

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT	2
1. ĐẠI CƯƠNG.....	4
2. NGUYÊN NHÂN- CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ	4
3. CHẨN ĐOÁN	4
3.1. Lâm sàng	4
3.2. Cận lâm sàng.....	5
3.3. Chẩn đoán phân biệt.....	10
3.4. Chẩn đoán xác định.....	11
3.5. Chẩn đoán giai đoạn.....	11
4. ĐIỀU TRỊ	15
4.1. Nguyên tắc điều trị.....	15
4.2. Các phương pháp điều trị.....	15
4.3. Điều trị theo giai đoạn.....	20
5. THEO DÕI	34
5.1. Theo dõi trong quá trình điều trị	34
5.2. Theo dõi sau điều trị.....	35
6. PHÒNG BỆNH	36
6.1. Phòng bệnh bước 1.....	36
6.2. Phòng bệnh bước 2 (sàng lọc phát hiện sớm).....	36
7. CÁC SƠ ĐỒ ĐÁNH GIÁ VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ.....	38
8. CÁC PHÁC ĐỒ, LIỆU TRÌNH ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA UNG THƯ VÚ	56
8.1. Điều trị nội tiết bổ trợ ung thư vú thể ống tại chỗ.....	56
8.2. Điều trị nội tiết và điều trị đích bổ trợ ung thư vú xâm nhập	56
8.3. Hóa trị và điều trị đích bổ trợ hoặc tân bổ trợ ung thư vú xâm nhập.....	56
8.4. Điều trị bổ trợ bằng thuốc tái tạo xương (biến đổi xương).....	63
8.5. Điều trị nội tiết và điều trị đích ung thư vú tái phát, di căn	63
8.6. Hóa trị và điều trị đích ung thư vú tái phát, di căn	65
8.7. Điều trị bằng thuốc tái tạo xương (biến đổi xương) cho di căn xương.....	73
TÀI LIỆU THAM KHẢO	73

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

AI	Aromatase inhibitor - Thuốc ức chế men aromatase
APBI	Accelerated partial breast irradiation - Xạ trị gia tốc một phần tuyến vú
BN	Bệnh nhân
BRCA	Breast cancer gene - Gen ung thư vú
CPS	Combined positive score - Điểm số dương tính kết hợp
CT	Computed tomography - Chụp cắt lớp vi tính
DCIS	Ductal carcinoma in situ - Ung thư biểu mô thể ống tại chỗ
ĐT	Điều trị
ER	Estrogen receptor - Thụ thể estrogen
FDG - PET/CT	Fluorodeoxyglucose - positron emission tomography/ computed tomography - Chụp phát xạ positron với ¹⁸ F-fluorodeoxyglucose kết hợp chụp cắt lớp vi tính
G-CSF	Granulocyte-colony stimulating factor - Yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt
HE	Nhuộm hematoxylin và eosin
HER2	Human epidermal growth factor receptor 2 - Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người số 2
IHC	Immunohistochemistry- Hóa mô miễn dịch
IMRT	Intensity-modulated radiation therapy – Xạ trị điều biến liều
ISH	In situ hybridization - Lai tại chỗ
LCIS	Lobular carcinoma in situ - Ung thư biểu mô tiểu thùy tại chỗ
LVI	Lymphovascular invasion - Xâm lấn bạch mạch
MRI	Magnetic resonance imaging - Chụp cộng hưởng từ
PBI	Partial breast irradiation - Xạ trị một phần tuyến vú

PD-L1	Programmed death-ligand 1 - Ligand chết theo chương trình 1
PMRT	Postmastectomy radiotherapy - Xạ trị sau cắt tuyến vú
PR	Progesterone receptor - Thụ thể progesteron
PT	Phẫu thuật
RNI	Regional nodal irradiation - Xạ trị hạch vùng
RT-PCR	Reverse transcriptase polymerase chain reaction- Phản ứng chuỗi polymerase phiên mã ngược
SPECT	Single photon emission computed tomography - Chụp vi tính phát xạ đơn photon
SPECT/CT	Single photon emission computed tomography/ computed tomography - Chụp vi tính phát xạ đơn photon kết hợp chụp cắt lớp vi tính
TNM	Tumor, node, metastasis – U nguyên phát, hạch vùng, di căn xa
UTBM	Ung thư biểu mô
UTV	Ung thư vú
VMAT	Volumetric modulated arc therapy - Xạ trị điều biến thể tích hình cung

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Hàng năm, trên thế giới có khoảng 2.297.000 trường hợp mới mắc và hơn 666.000 trường hợp tử vong. Con số này tại Việt Nam tương ứng là 24.563 trường hợp mới mắc và hơn 10.000 trường hợp tử vong do UTV. Ung thư vú nam chiếm 0,5 - 1% các trường hợp UTV. Đa số UTV xuất phát từ các tế bào biểu mô của vú. Do vậy, chúng tôi sử dụng cụm từ UTV thay cho ung thư biểu mô (UTBM) tuyến vú. Bệnh Paget của vú có thể kèm theo UTV. Do đó, khi có thành phần ung thư trên Paget vú cần được điều trị như UTV thông thường với giai đoạn tương ứng.

Việc chẩn đoán xác định UTV dựa vào lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và mô bệnh học. Đôi khi có những trường hợp được phát hiện qua chụp X-quang sàng lọc UTV mà chưa có triệu chứng. Điều trị UTV thường cần đa mô thức gồm phẫu thuật, xạ trị, điều trị hệ thống và chăm sóc hỗ trợ. Việc phân chia UTV theo các nhóm phân tử cùng với các xét nghiệm gen đã giúp cá thể hoá điều trị. Tiên lượng chung của UTV khá tốt, bệnh nhân có thể sống lâu dài, do vậy khi điều trị cần quan tâm tới chất lượng sống của bệnh nhân.

Các yếu tố tiên lượng quan trọng bao gồm: kích thước u nguyên phát, số lượng hạch nách di căn, tình trạng di căn xa, thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người số 2 (human epidermal growth factor receptor 2- HER2), tuổi, xâm nhập bạch mạch, xâm nhập thần kinh.

Hiện nay, tỷ lệ bệnh nhân UTV được chẩn đoán ở giai đoạn sớm đã tăng rõ rệt. Cùng với chẩn đoán sớm, các tiến bộ trong điều trị đã giúp cải thiện cải thiện cả thời gian sống và chất lượng sống.

2. NGUYÊN NHÂN- CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Trong các yếu tố nguy cơ mắc bệnh, nổi bật là tiền sử gia đình có người mắc UTV, đặc biệt có từ 2 người mắc trở lên ở lứa tuổi trẻ. Người ta cũng tìm thấy sự liên quan giữa mang biến thể gây bệnh gen ung thư vú (breast cancer gene- *BRCA*) bao gồm *BRCA1* và *BRCA2* với UTV, ung thư buồng trứng và một số ung thư khác. Một số yếu tố khác bao gồm: có kinh lần đầu sớm, mãn kinh muộn, phụ nữ độc thân, không sinh con, không cho con bú, sinh con đầu lòng muộn. Béo phì, chế độ ăn giàu chất béo, sử dụng rượu cũng góp phần tăng nguy cơ bị bệnh. Viêm vú trong khi sinh đẻ và một số bệnh vú lành tính cũng là các yếu tố tăng nguy cơ mắc UTV. Tuổi càng cao, nguy cơ mắc bệnh càng tăng. Tuy nhiên, bệnh cũng có thể xuất hiện ở những người rất trẻ.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Hỏi bệnh:

+ Lý do bệnh nhân đến khám: sờ thấy u vú, hạch nách, hạch thượng đòn, chảy dịch, máu núm vú, đau vú... Quá trình diễn biến bệnh, các biện pháp can thiệp trước đó.

+ Khai thác tiền sử:

- Tiền sử bản thân: bệnh vú trước đây, tiền sử sản, phụ khoa, tình trạng kinh nguyệt hiện tại, các bệnh lý nội khoa, ngoại khoa...
- Tiền sử gia đình, đặc biệt tiền sử UTV, ung thư buồng trứng.

- Khám thực thể:

+ Khám vú, hạch vùng (nách, thượng đòn, hạ đòn) cả hai bên.

+ Khám toàn thân, lưu ý các triệu chứng, dấu hiệu di căn xa (đau đầu, đau xương, khó thở v.v.).

+ Khám các cơ quan, bộ phận khác.

- Đánh giá toàn trạng (chỉ số hoạt động cơ thể), tình trạng dinh dưỡng.

- Đánh giá mức độ trầm trọng của các bệnh kèm theo (bệnh tim, gan, thận,... và các bệnh ung thư khác nếu có).

3.2. Cận lâm sàng

3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X- quang tuyến vú (mammography): chụp 2 bên, mỗi bên ít nhất 2 tư thế. Chụp X- quang vú kỹ thuật số (digital mammography) đã thay thế cho chụp bằng phim, tạo ra hình ảnh điện tử của vú giúp xử lý trên máy tính, lưu trữ, gửi được qua mạng. Trường hợp mật độ mô vú đậm hoặc khó chẩn đoán, có thể cần chụp tuyến vú số hóa có tiêm thuốc cản quang (contrast-enhanced digital mammography), chụp 3D (breast tomosynthesis), chụp ống dẫn sữa cản quang (galactography). Những phụ nữ đã phẫu thuật thẩm mỹ đặt túi ngực, chụp X- quang vú có thể gây biến dạng, rò, vỡ túi, cần sử dụng kỹ thuật Eklund. Tuy nhiên, nếu có chống chỉ định hoàn toàn với chụp X-quang vú, có thể chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging - MRI) tuyến vú kết hợp siêu âm vú. Chụp X- quang vú có thể sử dụng cho phụ nữ có thai (nếu lâm sàng và siêu âm không đủ chẩn đoán) nhưng cần che chắn cho thai nhi.
- Siêu âm vú và hạch vùng: siêu âm thông thường hoặc siêu âm 3D, siêu âm đàn hồi mô, siêu âm quét thể tích vú tự động (automated volume breast scanner-ABVS) để có kết quả chính xác hơn.
- Chụp MRI tuyến vú: đặc biệt với các trường hợp không phát hiện được khối u trên chụp X- quang vú, đánh giá hạch nách, hạch vú trong, vú đã được phẫu thuật tạo hình, thể tiểu thùy, nghi ngờ đa ổ, hoặc đánh giá trước khi phẫu thuật bảo tồn, trước khi điều trị tân bổ trợ, trên phụ nữ có thai. Đối với ung thư biểu mô thể ống tại chỗ (ductal carcinoma in situ- DCIS), MRI tuyến vú chỉ có ý nghĩa trong một số tình huống nhất định, đặc biệt khi cần thêm thông tin mà trên chụp X-quang vú cảnh báo có khả năng u lan rộng.

