TAXANE TRONG UNG THƯ VÚ DI CĂN: TỶ LỆ ĐÁP ỨNG, THỜI GIAN SỐNG THÊM

Anthracycline và taxane là những thuốc hóa chất gây độc tế bào thường được sử dụng để điều trị ung thư vú, bao gồm điều trị hỗ trợ GĐ sớm (adjuvant), tân hỗ trợ (neoadjuvant) trong GĐ tiến xa tại khu vực để giảm giai đoạn khối u và hạch vùng. Tuy nhiên phác đồ này được chỉ định phổ biến nhất là trong ung thư vú di căn. Hóa trị anthracycline và taxane có lợi điểm là có thể chỉ định điều trị ở mọi phân nhóm GPB và phân nhóm phân tử ung thư vú. Trong ung thư vú DC, phác đồ hóa trị anthracycline-taxane thường sử dụng đơn thuần nhưng cũng có thể kết hợp với thuốc kháng Her-2 (Trastuzumab) nếu receptor Her-2 dương tính trên xét nghiệm FISH hoặc dương tính mạnh trên xét nghiệm HMMD (3+) vì đã chứng minh có hiệu quả tăng thời gian sống thêm trong nhiều nghiên cứu [98]. Tuy nhiên, thuốc kháng Her-2 là rất đắt vượt quá khả năng chi trả của nhiều BN ở Việt Nam nên hiện nay vẫn còn chưa được sử dụng phổ biến. Mặc dù ung thư vú DC là bệnh ở GĐ cuối không thể chữa khỏi nhưng hóa trị hệ thống đã chứng minh có hiệu quả trì hoãn tiến triển bệnh, gia tăng thời gian sống thêm, thuyên giảm triệu chứng góp phần làm tăng CLS cho bệnh nhân.

4.2.1. Phác đồ hóa trị, tỷ lệ đáp ứng và sống thêm

Trong NC của chúng tôi trên 62 BN ung thư vú DC nhận hóa trị kết hợp bước một các phác đồ phối hợp anthracycline và taxane, tỷ lệ đáp ứng tổng thể của phác đồ hai nhóm thuốc này là 69,4%. Bảng 3.6 cho thấy tỷ lệ đáp ứng của các phác đồ hóa trị sử dụng trong NC như sau: phác đồ phối hợp paclitaxel+epirubicin và

docetaxel+epirubicin có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 76% và 80% cao hơn các phác đồ phối hợp paclitaxel+doxorubicin (61,5%) và docetaxel+doxorubicin (66,7%). Phác đồ docetaxel+epirubicin có tỷ lệ đáp ứng cao nhất là 80%.

Khi đánh giá tại thời điểm 3 năm, chúng tôi xác nhận tỷ lệ BN sống đến 36 tháng là 40,3% với TB thời gian sống thêm 3 năm là $21,41 \pm 9,85$ tháng. Khi đánh giá tại thời điểm 5 năm, chúng tôi xác nhận tỷ lệ BN sống đến 60 tháng chiếm 19,4% với TB thời gian sống thêm 5 năm là $34,84 \pm 18,53$ tháng.

Caswell và cộng sự (2018) [41] đánh giá hiệu quả của điều trị lên thời gian sống thêm của ung thư vú DC giai đoạn từ 1970 đến 2018 dựa trên phân tích 15 NC gồm 18,678 bệnh nhân. Kết quả cho thấy đối với ung thư vú DC có ER dương tính, giai đoạn 1980-1990, thời gian sống thêm TB là 21 tháng và tăng lên 32 tháng ở những năm 1990-2010. Tuy nhiên đối với ung thư vú DC có ER âm tính, thời gian sống thêm thay đổi từ 14 tháng đến 33 tháng. Như vậy, kết quả điều trị ung thư vú DC và sống thêm đã cải thiện đáng kể theo thời gian, trong đó giai đoạn từ 1990-2010 phác đồ hóa trị ung thư vú DC được sử dụng phổ biến là anthracycline và taxane.

Jassem và cộng sự (2009) đã NC trên 267 BN ung thư vú DC, so sánh hiệu quả của phác đồ 2 thuốc doxorubicin và paclitaxel (phác đồ AT) so với phác đồ 3 thuốc FAC. Kết quả cho thấy, tỷ lệ đáp ứng ở BN nhóm điều trị phác đồ AT và FAC lần lượt là 68% và 55% ($p = 0.032$). Thời gian TB đến khi tái bệnh (8,3 tháng so với 6,2 tháng, $p = 0.034$) và thời gian sống thêm toàn bộ (23,3 tháng so với 18,3 tháng, $p = 0,013$) dài hơn có ý nghĩa thống kê đối với AT so với FAC. Như vậy, phác đồ AT đã đạt được một lợi thế đáng kể về tỷ lệ đáp ứng, thời gian đến khi tái bệnh và sống thêm toàn bộ so với phác đồ hóa trị 3 thuốc FAC. [70].

Bảng 4.1. mô tả nghiên cứu của bốn tác giả liên quan trong đó Sledge và cộng sự (2003) đã thực hiện NC Intergroup trên 739 BN ung thư vú DC (nghiên cứu E1193), so sánh tỷ lệ đáp ứng của 3 nhóm BN điều trị với paclitaxel, hoặc với doxorubicin hoặc phác đồ kết hợp 2 thuốc này trong điều trị bước một. Kết

quả cho thấy phác đồ kết hợp anthracycline-taxane (n= 244) có tỷ lệ đáp ứng cao nhất là 47% và thời gian sống thêm toàn bộ TB 3 năm là 22 tháng so với tỷ lệ đáp ứng 36% của doxorubicin và 34% của paclitaxel [118].

Conte và cộng sự (2004) đã NC trên 202 BN ung thư vú DC cũng đã xác nhận tỷ lệ đáp ứng của phác đồ hóa trị phối hợp paclitaxel và epirubicin là 58,5% và sống thêm toàn bộ TB là 20 tháng [46]. Liên quan đến đáp ứng của phác đồ docetaxel kết hợp với doxorubicin, nghiên cứu pha III (GEICAM-9903) của Alba và cộng sự (2004) trên 51 bệnh nhân ung thư vú DC đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng của phác đồ này là 51% với thời gian sống thêm toàn bộ TB là 21 tháng [25]. Phác đồ kết hợp docetaxel và epirubicin có hiệu quả cao nhất với tỷ lệ đáp ứng lên đến 63,1% và thời gian sống thêm toàn bộ TB là 34 tháng trong NC của Bonnetterre trên mẫu 142 BN ung thư vú di căn [37].

Như vậy so với các NC trên, tỷ lệ đáp ứng trong NC của chúng tôi cao hơn. Khi đối chiếu liều dùng của các thuốc trong nghiên cứu E1193 của Sledge [118], chúng tôi nhận thấy tác giả đã dùng liều paclitaxel 150mg/m² da thấp hơn 25mg so với NC của chúng tôi nên đáp ứng thấp hơn. Trong NC của Conte [46], tác giả nhận vào bao gồm cả những BN có sức khỏe kém hơn với ECOG ≥ 2 và đã được điều trị anthracycline trước đó nên khả năng đáp ứng và dung nạp hóa trị thấp hơn so với NC của chúng tôi. Nghiên cứu của Alba [25], sử dụng liều docetaxel và doxorubicin tương tự chúng tôi nhưng chỉ thiết kế 6 chu kỳ hóa trị ít hơn so với 8 chu kỳ trong NC của chúng tôi nên cũng góp phần làm cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn. Nghiên cứu của Bonnetterre [37], khi kết hợp với docetaxel, tác giả dùng liều epirubicin 75mg/m² da thấp hơn chúng tôi 15mg nên có thể là lý do làm cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn so với NC của chúng tôi.

Ngoài ra, trong nghiên cứu này có 27 BN có thụ thể nội tiết ER+ (Bảng 3.4) đã được điều trị (trước khi nhận vào nghiên cứu) thuốc tamoxifen và anastrozole sau khi đã phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ ở GD chưa di căn. Thụ thể ER+ dự báo đáp ứng với điều trị nội tiết do ER+ là đích gắn thuốc đặc hiệu với thời gian điều

trị kéo dài nhiều năm [138]. Tuy nhiên, khi xuất hiện di căn, làm tăng gánh nặng bệnh nên BN có nhiều triệu chứng cần thuyên giảm sớm vượt quá khả năng điều trị nội tiết ngay cả các thuốc nội tiết bậc 3 [28] nên chúng tôi ưu tiên chỉ định hóa trị để tạo ra đáp ứng kịp thời, thuyên giảm bệnh sớm, duy trì và nâng cao CLS cho BN nghiên cứu. Sau khi kết thúc 8 chu kỳ hóa trị anthracycline và taxane, bệnh đã thuyên giảm, các khối u còn lại được thu nhỏ, tưới máu tốt hơn nên có thể phân phối, hấp thu thuốc nội tiết tốt hơn nên cũng có cơ sở để tiếp tục điều trị nội tiết. Tuy nhiên, những BN này đã được điều trị nội tiết ở GĐ sớm sau đó tiến triển DC nghĩa là đã kháng với các thuốc nội tiết đã sử dụng trước đây nên chúng tôi xem xét điều trị lại thuốc nội tiết mới hơn với thời gian kéo dài tối đa đến khi bệnh tiến triển và/hoặc kết hợp với các thuốc đích phân tử mới như thuốc ức chế PI3K, mTOR, CDK 4/6 khi có điều kiện. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, chúng tôi chưa sẵn có các loại thuốc này để điều trị tiếp tục cho bệnh nhân. Đây cũng là một hạn chế không chỉ tại địa bàn nghiên cứu của chúng tôi mà cũng không sẵn có tại nhiều trung tâm điều trị ung thư tại Việt Nam do thuốc thế hệ mới này rất đắt vượt khả năng chi trả của cơ quan bảo hiểm y tế và của hầu hết bệnh nhân.

Bảng 4.1. Các nghiên cứu đánh giá tỷ lệ đáp ứng của các phác đồ hóa trị phối hợp anthracycline và taxane trong điều trị bước một ung thư vú di căn

Nghiên cứu	Phác đồ phối hợp	Số BN	Tỷ lệ đáp ứng	Sống thêm
Sledge và cộng sự [118]	Paclitaxel: 175mg/m ² Doxorubicin: 50mg/m ²	230	47%	22 tháng
Conte và cộng sự [46]	Paclitaxel: 200mg/m ² Epirubicin: 90mg/m ² 200mg	108	59%	20 tháng
Alba và cộng sự [25]	Docetaxel: 75mg/m ² Doxorubicin: 50mg/m ²	54	51%	21.1 tháng
Bonneterre và cộng sự [37]	Docetaxel 75mg/m ² Epirubicin 75mg/m ²	132	63,1%	34 tháng

4.2.2. Hiệu quả và độc tính của phác đồ anthracycline và taxane lên thời gian sống thêm

Paclitaxel và docetaxel là 2 thuốc nhóm taxane đã được Cơ quan kiểm duyệt thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt điều trị ung thư nhưng hiệu quả so sánh của phác đồ phối hợp của paclitaxel và docetaxel với các thuốc nhóm anthracycline trên BN ung thư vú DC tại Việt Nam là chưa được NC đầy đủ.

Wei-Xiang (2013) thực hiện NC phân tích các dữ liệu đã được công bố trên 7 NC gồm 1694 BN ung thư vú DC để so sánh hiệu quả và độc tính của các phác đồ hóa trị phối hợp có paclitaxel (Paclitaxel+) với các phác đồ hóa trị phối hợp có docetaxel (Docetaxel+). Kết quả NC cho thấy phác đồ Paclitaxel+ tương đương phác đồ Docetaxel+ về tất cả các tiêu chí sống thêm như thời gian sống thêm toàn bộ (OS, $p = 0,48$), thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS, $p = 0,052$), thời gian đến khi tái bệnh (TTP, $p = 0,46$) và tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR, $p = 0,92$). Về mặt độc tính, kết quả NC này đã cho thấy các tác dụng phụ độ 3-4 của phác đồ Paclitaxel+ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Docetaxel+ trên các tiêu chí NC bao gồm thiếu máu ($p = 0,023$), giảm bạch cầu ($p = 0,011$), sốt giảm bạch cầu ($p = 0,041$), giảm tiểu cầu ($p = 0,033$), viêm niêm mạc ($p < 0,001$), tiêu chảy ($p < 0,001$) và mệt mỏi ($p = 0,039$). Như vậy, nghiên cứu của nhóm tác giả này đã chứng minh rằng cả 2 phác đồ hóa trị phối hợp thuốc dựa vào taxane là Paclitaxel+ và Docetaxel+ có hiệu quả tương đương trên BN ung thư vú DC. Tuy nhiên, phác đồ hóa trị dựa trên paclitaxel ít độc tính hơn, dung nạp tốt hơn so với phác đồ hóa trị dựa trên docetaxel [129].

Cassier và cộng sự (2008) đã thực hiện nghiên cứu ERASME 3 [40] so sánh hiệu quả và độc tính của 2 phác đồ paclitaxel-doxorubicin (phác đồ PA) với phác đồ docetaxel-doxorubicin (phác đồ DA) trên 210 BN ung thư vú di căn. Kết quả NC cho thấy tỷ lệ đáp ứng của phác đồ DA là 39,6% và của phác đồ PA là 41,8%. Sau thời gian theo dõi TB 50,2 tháng, thời gian sống thêm không tiến

triển bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ của phác đồ DA trung bình là 8,7 tháng và 21,4 tháng ($p=0,977$) so với 8,0 tháng và 27,3 tháng đối với phác đồ PA ($p= 0,081$). Về mặt độc tính, so với phác đồ PA, độc tính của phác đồ DA phổ biến hơn đáng kể ở các tiêu chí như: độc tính huyết học độ 3-4 ($p <0,001$) và suy nhược cơ thể trầm trọng độ 3-4 ($p = 0,03$). Tuy nhiên, phác đồ PA có độc tính thần kinh ngoại vi phổ biến hơn phác đồ DA ($p = 0,03$). Như vậy, nghiên cứu này đã cho thấy paclitaxel hoặc docetaxel kết hợp với doxorubicin không khác biệt có ý nghĩa thống kê về hiệu quả, nhưng độc tính của phác đồ có docetaxel cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ có paclitaxel.

Razis và cộng sự [106] phân tích trên các NC đã được công bố về hiệu quả và độc tính của phác đồ hóa trị phối hợp paclitaxel và epirubicin (phác đồ PE) trên BN ung thư vú di căn. Kết quả cho thấy phác đồ PE được sử dụng phổ biến ở Châu Âu, có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ từ 50% đến 70% và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 10% đến 15%. Tác giả đã kết luận: hóa trị phối hợp 2 thuốc paclitaxel và epirubicin có tính an toàn và hiệu quả cao trong ung thư vú DC và ít gây độc tim hơn so với phác đồ doxorubicin paclitaxel.