Chẩn đoán hình ảnh đánh giá giai đoạn:

- Chụp X-quang ngực thẳng, nghiêng.
- Siêu âm ổ bụng.
- Chụp cắt lớp vi tính (computed tomography - CT) có tiêm thuốc đối quang lồng ngực, ổ bụng, tiểu khung, sọ não...
- Chụp MRI có tiêm thuốc đối quang sọ não, xương khớp (đặc biệt cột sống), ổ bụng- tiểu khung...
- Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác theo vị trí tổn thương nghi ngờ trên lâm sàng, giai đoạn bệnh, đặc điểm sinh học, thể bệnh học của khối u và khả năng dung nạp của bệnh nhân với phương pháp đó.

3.2.2. Y học hạt nhân

- Chụp xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT: phát hiện tổn thương di căn xương, theo dõi đáp ứng điều trị. Xạ hình xương giúp phát hiện di căn xương sớm hơn CT, MRI, ngay cả chưa có triệu chứng lâm sàng.
- Chụp FDG-PET/CT: hữu ích nhất trong tình huống các phương pháp đánh giá khác vẫn nghi ngờ, không xác định được giai đoạn, đặc biệt trong trường hợp UTV tiến xa tại chỗ hoặc di căn. Ngoài ra, phương pháp giúp đánh giá kết quả điều trị, mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.

3.2.3. Tế bào học, mô bệnh học, hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử

3.2.3.1. Tế bào học

Chọc hút kim nhỏ khối u, hạch, các tổn thương nghi ngờ. Đối với các trường hợp khó xác định tổn thương, cần chọc hút tế bào dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh. Tế bào học có thể làm với dịch tiết núm vú, dịch các màng.

3.2.3.2. Mô bệnh học (hình thái học)

- Sinh thiết tổn thương (u nguyên phát, hạch, các tổn thương nghi ngờ di căn): để chẩn đoán mô bệnh học và đánh giá các dấu ấn sinh học. Tùy từng trường hợp mà áp dụng các biện pháp: sinh thiết kim lõi, sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không (vacuum-assisted breast biopsy-VABB), sinh thiết định vị dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh, sinh thiết định vị kim dây, sinh thiết mở, sinh thiết tức thì trong mổ. Đối với tổn thương nghi ngờ bệnh Paget cần sinh thiết kim tổn thương vú (nếu có) và sinh thiết da phức hợp quầng-núm vú với độ sâu (full-thickness skin biopsy).

- Do tính đa dạng của khối u, cần xét nghiệm mô bệnh học và đánh giá các dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67 (cả ISH nếu cần thiết) trên bệnh phẩm trước và sau phẫu thuật, trước và sau điều trị tân bổ trợ, tổn thương tái phát, di căn.

- Đánh giá mô bệnh học UTV xâm nhập (đặc biệt đối với bệnh phẩm phẫu thuật) bao gồm: vị trí u, số lượng u, thể mô bệnh học, độ mô học, kích thước vùng mô u xâm nhập lớn nhất, tình trạng diện cắt, xâm lấn vi thể như xâm lấn bạch mạch (lymphovascular invasion – LVI), xâm lấn thần kinh (perineural invasion - PNI), xâm lấn ngoài vỏ hạch (extranodal extension - ENE), thay đổi mô đệm và xâm nhiễm tế bào lymphô trong mô u (tumor infiltrating lymphocytes- TILs), số lượng hạch di căn trên số lượng hạch lấy được và kích thước vùng u di căn hạch (<0,2mm, 0,2-2mm và >2mm).

- Với ung thư tại chỗ cần mô tả: thể mô học (DCIS, UTBM thể nhú trong vỏ hay UTBM thể nhú đặc **tại chỗ**), **độ mô học (dựa vào độ nhân)**, kích thước u, số lát cắt có mô u trên tổng lát cắt phân tích, có hoại tử hay vi can-xi hoá hay không.
- Đối với các trường hợp phẫu thuật bảo tồn cần đánh dấu các bờ diện cắt bằng các màu mực khác nhau bởi các nhà giải phẫu bệnh theo định hướng của phẫu thuật viên: diện cắt trên, dưới, trong, ngoài, trước, sau (hay diện cắt đáy). Đánh giá khoảng cách mô u vùng xâm nhập tới các bờ diện cắt (bờ bôi mực). Đặc biệt lưu ý những diện cắt có mô u cách bờ diện cắt < 2mm. Có thể đánh giá bằng sinh thiết tức thì trong mổ và/hoặc thường quy để đánh giá diện cắt ở các trường hợp này.
- Đối với các trường hợp UTV được điều trị tân bổ trợ, cần sinh thiết kim để chẩn đoán mô bệnh học và xét nghiệm các dấu ấn sinh học thường quy trước khi điều trị. Sau khi kết thúc điều trị tân bổ trợ cần đánh giá đáp ứng mô bệnh học trên bệnh phẩm phẫu thuật (bao gồm cả mô u và hạch theo hướng dẫn). Đánh giá chỉ số gánh nặng ung thư tồn dư (residual cancer burden - RCB) **và chia thành 4 mức độ: RCB 0 đến RCB III.**
- Các trường hợp bệnh tái phát, di căn cũng cần sinh thiết các tổn thương di căn, hoặc cell block (khối tế bào) dịch các màng mỗi khi có thể.
- Cần phân loại mô bệnh học của UTBM vú theo Tổ chức Y tế Thế giới – 2019 **hoặc phiên bản cập nhật hơn:**

UTBM tại chỗ

UTBM thể ống tại chỗ (ductal carcinoma in situ -DCIS)

Các khối u thể nhú tại chỗ (DCIS thể nhú, UTBM thể nhú trong vỏ, UTBM tại chỗ thể nhú đặc)

UTBM xâm nhập

UTBM vú xâm nhập không phải dạng đặc biệt (thể ống và các và các biến thể)

UTBM vi xâm nhập

UTBM tiểu thùy xâm nhập

UTBM thể ống nhỏ

UTBM thể mặt sàng

UTBM thể nhày

UTBM tuyến nang nhày

UTBM vi nhú xâm nhập

UTBM thể nhú xâm nhập

UTBM thể nhú đặc xâm nhập

UTBM có biệt hoá bán hủy (apocrine)

UTBM dị sản (tế bào thoi, vảy, biệt hoá không đồng nhất, UTBM tuyến vảy độ thấp, UTBM dị sản giống u xơ độ thấp và dị sản hỗn hợp)

U thần kinh nội tiết (neuroendocrine tumor- NET)

UTBM thần kinh nội tiết (neuroendocrine carcinoma- NEC)

UTBM thể tuyến nước bọt (tế bào nang [acinic], dạng tuyến nang, thể chế tiết, dạng biểu bì nhày, UTBM tuyến đa hình)

UTBM tế bào cao với sự phân cực đảo ngược

Trong đó, các thể mô bệnh học thuận lợi gồm:

- UTBM thể ống nhỏ
- UTBM thể mặt sàng
- UTBM thể nhày
- UTBM dạng tuyến nang
- UTBM dị sản giống u xơ độ thấp
- UTBM dị sản tuyến vảy độ thấp

3.2.3.3. Hóa mô miễn dịch

- Đánh giá tình trạng thụ thể estrogen (estrogen receptor- ER), thụ thể progesteron (progesteron receptor- PR), HER2 và Ki67. **Nên xác định các trường hợp bộc lộ ER thấp (1-9%), báo cáo tình trạng thụ thể HER2 theo điểm số (0/1+/2+/3+) kèm tỷ lệ bắt màu màng.** Đối với DCIS đơn thuần không cần xác định tình trạng HER2 (không thay đổi tiên lượng, can thiệp) nhưng cần xác định tình trạng thụ thể nội tiết để cân nhắc điều trị nội tiết hỗ trợ.
- Xác định tình trạng PD-L1 (programmed death-ligand 1) dựa trên điểm số CPS (Combined Positive Score) trên các tế bào miễn dịch và/hoặc tế bào u đối với các trường hợp UTV xâm nhập bộ ba âm tính có dự định sử dụng thuốc kháng PD-1 (programmed death- 1).
- Cần nhuộm thêm các dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc hiệu khác trong một số trường hợp cần chẩn đoán phân biệt, như:
 - + Phân biệt UTBM tại chỗ với xâm nhập
 - + Phân biệt giữa ung thư thể ống xâm nhập với tiểu thùy xâm nhập
 - + Phân biệt các ung thư khác biểu hiện tại vú
 - + Các trường hợp di căn nghi ngờ nguyên phát từ vú.
 - + Phân typ dạng đáy trong UTV bộ ba âm tính (dấu ấn CK5/6 và EGFR).
 - + **Xác định các thể mô bệnh học kết hợp với đặc điểm thần kinh nội tiết (thể nhày typ B, thể nhú đặc...).**
- Cần nhắc xét nghiệm các dấu ấn miễn dịch tế bào gốc UTV như: CD24, CD44, CD133 và EPCAM hay dấu ấn thụ thể androgen (androgen receptor- AR) để phân nhóm UTV bộ ba âm tính và cung cấp thông tin cho điều trị nội tiết hỗ trợ kháng AR.
- Xét nghiệm tình trạng sửa chữa ghép cặp sai (mismatch repair- MMR) nếu dự kiến dùng thuốc miễn dịch (như pembrolizumab, ...).

3.2.3.4. Sinh học phân tử

- Xác định tình trạng gen *ErbB2* (quy định thụ thể HER2) **bằng** các xét nghiệm lai tại chỗ (in situ hybridization- ISH), đặc biệt cần thiết khi kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch là HER2 (++) hoặc khi cần xác nhận tình trạng HER2 do kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch không tương đồng với thể mô bệnh học, độ mô học. Dựa vào kết quả nhuộm hoá mô miễn dịch và/hoặc ISH để xác định HER2 dương tính, HER2 thấp (low), HER2 cực thấp (ultralow) và HER2 âm tính.

- Xét nghiệm gen *BRCA1/2* **dòng mầm** xem có biến thể gây bệnh với các trường hợp HER2 âm tính có dự định sử dụng thuốc ức chế PARP. Xét nghiệm gen *BRCA1/2* để xác định ung thư có tính gia đình liên quan và người có nguy cơ mắc các ung thư này trong tương lai đối với các bệnh nhân mắc nhiều ung thư, hoặc ung thư cả 2 bên, tiền sử gia đình bị UTV, ung thư buồng trứng...
- Xác định tình trạng đột biến *PIK3CA* tại khối u hoặc tế bào u lưu hành trong máu với các trường hợp thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính dự kiến dùng thuốc ức chế PI3K.
- Xác định một số gen khác: *PALB2, ESR1, NTRK, RET, AKT, PTEN*... đối với các trường hợp dự kiến sử dụng các thuốc nhắm đích, *TP53*...liên quan đến chỉ định bảo tồn vú và tiên lượng điều trị.
- Xét nghiệm tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (microsatellite instability- MSI), gánh nặng đột biến của u (tumor mutational burden- TMB) nếu dự kiến dùng thuốc miễn dịch (như pembrolizumab, ...).
- Xét nghiệm tình trạng thiếu hụt tái tổ hợp tương đồng (homologous recombination deficiency - HRD) dự đoán đáp ứng với hóa trị liệu tân bổ trợ UTV bộ ba âm tính.
- Phân tầng nguy cơ bệnh nhân UTV bằng các xét nghiệm đa gen như Oncotype DX, Mamaprint, **PAM50** đối với UTV giai đoạn T1, T2, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, không di căn hạch hoặc di căn ≤ 3 hạch để quyết định hóa trị bổ trợ.
- Xét nghiệm ctDNA xác định tình trạng một số gen, tỷ lệ DNA khối u (tumor fraction) hoặc đánh giá bệnh tồn dư tối thiểu (minimal residual disease -MRD).
- Một số dấu ấn sinh học tiềm năng có thể kiểm tra thêm như đột biến hoạt hoá HER2 (bằng NGS hoặc PCR) và đột biến BRCA mắc phải (bằng NGS).

3.2.3.5. Phân loại phân tử ung thư vú

- Dựa vào các dữ liệu của hóa mô miễn dịch và ISH, hiện nay phân nhóm phân tử UTV theo Bảng 1.

Bảng 1. Các phân nhóm phân tử ung thư vú theo Hội nghị đồng thuận St. Gallen 2015

Phân nhóm phân tử	Đặc điểm phân định
Lòng ống A	ER dương tính HER2 âm tính Ki-67 thấp* PR cao** Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ thấp
	ER dương tính HER2 âm tính

Lòng ống B - HER2 âm tính	Ki-67 cao hoặc PR thấp Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ cao
Lòng ống B - HER2 dương tính	ER dương tính HER2 dương tính Ki-67 bất kỳ PR bất kỳ
HER2 dương tính	HER2 dương tính ER và PR âm tính
Bộ ba âm tính	ER, PR, HER2 âm tính

Chú thích:

* Điểm của Ki67 tùy thuộc giá trị của từng phòng xét nghiệm. Ví dụ: nếu một phòng xét nghiệm có trung vị của điểm Ki67 đối với bệnh có thụ thể nội tiết dương tính là 20% thì giá trị từ 30% trở lên được coi là cao, 10% trở xuống là thấp.

** Giá trị cut-off gợi ý là 20%.

3.2.4. Chất chỉ điểm u

- CA15-3, CEA, CA27-29

3.2.5. Các xét nghiệm khác

- Bộ xét nghiệm hoàn chỉnh về chuyển hóa: glucose máu, protein toàn phần, albumin, chức năng gan (AST, ALT, bilirubin), chức năng thận (ure, creatinine), phosphatase kiềm (ALP), điện giải đồ (can-xi huyết có thể tăng trong di căn xương).
- Xét nghiệm nồng độ estradiol và FSH nếu lâm sàng không rõ tình trạng mãn kinh và theo dõi trong thời gian tiêm chất ức chế buồng trứng.
- Beta HCG với bệnh nhân đang độ tuổi sinh đẻ.
- Các xét nghiệm thường quy trước khi phẫu thuật, xạ trị, hoá trị: Công thức máu, nhóm máu, chức năng đông máu, HIV, viêm gan virút, điện tâm đồ, siêu âm tim.v.v.
- Các xét nghiệm khác tùy theo từng trường hợp cụ thể (FT4, TSH trước khi sử dụng thuốc miễn dịch, ...)

3.3. Chẩn đoán phân biệt

- U xơ tuyến vú (fibroadenoma)
- Nang vú (cyst)
- Các biến đổi xơ nang (fibrocystic changes)
- Nang sữa (galactocele)
- Viêm tuyến vú, áp xe vú
- Hoại tử mỡ (fat necrosis)
- U phyllode lành

- U nhú trong ống dẫn sữa
- U mỡ của vú (hiếm gặp)
- Ung thư mô liên kết (sarcoma) vú
- U lympho, ung thư da, ... biểu hiện tại vú
- Các khối u ác tính từ nơi khác di căn đến vú

3.4. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng: dựa vào tính chất khối u và hạch vùng (nếu có).
- Chẩn đoán hình ảnh tuyến vú (siêu âm tuyến vú, chụp X- quang tuyến vú, MRI tuyến vú...)
- Mô bệnh học: Chẩn đoán xác định UTV khi có sự hiện diện của các tế bào biểu mô ác tính (UTBM). Sinh thiết kim lõi hoặc chọc hút kim nhỏ đều có thể sử dụng. Trường hợp chọc hút kim nhỏ cần có nhà giải phẫu bệnh-tế bào có kinh nghiệm, và cũng không phân biệt được ung thư xâm nhập và không xâm nhập. Ở những nơi không có nhà giải phẫu bệnh-tế bào có kinh nghiệm, nên sinh thiết kim lõi hơn là chọc hút tế bào kim nhỏ.

3.5. Chẩn đoán giai đoạn

3.5.1. Xếp giai đoạn TNM

Theo phân loại TNM lần thứ 8 của UICC (Union International Contre le Cancer) và AJCC (American Joint Committee on Cancer) năm 2017. Trong đó, cTNM (xếp giai đoạn lâm sàng ban đầu) và pTNM (sau khi có mô bệnh học) có chung đặc điểm của T và M, chỉ khác về đặc điểm giữa cN và pN.

Sử dụng tiền tố yc để xếp giai đoạn khi kết thúc điều trị tân bổ trợ và tiền tổ yp sau khi có mô bệnh học ở các bệnh nhân này.

Bảng 2. Xếp giai đoạn TNM ung thư vú

U nguyên phát (T)	
Tx	Không đánh giá được u nguyên phát.
T0	Không có bằng chứng u nguyên phát.
Tis (DCIS)*	Ung thư biểu mô thể ống tại chỗ
Tis (Paget)	Bệnh Paget của núm vú nhưng không kèm theo ung thư xâm lấn và/hoặc DCIS ở nhu mô phía dưới.
T1	U có đường kính lớn nhất $\leq 20\text{mm}$.
T1mi	U có đường kính lớn nhất $\leq 1\text{mm}$.
T1a	U có đường kính lớn nhất $>1\text{ mm}$ nhưng $\leq 5\text{mm}$.
T1b	U có đường kính lớn nhất $>5\text{ mm}$ nhưng $\leq 10\text{mm}$.
T1c	U có đường kính lớn nhất $> 10\text{mm}$ nhưng $\leq 20\text{mm}$.
T2	U có đường kính lớn nhất $>20\text{mm}$ nhưng $\leq 50\text{mm}$.
T3	U có đường kính lớn nhất $> 50\text{mm}$.

T4	U với mọi kích thước nhưng xâm lấn trực tiếp tới thành ngực và/hoặc da (loét hoặc nốt trên da); xâm lấn vào lớp hạ bì đơn thuần không đủ điều kiện xếp vào T4.
T4a	U xâm lấn tới thành ngực, không tính trường hợp chỉ dính/xâm lấn cơ ngực.
T4b	Loét và/hoặc có nốt vệ tinh trên da vú cùng bên và/hoặc phù da (bao gồm đỏ da cam), mà không đủ tiêu chuẩn của UTBM thể viêm.
T4c	Bao gồm cả T4a và T4b.
T4d	Ung thư biểu mô thể viêm.
Hạch vùng (N)	
cN	
cNx	Hạch vùng không đánh giá được (ví dụ: hạch đã được lấy bỏ trước đó).
cN0	Không di căn hạch vùng(xác định trên chẩn đoán hình ảnh hoặc khám lâm sàng).
cN1	Di căn hạch nách chặng I, II cùng bên, di động.
cN1mi**	Vi di căn (xấp xỉ 200 tế bào, > 0,2mm, nhưng ≤ 2,0 mm)
cN2	Di căn hạch nách chặng I, II cùng bên nhưng trên lâm sàng hạch dính nhau hoặc dính tổ chức khác, hoặc chỉ di căn hạch vú trong cùng bên nhưng không có bằng chứng trên lâm sàng di căn hạch nách.
cN2a	Di căn hạch nách chặng I, II cùng bên nhưng trên lâm sàng hạch dính nhau hoặc dính tổ chức khác.
cN2b	Chỉ di căn hạch vú trong cùng bên nhưng không di căn hạch nách.
cN3	Di căn hạch hạ đòn cùng bên (hạch nách chặng III) có hoặc không kèm theo di căn hạch nách chặng I, II; hoặc di căn hạch vú trong cùng bên có kèm di căn hạch nách chặng I, II; hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên có hoặc không kèm theo di căn hạch nách hoặc hạch vú trong.
cN3a	Di căn hạch hạ đòn cùng bên.
cN3b	Di căn hạch vú trong cùng bên kèm theo di căn hạch nách.
cN3c	Di căn hạch thượng đòn cùng bên.
pN	