Luck và cộng sự [89] nghiên cứu hiệu quả độc tính của phác đồ paclitaxel và epirubicin trong điều trị bước một ung thư vú DC trên mẫu nghiên cứu 57 BN. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ này lên đến 68%, tỷ lệ rụng tóc trên 90% nhưng các độc tính khác không trầm trọng. Tỷ lệ giảm bạch cầu là 72% nhưng đa số là độ 1 và 2 nên hồi phục tốt. Tỷ lệ thiếu máu và giảm tiểu cầu là rất thấp. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết như bệnh lý thần kinh ngoại vi, buồn nôn và nôn mửa, đau cơ chủ yếu là độ 1 và độ 2. Không có trường hợp nào độc tim. Tác giả đã kết luận hóa trị phác đồ PE là hiệu quả an toàn trong điều trị ung thư vú di căn.

Morales và cộng sự [96] nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phác đồ hóa trị docetaxel và epirubicin trong điều trị bước một trên 133 BN ung thư vú di căn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 67% (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần lần lượt là 23% và 44%). Tỷ lệ sống thêm trung bình là 19,5 tháng. Giảm bạch cầu

độ 3-4 xảy ra ở 35% BN và tỷ lệ sốt giảm bạch là 19%. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3-4 thường gặp nhất là suy nhược (6%), nôn (5%) và buồn nôn (5%). Tất cả độc tính hóa trị đều dung nạp tốt, không có trường hợp nào bị suy tim. Tác giả đã kết luận: hóa trị phối hợp docetaxel và epirubicin có hiệu quả và an toàn cao trong điều trị bước một ung thư vú di căn.

Bonneterre và cộng sự [37], nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phác đồ hóa trị phối hợp 2 thuốc docetaxel+epirubicin so với phác đồ 3 thuốc 5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamide trên 142 BN ung thư vú di căn. Ở nhánh hóa trị 2 thuốc docetaxel+epirubicin (n=70), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 7 chu kỳ là 63,1% và thời gian sống thêm TB là 34 tháng. Độc tính huyết học độ 3-4 bao gồm giảm bạch cầu 67,3%, giảm tiểu cầu 2,9% và thiếu máu 4,3%. Đáng chú ý có 18,6% trường hợp sốt giảm bạch cầu. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết phổ biến nhất là rụng tóc (54,3%), buồn nôn (7,1%), nôn mửa (8,6%), tiêu chảy (2,9%), viêm miệng (0%), tê đầu chi (2,9%) và 1,4% có độc tính trên tim.

Để so sánh độc tính của 2 thuốc nhóm anthracycline, nghiên cứu của Perez và cộng sự đã phát hiện với liều dùng doxorubicin 60mg/m² da (tổng liều ≤ 550mg/m² da) và epirubicin 90mg/m² da (tổng liều ≤ 900mg/m² da) thì tỷ lệ đáp ứng, độc tính huyết học, độc tính ngoài hệ tạo huyết và độc tính tim mạch của 2 thuốc này là tương tự nhau [103].

Do tỷ lệ đáp ứng và độc tính của 2 thuốc này tương tự nhau và do mẫu NC của chúng tôi n= 62 là tương đối nhỏ nên khi so sánh thời gian sống thêm và độc tính của phác đồ phối hợp anthracycline và taxane, chúng tôi ghép phác đồ paclitaxel+doxorubicin và paclitaxel+epirubicin thành phác đồ Paclitaxel+. Tương tự với docetaxel, phác đồ phối hợp anthracycline với docetaxel là phác đồ Docetaxel+. Khi so sánh thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm, phác đồ Paclitaxel+ so với Docetaxel+ đã không cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p= 0,542). Kết quả này tương tự với kết quả NC của các tác giả trên.

Kết quả NC của chúng tôi cũng đã phát hiện độc tính hóa trị phác đồ Docetaxel+ cao hơn Paclitaxel+. Sau 4 chu kỳ hóa trị, độc tính huyết học độ 3-4 bao gồm giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu ở nhóm hóa trị Docetaxel+ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với Paclitaxel+ ($p < 0,05$). Tuy nhiên, độc tính thiếu máu của 2 phác đồ này là không khác biệt ($p = 0,191$). Sau 8 chu kỳ hóa trị, độc tính giảm bạch cầu và thiếu máu độ 3-4 ở nhóm hóa trị Docetaxel+ cao hơn có ý nghĩa so với nhóm hóa trị Paclitaxel+. Tuy nhiên, độc tính giảm tiểu cầu độ 3-4 không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,094$). Các độc tính ngoài hệ tạo huyết, sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị như buồn nôn và nôn, tiêu chảy, tê đầu chi, rụng tóc ở phác đồ Docetaxel+ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Paclitaxel+ ($p < 0,05$). Sau 8 chu kỳ hóa trị, các độc tính buồn nôn và đau cơ cũng trở nên cao hơn có ý nghĩa ở phác đồ Docetaxel+ ($p < 0,05$). Độc tính viêm miệng độ 3-4 ở phác đồ Paclitaxel+ xuất hiện trên 7/44 BN (13,7%) so với 3/8 BN (27,3%) ở phác đồ Docetaxel+ ($p > 0,05$). Độc tính viêm miệng không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ này sau 4 và 8 chu kỳ cũng phù hợp với các NC khác. Như vậy, với liều hóa trị khuyến cáo được áp dụng trong nghiên cứu, chúng tôi xác định hiệu quả của 2 loại phác đồ trong NC này là tương đương nhưng độc tính huyết học và độc tính ngoài hệ tạo huyết của phác đồ Docetaxel+ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Paclitaxel+ là phù hợp với NC của các tác giả trên.

4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN THỜI GIAN SỐNG THÊM 5 NĂM CỦA UNG THƯ VÚ DI CĂN

4.3.1. Sống thêm 5 năm theo nhóm tuổi

Theo Siegel [116], tuổi là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với ung thư vú. Tuổi > 50 chiếm trên 78% các trường hợp ung thư vú mới chẩn đoán và ở độ tuổi này, 87% trường hợp tử vong liên quan đến ung thư vú vào năm 2011 tại Hoa Kỳ [116]. Khi phân tích thời gian sống thêm của ung thư vú di căn, nghiên cứu của chúng tôi xác nhận nhóm BN < 60 tuổi có thời gian sống thêm (trung bình 39,47 tháng) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN > 60 tuổi (trung

bình 27,50 tháng) với $p=0,034$. Theo phân tích sống thêm của Wang H (2017) dựa trên cơ sở dữ liệu của SEER trên 4932 BN ung thư vú di căn [128], tác giả đã xác nhận tiên lượng sống thêm xấu dần khi tuổi càng tăng. Bệnh nhân tuổi < 50 sống thêm toàn bộ TB là 32 tháng cao hơn đáng kể so với nhóm tuổi từ 50-69 là 25 tháng và thấp nhất là nhóm tuổi > 69 có thời gian sống thêm toàn bộ chỉ 16 tháng ($p < 0,001$). Chứng cứ từ nhiều NC cũng đã khẳng định rằng tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong ung thư vú tăng theo tuổi của bệnh nhân. Theo Wang R (2019) [128], 43% bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán là trên 65 tuổi và 20% có độ tuổi trên 75 với tỷ lệ tử vong do ung thư vú cũng phổ biến ở những nhóm tuổi này. Tuy nhiên, tuổi cao nhất của bệnh nhân phổ biến trong các thử nghiệm lâm sàng về điều trị ung thư cũng như ung thư vú đến nay chủ yếu trên đối tượng ≤ 70 tuổi. Tuổi trẻ hơn có sức khỏe tốt hơn và ít bệnh nền nên dung nạp với hóa trị tốt hơn vì vậy thường có tiên lượng sống thêm tốt hơn.

4.3.2. Sống thêm 5 năm theo chỉ số ECOG

Nghiên cứu của Raymond (2014) đã phát hiện chỉ số ECOG là một yếu tố tiên lượng có giá trị trong ung thư vú di căn [108]. Chen (2017) nghiên cứu phân tích trên các thử nghiệm lâm sàng ung thư vú DC cũng đã xác nhận hóa trị không tăng thời gian sống thêm nếu tình trạng sức khỏe của BN kém với chỉ số ECOG= 3-4 [42]. Kết quả nghiên cứu của các tác giả khác cũng khuyến cáo chỉ đưa vào NC lâm sàng những BN ung thư có tình trạng sức khỏe còn tốt với chỉ số ECOG từ 0 đến 2 [56], [127].

Köhne và cộng sự NC trên 3825 BN ung thư đại trực tràng di căn nhận hóa trị 5-fluorouracil đã cho thấy nếu chỉ số ECOG của BN từ 0 đến 1 thì thời gian sống thêm dài hơn có ý nghĩa thống kê so với chỉ số ECOG > 1 [78]. Jassem và cộng sự NC trên 267 BN ung thư vú DC đã xác nhận nếu chỉ số ECOG=2 thì thời gian sống thêm ngắn hơn có ý nghĩa so với ECOG=0-1 [71]. Nghiên cứu của Khanfir và cộng sự trên 332 BN ung thư vú DC, phân tích đa biến đã xác định BN có ECOG=0-1 cải thiện thời gian sống thêm có ý nghĩa so với ECOG > 1 ($p < 0,0001$) [77].

Trong NC cứu của chúng tôi, tiêu chuẩn chọn bệnh là các BN ung thư vú DC có chỉ số ECOG ≤ 2 và cũng đã xác nhận rằng nếu BN có chỉ số ECOG=0-1 thì thời gian sống thêm 5 năm dài hơn có ý nghĩa thống kê so với ECOG =2 ($p=0,048$). Chỉ số ECOG-0-1 cho thấy BN có sức khỏe tốt nên với liệu điều trị, các BN này dung nạp với hóa trị anthracycline-taxane tốt hơn nên sống thêm tốt hơn. Kết quả của chúng tôi phù hợp với NC của các tác giả trên.

4.3.3. Sống thêm 5 năm theo vị trí di căn

Ung thư vú DC có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm 5 năm ngắn, chỉ khoảng 20%, tuy nhiên, thời gian sống thêm là khác nhau tùy theo vị trí và số lượng cơ quan di căn. Vị trí DC phổ biến của ung thư vú ghi nhận trong NC của chúng tôi lần lượt là: di căn xương (56,5%); tiếp theo là di căn phổi (24,2%); sau đó là di căn gan (35,5%). Thời gian sống thêm rất thấp (19,4%) nếu di căn 2 cơ quan. Van Uden (2019) nghiên cứu trên 391 BN ung thư vú DC cũng xác nhận xương là vị trí DC phổ biến nhất và có tiên lượng sống thêm dài hơn có ý nghĩa thống kê so với DC ở các vị trí khác [122].

Trong công trình NC này, chúng tôi loại ra những BN ung thư vú di căn não do được động học của các thuốc hóa trị không vượt qua được hàng rào máu não nên DC não không đáp ứng với hóa trị hệ thống. Mẫu NC này gồm 62 BN di căn 1 và/hoặc 2 vị trí là xương, gan và phổi. Chúng tôi đã phát hiện thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của ung thư vú DC xương (trung bình 39,43 tháng) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với DC gan và/hoặc phổi (trung bình 28,89 tháng) với $p=0,013$. Nghiên cứu của Yardley (2010) đã phát hiện di căn gan và DC phổi có tiên lượng sống thêm là tương đương nhưng thấp hơn đáng kể so với di căn xương [133]. Wang (2019), cũng xác nhận ung thư vú DC xương có tiên lượng tốt nhất với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 50,5%, tiếp theo là di căn gan và di căn phổi [127]. Như vậy, tương tự với kết quả NC của các tác giả khác, mặc dù DC xương gây đau xương nhiều, ảnh hưởng xấu đến CLS nhưng tiên lượng sống thêm 5 năm của DC xương trong NC của chúng tôi cũng dài hơn có ý nghĩa thống kê so với DC các vị trí khác.

Ung thư vú DC phổi có tiên lượng xấu và thời gian sống thêm TB 22 tháng thấp hơn so với DC ở các vị trí. Ngoài tiên lượng sống thêm thấp hơn, di căn phổi còn có thể gây ra các triệu chứng trầm trọng như ho ra máu, đau ngực, khó thở ảnh hưởng đến CLS của bệnh nhân. Trung bình thời gian sống thêm 5 năm trong NC của chúng tôi khi có DC phổi là 25,6 tháng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với không DC phổi (di căn xương hoặc gan) là 37,79 tháng với $p=0,018$.

Theo tác giả Xiao (2018), nghiên cứu trên 3772 BN ung thư vú DC phổi [131] đã cho thấy thời gian sống thêm TB của ung thư vú DC phổi thấp hơn đáng kể so với DC vị trí khác và TB là 25 tháng. Sống thêm ung thư vú DC phổi cũng liên quan đến phân nhóm phân tử, bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính và Her-2 dương tính, thời gian sống thêm TB là 31 tháng so với bộ ba âm tính chỉ 11 tháng ($p<0,01$) [131].

Trong NC của chúng tôi thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là tương đương với NC của các tác giả khác nhưng do mẫu NC tương đối nhỏ nên chúng tôi không thể so sánh thời gian sống thêm với các phân nhóm phân tử ung thư vú DC phổi và đây cũng là một trong những điểm hạn chế của NC này.

Di căn gan có thể gặp khoảng 50% trong ung thư vú có thể dẫn đến suy gan gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Nếu ung thư vú DC gan không được điều trị, tiên lượng sống thêm chỉ 4 đến 8 tháng và ngay cả khi được điều trị hệ thống, thời gian sống thêm TB cũng chỉ từ 18 đến 24 tháng và sống thêm 5 năm khoảng 27 tháng [85]. Trong NC của chúng tôi tỷ lệ DC gan là 35,5% thấp hơn DC xương (56,5%) và thời gian sống thêm 5 năm là 28,91 tháng. Các kết quả này là khá tương đồng với NC của các tác giả khác.

Ung thư vú DC nhiều vị trí có tiên lượng xấu và sống thêm ngắn hơn đáng kể so với DC một vị trí. Chen (2017) đã NC trên 4932 BN ung thư vú DC dựa trên cơ sở dữ liệu của SEER giai đoạn 2010-2013 đã khẳng định BN di căn xương thì thời gian sống thêm vượt trội có ý nghĩa so với DC các vị trí khác ($p<0,001$) [42]. Di căn phổi và DC gan có TB thời gian sống thêm tương tự ($p>0,05$), tuy nhiên

DC nhiều vị trí có tiên lượng xấu hơn DC 1 vị trí ngoài não ($p < 0,05$) và thời gian sống thêm khoảng 20 tháng [42].

4.3.4. Sống thêm 5 năm theo khoảng thời gian hết di căn

MFI là khoảng thời gian kể từ khi bắt đầu điều trị mà BN vẫn còn sống và ung thư không tiến triển, chưa lan tràn sang các cơ quan, khu vực khác của cơ thể. Trong NC lâm sàng, MFI là một tham số NC cần thiết để đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị. Khi NC ung thư vú DC, nhiều tác giả chọn mốc thời gian là 24 tháng để so sánh thời gian sống thêm giữa $MFI < 24$ tháng với $MFI > 24$ tháng và ung thư vú DC mới chẩn đoán (de novo). Thời gian sống thêm có $MFI < 12$ hoặc $MFI < 24$ tháng là yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú tiến triển và di căn.