pNx	Hạch vùng không đánh giá được (ví dụ: hạch đã được lấy bỏ trước đó hoặc đã lấy để làm mô bệnh học).
pN0	Không di căn hạch vùng trên mô bệnh học.
pN0 (i+)	Các tế bào ác tính trong hạch vùng không quá 0,2 mm (phát hiện qua nhuộm hematoxylin và eosin (HE) hoặc IHC bao gồm cả các tế bào u biệt lập (isolated tumor cells-ITCs).
pN0 (mol+)	Xét nghiệm phân tử dương tính; không phát hiện di căn hạch vùng trên mô bệnh học (cả HE và IHC),
pN1	Vi di căn; hoặc di căn 1-3 hạch nách; và/hoặc không di căn hạch vú trong trên lâm sàng kèm theo có di căn đại thể hoặc vi thể phát hiện bởi sinh thiết hạch cửa.
pN1mi	Vi di căn (200 tế bào, > 0,2 mm, nhưng không quá 2 mm)
pN1a	Di căn 1 đến 3 hạch nách, ít nhất 1 hạch có di căn >2mm.
pN1b	Di căn hạch cửa vú trong cùng bên không bao gồm cả các tế bào u biệt lập (ITCs)
pN1c	Kết hợp cả pN1a và pN1b
pN2	Di căn 4-9 hạch nách; hoặc di căn hạch vú trong cùng bên phát hiện được trên chẩn đoán hình ảnh mà không di căn hạch nách.
pN2a	Di căn 4-9 hạch nách (ít nhất 1 hạch có vùng di căn >2mm).
pN2b	Di căn hạch vú trong phát hiện được trên lâm sàng có hoặc không khẳng định trên vi thể; với hạch nách âm tính trên mô bệnh học
pN3	Di căn ≥ 10 hạch nách; hoặc di căn hạch hạ đòn (hạch chặng III); hoặc di căn hạch vú trong cùng bên phát hiện được trên chẩn đoán hình ảnh kèm theo ≥ 1 hạch nách chặng I, II dương tính; hoặc di căn ≥ 3 hạch nách kèm theo di căn hạch vú trong trên vi thể hoặc đại thể phát hiện qua sinh thiết hạch cửa nhưng không phát hiện được trên lâm sàng; hoặc di căn hạch thượng đòn cùng bên.
pN3a	Di căn ≥ 10 hạch nách (ít nhất 1 hạch có vùng di căn >2mm); hoặc di căn hạch hạ đòn (hạch nách chặng III).
pN3b	pN1a hoặc pN2a kèm theo cN2b (hạch vú trong dương tính trên chẩn đoán hình ảnh) hoặc pN2a kèm theo pN1b.
pN3c	Di căn hạch thượng đòn cùng bên.
Di căn xa (M)	
M0	Không có bằng chứng lâm sàng hoặc hình ảnh của di căn xa.
cMo(i+)	Không có bằng chứng lâm sàng hoặc hình ảnh của di căn xa, nhưng phát hiện qua vi thể hoặc kỹ thuật phân tử có các tế bào u hoặc cụm tế bào u (deposits) có kích thước $\leq 0,2$ mm trong máu,

	trong tủy xương hay các mô khác ngoài hạch vùng ở bệnh nhân không có triệu chứng hoặc dấu hiệu di căn.
cM1	Di căn xa phát hiện được bằng lâm sàng và các phương tiện chẩn đoán hình ảnh.
pM1	Di căn tới bất kể cơ quan xa nào được chứng minh bằng mô học; hoặc trong trường hợp chưa di căn hạch vùng mà có di căn kích thước >0,2 mm.

Chú thích:

* Ung thư biểu mô tiền thùy tại chỗ (**lobular carcinoma in situ** -LCIS) đã được loại ra khỏi hệ thống xếp giai đoạn TNM của AJCC lần thứ 8 do tính chất lành tính.

** cN1mi hiếm được sử dụng nhưng có thể phù hợp trong trường hợp có làm sinh thiết hạch cửa trước khi lấy bỏ khối u, thường xuất hiện trong trường hợp điều trị tân bổ trợ.

3.5.2. Nhóm giai đoạn

Bảng 3. Nhóm giai đoạn ung thư vú

Giai đoạn	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T0	N1mi	M0
	T1	N1mi	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0

	T4	N2	M0
IIIc	Bất kỳ T	N3	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

4. ĐIỀU TRỊ

4.1. Nguyên tắc điều trị

- Điều trị UTV phụ thuộc giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán, đặc điểm bệnh học khối u (thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, HER2, chỉ số tăng sinh khối u, các đột biến gen, các yếu tố nguy cơ về gen...), tốc độ phát triển trên lâm sàng của bệnh, sự ưa thích của bệnh nhân và các bệnh kèm theo.

- Đối với hầu hết các trường hợp, điều trị cần phối hợp đa phương pháp, bao gồm phẫu thuật, xạ trị, và điều trị hệ thống. Việc sử dụng phương pháp, thuốc với thời điểm và liều lượng cần được cá thể hóa theo từng bệnh nhân. Các phương pháp được lựa chọn với sao cho kết quả điều trị cao nhất mà độc tính, tác dụng không mong muốn cấp và mãn thấp nhất, đảm bảo chất lượng sống tốt nhất. Đồng thời, cần quan tâm đến các vấn đề khác: thẩm mỹ, tâm lý, khả năng quay lại công việc, đời sống tình dục, sinh đẻ...

- Một số trường hợp đặc biệt như UTV liên quan đến thai nghén, hóa trị tân bổ trợ để bảo tồn, UTV tái phát di căn... nên hội chẩn tiểu ban với đầy đủ các chuyên khoa trước điều trị. Lưu ý tư vấn di truyền, tư vấn về sinh sản, kế hoạch hóa gia đình, lối sống và dự phòng các bệnh lý có nguy cơ mắc phải ở bệnh nhân UTV.

4.2. Các phương pháp điều trị

4.2.1. Phẫu thuật

- Phẫu thuật trong điều trị UTV bao gồm hai nhóm can thiệp chính: (1) phẫu thuật đối với khối u nguyên phát và tuyến vú, và (2) phẫu thuật đối với hệ thống hạch nách.

- Đối với u nguyên phát và tuyến vú, các hình thức phẫu thuật bao gồm: cắt toàn bộ tuyến vú, cắt tuyến vú tiết kiệm da, cắt tuyến vú bảo tồn phức hợp quầng – núm vú, và phẫu thuật bảo tồn vú; các kỹ thuật này có thể được thực hiện đơn thuần hoặc kết hợp với các phương pháp tạo hình vú. Đối với hạch nách, các can thiệp phẫu thuật bao gồm: vét hạch nách, sinh thiết hạch cửa và phẫu thuật lấy hạch đích.

- *Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú* là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tổ chức tuyến vú, da phủ và phức hợp quầng – núm vú. Phương pháp này được chỉ định trong các trường hợp tổn thương đa ổ hoặc đa trung tâm, vi canxi hóa lan tỏa, khối u lớn so với thể tích tuyến vú, diện cắt dương tính sau phẫu thuật bảo tồn, tái phát sau phẫu thuật bảo tồn, hoặc ở bệnh nhân mang biến thể gây bệnh của gen *BRCA1/2*.

- *Cắt tuyến vú tiết kiệm da* là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tổ chức tuyến vú trong khi bảo tồn phần lớn da phủ, thường được chỉ định cho các trường hợp UTV giai đoạn sớm, khối u không xâm lấn da.

- *Cắt tuyến vú bảo tồn phức hợp quầng – núm vú* là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến vú và phần lớn da, đồng thời bảo tồn phức hợp quầng – núm vú. Phẫu thuật này được chỉ định khi khoảng cách từ khối u hoặc vùng vi canxi hóa đến phức hợp quầng – núm vú > 1 cm trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, không có chảy dịch đầu vú và không có tổn thương Paget núm vú. Trong các trường hợp nghi ngờ xâm lấn đáy núm vú, cần xét nghiệm diện cắt đáy núm trong mổ; phức hợp quầng – núm vú sẽ được cắt bỏ nếu diện cắt dương tính.

- *Tạo hình và tái tạo tuyến vú* ngày càng trở thành một nhu cầu chính đáng và cấp thiết nhằm cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân UTV. Các phương pháp tái tạo vú bao gồm:

+ *Tái tạo bằng vật liệu nhân tạo (implant)*: sử dụng túi độn silicone, có thể là túi giãn da tạm thời hoặc túi vĩnh viễn; túi có thể được đặt trước hoặc sau cơ ngực lớn, có thể kết hợp với mesh hoặc vật liệu sinh học.

+ *Tái tạo bằng mô tự thân*: sử dụng các vật có cuống (như vật cơ thẳng bụng, vật cơ lưng rộng...), các vật tự do (vật nhánh xuyên động mạch thượng vị sâu dưới, vật mông...) hoặc ghép mỡ tự thân.

+ *Tái tạo kết hợp*: phối hợp túi độn với vật tự thân hoặc túi độn kết hợp ghép mỡ tự thân.

Việc lựa chọn phương pháp tái tạo cần được quyết định bởi bác sĩ chuyên ngành ung bướu và phẫu thuật tạo hình, dựa trên đánh giá toàn diện về tiên lượng ung thư, chiến lược điều trị hỗ trợ và chất lượng sống của bệnh nhân. Tạo hình vú có thể được thực hiện ngay trong một thì phẫu thuật hoặc trì hoãn (tạo hình thì hai) sau khi bệnh ổn định. Thời điểm tái tạo thì hai phụ thuộc vào điều trị hỗ trợ; trong trường hợp có xạ trị, nên tiến hành sau khi hoàn tất xạ trị ít nhất 6 tháng.

- *Phẫu thuật bảo tồn vú* là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ khối u kèm theo một phần mô tuyến vú lành xung quanh. Phẫu thuật này được chỉ định cho các trường hợp khối u đơn ổ, hoặc đa ổ nhưng nằm gần nhau, vi canxi hóa khu trú, và tỷ lệ thể tích u so với thể tích vú phù hợp.

+ Chống chỉ định tuyệt đối của phẫu thuật bảo tồn bao gồm: UTV thể viêm; UTV xâm lấn lan rộng da hoặc bạch huyết dưới da; vi canxi hóa lan tỏa nghi ngờ hoặc ác tính rõ trên phim chụp X- quang vú; diện cắt dương tính dai dẳng dù đã cắt lại; UTV đa trung tâm kèm theo một trong các yếu tố sau: tuổi ≤ 40 , đã hóa trị hoặc điều trị nội tiết tân hỗ trợ, thể tam âm, ≥ 2 tổn thương ở ≥ 2 góc phần tư vú trên MRI, bất kỳ tổn thương nào ≥ 5 cm, mang biến thể gây bệnh của *BRC A*, *UTBM* thuần thể ống tại chỗ đa ổ, giai đoạn hạch cN2–N3, hoặc bất kỳ lý do nào không thể xạ trị hỗ trợ toàn bộ vú và nâng liều.