Lobbezoo và cộng sự (2015) nghiên cứu trên 815 BN ung thư vú DC, mẫu NC chia thành ba nhóm dựa trên MFI; 154 BN ung thư vú DC de novo, 176 BN có $MFI < 24$ tháng và 485 BN có $MFI > 24$ tháng. Kết quả cho thấy BN ung thư vú DC de novo có thời gian sống thêm dài hơn có ý nghĩa so với BN tiến triển DC với $MFI < 24$ tháng (29,4 tháng so với 9,1 tháng, $p < 0.0001$) và BN có $MFI < 24$ tháng có nguy cơ tử vong tăng cao hơn có ý nghĩa so với BN de novo (hazard ratio 1,97, 95% CI 1,49-2,60, $p < 0,0001$) [83].

Vogel và cộng sự nghiên cứu trên 433 BN ung thư vú GD tái phát đã xác nhận tỷ lệ sống thêm TB sau lần tái phát đầu tiên là 26 tháng đối với BN có $MFI < 24$ tháng và 44 tháng đối với BN có $MFI > 24$ tháng ($p < 0,01$) [124].

Trong số 62 BN ung thư vú DC trong NC của chúng tôi, có 6 BN ung thư vú DC mới chẩn đoán và 56 BN tiến triển DC sau điều trị. Bảng 3.18 cho thấy $MFI > 24$ tháng có TB thời gian sống thêm toàn bộ là 45,38 tháng dài hơn có ý nghĩa thống kê so với BN de novo (trung bình 36 tháng) và BN có $MFI < 24$ tháng (trung bình 20,5 tháng với $p < 0,001$). So với những BN tiến triển DC với $MFI \leq 24$ tháng, những BN có $MFI > 24$ tháng có kết quả sống thêm 5 năm vượt trội với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với tác giả

Lobbezoo [83], tuy nhiên số BN de novo trong NC của chúng tôi còn thấp nên so sánh có thể không thuyết phục.

4.3.5. Sống thêm 5 năm theo độ ác tính mô bệnh học

Độ ác tính mô bệnh học có giá trị tiên lượng trong ung thư. Các ung thư có độ biệt hóa kém có diễn tiến lâm sàng xấu, tái bệnh và DC sớm hơn so với ung thư có biệt hóa tốt. Các mức độ ác tính mô bệnh học tăng dần từ 1 đến 3 phản ánh tiên lượng xấu dần trong ung thư.

Độ ác tính mô bệnh học (grade) dựa trên mức độ biệt hóa của mô khối u về các đặc điểm hình thái học được đánh giá bởi các chuyên gia GPB dựa trên phân độ của Elston-Ellis [53]. Có một mối tương quan giữa khả năng tiến triển DC và thời gian sống thêm với độ ác tính mô bệnh học trong ung thư vú. Độ ác tính mô bệnh học có giá trị tiên lượng tương đương với tình trạng xâm lấn hạch và có giá trị tiên lượng tốt hơn so với giá trị tiên lượng của kích thước khối u [18], [23], [39]. Có 10% ung thư vú có độ mô học 1 và 2 tái phát trong vòng 5 năm và tỷ lệ tái phát tăng lên 30% nếu ung thư vú có độ ác tính mô bệnh học là độ 3 [39]. Ung thư vú DC có độ ác tính mô bệnh học thấp (độ 1) có tỷ lệ sống thêm là 33% cao hơn đáng kể so với 18% của độ 2 và 3 cộng lại [39].

Henson và cộng sự [64], nghiên cứu tỷ lệ sống thêm của 22.616 BN ung thư vú. Tác giả đã xác nhận những BN có grade 1, giai đoạn II có tỷ lệ sống thêm tương đương với những BN có grade 3, giai đoạn I. Tác giả cũng phát hiện ra rằng những BN ung thư vú có grade 1, kích thước $u < 2$ cm có tiên lượng tốt nhất với tỷ lệ sống thêm 5 năm là 99% ngay cả khi ung thư vú lan đến hạch khu vực. Như vậy, độ ác tính mô bệnh học có vai trò quan trọng trong tiên lượng sống thêm của ung thư vú.

Mẫu NC của chúng tôi có tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn có grade 1 và 2 là 45/62 BN (72,5%) và grade 3 là 17/62 BN (27,5%). Khi phân tích thời gian sống thêm 5 năm theo grade, chúng tôi nhận thấy TB thời gian sống thêm của BN grade 1+2 là 39,73% cao hơn có ý nghĩa so với BN grade 3 ($p < 0,001$) là phù hợp với giá trị tiên lượng của độ ác tính mô bệnh học và kết quả NC của các tác giả trên.

4.3.6. Sống thêm 5 năm theo tình trạng hóa trị trước đây

Ung thư vú GD sớm nhận hóa trị hỗ trợ theo thời gian có 30% sẽ diễn tiến di căn [42], [57]. Hóa trị bước một ung thư vú DC trên những BN đã nhận hóa trị hỗ trợ ở GD sớm cho thấy hiệu quả và thời gian sống thêm thấp hơn so với ung thư vú di căn mới chẩn đoán và chưa hóa trị. Nghiên cứu của Malmgren và cộng sự (2018) đã phát hiện BN ung thư vú diễn tiến DC sau khi đã nhận hóa trị hỗ trợ là một yếu tố tiên lượng không thuận lợi khi hóa trị lại ở GD di căn so với ung thư vú GD di căn chưa nhận hóa trị (*de novo*) [91].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 48/62 (77,4%) BN đã nhận hóa trị hỗ trợ ở GD sớm nhưng các phác đồ hóa trị BN đã nhận chưa sử dụng nhóm anthracycline và/hoặc taxane và có MFI > 12 tháng để có thể có đáp ứng tốt với các nhóm thuốc này khi điều trị lại ở GD di căn. Kết quả NC của chúng tôi cho thấy TB thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm BN đã nhận hóa trị hỗ trợ trước đây là thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với BN chưa nhận hóa trị hỗ trợ và chỉ được hóa trị lần đầu ở GD di căn ($p < 0,001$).

Bonneterre và cộng sự [37] đã NC trên 477 BN ung thư vú DC, so sánh kết quả có hóa trị hỗ trợ phác đồ CMF so với không hóa trị hỗ trợ phác đồ này khi hóa trị với anthracycline ở GD di căn. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với anthracycline ở nhóm BN hóa trị hỗ trợ CMF là 31,2% thấp hơn có ý nghĩa so với 48% ở những BN không nhận hóa trị hỗ trợ CMF ($P = 0,03$) [37]. Alba và cộng sự [26] cũng xác nhận những BN ung thư vú đã hóa trị hỗ trợ phác đồ có anthracycline thì kết quả sống thêm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với những BN đã nhận hóa trị phác đồ không có anthracycline khi hóa trị lại ở giai đoạn di căn.

4.4. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN

Phụ nữ vốn là những đối tượng có cơ địa nhạy cảm, nhất là khi phát hiện bản thân mình mắc ung thư. Ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ, mặc dù có những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng vẫn tạo ra nỗi sợ

hải và bất ổn trong cuộc sống cho bản thân và gia đình bệnh nhân. Theo thời gian, ung thư vú sẽ diễn tiến đến giai đoạn cuối khi xuất hiện di căn làm tăng gánh nặng bệnh tật và các khía cạnh CLS của BN cũng suy giảm trầm trọng. Chính vì vậy, nghiên cứu ung thư vú DC phải NC toàn diện, nghiên cứu hiệu quả và dung nạp điều trị kết hợp với nghiên cứu CLS với nỗ lực gia tăng hiệu quả điều trị, hạn chế tối thiểu độc tính gây ra do điều trị, duy trì và nâng cao sức khỏe thể chất và tinh thần cho bệnh nhân. Trong NC của chúng tôi, bước đầu áp dụng mô hình này đã giúp tìm ra được các yếu tố liên quan đến CLS bệnh nhân ung thư vú DC sau 4 và sau 8 chu kỳ hóa trị đó là các yếu tố bao gồm tuổi của bệnh nhân, trình độ học vấn, mức thu nhập, chỉ số hoạt động thể lực ECOG, vị trí và số lượng di căn, tình trạng đã nhận hóa trị trước đây, khoảng khối bệnh MFI, độc tính và đáp ứng hóa trị.

4.4.1. Một số đặc điểm chung

Về tuổi mắc ung thư vú, trong NC của chúng tôi, 85,5% BN chẩn đoán ung thư vú DC trên 50 tuổi. Đây là lứa tuổi đa số BN đã mãn kinh có nhiều thay đổi về nội tiết kéo theo các biến động về tâm lý cùng với thời gian tích lũy tăng nguy cơ ung thư vú cũng như những trải nghiệm chẩn đoán và điều trị ung thư vú ở GD sớm. Trong NC này, mô hình lứa tuổi mắc bệnh có xu hướng nhóm tuổi càng cao thì CLS càng thấp, nhóm dưới 60 tuổi có CLS là 44,96 điểm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN trên 60 tuổi với điểm CLS là 19,10 ($p < 0,001$).

Về thu nhập của BN, kết quả NC của chúng tôi cho thấy thu nhập cao trên 10 triệu đồng/tháng có điểm CLS tổng quát trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thu nhập thấp hơn 10 triệu đồng/tháng ($p = 0,031$). Thu nhập cao có ảnh hưởng tích cực đến nhiều khía cạnh như chăm sóc BN tốt hơn, giúp điều trị kịp thời, tiếp cận phục hồi chức năng và điều trị hỗ trợ tốt hơn cũng như ít lo lắng hơn về gánh nặng tài chính chi trả điều trị cũng như khi phải nghỉ mọi công việc để tập trung chữa bệnh.

Về học vấn, chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về điểm trung bình CLS tổng quát với trình độ học vấn. Học vấn cao hơn thì CLS xu hướng tốt hơn. Điểm CLS tổng quát tăng dần theo trình độ học vấn, nhóm tiểu học trở xuống thấp nhất (26,15 điểm), THCS (34,03 điểm) và cao nhất là THPT (47,62 điểm) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,028$). Kết quả NC của chúng tôi tương tự với kết quả của một số NC trước đây và tương tự kết quả NC của Nguyễn Thu Hà trong đó học vấn có mối tương quan có ý nghĩa thống kê với CLS tổng quát theo hướng học vấn càng cao thì CLS càng tốt [9].

Bệnh nhân có trình độ cao hơn thì dễ lĩnh hội thông tin về điều trị, chăm sóc và theo dõi bệnh do nhân viên y tế cung cấp hơn so với BN có học vấn thấp. Ngoài ra, BN có học vấn thấp thường làm những công việc chân tay có thu nhập thấp trong lúc phải nghỉ việc để điều trị nên khó khăn chồng chất về chi phí y tế cũng như khó tiếp cận với các dịch vụ chăm sóc sức khỏe tăng cường khác. Như vậy, người bệnh có học vấn thấp thường chịu nhiều áp lực hơn nên CLS thường suy giảm.

Trong NC này điểm nghề nghiệp của nhóm kinh doanh buôn bán là cao hơn so với CBVC và nhân viên (39,24 điểm so với 38,89 điểm). Công nhân là nhóm nghề nghiệp có điểm thấp nhất (25,69 điểm). Tuy nhiên, khi so sánh điểm TB của 4 nhóm nghề nghiệp đã không cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa về mặt thống kê.

4.4.2. Chất lượng sống về mặt chức năng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị theo thang EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23

Thang EORTC QLQ-C30 là công cụ được sử dụng rộng rãi trong NC lâm sàng để đánh giá CLS BN ung thư vú trải qua chẩn đoán và điều trị trong đó có hóa trị [47]. Một số NC trên thế giới cho thấy CLS của BN ung thư vú tốt hơn sau khi nhận hóa trị. Laurel và cộng sự (1999), nghiên cứu CLS BN ung thư vú ở Châu Phi đã cho thấy CLS được cải thiện sau hóa trị [82]. Nghiên cứu của Ali Dehkodi tại Iran (2009) [27] trên 200 BN ung thư nhận hóa trị, so sánh CLS sau các chu kỳ hóa trị đã cho thấy 68% BN hoàn tất ≥ 3 chu kỳ hóa trị thì CLS đã

được cải thiện (Bảng 4.2). Bảng 4.2 cũng cho thấy 132/200 BN (66%) có CLS cải thiện khá tốt và có sự cải thiện cao hơn sau 6 chu kỳ hóa trị so với 3 đến 5 chu kỳ hóa trị và CLS kém nhất nếu bệnh nhân chỉ nhận ít hơn 2 chu kỳ hóa trị ($p<0,001$). Như vậy, CLS có liên quan trực tiếp đến số chu kỳ hóa trị với xu hướng tốt hơn nếu hoàn tất tối đa các chu kỳ hóa trị đã được lên kế hoạch.

Bảng 4.2. Chất lượng sống bệnh nhân qua các chu kỳ hóa trị ($n=200$, $p<0,01$).

Số chu kỳ hóa trị	Chất lượng sống bệnh nhân ung thư nhận hóa trị ($n=200$)			
	Không tốt	Khá tốt	Tốt	Tổng
≤ 2	16,4% (9)	67,2% (37)	16,4% (9%)	27,5% 55
3-5	9,6% (8)	77,1% (61)	13,3% (11%)	41,5% 83
$6 \leq$	8,1% (5)	50% (31)	41,9% (26)	31% 62
Tổng	11% (22)	66% (132)	23% (46)	100% ($n=200$)

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo thang đo EORTC QLQ-C30, tất cả điểm TB chức năng về thể chất, vai trò, cảm xúc, nhận thức và xã hội sau 8 chu kỳ hóa trị đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với điểm TB chức năng sau 4 chu kỳ hóa trị ($p<0,05$).

Đóng góp nhiều hơn vào điểm CLS của BN sau 8 chu kỳ hóa trị so với 4 chu kỳ hóa trị dựa trên thang đo EORTC QLQ-BR23 là chức năng là hưởng thụ tình dục, chức năng tình dục và hình ảnh cơ thể ($p<0,05$). Chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chức năng quan điểm tương lai theo thang đo EORTC QLQ-BR23.

Chức năng hình ảnh cơ thể được đánh giá qua 4 câu hỏi về sự thay đổi của ngoại hình, vẻ nữ tính, và sự không hài lòng với hình ảnh cơ thể của mình. Điểm CLS về hình ảnh cơ thể của BN sau 8 chu kỳ hóa trị so với 4 chu kỳ hóa trị là 58,47 điểm so với 55,51 điểm, cao hơn so với NC của Trần Bảo Ngọc ($39,5 \pm 34,1$ điểm) [16]. Tuy nhiên kết quả này thấp hơn NC của Juan Xia (2018)

[130] và mối tương quan của chức năng hình ảnh cơ thể cũng được chứng minh là có mối tương quan với CLS tổng quát của BN ung thư vú. Sau chẩn đoán và điều trị, bệnh nhân thường mất tự tin khi thấy hình ảnh cơ thể đã có thay đổi khác biệt do tuyến vú đã bị cắt bỏ một phần hay hoàn toàn sau phẫu thuật nên ảnh hưởng đến vẻ đẹp nữ tính của người phụ nữ và tác dụng phụ do hóa trị gây sụt cân, rụng tóc, lông, vô kinh, mãn kinh sớm và rối loạn sắc tố da cũng là những sự cố thường gặp.

Điểm CLS chức năng hưởng thụ tình dục trong NC này là thấp nhất mặc dù điểm đạt được sau 8 chu kỳ hóa trị cao hơn có ý nghĩa so với 4 chu kỳ hóa trị ($p = 0,034$). Kết quả này trong NC chúng tôi cao hơn so với NC của Trần Bảo Ngọc ($21,0 \pm 15,7$) [16].