+ Chống chỉ định tương đối bao gồm: bệnh nhân có nguy cơ cao về di truyền đã biết, biến thể gây bệnh của gen *TP53* (hội chứng Li-Fraumeni), bệnh mô liên kết hoạt động có tổn thương da (như xơ cứng bì hoặc lupus), hoặc có tiền sử xạ trị vào vùng vú bị bệnh.

+ Phẫu thuật bảo tồn có thể được kết hợp với các kỹ thuật tạo hình (oncoplastic surgery) trong các trường hợp khối u lớn so với thể tích vú, u ở các vị trí khó tạo hình

(trên trong, dưới trong), hoặc vú phì đại, sa trễ, nhằm đảm bảo đồng thời kết quả điều trị ung thư và thẩm mỹ.

- *Phẫu thuật vét hạch nách* nhằm kiểm soát bệnh lý hạch vùng, bao gồm việc lấy bỏ toàn bộ hạch nách nhóm I và II, đồng thời đánh giá hạch nhóm III. Phẫu thuật này được chỉ định trong các trường hợp UTV có di căn hạch nách, sinh thiết hạch cửa dương tính hoặc không xác định được hạch cửa.

- *Sinh thiết hạch cửa* là phẫu thuật xác định, lấy bỏ và xét nghiệm một hoặc một số hạch đầu tiên tiếp nhận dẫn lưu bạch huyết từ vú.

+ Ở những trường hợp hạch cửa âm tính, không cần thiết phải vét hạch nách. Trong các trường hợp vi di căn hạch cửa, di căn đại thể ≤ 2 hạch cửa, hạch không phá vỡ vỏ, u T1–T3, và bệnh nhân được điều trị hệ thống và xạ trị sau mổ, có thể cân nhắc bỏ qua vét hạch nách. Hạch cửa có thể được hiện hình bằng chất chỉ thị màu, đồng vị phóng xạ, ICG hoặc phối hợp nhiều phương pháp.

+ Chỉ định sinh thiết hạch cửa bao gồm: UTV xâm nhập giai đoạn T1–T3 với hạch N0 trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh; các trường hợp nghi ngờ di căn cần được chọc hút tế bào hoặc sinh thiết hạch âm tính. Ở bệnh nhân hạch N1 đáp ứng tốt sau hóa trị tân bổ trợ (chuyển từ cN1 sang ycN0), có thể cân nhắc sinh thiết hạch cửa bằng hai phương pháp hoặc lấy ≥ 3 hạch cửa. Đối với DCIS, sinh thiết hạch cửa được chỉ định khi tổn thương lan rộng cần cắt toàn bộ tuyến vú, có vi xâm nhập hoặc nghi ngờ xâm nhập, hoặc có khối u kèm theo trên lâm sàng.

- *Phẫu thuật lấy hạch đích* là sự kết hợp giữa sinh thiết hạch cửa và lấy bỏ các hạch nách di căn đã được đánh dấu trước hóa trị tân bổ trợ. Ở bệnh nhân có hạch dương tính trước hóa trị tân bổ trợ, phương pháp này cho độ chính xác cao hơn và tỷ lệ âm tính giả thấp hơn so với sinh thiết hạch cửa đơn thuần.

- *Phẫu thuật làm sạch hoặc phẫu thuật triệu chứng* được áp dụng ở các giai đoạn muộn nhằm kiểm soát biến chứng tại chỗ như vỡ loét, nhiễm trùng hoặc chảy máu.

- *Phẫu thuật dự phòng* bao gồm cắt tuyến vú hai bên dự phòng (có hoặc không kết hợp tạo hình), cắt vú đối bên dự phòng, và cắt buồng trứng hai bên dự phòng nhằm giảm nguy cơ UTV ở các đối tượng nguy cơ cao (mang biến thể gây bệnh của *BRCA1* ...). Chỉ định và thời điểm can thiệp cần được cân nhắc kỹ lưỡng giữa thầy thuốc và bệnh nhân.

- *Phẫu thuật đối với các tổn thương tiền ung thư* có nguy cơ tiến triển thành ác tính bao gồm: tăng sản ống không điển hình (atypical ductal hyperplasia- ADH), dị sản trụ không điển hình (flat epithelial atypia- FEA), tăng sản tiêu thùy không điển hình (atypical lobular hyperplasia- ALH), ung thư biểu mô tiêu thùy tại chỗ (LCIS), dị sản apocrine không điển hình (atypical apocrine hyperplasia - AAH), u nhú (trung tâm hoặc ngoại vi) và tổn thương sẹo sao. Phẫu thuật lấy tổn thương có thể được thực hiện có hoặc không có định vị kim dây dưới hướng dẫn chẩn đoán hình ảnh.

- *Phẫu thuật cắt buồng trứng* ở phụ nữ chưa mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính là một thành phần của điều trị nội tiết, có thể được thực hiện bằng phẫu thuật mở hoặc nội soi.

4.2.2. Xạ trị

- Xạ trị trong UTV có thể áp dụng nhiều kỹ thuật khác nhau: xạ trị 2D, xạ trị 3D, xạ trị điều biến liều (intensity modulated radiation therapy- IMRT), xạ trị điều biến thể tích hình cung (volumetric modulated arc therapy- VMAT), xạ trị proton, xạ trị có kiểm soát nhịp thở, xạ trị trong mô, xạ trị áp sát.

- Kế hoạch xạ trị được lập theo từng cá thể và sử dụng CT mô phỏng. Xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (image-guided radiation therapy- IGRT), xạ trị dưới hướng dẫn bề mặt (surface guided radiation therapy- SGRT) giúp tăng độ chính xác của xạ trị.

- Xạ trị hỗ trợ sau mổ bao gồm:

+ Xạ trị toàn vú ± nâng liều diện u: sau phẫu thuật bảo tồn tuyến vú.

+ Xạ trị một phần tuyến vú: trong một số trường hợp sau phẫu thuật bảo tồn có nguy cơ thấp.

+ Xạ trị thành ngực sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú (postmastectomy radiation therapy- PMRT) tùy theo giai đoạn bệnh và yếu tố nguy cơ.

+ Xạ trị hạch vùng (regional nodal irradiation- RNI): xạ hạch thượng đòn, hạch hạ đòn (hạch nách nhóm 3), hạch nách nhóm 1, 2, hạch vú trong, hạch cổ sau. Chỉ định xạ trị các nhóm hạch vùng khác nhau tùy theo giai đoạn bệnh và các yếu tố nguy cơ.

- Ở nhóm bệnh nhân được điều trị toàn thân trước mổ, chỉ định xạ trị được cân nhắc dựa trên giai đoạn lớn nhất (giai đoạn trên lâm sàng lâm sàng, hình ảnh, đặc điểm u trước điều trị toàn thân và giai đoạn mô bệnh học sau phẫu thuật).

- Xạ trị được tiến hành trong vòng 4 tuần sau hóa trị hoặc từ 3-8 tuần sau phẫu thuật, khi liền vết mổ. CMF (cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil) là phác đồ duy nhất có thể sử dụng đồng thời với xạ trị. Xạ một phần tuyến vú có thể được thực hiện ở thời điểm trước hóa trị hỗ trợ. Điều trị nội tiết hỗ trợ có thể đồng thời nhưng tốt hơn nên sau xạ trị. Có thể sử dụng thuốc nhắm đích HER2 (± điều trị nội tiết) trong khi xạ trị nếu có chỉ định. Capecitabine, olaparib, abemaciclib, hoặc ribociclib hỗ trợ nên được dùng sau khi hoàn thành xạ trị.

- Xạ trị triệu chứng: trong trường hợp u tiến triển tại chỗ, tại vùng nhằm giảm các triệu chứng như đau, loét, chảy máu, chảy dịch, u chèn ép thần kinh, mạch máu hoặc xạ trị triệu chứng tại vị trí di căn như di căn xương, di căn não... Có thể sử dụng đồng vị phóng xạ điều trị di căn xương đa ổ.

- Cắt buồng trứng bằng xạ trị có thể là một lựa chọn trong điều trị nội tiết ở bệnh nhân chưa mãn kinh có thụ thể nội tiết dương tính.

- Với bệnh nhân có thai, xạ trị là chống chỉ định trong suốt thời kỳ mang thai, chỉ được xạ trị sau khi đã sinh hoặc đình chỉ thai nghén.

4.2.3. Điều trị hệ thống (điều trị toàn thân)

- Hóa trị: được áp dụng cho phần lớn các bệnh nhân UTV ở giai đoạn sớm và cho hầu hết các bệnh nhân ở giai đoạn muộn. Hóa trị có thể dùng đồng thời với điều trị đích khi có chỉ định. Hóa trị hỗ trợ nên được thực hiện trước xạ trị.

- Điều trị nội tiết: được áp dụng cho các trường hợp UTV có thụ thể nội tiết dương tính hoặc không rõ. Ung thư vú có 1%–100% tế bào u bộc lộ ER được phân loại là ER dương tính (áp dụng cho cả DCIS và ung thư xâm lấn) và có chỉ định điều trị nội tiết.

- Điều trị đích: sử dụng các thuốc là kháng thể đơn dòng đơn thuần hoặc kết hợp độc chất (antibody drug conjugate-ADC) hoặc thuốc phân tử nhỏ nhắm vào các đích đặc hiệu của tế bào UTV hoặc ức chế sinh mạch.v.v.

- Điều trị miễn dịch: là phương pháp sử dụng các thuốc tác động vào điểm kiểm soát miễn dịch trên tế bào u hoặc trên tế bào miễn dịch xác định, giúp cơ thể loại trừ tế bào ung thư.

- Do nhiều thuốc chống ung thư gây hại cho thai nhi, bệnh nhân chưa mãn kinh cần sử dụng các biện pháp tránh thai trong thời gian dùng thuốc. Các bệnh nhân có nhu cầu sinh con về sau nên được tư vấn chuyên gia sinh sản, có biện pháp trữ lạnh trứng, mô buồng trứng, phôi.

- Việc sử dụng một hay nhiều phương pháp điều trị nêu trên căn cứ vào giai đoạn và các yếu tố bệnh học trên từng bệnh nhân cụ thể. Hướng dẫn chi tiết được trình bày trong mục

4.3. Điều trị theo giai đoạn.

4.2.4. Điều trị khác

4.2.4.1. Đặt catheter có buồng tiêm truyền dưới da

Trong trường hợp khó tiếp cận tĩnh mạch ngoại vi hoặc cần truyền tĩnh mạch lâu dài thì có thể đặt buồng tiêm truyền dưới da.

4.2.4.2. Dự phòng giảm bạch cầu trung tính có sốt

- Xem bài “Sốt do giảm bạch cầu ở bệnh nhân ung thư” trong “Hướng dẫn chẩn đoán điều trị một số bệnh ung bướu” do Bộ Y tế ban hành năm 2020.

- Các phác đồ có nguy cơ giảm bạch cầu hạt có sốt >20% bao gồm:

- + AC (doxorubicin, cyclophosphamide) liều dày
- + TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)
- + TC (docetaxel, cyclophosphamide)
- + TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)

- Các phác đồ có nguy cơ giảm bạch cầu hạt có sốt 10-20% bao gồm:

- + Docetaxel trong thành phần của phác đồ hỗ trợ, tân bổ trợ hoặc trong bệnh di căn.
- + Paclitaxel chu kỳ 21 ngày, trong thành phần của phác đồ hỗ trợ, tân bổ trợ hoặc trong bệnh di căn.
- + AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + docetaxel theo sau (chỉ phần taxan)
- + Sacituzumab govitecan

- Nguy cơ giảm bạch cầu hạt có sốt tăng lên khi hóa trị được kết hợp với kháng thể đơn dòng.

- Các bệnh nhân xuất hiện giảm bạch cầu hạt có sốt hoặc giảm bạch cầu hạt ảnh hưởng tới liều, liệu trình theo kế hoạch của phác đồ hóa trị mà các chu kỳ trước chưa dùng yếu tố kích thích tăng trưởng dòng bạch cầu hạt (granulocyte-colony stimulating factor - G-CSF) dự phòng, cần dùng G-CSF dự phòng ở các chu kỳ tới (dự phòng thứ phát).

4.2.4.3. Điều trị các bệnh kèm theo

- Viêm gan vi-rút B cần điều trị dự phòng với các thuốc kháng vi-rút như entecavir, tenofovir... trước 2 tuần hoặc muộn nhất là bắt đầu cùng với hoá trị, điều trị miễn dịch, điều trị đích, tiếp tục duy trì 6-12 tháng sau kết thúc các thuốc chống ung thư (trừ thuốc nội tiết chống ung thư).

- Viêm gan vi-rút C có tải lượng cao (viral load positive) cũng cần điều trị trước hoặc cùng thuốc chống ung thư.

- Điều trị các bệnh mãn tính kèm theo khác, lưu ý tương tác thuốc

4.2.4.4. Các thuốc phụ trợ trong quá trình hóa trị

- Thuốc chống nôn, chống dị ứng...

- Phác đồ có taxan (paclitaxel, docetaxel) cần sử dụng kháng histamin H1, H2, corticoid,

- Phác đồ có cisplatin cần bổ sung đủ dịch truyền, điện giải, lợi tiểu cưỡng bức nhằm hạn chế tác dụng phụ trên thận, đảm bảo cân bằng nước và điện giải.

- Một số thuốc khác như thuốc chống oxy hoá, gốc tự do, tăng cường miễn dịch như glutathion, thymomodulin..., thuốc ngăn ngừa, giảm độc tính trên gan.

- Xử trí các tác dụng không mong muốn của các thuốc điều trị toàn thân: sốt, giảm bạch cầu, tiểu cầu, hồng cầu, tiêu chảy, táo bón... khi xảy ra.

4.3. Điều trị theo giai đoạn

4.3.1. Giai đoạn 0

- Nhóm này gồm UTV tại chỗ (DCIS, UTBM thể nhú trong vỏ). Bên cạnh đó, trường hợp đặc biệt là UTBM thể nhú đặc có cả thể tại chỗ và xâm nhập, cả hai thể đều thuận lợi nên được gộp chung trong nhóm này.

- *Phẫu thuật cắt rộng u (phẫu thuật bảo tồn)* khi bệnh nhân không có chống chỉ định đối với phẫu thuật bảo tồn vú. Sau phẫu thuật, cần chụp X-quang vú để kiểm tra lại tuyến vú, đồng thời chụp X-quang bệnh phẩm để đánh giá mức độ lấy bỏ tổn thương. Bệnh phẩm phải được phân tích mô bệnh học nhằm xác nhận việc cắt bỏ hoàn toàn tổn thương và đảm bảo diện cắt âm tính với khoảng cách an toàn. Đối với DCIS, khoảng cách diện cắt âm tính tối thiểu được khuyến cáo là ≥ 2 mm. Trong trường hợp diện cắt chưa đạt yêu cầu, cần cân nhắc phẫu thuật cắt lại.

- *Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú* áp dụng với những bệnh nhân có chống chỉ định với phẫu thuật bảo tồn. Tái tạo tuyến vú có thể được thực hiện đồng thời trong một thì phẫu thuật hoặc trì hoãn tùy theo nhu cầu của bệnh nhân và kế hoạch điều trị hỗ trợ.

- *Can thiệp hạch nách*: Ở bệnh nhân DCIS đơn thuần, thông thường không cần thiết phải can thiệp hạch nách. Tuy nhiên, do vẫn tồn tại một tỷ lệ nhỏ các trường hợp có ung thư xâm nhập tiềm ẩn, sinh thiết hạch cửa có thể được chỉ định ở những trường hợp nghi ngờ. Các chỉ định sinh thiết hạch cửa trong DCIS bao gồm: bệnh phẩm sinh thiết có vi xâm nhập hoặc nghi ngờ xâm nhập, ung thư nội ống kèm theo khối u rõ trên lâm sàng, và các trường hợp ung thư nội ống không thể phẫu thuật bảo tồn, cần cắt toàn bộ tuyến vú.

- *Xạ trị*: Xạ trị toàn bộ vú có hoặc không nâng liều *giường* u được chỉ định sau phẫu thuật bảo tồn. Một số yếu tố nguy cơ của tái phát tại chỗ tại vùng bao gồm: khối u sờ thấy trên lâm sàng, u kích thước lớn, độ ác tính cao, diện cắt tiếp cận hoặc còn tế bào u, tuổi <50. Bỏ nâng liều *giường* u có thể được cân nhắc ở bệnh nhân > 50 tuổi, u phát hiện qua sàng lọc, kích thước u $\leq 2,5$ cm, độ mô học 1-2, diện cắt ≥ 3 mm. Xạ trị một phần tuyến vú có thể được áp dụng trong một số trường hợp DCIS ≥ 40 tuổi, không có biến thể gây bệnh *BRCA*, kích thước u ≤ 2 cm, độ mô học 1-2 và diện cắt âm tính. Ở nhóm bệnh nhân DCIS nguy cơ thấp: u phát hiện qua sàng lọc, kích thước u $\leq 2,5$ cm, độ mô học 1-2, diện cắt ≥ 3 mm, đơn ổ, không còn tồn thương trên hình ảnh X-quang vú sau mổ bảo tồn) có thể cân nhắc bỏ xạ trị, nhất là những trường hợp có bệnh lý phối hợp, tuổi cao, hoặc theo sự lựa chọn của bệnh nhân. Ngoài yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh, hiện có nhiều nghiên cứu áp dụng thang điểm về gen giúp phân nhóm nguy cơ tái phát, từ đó lựa chọn ra nhóm bệnh nhân nguy cơ thấp không có lợi ích của xạ trị.

- *Điều trị nội tiết*: Đối với bệnh nhân đã được phẫu thuật cắt rộng u và xạ trị, điều trị nội tiết bổ trợ giảm được nguy cơ tái phát vú cùng bên ở các trường hợp ER dương tính. Tamoxifen được sử dụng đối với phụ nữ chưa mãn kinh và mãn kinh, thuốc ức chế aromatase (aromatase inhibitor- AI) chỉ sử dụng đối với phụ nữ đã mãn kinh (đặc biệt dưới 60 tuổi và lo ngại tắc mạch huyết khối), thời gian là 5 năm. Những bệnh nhân không thể dùng tamoxifen 20 mg/ngày (không dung nạp, có các triệu chứng,...), có thể sử dụng liều thấp hơn (5mg mỗi ngày hoặc 10mg cách ngày).

4.3.2. Giai đoạn I, II, III

- Hiện nay, vai trò của điều trị toàn thân trước mổ (điều trị tân bổ trợ) không chỉ giới hạn ở những trường hợp UTV không mổ được, mà mở rộng đối với bệnh mổ được. Các chỉ định điều trị toàn thân trước mổ bao gồm:

* Ung thư vú không mổ được:

- + cT4 bao gồm UTV thể viêm
- + cN2 khối hạch lớn hoặc dính, cN3

* Ung thư vú mổ được:

+ Điều trị toàn thân trước mổ được ưu tiên với:

- Các trường hợp HER2 dương tính và bộ ba âm tính với \geq cT2 hoặc \geq cN1, cân nhắc đối với cT1cN0.
- Khối u lớn so với kích thước vú ở bệnh nhân có nhu cầu bảo tồn
- Hạch cN+ có khả năng chuyển thành cN0 khi được điều trị toàn thân trước mổ

+ Các trường hợp phải trì hoãn phẫu thuật.

- Vì vậy, trong thực hành điều trị, các bệnh nhân giai đoạn I, II, III được phân ra 2 nhóm với quy trình điều trị khác nhau: bệnh nhân được điều trị ban đầu bằng phẫu thuật và bệnh nhân cần điều trị toàn thân trước mổ.

4.3.2.1. Phẫu thuật ban đầu

a. Phẫu thuật

- Phẫu thuật bảo tồn vú được chỉ định khi bệnh nhân không có chống chỉ định và có nhu cầu bảo tồn tuyến vú. Trong phẫu thuật bảo tồn, yêu cầu bắt buộc là đạt được diện cắt âm tính. Trường hợp diện cắt dương tính, cần tiến hành phẫu thuật cắt lại. Nếu sau nhiều lần cắt lại mà diện cắt vẫn dương tính, thể tích mô vú còn lại không đủ và bệnh nhân đồng thuận, có thể chỉ định cắt toàn bộ tuyến vú. Để phục vụ cho việc lập kế hoạch xạ trị chính xác, cần đặt tối thiểu 4 clip kim loại tại giường u.

- Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú được chỉ định trong các trường hợp không phù hợp với phẫu thuật bảo tồn. Ở một số bệnh nhân được lựa chọn phù hợp và không có chống chỉ định về mặt ung thư học, có thể thực hiện cắt tuyến vú tiết kiệm da (skin-sparing mastectomy) hoặc cắt tuyến vú bảo tồn phức hợp quầng – núm vú (nipple-sparing mastectomy). Đối với các trường hợp được chỉ định cắt toàn bộ tuyến vú, có thể cân nhắc phẫu thuật tái tạo tuyến vú nếu bệnh nhân có nhu cầu.