Điểm chức năng tình dục của BN được đánh giá bằng hai câu hỏi về mức độ sở thích tình dục và mức độ sinh hoạt tình dục trong khung thời gian đánh giá là một tháng vừa qua. Sau 8 chu kỳ hóa trị điểm số này cao hơn có ý nghĩa so với 4 chu kỳ hóa trị ($p = 0,027$) đã cho thấy vai trò tuân thủ đủ liệu trình hóa trị đã làm tăng chức năng tình dục và lí do có lẽ khi bệnh thuyên giảm nhờ hóa trị thì sức khỏe và tâm lý BN tốt hơn nên hoạt động tình dục cũng tốt hơn.

4.4.3. Chất lượng sống về mặt triệu chứng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị theo thang EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23

Điểm lĩnh vực triệu chứng có mối liên quan nghịch với CLS của BN ung thư. Theo thang EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23, khi điểm triệu chứng càng tăng thì CLS càng giảm và ngược lại. Trong NC này, điểm triệu chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Sau 8 chu kỳ hóa trị, theo thang đo EORTC QLQ-C30, điểm trung bình CLS các triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau, khó thở và mất ngủ đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với sau 4 chu kỳ hóa trị. Như vậy, CLS của BN có sự cải thiện sau khi kết thúc 8 chu kỳ hóa trị.

Đóng góp nhiều nhất vào điểm CLS là điểm triệu chứng buồn nôn và nôn ($p=0,005$). Các lĩnh vực triệu chứng khác như mất ngủ, khó thở và mệt mỏi cũng

có đóng góp cải thiện CLS cho bệnh nhân. Nghiên cứu của Shafae và cộng sự (2018) đã xác định buồn nôn, mệt mỏi và đau là những triệu chứng có liên quan có ý nghĩa thống kê với CLS của BN ung thư vú [114].

Buồn nôn và nôn là tác dụng phụ phổ biến trong những chu kỳ hóa trị đầu tiên nhưng luôn được kiểm soát tốt bằng phác đồ thuốc chống nôn phối hợp kháng 5 HT3 và dexamethasone nên đa số BN đều thuyên giảm triệu chứng này trong các chu kỳ hóa trị tiếp theo. Mệt mỏi và mất ngủ cũng là những triệu chứng phổ biến và ảnh hưởng trầm trọng lên sức khỏe bệnh nhân. Mệt mỏi có thể là hậu quả của mất ngủ, buồn nôn và nôn và cũng do các triệu chứng khác. Ung thư vú di căn còn có thể có hội chứng suy mòn cơ thể GD cuối (Cahecxia) do tế bào ung thư tiết ra các chất trung gian như các cytokin gây ra các rối loạn trao đổi chất trong cơ thể, giảm hấp thu, suy giảm chức năng nhiều cơ quan trong cơ thể làm cho BN suy kiệt và tử vong. Nghiên cứu của Juan Xia và cộng sự (2015) đã xác nhận CLS ung thư vú sau 1 năm chẩn đoán và điều trị thì mệt mỏi là một trong những triệu chứng ảnh hưởng nhiều nhất lên CLS của bệnh nhân [130].

Đau là trải nghiệm khó chịu nhất về mặt cảm giác và khá phổ biến do ung thư vú xâm lấn, chèn ép các tổ chức, mô lành xung quanh và lan rộng đến các cơ quan nội tạng khác của cơ thể. Mức độ đau của BN cũng tăng lên do cơ thể bị suy mòn và trải qua nhiều phương pháp điều trị ung thư như phẫu thuật và hóa trị, xạ trị vốn nhiều tác dụng phụ đã làm thấp hơn ngưỡng cảm nhận đau của bệnh nhân. Đôi khi khối u lớn, hoại tử loét và bội nhiễm cũng làm đau tăng thêm. Đau ảnh hưởng nhiều đến thể chất, tinh thần, tâm lý, xã hội và được gọi là đau tổng thể làm ảnh hưởng xấu đến nhiều mặt của CLS của bệnh nhân. Theo Didwaniya và cộng sự (2015), 90% BN ung thư vú DC có triệu chứng đau [49] đã lý giải tại sao điểm triệu chứng đau trong NC của chúng tôi có mối tương quan chặt chẽ với điểm CLS của BN ung thư vú di căn. Như vậy, xu hướng CLS về mặt triệu chứng tốt hơn sau hóa trị ung thư vú của chúng tôi là phù hợp với các NC của các tác giả trên thế giới.

Về mặt tài chính, do chi phí điều trị ung thư ở các nước trên thế giới rất tốn kém nên gánh nặng tài chính ảnh hưởng nhiều đến CLS của BN ung thư. Tuy nhiên, điểm khó khăn tài chính trong NC của chúng tôi không tìm ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị có lẽ cũng do chi phí điều trị ung thư ở Việt Nam thấp hơn nhiều và hầu hết BN trong NC đều được hưởng chế độ bảo hiểm y tế chi trả các chi phí điều trị.

Các triệu chứng đặc thù ung thư vú được đề cập trong thang EORTC QLQ-BR23 là triệu chứng của tuyến vú, triệu chứng cánh tay và tác dụng phụ toàn thân. Điểm CLS lĩnh vực triệu chứng trong thang này cũng có mối liên quan nghịch với điểm CLS của bệnh nhân, khi điểm triệu chứng càng tăng thì CLS càng giảm và ngược lại.

Sau 8 chu kỳ hóa trị, đa số điểm của các lĩnh vực triệu chứng đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với sau 4 chu kỳ hóa trị chứng tỏ CLS của BN đã tốt hơn. Đóng góp nhiều nhất vào điểm CLS theo thang EORTC QLQ-BR23 là điểm triệu chứng tác dụng phụ toàn thân ($p=0,001$). Các lĩnh vực triệu chứng khác như triệu chứng tuyến vú, triệu chứng cánh tay đều có đóng góp làm tăng CLS của BN sau 8 chu kỳ hóa trị. Kết quả này phù hợp với NC của Juan Xia [130] trên đối tượng ung thư vú sau 1 năm chẩn đoán, điều trị và cũng phù hợp với kết quả NC của một số tác giả trong nước [8], [19].

Về triệu chứng buồn vì rụng tóc, trong NC này không có mối tương quan có ý nghĩa với CLS sau 8 chu kỳ hóa trị là do phác đồ hóa trị anthracycline và taxane gây rụng tóc trên 90% và khởi phát rụng tóc khá sớm ngay sau 1 đến 2 chu kỳ hóa trị đầu tiên và tóc tiếp tục rụng trong các chu kỳ tiếp theo sau vì vậy BN đã được trải nghiệm rụng tóc khá sớm trước chu kỳ 4 và chu kỳ hóa trị thứ 8.

4.4.4. Chất lượng sống sau 8 chu kỳ hóa trị về một số tiêu chí cải thiện có ý nghĩa thống kê:

Chỉ số hoạt động thể lực ECOG: bệnh nhân ung thư vú DC có sức khỏe tốt với chỉ số ECOG từ 0 đến 1 thì điểm CLS cao hơn có ý nghĩa thống kê so với BN có tình trạng sức khỏe yếu hơn ($ECOG=2$, với $p=0,022$). Khi có sức khỏe tốt,

bệnh nhân sẽ dung nạp với các độc tính hóa trị tốt hơn, thời gian hồi phục độc tính nhanh hơn nên có cơ hội tiếp tục tuân thủ đủ với 8 chu kỳ hóa trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy chỉ số ECOG 0-1 khác biệt có ý nghĩa thống kê so với ECOG=2 ($p=0,22$) là phù hợp với NC của tác giả Sharma [115].

Vị trí và số lượng di căn: ung thư vú có thể DC bất cứ cơ quan nào trong cơ thể nhưng phổ biến nhất là DC xương và sau đó là DC các tạng khác của cơ thể như phổi, gan, não. Sự xuất hiện DC đồng nghĩa ung thư vú đã ở GĐ cuối và ảnh hưởng trầm trọng đến CLS của bệnh nhân, đặc biệt nếu DC xa không được kiểm soát. Mặc dù không thể chữa khỏi ung thư vú DC nhưng hóa trị có thể thuyên giảm bệnh, kéo dài thời gian sống thêm, duy trì hoặc cải thiện CLS cho đa số bệnh nhân.

Khi so sánh CLS theo vị trí và số lượng DC chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Di căn xương có CLS tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với DC các cơ quan khác như gan hoặc phổi ($p=0,014$). Di căn phổi có CLS thấp hơn có ý nghĩa so với không DC phổi ($p=0,012$). Chất lượng sống của BN ung thư vú DC một cơ quan tốt hơn có ý nghĩa so với DC 2 cơ quan ($p=0,045$). Kết quả NC của chúng tôi phù hợp với các NC của các tác giả Wang (2019), Yan Bei (2016) [127], [134].

Di căn xương: xương là vị trí DC phổ biến nhất của ung thư vú và có tiên lượng tốt hơn so với DC các tạng khác [126]. Di căn xương thường gây đau xương với mức độ đau có thể trầm trọng ảnh hưởng xấu đến CLS nhưng hiện nay tình trạng đau đã được kiểm soát tốt nhờ các thuốc nhóm biphosphonate kết hợp điều trị hệ thống. Hóa trị anthracycline và taxane phối hợp với biphosphonate như pamidronat hoặc axit zoledronic để kiểm soát ung thư vú, chống tiêu xương đã giảm đáng kể và lâu dài tình trạng đau xương, giảm chèn ép tủy sống và giảm gãy xương bệnh lý [137], [123]. Như vậy, bisphosphonate đã cho thấy có vai trò lớn hơn trong điều trị ung thư vú DC xương. Dựa trên những chứng cứ trên, trong NC này chúng tôi áp dụng phác đồ phối hợp hóa trị anthracycline và taxane với biphosphonate đã cho thấy BN ung thư vú DC xương trong NC này có CLS tốt

hơn có ý nghĩa thống kê so với BN di căn các cơ quan khác như gan hoặc phổi ($p=0,014$). Kết quả này cũng phù hợp với NC của tác giả Wang (2019) và Ziping Wu (2018) [127], [139].

Di căn phổi: phổi là vị trí DC của ung thư vú phổ biến đứng thứ hai sau DC xương với tỷ lệ phổ biến từ 10% đến 30% và có tiên lượng xấu với thời gian sống thêm TB khoảng 22,5 tháng [73]. Các triệu chứng của DC phổi thường gặp là ho kéo dài, có thể ho ra máu, đau, ngực khó thở và có thể có những đợt viêm phổi bội nhiễm nên ảnh hưởng trầm trọng đến CLS của bệnh nhân. Trong NC này, chúng tôi nhận thấy DC phổi có CLS thấp hơn có ý nghĩa so với DC xương hoặc gan ($p=0,012$).

Di căn nhiều cơ quan: trong NC của chúng tôi, di căn hai cơ quan có CLS kém hơn có ý nghĩa thống kê so với di căn một cơ quan ($p= 0,045$). Kết quả này phù hợp với kết luận NC của Vondeling (2018) [125] rằng ung thư di căn nhiều cơ quan làm tăng gánh nặng bệnh tật và tăng chi phí điều trị nên CLS của BN thường suy giảm nhiều.

Khoảng thời gian hết di căn (MFI): nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BN sau khi đã đáp ứng tốt với hóa trị với $MFI > 24$ tháng có điểm CLS cao hơn có ý nghĩa thống kê so với $MFI < 24$ tháng ($p = 0,017$). Trong điều trị ung thư vú di căn, ngay cả khi DC đã biến mất sau hóa trị, giai đoạn bệnh vẫn được xếp vào GĐ IV tức GĐ di căn và hiệu quả của hóa trị được đánh giá dựa trên các thông số về sống thêm, dung nạp hóa trị và CLS của bệnh nhân. Ung thư vú DC thường gây ra các triệu chứng tùy theo vị trí DC như nhức đầu yếu liệt, buồn nôn trong DC não; ho, đau ngực và khó thở trong DC phổi; đau nhiều đến đau trầm trọng trong DC xương...[4], [7]. Vậy khi các tổn thương DC đáp ứng tốt sau hóa trị thì các triệu chứng này cũng thuyên giảm và CLS của BN vì vậy được nâng lên. Yamamura và cộng sự (2018), nghiên cứu trên 172 BN ung thư vú DC đã cho thấy thời gian sống thêm TB giữa nhóm BN de novo và ung thư vú DC sau khi đã nhận hóa trị lần lượt là 4,85 và 3,45 năm ($p = 0,046$). Ung thư vú DC sau khi đã nhận hóa trị có $MFI < 24$ tháng có tiên lượng xấu hơn đáng kể so với $MFI \geq 24$ tháng ($p =$

0,016) và BN de novo ($p = 0,002$) [135]. Kết quả NC của chúng tôi phù hợp với NC của Yamamura và phù hợp với NC của các tác giả trong và ngoài nước [13], [16], [82], [130].

Chưa hóa trị so với đã nhận hóa trị: bệnh nhân ung thư vú DC mới chẩn đoán chưa nhận hóa trị sẽ đáp ứng với hóa trị tốt hơn so với BN đã nhận hóa trị trước đây nhưng sau đó xuất hiện di căn [75], [91]. Khi đã nhận hóa trị hỗ trợ ở GD sớm, do các tế bào ung thư vú đã phơi nhiễm với hóa trị nên xuất hiện kháng thuốc một phần vì vậy hiệu quả của hóa trị ở GD di căn sẽ thấp hơn so với chưa hóa trị hỗ trợ cho dù BN được điều trị ở GD di căn với các thuốc hóa trị khác [100].

Trong NC của chúng tôi, chất lượng sống sau 8 chu kỳ hóa trị ở BN ung thư vú DC mới chẩn đoán tốt hơn BN di căn sau khi đã nhận hóa trị trước đây. Do đáp ứng tốt hơn với hóa trị nên “gánh nặng” ung thư giảm vì vậy điểm CLS của nhóm BN này cao hơn có ý nghĩa so với nhóm BN di căn sau khi đã nhận hóa trị hỗ trợ trước đây và kết quả này phù hợp với NC cứu Yamamura [135].

4.4.5. Các yếu tố liên quan tốt đến chất lượng sống tổng quát của bệnh nhân sau 8 chu kỳ hóa trị:

Khi so sánh tỷ lệ CLS tổng quát sau 8 chu kỳ hóa trị, qua phân tích đơn biến (Bảng 3.37), chúng tôi đã tìm thấy các tiêu chí phản ánh CLS tổng quát tốt của bệnh nhân có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) bao gồm: nhóm tuổi, mức thu nhập, chỉ số ECOG, phân nhóm HMMD, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng hóa trị trước đây, khả năng đáp ứng hóa trị và độc tính hóa trị độ 3-4.