- Bên cạnh đó, phẫu thuật cân chỉnh vú đối bên thường được thực hiện nhằm đạt được sự đối xứng giữa hai bên tuyến vú. Ở các bệnh nhân được tái tạo vú bằng vật tự thân, có thể cân tiến hành các phẫu thuật chỉnh sửa bổ sung tại vú được tái tạo cũng như tại vùng lấy vật da – cơ.

- Phẫu thuật tái tạo phức hợp quầng – núm vú hoặc xăm quầng vú có thể được thực hiện ở giai đoạn sau nhằm hoàn thiện kết quả thẩm mỹ.

- Đánh giá giai đoạn hạch nách bằng phẫu thuật bao gồm từ sinh thiết hạch cửa đến vét hạch nách nhóm I và II, đến đánh giá hạch nhóm III được chỉ định trên từng bệnh nhân.

- Sau khi phẫu thuật, điều trị hỗ trợ toàn thân được xem xét dựa trên nguy cơ tái phát của mỗi cá thể, sự nhạy cảm với phương pháp điều trị (như tình trạng ER/PR và HER2). Bên cạnh thể bệnh học, việc cân nhắc điều trị cần dựa vào giai đoạn u, tình trạng hạch sau mổ cùng các yếu tố nguy cơ, lợi ích, độc tính của phương pháp điều trị, thể trạng chung, bệnh kèm theo và sự lựa chọn của bệnh nhân. Về số lượng hạch đi căn, cần lưu ý đến cả số hạch vét được.

b. Hóa trị và điều trị đích hỗ trợ

- Các trường hợp thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính là các trường hợp cần cân nhắc nhiều nhất có hóa trị hay không:

+ **Bệnh nhân có** di căn từ 4 hạch trở lên cần hóa trị.

+ Nếu di căn từ 1 đến 3 hạch, cần dựa vào nguy cơ tái phát trên lâm sàng và mô bệnh học bao gồm giai đoạn u, mức độ ác tính (độ mô học, sự tăng sinh, xâm lấn bạch mạch), mức độ đáp ứng với điều trị nội tiết. Các đặc điểm liên quan với đáp ứng kém

với điều trị nội tiết bao gồm mức bộc lộ thụ thể nội tiết thấp, không bộc lộ PR, độ mô học cao, bộc lộ cao các chỉ điểm tăng sinh. Do đó, phần lớn các trường hợp typ lòng ống B - HER2 âm tính sẽ cần hóa trị tiếp theo bằng điều trị nội tiết. Đối với các trường hợp khó phân định cần làm xét nghiệm gen để xác định nguy cơ tái phát để có thể chỉ định hóa trị hay không.

+ Với các trường hợp hạch âm tính, khối u $\leq 0,5\text{cm}$ có thể không cần hóa trị. Nếu hạch âm tính nhưng khối u trên 0,5 cm, nên làm xét nghiệm gen đánh giá điểm nguy cơ tái phát. Nếu không có điều kiện làm xét nghiệm gen, cân nhắc hóa trị hay không sẽ dựa vào các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học.

- Các trường hợp HER2 dương tính (thụ thể nội tiết dương tính hoặc âm tính) cần được hóa trị kết hợp trastuzumab với tất cả các trường hợp hạch dương tính ($>pN1\text{mi}$). Với các trường hợp pN0 hoặc pN1mi, chỉ định này dành cho khối u $\geq pT1\text{c}$, cân nhắc với các trường hợp pT1a, pT1b (xem xét thêm các đặc điểm lâm sàng, bệnh học khác). Thời gian điều trị trastuzumab chuẩn là 1 năm. Đối với một số trường hợp nguy cơ thấp hoặc bệnh nhân có điều kiện kinh tế hạn chế, có thể sử dụng trastuzumab với thời gian ngắn hơn, tối thiểu 9 tuần. Với các trường hợp $>pN1\text{mi}$ hoặc pT2-3, kết hợp hóa trị với trastuzumab và pertuzumab **bổ trợ 1 năm**. Không dùng đồng thời **thuốc nhắm đích** HER2 với anthracycline. Cân nhắc điều trị bổ trợ kéo dài neratinib trong 1 năm sau khi đã điều trị bổ trợ 1 năm trastuzumab với các trường hợp HER2 dương tính, thụ thể nội tiết dương tính có nguy cơ tái phát cao.

- Ung thư vú bộ ba âm tính cần được hóa trị tất cả các trường hợp hạch dương tính ($>pN1\text{mi}$). Với các trường hợp pN0 hoặc pN1mi, chỉ định này dành cho pT1c, cân nhắc với các trường hợp pT1b. Cũng cân nhắc với các trường hợp pT1aN1mi (xem xét thêm các đặc điểm lâm sàng, bệnh học khác). Không cần hóa trị với các trường hợp pT1aN0.

- Đối với các thể mô bệnh học thuận lợi, bao gồm thể thuần nhầy (pure mucinous), thuần ống nhỏ (pure tubular), thuần mật sàng (pure cribriform) nên chỉ điều trị nội tiết, cân nhắc hoá trị với các trường hợp hạch dương tính. Hầu hết các thể này đều có thụ thể nội tiết dương tính và HER2 âm tính. Nếu thụ thể nội tiết âm tính và/hoặc HER dương tính; hoặc ER và PR âm tính và độ mô học 1 thì cần làm lại xét nghiệm hóa mô miễn dịch. Nếu làm lại xét nghiệm, kết quả ER và PR âm tính thì điều trị như các thể mô bệnh học thông thường. Với một số thể không đáp ứng với điều trị nội tiết (thường bộ ba âm tính) như dạng tuyến nang (adenoid cystic), thể chế tiết (secretory carcinoma), thể tuyến nước bọt (salivary carcinoma), thể dị sản độ thấp hiếm (rare low-grade forms of metaplastic carcinoma) thường bộ ba âm tính nên điều trị tại chỗ, chỉ cần nhắc điều trị hệ thống hoặc điều trị đích với bệnh nhân hạch dương tính.

- Có nhiều phác đồ hoá trị khác nhau có thể áp dụng điều trị bổ trợ. Với mục đích điều trị triệt căn, các thuốc nên được sử dụng đủ liều. Các trường hợp chống chỉ định dùng anthracycline có thể dùng các phác đồ không có anthracycline. Các trường hợp nguy cơ tái phát thấp có thể dùng các phác đồ **AC với 4 chu kỳ hoặc TC với 4-6 chu kỳ**.

- Cân nhắc điều trị bổ trợ olaparib trong 1 năm đối với những trường hợp mang biến thể gây bệnh của *BRCA1/2* dòng mầm và:

- + Bộ ba âm tính có \geq pT2 hoặc pN1 đã hóa trị hỗ trợ, hoặc
- + Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính có ≥ 4 hạch dương tính đã hóa trị hỗ trợ. Olaparib có thể được sử dụng đồng thời với điều trị nội tiết nhưng sau xạ trị.

c. Điều trị nội tiết và điều trị đích hỗ trợ

- Bệnh nhân UTV xâm lấn có thụ thể nội tiết dương tính nên được điều trị nội tiết hỗ trợ bất kể tuổi, tình trạng hạch, có hoá trị, điều trị đích hay không. Điều trị nội tiết nên tối thiểu 5 năm. Quyết định có điều trị nội tiết kéo dài hay không cần cá thể hoá theo từng nhóm đối tượng.

- Bệnh nhân còn kinh:

+ Nếu có các yếu tố nguy cơ cao (dựa trên kích thước khối u, di căn hạch, độ mô học...), đặc biệt là phụ nữ dưới 35 tuổi, phối hợp ức chế buồng trứng (bằng chất đồng vận GnRH) hoặc cắt buồng trứng (bằng phẫu thuật hoặc xạ trị) và AI hoặc tamoxifen. Thời gian ức chế buồng trứng có thể đến 5 năm. Nếu sau 5 năm, bệnh nhân vẫn chưa mãn kinh, cần cân nhắc sử dụng tiếp. Sau 5 năm sử dụng AI kết hợp cắt hoặc ức chế buồng trứng, cân nhắc tiếp tục thêm 3-5 năm AI.

+ Các trường hợp nguy cơ thấp có thể điều trị tamoxifen đơn thuần. Các trường hợp nguy cơ thấp nhưng có chống chỉ định tamoxifen, sử dụng ức chế hoặc cắt buồng trứng phối hợp với AI.

- Sau 5 năm sử dụng tamoxifen, các trường hợp nguy cơ cao (dựa trên kích thước khối u, di căn hạch và độ mô học) có thể tiếp tục điều trị tamoxifen đến 10 năm hoặc chuyển sang AI trong 5 năm (nếu bệnh nhân chuyển sang mãn kinh).

- Không được sử dụng thuốc AI đơn thuần (không kết hợp với cắt/ức chế buồng trứng) ở bệnh nhân chưa mãn kinh, bao gồm cả các bệnh nhân không đánh giá được chức năng buồng trứng, chỉ mất kinh sau hoá trị.

- Bệnh nhân đã mãn kinh: Là những trường hợp đã cắt buồng trứng hai bên trước đó, hoặc ≥ 60 tuổi. Trường hợp < 60 tuổi cần kèm theo ≥ 12 tháng vô kinh và không hoá trị, không sử dụng tamoxifen, toremifene hoặc ức chế buồng trứng trước đó và estradiol, FSH trong giới hạn mãn kinh. Nếu < 60 tuổi và ≥ 12 tháng vô kinh có hoá trị cần có estradiol, FSH trong giới hạn mãn kinh qua nhiều lần đánh giá. Các lựa chọn điều trị bao gồm:

+ Sử dụng AI từ đầu trong 5 năm, sau 5 năm có thể cân nhắc thêm 3-5 năm AI nữa.

+ Hoặc AI trong 2-3 năm rồi chuyển sang tamoxifen cho đủ 5 năm điều trị nội tiết. Cách sử dụng khác là tamoxifen trong 2-3 năm rồi chuyển sang AI cho đủ 5 năm điều trị nội tiết hoặc chuyển sang AI trong 5 năm.

+ Bệnh nhân mãn kinh đã sử dụng 4,5-6 năm tamoxifen, có thể chuyển sang AI trong 5 năm hoặc cân nhắc điều trị tiếp tamoxifen cho đủ 10 năm.