Về tuổi, nhóm tuổi < 60 có tỷ lệ CLS tổng quát sau 8 chu kỳ hóa trị là 50,0% so với tỷ lệ 12,5% ở nhóm > 60 tuổi ($p = 0,003$). Như vậy, chất lượng sống tổng quát của BN < 60 tuổi là tốt hơn > 60 tuổi. Kết quả này phù hợp với kết quả nghiên cứu của Wang H, 2017 [128]

Về thu nhập, mức thu nhập của BN ≥ 10 triệu đồng/tháng có tỷ lệ CLS tổng quát 62,5% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm BN thu nhập thấp hơn ($p = 0,031$). Thu nhập cao hơn giúp bệnh nhân tiếp cận tốt hơn với các dịch vụ

chăm sóc y tế tại bệnh viện cũng như phục hồi chức năng tại nhà, ít chịu ảnh hưởng của gánh nặng chi phí gia đình, an tâm điều trị ngay cả phải nghỉ công việc để tập trung chữa bệnh.

Về chỉ số ECOG, chúng tôi xác định ECOG 0-1 có tỷ lệ CLS tổng quát sau 8 chu kỳ hóa trị cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ECOG= 2 ($p=0,042$). Chỉ số hoạt động thể lực phản ánh rõ nhất khả năng dung nạp hóa trị và CLS của BN trước, trong và sau hóa trị. Kết quả NC này cũng phù hợp với kết quả NC của các tác giả Hernandez [84], Morimoto [86].

Về các phân nhóm HMMD, nghiên cứu của chúng tôi đã xác định thụ thể ER+, Luminal A hoặc B có tỷ lệ CLS tổng quát sau 8 chu kỳ hóa trị cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thụ thể ER- ($p=0,018$), phân nhóm bộ ba âm tính và Her-2+ ($p= 0,018$). Kết quả này cũng phù hợp với các NC trước đây đã khẳng định ung thư vú có thụ thể ER- và bộ ba âm tính tiên lượng xấu do không đáp ứng điều trị nội tiết và điều trị đích cũng như đáp ứng kém với hóa trị so với các phân nhóm HMMD khác [23], [81], [107], [138]. Ngoài ra, chúng tôi cũng phát hiện sau 8 chu kỳ hóa trị, chất lượng sống tổng quát của BN chưa nhận hóa trị tốt hơn do chưa phơi nhiễm với thuốc hóa trị nên đáp ứng tốt hơn cũng như chưa có độc tính hóa trị tích lũy nên dung nạp tốt hơn với hóa trị. Ngoài ra, mức độ độc tính cũng liên quan có ý nghĩa thống kê với CLS của bệnh nhân. Vì vậy, trong NC này, chúng tôi cũng xác nhận CLS của BN có độc tính nhẹ (độ 1-2) thì CLS tổng quát sau 8 chu kỳ hóa trị tốt hơn so với độc tính nặng (độ 3-4). Kết quả NC của chúng tôi cũng phù hợp với NC của Johana [75], Malgrem [91] và O'Shaughnessy [100].

Sức khỏe của BN ung thư vú DC thường bị ảnh hưởng nhiều do triệu chứng DC gây ra [125], [127]. Khi đáp ứng hóa trị, các triệu chứng này cũng thuyên giảm, sức khỏe của BN tốt hơn nên CLS tổng quát của BN sau 8 chu kỳ hóa trị trong NC của chúng tôi cũng tốt hơn là phù hợp với NC của các tác giả Dehkorti [27], Amado [30], Bhandari [34], Shafae [114].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 62 bệnh nhân ung thư vú di căn nhận hóa trị anthracycline và taxane tại Khoa ung bướu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Trung tâm ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế giai đoạn 2013 đến 2015 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Về một số đặc điểm bệnh nhân ung thư vú di căn:

- Tuổi phổ biến nhất là 50-59 tuổi (46,8%), thấp nhất dưới 40 tuổi (3,2%). 87,1% bệnh nhân sức khỏe còn khá tốt (ECOG= 0-1). Xương là vị trí di căn phổ biến nhất (56,5%) so với di căn gan (35,5%) và di căn phổi (24,2%).

- Ung thư vú di căn 2 cơ quan có tỷ lệ 19,4%. 77,4% bệnh nhân có từ 2 triệu chứng nhưng nổi bật nhất là đau xương do di căn xương (54,8%).

2. Về hiệu quả của hóa trị

- Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ anthracycline và taxane TB là 69,4% (61,5%-80%), trong đó thấp nhất là phác đồ paclitaxel+doxorubicin (61,5%), cao nhất là docetaxel+epirubicin (80%).

- Thời gian sống thêm TB 3 năm là $21,41 \pm 9,85$ tháng, chiếm tỷ lệ 40,3%. Thời gian sống thêm TB 5 năm là $34,84 \pm 18,53$ tháng, chiếm tỷ lệ 19,4%.

- Các yếu tố tăng cơ hội sống thêm TB 5 năm ($p < 0,05$) là: tuổi < 60 , ECOG= 0-1, MFI > 24 tháng, độ ác tính mô bệnh học độ 1-2, di căn xương và chưa nhận hóa trị trước đây.

- Về vị trí di căn, nghiên cứu đã phát hiện di căn xương có thời gian sống thêm 5 năm cao hơn đáng kể so với di căn phổi và di căn gan ($p < 0,05$). Di căn 2 cơ quan có thời gian sống thêm thấp hơn có ý nghĩa so với di căn một cơ quan ($p < 0,05$).

3. Về độc tính hóa trị

- 50% bệnh nhân có độc tính hóa trị độ 3-4. Các yếu tố tăng nguy cơ độc tính độ 3-4 có ý nghĩa thống kê là: tuổi ≥ 60 , ECOG= 2, đáp ứng kém với hóa trị và phác đồ hóa trị có docetaxel.

- Độc tính giảm bạch cầu và tiểu cầu độ 3-4 cao hơn có ý nghĩa thống kê sau 4 chu kỳ hóa trị với phác đồ có docetaxel. Sau 8 chu kỳ hóa trị, chúng tôi nhận thấy xuất hiện thêm độc tính thiếu máu độ 3-4. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3-4 có ý nghĩa thống kê sau 8 chu kỳ hóa trị là: buồn nôn và nôn, tiêu chảy, đau cơ, loạn nhịp tim và rụng tóc.

4. Về chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn:

Theo thang đo EORTC QLQ-30

- Điểm TB CLS lĩnh vực chức năng của bệnh nhân sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả 5 tiêu chí. Hầu hết các chức năng đều cải thiện có ý nghĩa thống kê sau 8 chu kỳ hóa trị.

- Điểm TB CLS lĩnh vực triệu chứng cải thiện có ý nghĩa thống kê sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị là: mệt mỏi, buồn nôn, đau, khó thở và mất ngủ.

Theo thang đo EORTC QLQ-BR23

- Điểm TB CLS lĩnh vực chức năng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị cải thiện có ý nghĩa thống kê là hình ảnh cơ thể, chức năng tình dục, hưởng thụ tình dục.

- Điểm TB CLS lĩnh vực triệu chứng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị khác biệt có ý nghĩa thống kê là tác dụng phụ toàn thân, triệu chứng vú, triệu chứng cánh tay.

5. Về một số yếu tố liên quan đến chất lượng sống có ý nghĩa thống kê sau 8 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$)

- Nhóm tuổi: tuổi < 60 có chất lượng sống tốt hơn tuổi > 60 .

- Học vấn: điểm CLS tổng quát THPT trở lên cao hơn so với dưới THPT.

- Thu nhập: thu nhập thấp dưới 10 triệu đồng/tháng có CLS thấp hơn thu nhập trên 10 triệu đồng/tháng.

- Các yếu tố ảnh hưởng tích cực đến CLS sau 8 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$) là: ECOG= 0-1, Luminal A hoặc B, thụ thể ER dương tính, MFI > 24 tháng, di căn 1 vị trí, di căn xương, không di căn phổi, bệnh nhân chưa nhận hóa trị trước đây, không có độc tính độ 3-4 và có đáp ứng với hóa trị.

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả thu được từ nghiên cứu chúng tôi kiến nghị như sau:

- Tỷ lệ ung thư vú di căn các cơ quan như xương (56,6%), gan (35,5%) và phổi (24,2%) là khá cao do đó cần tăng cường sàng lọc di căn trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển (giai đoạn III) hoặc bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ di căn lúc mới chẩn đoán.
- Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh hiện đại có khả năng chẩn đoán tổn thương di căn nhưng để phân nhóm phân tử bổ sung, tăng cơ hội điều trị nội tiết và điều trị đích phân tử cho bệnh nhân ung thư vú di căn, đề tài này mở ra hướng nghiên cứu đánh giá vai trò của sinh thiết lặp lại các tổn thương di căn ung thư vú để đánh giá hóa mô miễn dịch ở vị trí di căn trên những bệnh nhân có các thụ thể ER và Her-2 âm tính trước đây.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN CỦA TÁC GIẢ

1. Nguyễn Văn Cầu, Phùng Phương, Hồ Xuân Dũng. (2013). *Hiệu quả và độc tính hóa trị kết hợp doxorubicin và paclitaxel trong ung thư vú giai đoạn IIIB-IV*. Tạp Chí Y học Lâm sàng, Bệnh viện Trung ương Huế, (số 18), tr 30-36.
2. Nguyễn Văn Cầu, Cao Ngọc Thành. (2014). *Chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú di căn nhận hóa trị doxorubicin và paclitaxel*. Tạp Chí Y Dược Học, Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế, Tập 09, (số 22+23), tr 246-252.
3. Nguyễn Văn Cầu, Phạm Như Hiệp, Phan Cảnh Duy. (2018). *Lợi ích của phương pháp hội chẩn đa chuyên khoa trong quản lý toàn diện bệnh ung thư*. Tạp Chí Ung Thư Học Việt nam, (số 2), tr. 13-20.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. Cung Thị Tuyết Anh, Nguyễn Chấn Hùng, Hoàng Mai Hồng (1995), *Cẩm nang Ung bướu học lâm sàng*. tr. 405-431.
2. Nguyễn Thái Bảo, Nguyễn Đình Tùng, Nguyễn Vũ Quốc Huy. (2011). *Nghiên cứu chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư vú bằng các bộ công cụ FACT-G, SF-36 và QLQ-C30*. Tạp chí Y Dược Học. 4, tr. 98-105.
3. Nguyễn Văn Cầu, Phùng Phương, Hồ Xuân Dũng. (2013). *Hiệu quả và độc tính hóa trị kết hợp doxorubicin và paclitaxel trong điều trị ung thư vú giai đoạn IIIB-IV*. Tạp chí Y học Lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế, số 18, tr. 30-36.
4. Nguyễn Văn Cầu, Cao Ngọc Thành. (2014). *Chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú di căn nhận hóa trị doxorubicin và paclitaxel*. Tạp Chí Y Dược Học, Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế, Tập 09, (số 22+23), tr 246-252.
5. Bùi Diệu. (2011). *Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân ung thư vú di căn xa sau điều trị*. Tạp chí Y học Thực hành, số 1, tr 84-87
6. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn. (2012). *Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020*. Tạp Chí Ung Thư Học, 1, 13–19
7. Nguyễn Bá Đức và cộng sự. (2003). *Bệnh ung thư vú*. Nhà xuất bản Y học. tr. 87-91.
8. Lưu Quốc Quang. (2017). *Giá trị của bộ công cụ EORTC QLQ-BR53 để đo lường chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư vú tại bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh*. Khóa luận tốt nghiệp Bác sĩ Y học Dự phòng, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 50-81.

9. Nguyễn Thu Hà. (2017). *Chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư vú sử dụng thang đo QLQ-C30 và một số yếu tố liên quan tại một số bệnh viện Ung bướu tại Việt Nam*. Tạp chí Y Học Dự Phòng. 27(5), tr. 102.
10. Trần Hòa. (2000). *Một số đặc điểm giải phẫu bệnh của ung thư tuyến vú khu vực Đà Nẵng Quảng Nam trong 5 năm (1996-2000)*. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh, (5), tr. 58-63.
11. Nguyễn Chấn Hùng. (2004). *Ung thư học nội khoa*. Nhà xuất bản Y học Thành phố Hồ Chí Minh. tr. 70-114.
12. Nguyễn Chấn Hùng, Trần Văn Thiệp. (1999). *Chẩn đoán và điều trị ung thư vú tại Trung Tâm Ung bướu TP. Hồ Chí Minh*. Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh. 4(3), tr. 297-306.
13. Nguyễn Thị Thu Hường. (2017). *Đặc Điểm ung thư vú di căn xương*. Tạp chí Y học. Tập, 107 (2).
14. Trần Thị Thanh Hương. (2018). *Một số yếu tố liên quan tới lo âu ở bệnh nhân ung thư vú Hà Nội*. Tạp chí nghiên cứu Y học, Tập 113 (4).
15. Đỗ Bình Minh, Phan Thanh Hải, Nguyễn Thiện Hùng. (2010). *Giới thiệu và ứng dụng của birads-us trong thực hành siêu âm*. Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh. 115 (6).
16. Trần Bảo Ngọc, Nông Văn Dương. (2018). *Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân ung thư và điều trị tại trung tâm ung bướu Thái Nguyên*. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. Tạp chí Khoa học Điều dưỡng - Tập 01 - Số 04/2018.
17. Nguyễn Quang Quyền. (1997). *Tuyến vú -Bài giảng giải phẫu học*, Cuốn 2 tr. 88-98.
18. Lê Đình Roanh, Tạ Văn Tờ, Đặng Thế Căn, Nguyễn Phi Hùng. (2001). *Hóa mô miễn dịch thụ thể estrogen và progesteron trong ung thư vú*. Y học Việt Nam. Chuyên đề Giải phẫu bệnh – Pháp Y, 7-22.

19. Hoàng Thị Quỳnh. (2016). *Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư và các yếu tố liên quan tại bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh*. Luận tốt nghiệp bác sĩ Y học Dự phòng, Đại học Y Dược Thành phố HCM. tr. 35-48.
20. Nguyễn Văn Thắng. (2013). *Nghiên cứu giá trị chẩn đoán ung thư vú chụp X-quang kết hợp siêu âm tuyến vú*. Tạp Chí Y học Thực hành, số 4, tr. 22-29.
21. Đặng Công Thuận. (2008). *Ứng dụng chỉ số Nottingham và một số yếu tố khác trong phân nhóm tiên lượng ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập*. Luận án Tiến Sĩ Y Khoa Trường Đại học Y Hà Nội.
22. Nguyễn Thị Kim Tuyền. (2014). *Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư vú từ nghiên cứu đến thực tiễn*. Tạp chí Phụ sản. 12 (1), tr. 18-26.
23. Tạ Văn Tờ. (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 sĩ Y học, 34 - 6.

TIẾNG ANH

24. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. (1993). *The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology*. J Natl Cancer Inst. 85(5), pp. 365-376.
25. Alba E, Martin M, Ramos M, et al. (2004). *Multicenter randomized trial comparing sequential with concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer: a Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM-9903) phase III study*. J Clin Oncol. 22(13), pp. 2587-2593.
26. Alba E, Ribelles N, Sevilla I, Rueda A. (2001). *Adjuvant anthracycline therapy as a prognostic factor in metastatic breast cancer*. J. Breast Cancer Res Treat. 6(1):33-9.

27. Ali Dehkordi, M. Saeed Heydarnejad. (2009). *Quality of Life in Cancer Patients undergoing Chemotherapy*. Oman Medical Journal, Volume 24, Issue 3. Doi.org/10.22034/APJCP.2018.19.3.733
28. Ali SM, Harvey HA, Lipton A. (2003). *Metastatic breast cancer: overview of treatment*. Clin Orthop Relat Res. 2003;(415 Suppl):S132–S137. Doi:10.1097/01.blo.0000092981.12414.7b
29. Allred DC, Bustamante MA, Daniel CO *et al.* (1990). *Immunocytochemical analysis of estrogen receptors in human breast carcinomas*. Arch Surg, 125:107-13.
30. Amado, Fernanda, Lourenço, Maria Teresa Cruz. (2006). *Metastatic breast cancer: do current treatments improve quality of life? A prospective study*. Sao Paulo Medical Journal, 124(4), 203-207. Doi.org/10.1590/S1516-31802006000400006
31. Angela B. Mariotto, Ruth Etzioni, Marc Hurlbert, *et al.* (2017). *Estimation of the number of women living with metastatic breast cancer in the United States*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 26(6), pp. 809-815.
32. Asare, Elliot, Washington, May Kay, Gress, Donna M. (2010). *AJCC 7th Edition TNM Staging System*. A Cancer Journal for Clinicians, 65(4): 261-263.
33. Ahn SH, Park BW, Noh DY, Nam SJ, *et al.* (2007). *Health-related quality of life in disease-free survivors of breast cancer with the general population*. Annals of Oncology 18: 173–182, Doi:10.1093/annonc/mdl333.
34. Bhandari, S., Sriyuktasuth, A., Pongthavornkamol, K. (2017). *Treatment-Related Quality of Life in Nepalese Women with Breast Cancer*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 18(12), 3365–3371. Doi.org/10.22034/APJCP.2017.18.12.3365

35. Bontenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, et al. (2005). *Phase II to III study comparing doxorubicin and docetaxel with fluorouracil, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in patients with metastatic breast cancer: results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre*. J Clin Oncol; 23:7081–7088.
36. Bonnetterre J, Mercier M. (1993). *Response to chemotherapy after relapse in patients with or without previous adjuvant chemotherapy for breast cancer: The French Epirubicin Study Group*. Cancer Treat Rev. 1993 Apr; 19 Suppl B:21-30.
37. Bonnetterre J, Dieras V, Tubiana-Hulin M. (2004). *Phase II multicentre randomised study of docetaxel plus epirubicin vs 5-fluorouracil plus epirubicin and cyclophosphamide in metastatic breast cancer*. British journal of cancer, 91(8), 1466–1471. Doi.org/10.1038/sj.bjc.6602179
38. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. (2018). *Global cancer statistics: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. Cancer journal for clinicians. 68(6), pp. 394-424.
39. Carriaga MT, Henson DE. (1995). *The histologic grading of cancer*. Cancer, ;75(1 Suppl):406- 421. Doi:10.1002/1097-0142(19950101)75:1
40. Cassier, P. A., Chabaud, S., Trillet-Lenoir. (2008), “A phase-III trial of doxorubicin and docetaxel versus doxorubicin and paclitaxel in metastatic breast cancer: results of the ERASME 3 study”, *Breast cancer research and treatment*, 109(2), 343–350. Doi.org/10.1007/s10549-007-9651-3
41. Caswell-Jin, J. L., Plevritis, S. K., Tian, L., et al. (2018). *Change in Survival in Metastatic Breast Cancer with Treatment Advances: Meta-Analysis and Systematic Review*. JNCI cancer spectrum, 2(4), pky062. Doi.org/10.1093/jncics/pky0620.

42. Chen, M. T., Sun, H. F., Zhao *et al.* (2017). *Comparison of patterns and prognosis among distant metastatic breast cancer patients by age groups: a SEER population-based analysis*. Scientific reports, 7(1), 9254. Doi.org/10.1038/s41598-017-10166-8
43. Cheng S, Qureshi M, Pullenayegum E, *et al.* (2017). *Do patients with reduced or excellent performance status derive the same clinical benefit from novel systemic cancer therapies? A systematic review and meta-analysis*. ESMO ;2:e000225. Doi: 10.1136/esmoopen-2017-000225
44. Cherny, N. I., Paluch-Shimon, S. và Berner-Wygoda, Y. (2018). *Palliative care: needs of advanced breast cancer patients*. Breast Cancer (Dove Med Press). 10, pp. 231-243.
45. Cordova, M. J., Andrykowski, M. A., Kenady. (1995). *Frequency and correlates of posttraumatic-stress-disorder-like symptoms after treatment for breast cancer*. Journal of consulting and clinical psychology, 63(6), 981–986. Doi.org/10.1037//0022-006x.63.6.981
46. Conte PF, Guarneri V, Bruzzi P, *et al.* (2004). *Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: Results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial*. Cancer;101: pp.704–712.
47. Creech, R.H., Tormey, D.C., Horton, J, Davis, T.E. *et al.* (1982). *Toxicity and response criteria of The Eastern Cooperative Oncology Group*. Am J Clin Oncol, 5, pp. 649-655.
48. De Santis C, Siegel R, Bandi P, Jemal A. CA. (2011). *Breast cancer statistics, 2011*. Cancer J Clin. 2011 Nov-Dec; 61(6):409-18.
49. Didwaniya N, Tanco K. 2015. *The need for a multidisciplinary approach to pain management in advanced cancer*. Palliat Support Care;13(2):389-94, Doi.org/10.1017/ S1478951514000108.

50. Diel, I. J., Bergner, R. and Grotz, K. A. (2007). *Adverse effects of bisphosphonates: current issues*. J Support Oncol. 5(10), pp. 475-482.
51. Du Bois, D., & Du Bois, E. F. (1989). *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known*. 1916. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 5(5), 303–313.
52. Eisenhauer, E. A., Therasse, P., Bogaerts, et al. (2009). *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. European journal of cancer, 45 (2), 228–247
Doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026
53. Elston c., Wand Ellis I.O. (1993). *Method for grading breast cancer*. J Clin Pathol, 46, pp. 189-90.
54. Eng, L. G., Dawood. (2016). *Ten-year survival in women with primary stage IV breast cancer*. Breast cancer research and treatment, 160(1), 145–152. Doi.org/10.1007/s10549-016-3974-x
55. Evans WP, Cade SH. (1989). *Needle localization and fine-needle aspiration biopsy of nonpalpable breast lesions with use of standard and stereotactic equipment*. Radiology, 173, pp. 53-6.
56. Fatima. Cardoso, E. Senkus, A. Costa, E. Papadopoulos, M. Aapro, et al. (2018). *4th ESO–ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer*. Annals of Oncology 29: 1634–1657. Doi:10.1093/annonc/mdy192.
57. Fayers PM, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M. (2001). *The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual (3rd Edition)*. Published by: European Organisation for Research and Treatment of Cancer, Brussels.
58. Gennari A, Conte P., et al. (2005). *Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-y period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies*. Cancer, 104 (8), pp. 1742–50. doi:10.1002/cncr.21359.

59. Gherzi D, Willson ML, Chan MMK. (2015). *Taxane- containing regimens for metastatic breast cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 6. Art. No.: CD003366. Doi:10.1002/14651858.CD003366.pub3.
60. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, *et al.* (2013). *Panel members- Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013*. Annals of Oncology. 2013;24:2206–2223.
61. Gold LS, Lee CI, Devine B, Nelson H, *et al.* (2014). *Imaging Techniques for Treatment Evaluation for Metastatic Breast Cancer*. Technical Brief, No. 17. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
62. Harris L, Fritsche H, *et al.* (2007). *American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer*. J Clin Oncol, 25, pp. 52-87.
63. Hanby, A.M., walker, C. Tavassoli FA, Devilee P. (2004). *Pathology and Genetics: Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. WHO Classification of Tumours series - volume IV. Lyon, France: IARC Press. Breast Cancer Res 6, 133. (2004). Doi.org/10.1186/bcr788
64. Henson DE, Ries L, Freedman LS, Carriaga M. (1991). *Relationship among outcome, stage of disease, and histologic grade for 22,616 cases of breast cancer. The basis for a prognostic index*. Cancer; 68(10):2142-9.
65. Hernandez-Aya, L. F., & Ma, C. X. (2016). *Chemotherapy principles of managing stage IV breast cancer in the United States*. Chinese clinical oncology, 5(3), 42. Doi.org/10.21037/cco.2016.04.01
66. Ho PJ, Gernaat SAM, Hartman M, *et al.* (2017). *Health-related quality of life in Asian patients with breast cancer: a systematic review*. BMJ Open 2018;8:e020512. Doi: 10.1136/bmjopen-2017-020512

67. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, *et al.* (1996). *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases*. N Engl J Med; 335: pp. 1785–1791.
68. Høybye MT, Dalton SO, Christensen J, *et al.* (2008). *Research in Danish cancer rehabilitation: Social characteristics and late effects of cancer among participants in the FOCARE research project*. Acta Oncol, 47: 47-55.
69. Irvin, W., Jr, Muss, H. B., & Mayer, D. K. (2011). *Symptom management in metastatic breast cancer*. The oncologist, 16(9), 1203–1214. Doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0159
70. Jassem J, Pienkowski T, Pluzanska A, *et al.* (2009). *Doxorubicin and paclitaxel versus fluorouracil, doxorubicin and cyclophosphamide as first-line therapy for women with advanced breast cancer: long-term analysis of the previously published trial*. Onkologie; 32:468–472.
71. Jacek Jassem, Tadeusz Pieńkowski, Anna Płuzańska. (2001). *Doxorubicin and Paclitaxel Versus Fluorouracil, Doxorubicin, and Cyclophosphamide as First-Line Therapy for Women With Metastatic Breast Cancer: Final Results of a Randomized Phase III Multicenter Trial*. Journal of Clinical Oncology, 19:6, 1707-1715
72. Jassim, G. A., & Whitford, D. L. (2013). *Quality of life of Bahraini women with breast cancer: a cross sectional study*. BMC cancer, 13, 212. Doi.org/10.1186/1471-2407-13-212
73. Jin, L., Han, B., Siegel, E., Cui, Y., Giuliano, A. (2018). *Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications*. Cancer biology & therapy, 19(10), 858–868. Doi.org/10.1080/15384047.2018.1456599

74. Joseph A., Sparano M.D., Molin Wang, *et al.* (2008). *Weekly Paclitaxel in the Adjuvant Treatment of Breast Cancer*. N Engl J Med, 358, pp. 1663-1670.
75. Johanna Sjöström. (2002). *Predictive Factors for Response to Chemotherapy in Advanced Breast Cancer*. Acta Oncol, 41 (4), 334-345.
76. Karamouzis MV, Ioannidis G. (2007). *Quality of life in metastatic breast cancer patients under chemotherapy or supportive care: a single-institution comparative study*. Eur J Cancer Care (Engl), 16(5):433–438. Doi:10.1111/j.1365-2354.2006.00771.x
77. Khanfir, A., Lahiani, F., Bouzguenda, R. (2013). *Prognostic factors and survival in metastatic breast cancer: A single institution experience. Reports of practical oncology and radiotherapy*. Journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology, 18(3), 127–132. Doi.org/10.1016/j.rpor.2013.01.001
78. Köhne CH, Cunningham D, Di Costanzo F, *et al.* (2002). *Clinical determinants of survival in patients with 5-fluorouracil-based treatment for metastatic colorectal cancer: results of a multivariate analysis of 3825 patients*. Ann Oncol, 13(2):308-317. Doi:10.1093/annonc/mdf034
79. Kroenke, C. H., Kwan, M. L., Neugut, *et al.* 2013. *Social networks, social support mechanisms, and quality of life after breast cancer diagnosis*. Breast cancer research and treatment, 139(2), 515–527. Doi.org/10.1007/s10549-013-2477-2
80. K.S. Saini, C. Taylor, A.-J. Ramirez *et al.* (2012). *Role of the multidisciplinary team in breast cancer management: results from a large international survey involving 39 countries*. Annals of Oncology, 23: 853–859. Doi:10.1093/annonc/mdr352

81. Lakhani S.R, ElisI.O, *et al.* (2012). *WHO Classification of Tumors of the Breast*. IARC, Lyon, France.
82. Laurel L. Northouse, Michelle Caffey *et al.* (1999). *The Quality of Life of African American Women with Breast Cancer*. *Research in Nursing & Health*, 22, 449–460.
83. Lobbezoo, D., van Kampen, R., Voogd, A. *et al.* (2015). *Prognosis of metastatic breast cancer: are there differences between patients with de novo and recurrent metastatic breast cancer?* *Br J Cancer* 112, 1445–1451. Doi.org/10.1038/bjc.2015.127
84. Leonel F Hernandez , Cynthia X Ma . (2016). *Chemotherapy Principles of Managing Stage IV Breast Cancer in the United States*. *Chin Clin Oncol*, 5 (3), 42.
85. Li, X. P., Meng, Z. Q., Guo, W. J, *et al.* (2005). *Treatment for liver metastases from breast cancer: results and prognostic factors*. *World journal of gastroenterology*, 11(24), 3782–3787. Doi.org/10.3748/wjg.v11.i24.3782
86. Libby Morimoto, Jenna Coalson *et al.* (2010). *Factors affecting receipt of chemotherapy in women with breast cancer*. *Int J Womens Health*, 2: 107–122.
87. Lieske B & Ravichandran D. (2006). *Role of fine-needle aspiration cytology and core biopsy in the preoperative diagnosis of screen-detected breast carcinoma*. *Br J Cancer*,I(1): pp. 62–66. doi:10.1038/sj.bjc.6603211
88. Luck HJ, Du Bois A, Loibl S, *et al.* (2013). *Capecitabine plus paclitaxel versus epirubicin plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer*. *Breast Cancer Res Treat*; 139:779–787.

89. Lück, H. J., Thomssen, C., du Bois, A. (1997). *Phase II study of paclitaxel and epirubicin as first-line therapy in patients with metastatic breast cancer*. *Seminars in oncology*, 24(5 Suppl 17), S17–S39.
90. Lu J, Steeg PS, et al. (2009). *Breast cancer metastasis: challenges and opportunities*. *Cancer Res*, 69, pp. 4951–3.
91. Malmgren, J. A., Mayer, M., Atwood, M. K. (2018). *Differential presentation and survival of de novo and recurrent metastatic breast cancer over time: 1990-2010*. *Breast cancer research and treatment*, 167(2), 579–590. Doi.org/10.1007/s10549-017-4529-5
92. May Leng Tan, Dahliana Binte Idris. (2014). *Validation of EORTC QLQ-C30 and QLQ-BR23 questionnaires in the measurement of quality of life of breast cancer patients in Singapore*. *Asia Pac J Oncol Nurs*, Apr-Jun; 1(1): 22–32.
93. Mercieca-Bebber, R., King, M. T., Calvert, M. J., Stockler, M. R., & Friedlander, M. (2018). *The importance of patient-reported outcomes in clinical trials and strategies for future optimization*. *Patient related outcome measures*, 9, 353–367. Doi.org/10.2147/PROM.S156279
94. Miller KD, Sledge GW Jr. (1999). *The role of chemotherapy for metastatic breast cancer*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 13(2):415–434.
95. Mojtaba Ahmadinejad, Leila Hajimaghsoudi et al. (2017). *Diagnostic value of fine-needle aspiration biopsies and pathologic methods for benign and malignant breast masses and axillary node assessment*. *Asian Pac J Cancer Prev*. 18(2), pp. 541-548.
96. Morales, S., Lorenzo, A., Ramos, M. et al. (2004). *Docetaxel plus epirubicin is a highly active, well-tolerated, first-line chemotherapy for metastatic breast cancer: results of a large, multicentre phase II study*. *Cancer Chemother Pharmacol*. 53, 75–81. Doi.org/10.1007/BF02665356

97. Muhammad Imran *et al.* (2019). *Assessment of quality of life (QoL) in breast cancer patients by using EORTC QLQ-C30 and BR-23 questionnaires: A tertiary care center survey in the western region of Saudi Arabia.* PloS one, 14(7), e0219093. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0219093>:
98. Naoki Watanabe, Takeshi Yuasa, Ken Shimada. (2018). *Concurrent Administration of Trastuzumab and Anthracycline for Breast Cancer Treatment: An Unassailable Contraindication?* Wenyong Tan, Intech Open. DOI: 10.5772/intechopen.79927.
99. National Cancer Institute (U.S). (2010). *Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE).*
100. O'Shaughnessy J. (2005). *Extending survival with chemotherapy in metastatic breast cancer.* Oncologist,10 (Suppl 3): pp. 20–9.
101. Otto, Pamela M, Christa B Blecher. (2014). *Controversies surrounding screening mammography.* Missouri medicine, vol. 111(5), pp. 439-43.
102. Park YH, Jung KH, Im SA, *et al.* (2015). *Quality of life (QoL) in metastatic breast cancer patients with maintenance paclitaxel plus gemcitabine (PG) chemotherapy: results from phase III, multicenter, randomized trial of maintenance chemotherapy versus observation (KCSG-BR07-02).* Breast Cancer Res Treat. 2015;152(1):77–85. Doi:10.1007/s10549-015-3450-z
103. Paganì O., Senkus, *et al.*, & ESO-MBC Task Force. (2010). *International guidelines for management of metastatic breast cancer: can metastatic breast cancer be cured?* Journal of the National Cancer Institute, 102(7), pp. 456–463. Doi.org/10.1093/jnci/djq029
104. Perez, D. J., Harvey, V. J., Robinson, B. A. (1991). *A randomized comparison of single-agent doxorubicin and epirubicin as first-line cytotoxic therapy in advanced breast cancer.* Journal of clinical oncology , 9(12), 2148–2152. Doi.org/10.1200/JCO.1991.9.12.2148

105. Polascik, T. J. (2009). *Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases*. Drug Des Devel Ther. 3, pp. 27-40.
106. Puglisi F, Follador A, Minisini AM *et al.* (2005). *Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer: further evidence of their limited indications*. Ann Oncol, 16(2):263–266. Doi:10.1093/annonc/mdi063
107. Razis, E. D., & Fountzilas, G. (2001). *Paclitaxel: epirubicin in metastatic breast cancer-a review*. Annals of oncology, 12(5), 593–598. Doi.org/10.1023/a:1011108807105
108. Rakha, E.A., Reis-Filho, J.S., Baehner, F. *et al.* (2010). *Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade*. Breast Cancer Res 12, 207 (2010). Doi.org/10.1186/bcr2607
109. Raymond W. Jang, Valerie B. Caraiscos, Nadia Swami, *et al.* (2014). *Simple Prognostic Model for Patients With Advanced Cancer Based on Performance Status*. Journal of Oncology Practice, 10:5, e335-e341
110. Rastogi, K., Bhaskar, S., Gupta, Set *et al.* (2018). *Palliation of Brain Metastases: Analysis of Prognostic Factors Affecting Overall Survival*. Indian journal of palliative care, 24(3), 308–312. Doi.org/10.4103/IJPC.IJPC_1_18
111. Rashid, O. M., & Takabe, K. (2002). *Does removal of the primary tumor in metastatic breast cancer improve survival?* Journal of women's health, 23(2), 184–188. Doi.org/10.1089/jwh.2013.4517
112. Rosen, L. S., Gordon, D. H., Dugan, W., & Tripathy, D. (2004). *Zoledronic acid is superior to pamidronate for the treatment of bone metastases in breast carcinoma patients with at least one osteolytic lesion*. Breast Diseases, 15(3), 319-320.

113. Robert E. Myers, Mary Johnston, Kathy Pritchard *et al.* (2001). *Baseline staging tests in primary breast cancer: a practice guideline: The Breast Cancer Disease Site Group of the Cancer Care Ontario Practice Guidelines Initiative*. CMAJ, 164 (10) 1439-1444;
114. Shapiro CL, Moriarty JP, Dusetzina S, *et al.* (2017). *Cost-effectiveness analysis of monthly zoledronic acid, zoledronic acid every 3 months, and monthly denosumab in women with breast cancer and skeletal metastases: CALGB 70604 (Alliance)*. J Clin Oncol. 35(35), pp. 3949-3955.
115. Shafae F.S., Mirghafourvand M., Harischi S., *et al.* (2018). *Self-Confidence and Quality of Life in Women Undergoing Treatment for Breast Cancer*. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP, 19 (3), 733.
116. Sharma M, Gogia A, Deo SSV, Mathur S. (2019). *Role of rebiopsy in metastatic breast cancer at progression*. Curr Probl Cancer, 43(5):438–442. Doi:10.1016/j.crrproblcancer.2018.12.001
117. Siegel R., Ma J., Zou Z., Jemal A. (2014). *Cancer statistics*. CA Cancer J. Clin. 2014;64:9–29. Doi: 10.3322/caac.21208.
118. Skevington S.M., Lotfy M., O'Connell K.A. (2004). *The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group*. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation, 13(2), 299–310.
119. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P, *et al.* (2003). *Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front-line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193)*. J Clin Oncol. 21(4), pp. 588-592.

120. Sprangers MA, Groenvold M, Arraras JJ, et al. (1996). *The European Organization for Research and Treatment of Cancer breast cancer-specific quality-of-life questionnaire module: first results from a three-country field study*. J Clin Oncol. 14(10), pp. 2756-2768.
121. Steinauer, K., Gross, M.W., Huang, D.J et al. (2014). *Radiotherapy in patients with distant metastatic breast cancer*. Radiat Oncol 9, 126. Doi.org/10.1186/1748-717X-9-126
122. The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). *Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels* (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.
123. Van Uden, D.J.P., van Maaren, M.C., et al. (2019). *Metastatic behavior and overall survival according to breast cancer subtypes in stage IV inflammatory breast cancer*. Breast Cancer Res 21, 113. Doi.org/10.1186/s13058-019-1201-5
124. Van Poznak, C. H., Von Roenn, J. H. và Temin, S. (2011). *American society of clinical oncology clinical practice guideline update: recommendations on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer*. J Oncol Pract. 7(2), pp. 117-121.
125. Vogel C.L., Azevedo S., Hilsenbeck S., East D.R., Ayub J. (1992). *Survival after first recurrence of breast cancer, the Miami experience*. Cancer, 2;70(1):129–135.
126. Vondeling, G.T., Menezes, G.L., Dvortsin, E.P. et al. (2018). *Burden of early, advanced and metastatic breast cancer in The Netherlands*. BMC Cancer 18, 262. Doi.org/10.1186/s12885-018-4158-3.
127. Walkington, L. and Coleman, R. E. (2011). *Advances in management of bone disease in breast cancer*. Bone. 48(1), pp. 80-87.

128. Wang, R., Zhu, Y., Liu, X. *et al.* (2019). *The Clinicopathological features and survival outcomes of patients with different metastatic sites in stage IV breast cancer*. BMC Cancer, 19, 1091. Doi.org/10.1186/s12885-019-6311-z.
129. Wang, H., Zhang, C., Zhang, J., Kong, L., Zhu, H., & Yu, J. (2017). *The prognosis analysis of different metastasis pattern in patients with different breast cancer subtypes: a SEER based study*. Oncotarget, 8(16), 26368–26379. Doi.org/10.18632/oncotarget.14300.
130. Wei-Xiang Qi, Zan Shen, Feng Lin. (2013). *Paclitaxel-based versus docetaxel-based regimens in metastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Current Medical Research and Opinion, 29:2, 117-125. Doi: 10.1185/03007995.2012.756393
131. Xia J, Tang Z, Deng Q, *et al.* (2018). *Predictors of the quality of life in Chinese breast cancer survivors*. Breast Cancer Res Treat. 167(2), pp. 537-545.
132. Xiao, W., Zheng, S., Liu, P. (2018). *Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study*. Cancer medicine, 7(3), 922–930. Doi.org/10.1002/cam4.1370
133. Yang B, Yang JL, Shi WW, *et al.* (2013). *Clinical paired study of comparing docetaxel plus capecitabine versus docetaxel plus epirubicin as first-line treatment in women with HER-2 negative advanced breast cancer*. Zhonghua Yi Xue Za Zhi; 93:1397–1400.
134. Yardley DA. (2010). *Visceral disease in patients with metastatic breast cancer: efficacy and safety of treatment with ixabepilone and other chemotherapeutic agents*. Clin Breast Cancer; 10(1):64-73. Doi:10.3816/CBC.2010.n.009

135. Yan Bei., Yang L. M., Hao L. P., et al. (2016). *Determinants of quality of life for breast cancer patients in Shanghai, China*. PLoS One, 11 (4), e0153714.
136. Yamamura, J., Kamigaki, S., Fujita, J et al. (2018). *The Difference in Prognostic Outcomes Between De Novo Stage IV and Recurrent Metastatic Patients with Hormone Receptor-positive, HER2-negative Breast Cancer*. In vivo (Athens, Greece), 32(2), 353–358. Doi.org/10.21873/invivo.11245.
137. Yardley DA. (2010). *Visceral disease in patients with metastatic breast cancer: efficacy and safety of treatment with ixabepilone and other chemotherapeutic agents*. Clin Breast Cancer; 10(1):64-73. Doi:10.3816/CBC.2010.n.009
138. Yardley D. A. (2016). *Pharmacologic management of bone-related complications and bone metastases in postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer*. Breast cancer, 8, 73–82. Doi.org/10.2147/BCTT.S97963
139. Zaha D. C et al. (2014). *Significance of immunohistochemistry in breast cancer*. World journal of clinical oncology. 5(3), pp.382–392. Doi.org/10.5306/wjco.v5.i3.382
140. Ziping Wu, Jinsong Lu. (2018). *Advances in treatment of metastatic breast cancer with bone metastasis*. Vol 7, No 3.

PHỤ LỤC

PHỤ LỤC 1

BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

Mã số:.....

I. THÔNG TIN CHUNG

A1. Họ và tên: Tuổi

A2. Nơi điều trị: 1. BV TW Huế 2. BV ĐHYD Huế

A3. Học vấn cao nhất của chị?

1. Tiểu học trở xuống 2. THCS 3. THPT trở lên

A4. Nghề nghiệp chính hiện nay của chị?

1. Cán bộ viên chức, nhân viên 2. Công nhân 3. Kinh doanh, buôn bán

4. Nội trợ/ Lao động tự do 5. Khác:

A5. Thu nhập trung bình hàng tháng của chị là bao nhiêu?

1. < 5 triệu đồng/tháng

2. 5-10 triệu đồng/tháng

3. $\geq$ 10 triệu đồng/tháng

II. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

B1. Chỉ số hoạt động thể lực ECOG: 1. 0-1 2. Bằng 2

B2. Tình trạng di căn lúc chẩn đoán:

1. Mới chẩn đoán di căn 2. Di căn do bệnh tiến triển

B3. Hóa mô miễn dịch:

1. Luminal A

2. Luminal B

3. Luminal Her-2 (+)

4. Bộ ba âm tính

B4. Khoảng khởi bệnh MFI:

1. MFI > 24 tháng

2. MFI < 24 tháng

3. De novo

B5. Tình trạng thụ thể nội tiết:

1. ER +

2. ER -

B6. Độ ác tính mô bệnh học (grade): 1. Độ 1 + Độ 2 2. Độ 3

B7. Điều trị hóa trị trước đây: 1. Chưa hóa trị 2. Đã nhận hóa trị hỗ trợ

B8. Vị trí di căn (*nhiều lựa chọn*): 1. Xương 2. Phổi 3. Gan

B9. Triệu chứng lâm sàng di căn (*nhiều lựa chọn*):

- | | | |
|--------------|----------------------|--------------------|
| 1. Đau xương | 2. Gãy xương bệnh lý | 3. Khó thở |
| 4. Đau ngực | 5. Ho ra máu | 6. Vàng da tắt mắt |
| 7. Đau bụng | 8. Giảm ngon miệng | 9. Sụt cân |
| 10. Táo bón | 11. Khác..... | |

B10. Độc tính hóa trị độ 3 và 4: 1. Có 2. Không

B11. Phác đồ hóa trị hiện tại:

1. Pac+Doxo 2. Pac+Epi8 3. Doce+Dox 4. Doce+Epi

B12. Đáp ứng hóa trị: 1. Đáp ứng 2. Không đáp ứng

III. KẾT QUẢ THEO DÕI THỜI GIAN SỐNG THÊM TOÀN BỘ

Thời gian	Kết cục		
	Còn sống	Chết	Mất theo dõi
Sau 12 tháng			
Sau 24 tháng			
Sau 36 tháng			
Sau 48 tháng			
Sau 60 tháng			

IV. ĐỘC TÍNH HUYẾT HỌC ĐỘ 3-4

Đánh dấu X vào ô tương ứng

Độc tính	Sau 4 chu kỳ hóa trị	Sau 8 chu kỳ hóa trị
Giảm bạch cầu		
Giảm tiểu cầu		
Thiếu máu		

V. ĐỘC TÍNH NGOÀI HỆ TẠO HUYẾT ĐỘ 3-4

Đánh dấu X vào ô tương ứng

Độc tính	Sau 4 chu kỳ hóa trị	Sau 8 chu kỳ hóa trị
Buồn nôn		
Nôn mửa		
Tiêu chảy		
Viêm miệng		
Đau cơ		
Tê đầu chi		
Loạn nhịp tim		
Rụng tóc		

PHỤ LỤC 2

PHIẾU KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN SAU 4 CHU KỲ HÓA TRỊ (EORTC QLQ C-30 và EORTC QLQ-BR23)

Mã số:

Mỗi câu trả lời có 4 lựa chọn, tương ứng với mức độ:

1=không có, 2= có ít, 3= nhiều, 4= rất nhiều

Chị hãy chọn câu trả lời thích hợp nhất:

Câu hỏi	Trả lời				Mã
1. Chị/cô thấy khó khăn như thế nào khi thực hiện những công việc gắng sức, xách một túi đồ nặng 5kg?	1	2	3	4	Q1
2. Chị/cô thấy khó khăn như thế nào khi đi bộ một đoạn đường trong 30 phút?	1	2	3	4	Q2
3. Chị/cô thấy khó khăn như thế nào khi đi bộ một khoảng ngắn xung quanh nhà mình?	1	2	3	4	Q3
4. Chị/cô cần nằm nghỉ trên giường hay trên ghế suốt ngày không?	1	2	3	4	Q4
5. Chị/cô có cần được giúp đỡ khi ăn, mặc, tắm rửa hay khi đi vệ sinh không?	1	2	3	4	Q5
6. Chị/cô có thường cảm thấy bị khô miệng không?	1	2	3	4	Q31
7. Chị/cô có thấy thức ăn hay đồ uống có vị khác với thường ngày không?	1	2	3	4	Q32
8. Trong tuần qua, chị/cô có cảm giác ăn không ngon miệng không?	1	2	3	4	Q13
9. Chị/cô có đau mắt hay bị chảy nước mắt sống không?	1	2	3	4	Q33

Câu hỏi	Trả lời				Mã
10. Hiện tại, chị/cô có bị rụng tóc không?	1	2	3	4	Q34
11. Nếu có rụng tóc thì chị/cô có cảm thấy buồn bực vì chuyện đó không?	1	2	3	4	Q35
12. Chị/cô có cảm thấy mệt mỏi hay không khỏe không?	1	2	3	4	Q36
13. Chị/cô có cảm giác nóng bừng không?	1	2	3	4	Q37
14. Chị/cô có thường bị đau đầu không?	1	2	3	4	Q38
15. Chị/cô có cảm thấy hình thể của mình kém hấp dẫn do bị bệnh ung thư vú hay do điều trị bệnh này không?	1	2	3	4	Q39
16. Chị/cô có cảm thấy kém nữ tính do bị bệnh ung thư hay do điều trị bệnh này không?	1	2	3	4	Q40
17. Nếu đứng trước gương mà không mặc quần áo, chị/cô có thấy khó chịu về hình dáng của mình không?	1	2	3	4	Q41
18. Chị/cô có cảm thấy không hài lòng với hình dáng cơ thể của mình không?	1	2	3	4	Q42
19. Chị/cô có cảm thấy lo lắng về sức khỏe của mình trong tương lai không?	1	2	3	4	Q43
TRONG TUẦN QUA:					
20. Trong tuần qua, chị/cô có bị hạn chế khi thực hiện công việc của mình hay các công việc hàng ngày	1	2	3	4	Q6
21. Trong tuần qua, chị/cô có bị hạn chế khi theo đuổi các sở thích của mình hay các hoạt động giải trí khác?	1	2	3	4	Q7
22. Trong tuần qua, bình thường chị/cô có bị thở nhanh không?	1	2	3	4	Q8

Câu hỏi	Trả lời				Mã
23. Trong tuần qua, chị/cô có cảm giác đau nhức ở đâu trên người không?	1	2	3	4	Q9
24. Nếu có đau, cơn đau cản trở sinh hoạt hàng ngày của chị/cô như thế nào?	1	2	3	4	Q19
25. Trong tuần qua, ngoại trừ nghỉ trưa và ngủ lúc tối, chị/cô có thường xuyên phải nằm nghỉ thêm trong ngày không?	1	2	3	4	Q10
26. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy yếu sức không?	1	2	3	4	Q12
27. Trong tuần qua, chị/cô có bị mệt không?	1	2	3	4	Q18
28. Trong tuần qua, chị/cô có thường bị mất ngủ không?	1	2	3	4	Q11
29. Trong tuần qua, chị/cô có thường bị buồn nôn không?	1	2	3	4	Q14
30. Trong tuần qua, chị/cô có thường bị nôn không?	1	2	3	4	Q15
31. Trong tuần qua, chị/cô có bị táo bón không?	1	2	3	4	Q16
32. Trong tuần qua, chị/cô có bị tiêu chảy không?	1	2	3	4	Q17
33. Trong tuần qua, chị/cô có thấy khó khăn khi tập trung vào công việc nào đó như khi đọc báo hay xem truyền hình không?	1	2	3	4	Q20
34. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy căng thẳng không?	1	2	3	4	Q21
35. Trong tuần qua, chị/cô có thấy lo lắng không?	1	2	3	4	Q22
36. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy dễ bức tức không?	1	2	3	4	Q23

Câu hỏi	Trả lời				Mã
37. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy buồn chán không?	1	2	3	4	Q24
38. Trong tuần qua, chị/cô có cảm giác hay quên không?	1	2	3	4	Q25
39. Trong tuần qua, tình trạng sức khỏe của chị/cô hoặc việc điều trị ung thư vú có gây cản trở cuộc sống gia đình của chị/cô?	1	2	3	4	Q26
40. Trong tuần qua, tình trạng sức khỏe hoặc việc điều trị có gây cản trở các hoạt động xã hội của chị/cô không? (như đi chùa, nhà thờ, tham gia hội phụ nữ, từ thiện...)	1	2	3	4	Q27
41. Trong tuần qua, tình trạng sức khỏe của chị/cô hoặc việc điều trị bệnh ung thư vú có gây khó khăn về tài chính cho chị/cô không?	1	2	3	4	Q28
42. Trong tuần qua, chị/cô có bị đau tay hay đau vai không?	1	2	3	4	Q47
43. Trong tuần qua, chị/cô có bị phù cánh tay hay bàn tay không?	1	2	3	4	Q48
44. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy khó khăn khi nâng tay bên vú bị bệnh hay vận động cánh tay đó không?	1	2	3	4	Q49
45. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy đau ở nhiều vùng liên quan đến vú bị bệnh không (ví dụ: đau ngực bên bị bệnh, đau lưng, đau cổ, đau vai,...)?	1	2	3	4	Q50
46. Trong tuần qua, ngoại trừ vùng cánh tay, chị/cô có bị phù vùng nào khác không?	1	2	3	4	Q51

Câu hỏi	Trả lời				Mã
47. Trong tuần qua, chị/cô có bị tăng nhạy cảm vùng nào liên quan đến vú bị bệnh không?	1	2	3	4	Q52
48. Trong tuần qua, chị/cô có vấn đề gì về vùng da liên quan đến vú bị bệnh không(khô, ngứa, bong da)?	1	2	3	4	Q53
TRONG THÁNG QUA					
49. Trong vòng 1 tháng qua, chị/cô quan tâm đến vấn đề tình dục đến mức nào?	1	2	3	4	Q44
50. Trong vòng 1 tháng qua, chị/cô chủ động trong vấn đề tình dục ở mức độ nào?	1	2	3	4	Q45
51. Trong vòng 1 tháng qua, nếu có quan hệ tình dục thì mức độ thích thú trong vấn đề này như thế nào?	1	2	3	4	Q46

Đối với những câu hỏi sau vui lòng khoanh tròn con số trong khoảng từ số 1 đến số 7 mà phù hợp nhất đối với bà/cô/chị?

Q29. Chị tự đánh giá điểm sức khỏe tổng quát

1 2 3 4 5 6 7

Rất kém

Tuyệt hảo

Q30. Chị tự đánh giá về điểm chất lượng cuộc sống tổng quát

1 2 3 4 5 6 7

Rất kém

Tuyệt hảo

PHỤ LỤC 3

**PHIẾU KHẢO SÁT CHẤT LƯỢNG SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ
DI CĂN SAU 8 CHU KỲ HÓA TRỊ
(EORTC QLQ C-30 và EORTC QLQ-BR23)**

Mã số:

Mỗi câu trả lời có 4 lựa chọn, tương ứng với mức độ:

1=không có, 2= có ít, 3= nhiều, 4= rất nhiều

Chị hãy chọn câu trả lời thích hợp nhất:

Câu hỏi	Trả lời				Mã
1. Chị/cô thấy khó khăn như thế nào khi thực hiện những công việc gắng sức, xách một túi đồ nặng 5kg?	1	2	3	4	L1
2. Chị/cô thấy khó khăn như thế nào khi đi bộ một đoạn đường trong 30 phút?	1	2	3	4	L2
3. Chị/cô thấy khó khăn như thế nào khi đi bộ một khoảng ngắn xung quanh nhà mình?	1	2	3	4	L3
4. Chị/cô cần nằm nghỉ trên giường hay trên ghế suốt ngày không?	1	2	3	4	L4
5. Chị/cô có cần được giúp đỡ khi ăn, mặc, tắm rửa hay khi đi vệ sinh không?	1	2	3	4	L5
6. Chị/cô có thường cảm thấy bị khô miệng không?	1	2	3	4	L31
7. Chị/cô có thấy thức ăn hay đồ uống có vị khác với thường ngày không?	1	2	3	4	L32
8. Trong tuần qua, chị/cô có cảm giác ăn không ngon miệng không?	1	2	3	4	L13

Câu hỏi	Trả lời				Mã
9. Chị/cô có đau mắt hay bị chảy nước mắt sống không?	1	2	3	4	L33
10. Hiện tại, chị/cô có bị rụng tóc không?	1	2	3	4	L34
11. Nếu có rụng tóc thì chị/cô có cảm thấy buồn bực vì chuyện đó không?	1	2	3	4	L35
12. Chị/cô có cảm thấy mệt mỏi hay không khỏe không?	1	2	3	4	L36
13. Chị/cô có cảm giác nóng bừng không?	1	2	3	4	L37
14. Chị/cô có thường bị đau đầu không?	1	2	3	4	L38
15. Chị/cô có cảm thấy hình thể của mình kém hấp dẫn do bị bệnh ung thư vú hay do điều trị bệnh này không?	1	2	3	4	L39
16. Chị/cô có cảm thấy kém nữ tính do bị bệnh ung thư hay do điều trị bệnh này không?	1	2	3	4	L40
17. Nếu đứng trước gương mà không mặc quần áo, chị/cô có thấy khó chịu về hình dáng của mình không?	1	2	3	4	L41
18. Chị/cô có cảm thấy không hài lòng với hình dáng cơ thể của mình không?	1	2	3	4	L42
19. Chị/cô có cảm thấy lo lắng về sức khỏe của mình trong tương lai không?	1	2	3	4	L43
TRONG TUẦN QUA:					
20. Trong tuần qua, chị/cô có bị hạn chế khi thực hiện công việc của mình hay các công việc hàng ngày	1	2	3	4	L6
21. Trong tuần qua, chị/cô có bị hạn chế khi theo đuổi các sở thích của mình hay các hoạt động giải trí khác?	1	2	3	4	L7

Câu hỏi	Trả lời				Mã
22. Trong tuần qua, bình thường chị/cô có bị thở nhanh không?	1	2	3	4	L8
23. Trong tuần qua, chị/cô có cảm giác đau nhức ở đâu trên người không?	1	2	3	4	L9
24. Nếu có đau, cơn đau cản trở sinh hoạt hàng ngày của chị/cô như thế nào?	1	2	3	4	L19
25. Trong tuần qua, ngoại trừ nghỉ trưa và ngủ lúc tối, chị/cô có thường xuyên phải nằm nghỉ thêm trong ngày không?	1	2	3	4	L10
26. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy yếu sức không?	1	2	3	4	L12
27. Trong tuần qua, chị/cô có bị mệt không?	1	2	3	4	L18
28. Trong tuần qua, chị/cô có thường bị mất ngủ không?	1	2	3	4	L11
29. Trong tuần qua, chị/cô có thường bị buồn nôn không?	1	2	3	4	L14
30. Trong tuần qua, chị/cô có thường bị nôn không?	1	2	3	4	L15
31. Trong tuần qua, chị/cô có bị táo bón không?	1	2	3	4	L16
32. Trong tuần qua, chị/cô có bị tiêu chảy không?	1	2	3	4	L17
33. Trong tuần qua, chị/cô có thấy khó khăn khi tập trung vào công việc nào đó như khi đọc báo hay xem truyền hình không?	1	2	3	4	L20
34. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy căng thẳng không?	1	2	3	4	L21
35. Trong tuần qua, chị/cô có thấy lo lắng không?	1	2	3	4	L22

Câu hỏi	Trả lời				Mã
36. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy dễ bức tức không?	1	2	3	4	L23
37. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy buồn chán không?	1	2	3	4	L24
38. Trong tuần qua, chị/cô có cảm giác hay quên không?	1	2	3	4	L25
39. Trong tuần qua, tình trạng sức khỏe của chị/cô hoặc việc điều trị ung thư vú có gây cản trở cuộc sống gia đình của chị/cô?	1	2	3	4	L26
40. Trong tuần qua, tình trạng sức khỏe hoặc việc điều trị có gây cản trở các hoạt động xã hội của chị/cô không? (như đi chùa, nhà thờ, tham gia hội phụ nữ, từ thiện...)	1	2	3	4	L27
41. Trong tuần qua, tình trạng sức khỏe của chị/cô hoặc việc điều trị bệnh ung thư vú có gây khó khăn về tài chính cho chị/cô không?	1	2	3	4	L28
42. Trong tuần qua, chị/cô có bị đau tay hay đau vai không?	1	2	3	4	L47
43. Trong tuần qua, chị/cô có bị phù cánh tay hay bàn tay không?	1	2	3	4	L48
44. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy khó khăn khi nâng tay bên vú bị bệnh hay vận động cánh tay đó không?	1	2	3	4	L49
45. Trong tuần qua, chị/cô có cảm thấy đau ở nhiều vùng liên quan đến vú bị bệnh không (ví dụ: đau ngực bên bị bệnh, đau lưng, đau cổ, đau vai,...)?	1	2	3	4	L50

Câu hỏi	Trả lời				Mã
46. Trong tuần qua, ngoài trừ vùng cánh tay, chị/cô có bị phù vùng nào khác không?	1	2	3	4	L51
47. Trong tuần qua, chị/cô có bị tăng nhạy cảm vùng nào liên quan đến vú bị bệnh không?	1	2	3	4	L52
48. Trong tuần qua, chị/cô có vấn đề gì về vùng da liên quan đến vú bị bệnh không (khô, ngứa, bong da)?	1	2	3	4	L53
TRONG THÁNG QUA					
49. Trong vòng 1 tháng qua, chị/cô quan tâm đến vấn đề tình dục đến mức nào?	1	2	3	4	L44
50. Trong vòng 1 tháng qua, chị/cô chủ động trong vấn đề tình dục ở mức độ nào?	1	2	3	4	L45
51. Trong vòng 1 tháng qua, nếu có quan hệ tình dục thì mức độ thích thú trong vấn đề này như thế nào?	1	2	3	4	L46

Đối với những câu hỏi sau vui lòng khoanh tròn con số trong khoảng từ số 1 đến số 7 mà phù hợp nhất đối với bà/cô/chị?

L29. Chị tự đánh giá điểm sức khỏe tổng quát

1 2 3 4 5 6 7

Rất kém

Tuyệt hảo

L30. Chị tự đánh giá về điểm chất lượng cuộc sống tổng quát

1 2 3 4 5 6 7

Rất kém

Tuyệt hảo

PHỤ LỤC 4: PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU

Họ và tên:.....

Năm sinh:.....

Địa chỉ:.....

Sau khi được cán bộ y tế nghiên cứu giải thích, tôi đã hiểu về mục đích của nghiên cứu, quyền lợi và nghĩa vụ khi tham gia nghiên cứu.

Tôi biết rằng sự tham gia trả lời phỏng vấn của tôi là hoàn toàn tự nguyện và tôi có thể từ chối hoặc rút lui khỏi nghiên cứu bất kỳ lúc nào mà không cần phải nêu lý do. Việc tham gia hay rút lui khỏi nghiên cứu không ảnh hưởng đến chất lượng điều trị và chăm sóc bệnh ung thư vú của tôi.

Tôi đồng ý tình nguyện tham gia nghiên cứu này và không khiếu nại gì về sau

Huế, ngày.....tháng.....năm

Họ và tên

(ký và ghi rõ họ tên)