+ Bệnh nhân mãn kinh nhưng có chống chỉ định AI, không dung nạp với AI hoặc không thể dùng AI vì các lý do khác, nên sử dụng tamoxifen trong 5 năm hoặc cân nhắc lên đến 10 năm.

+ Cần đánh giá mật độ xương cho bệnh nhân khi điều trị bằng AI có nguy cơ loãng xương như: ≥ 65 tuổi, tiền sử gia đình, sử dụng corticoid kéo dài. **Bổ sung canxi, vitamin D cho các bệnh nhân sử dụng AI.**

- **Bệnh nhân nam UTV** có ER dương tính nên được điều trị nội tiết hỗ trợ bằng tamoxifen. Nếu thực sự có chống chỉ định tamoxifen, sử dụng chất đồng vận GnRH kết hợp AI.

- Bệnh nhân có thai chỉ được sử dụng thuốc nội tiết sau khi bệnh nhân đã sinh hoặc đình chỉ thai nghén.

- **Phân nhóm thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính:** sử dụng abemaciclib trong 2 năm kết hợp điều trị nội tiết (AI hoặc tamoxifen nếu đã mãn kinh, tamoxifen nếu chưa mãn kinh) ở những trường hợp nguy cơ cao (≥ 4 hạch dương tính, hoặc di căn từ 1 đến 3 hạch kèm theo kích thước $u \geq 5$ cm hoặc độ mô học 3). Hoặc sử dụng ribociclib trong 3 năm kết hợp AI (bệnh nhân phải đã mãn kinh, nếu chưa mãn kinh cần cắt/ức chế buồng trứng) nếu hạch dương tính (không tính vi di căn hạch) hoặc hạch âm tính nhưng $u > 5$ cm, hoặc nếu u từ 2-5cm thì phải độ mô học 3, hoặc độ 2 có Ki67 $\geq 20\%$ hoặc xét nghiệm gen thuộc nguy cơ cao.

d. Xạ trị hỗ trợ

- **Xạ trị sau phẫu thuật bảo tồn tuyến vú:**

+ **Xạ trị toàn vú** nên sử dụng xạ trị giảm phân liều (hypofraction) 40-42,5 Gy chia thành 15-16 phân liều, có thể sử dụng xạ trị với liều quy ước 45 - 50,4Gy chia thành 25-28 phân liều. **Xạ trị siêu giảm phân liều (ultra-hypofraction) 28,5 Gy** trong 5 phân liều (1 phân liều/ tuần) hoặc 26 Gy trong 5 phân liều/ 1 tuần có thể được cân nhắc trong một số trường hợp bệnh giai đoạn sớm, không có di căn hạch, không có chỉ định nâng liều **giường u**.

+ **Nâng liều giường u** sau xạ toàn vú với liều 10-16 Gy trong 4-8 phân liều: chỉ định đối với các trường hợp nguy cơ tái phát tại chỗ cao. **Bỏ nâng liều giường u có thể cân nhắc ở bệnh nhân trên 70 tuổi, thụ thể nội tiết dương tính, độ mô học 1-2, diện cắt ≥ 2 mm.** **Nâng liều giường u có thể sử dụng tia photon hoặc electron hoặc xạ trị áp sát.**

+ **Xạ trị một phần tuyến vú** sau phẫu thuật bảo tồn cũng có thể được sử dụng đối với bệnh nhân UTV không có biến thể gây bệnh *BRCA*, ung thư thể ống xâm nhập, kích thước $u \leq 2$ cm, diện cắt **âm tính**, không có xâm nhập mạch bạch huyết, **hạch âm tính, độ mô học 1-2**, ER dương tính, ≥ 40 tuổi. **Xạ trị một phần tuyến vú có thể sử dụng xạ trị áp sát** với liều 34 Gy chia 10 phân liều, 2 lần/ngày hoặc xạ trị ngoài 3D hoặc IMRT/VMAT với liều 30 Gy trong 5 phân liều cách ngày, hoặc 40 Gy trong 15 phân liều.

+ Có thể cân nhắc không xạ trị trong một số trường hợp bệnh nhân ≥ 70 tuổi, cN0, pT ≤ 2 cm, **thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính** và có điều trị nội tiết hoặc bệnh nhân ≥ 65 tuổi, pN0, pT ≤ 3 cm, **thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính**, (nhất là những trường hợp có bệnh lý nền, có kỳ vọng sống ngắn).

+ Bệnh nhân sau phẫu thuật bảo tồn, có đủ tiêu chí: cT1-3, cN0, không hóa trị trước mổ, có 1-2 hạch cửa dương tính; xạ trị toàn vú ± nâng liều giường u và xạ hạch vùng có thể thay thế cho vét hạch nách thường quy.

+ Chỉ định xạ trị hạch vùng trong phẫu thuật bảo tồn tuyến vú tương tự trong phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn.

- Xạ trị sau phẫu thuật cắt tuyến vú:

+ Xạ trị bổ trợ thành ngực và hạch vùng (hạch thượng đòn và hạ đòn) được chỉ định trong trường hợp hạch dương tính sau phẫu thuật (pN+). Có thể cân nhắc bỏ xạ trị trong trường hợp pN1mic hoặc pN1a với gánh nặng u thấp sau phẫu thuật vét hạch nách và có yếu tố tiên lượng tốt bao gồm: T1-2, độ mô học 1-2, nhóm thụ thể nội tiết dương tính và HER2 âm tính, đã mãn kinh, không xâm nhập mạch bạch huyết và điểm tái phát dựa trên 21 gen thấp.

+ Xạ trị bổ trợ thành ngực và hạch vùng (hạch thượng đòn và hạ đòn) được cân nhắc trong trường hợp pT3N0. Không xạ trị hoặc xạ thành ngực đơn thuần được cân nhắc trong trường hợp có yếu tố tiên lượng tốt bao gồm: độ mô học 1-2, nhóm thụ thể nội tiết dương tính và HER2 âm tính, đã mãn kinh, không xâm nhập mạch bạch huyết và điểm tái phát dựa trên 21 gen thấp.

+ Cân nhắc xạ trị bổ trợ trong trường hợp pT1-2,N0 và có các yếu tố nguy cơ sau: thể bộ ba âm tính, độ mô học 3, tuổi trẻ, xâm nhập mạch bạch huyết và/ hoặc u ở trung tâm hoặc ½ trong.

+ Xạ trị thành ngực chỉ định trong các trường hợp có diện cắt dương tính mà không cắt lại được hoặc diện cắt âm tính ≤ 1 mm.

+ Xạ trị hạch vú trong được cân nhắc trong các trường hợp u vị trí trung tâm hoặc ½ trong. Chỉ định xạ hạch vú trong cũng được cân nhắc theo kích thước u, mức độ di căn hạch, độc tính, tuổi, bệnh phối hợp và kỳ vọng sống của bệnh nhân.

+ Xạ trị hạch nách nhóm I, II trong trường hợp đã vét hạch nhưng nghi ngờ còn tồn thương vi thể hoặc đại thể, hạch phá vỡ vỏ, >50% số hạch nách vét được dương tính, ung thư xâm lấn tổ chức mỡ quanh hạch, có ổ ung thư xâm nhập ở tổ chức mỡ vùng hố nách; hoặc trong các trường hợp sinh thiết hạch cửa dương tính nhưng không có vét hạch nách.

+ Liều xạ tại thành ngực và hạch vùng là 45-50,4Gy trong 25-28 phân liều, với 5 phân liều/ 1 tuần hoặc xạ trị giảm phân liều 40-42,5 Gy trong 15-16 phân liều, với 5 phân liều/ 1 tuần.

+ Nâng liều đối với hạch lớn (như vú trong, thượng/hạ đòn) mà không thể lấy bỏ bằng phẫu thuật.

e. Điều trị bổ trợ với thuốc tái tạo xương

- Bisphosphonate điều trị bổ trợ có tác dụng làm giảm nguy cơ di căn xương ở bệnh nhân đã mãn kinh (tự nhiên hoặc do can thiệp), hạch âm tính nguy cơ cao hoặc hạch dương tính. Các thuốc được dùng hiện nay: zoledronic acid, clodronate.

4.3.2.2. Điều trị toàn thân trước mổ

a. Ung thư vú mô đực

- Đối với các trường hợp dự kiến bảo tồn, phẫu thuật viên cần thăm khám đánh giá bệnh nhân trước điều trị. Tất cả các tổn thương nghi ngờ cần được sinh thiết nếu có thể. Nên đánh dấu bằng clip hoặc marker ranh giới giương u trước khi điều trị dưới hướng dẫn của chụp X-quang tuyến vú hoặc siêu âm tuyến vú. Nên chụp MRI trước và sau điều trị tân bổ trợ.

- Sinh thiết hạch cửa khi hạch âm tính cả trước và sau điều trị toàn thân trước mổ (cN0 và ycN0). Các trường hợp \geq cN1 chuyển sang ycN0 có thể cân nhắc sinh thiết hạch cửa bằng hai phương pháp hoặc lấy \geq 3 hạch cửa.

- Tiến hành điều trị toàn thân trước mổ dựa trên tình trạng thụ thể nội tiết và HER2 với các phác đồ tương tự như điều trị bổ trợ sau phẫu thuật ban đầu ở trên và một số lưu ý sau:

+ Ung thư vú HER2 dương tính, nên kết hợp hóa trị với trastuzumab trước mổ. Kết hợp trastuzumab và pertuzumab với các trường hợp khối u $>$ 2cm hoặc hạch dương tính. Không dùng đồng thời thuốc nhắm đích HER2 với anthracycline.

+ Ung thư vú bộ ba âm tính, khối u $>$ 2cm hoặc hạch dương tính, có thể kết hợp hóa trị với pembrolizumab tân bổ trợ.

+ Điều trị nội tiết tân bổ trợ đơn thuần hoặc kết hợp điều trị đích chỉ dành cho một số trường hợp thụ thể nội tiết dương tính mạnh, thể lòng ống nguy cơ thấp theo các đặc điểm lâm sàng và/hoặc gen (genomic signatures), bệnh kèm theo, thể trạng yếu không thể hóa trị.

+ Bệnh nhân có thai không được sử dụng hóa trị trong 3 tháng đầu nếu giữ thai, chỉ hóa trị sau 3 tháng đầu với các thuốc ít gây hại thai nhi như doxorubicin, cyclophosphamide, 5 fluorouracil.... Các thuốc nhắm đích HER2, pembrolizumab và điều trị nội tiết chống chỉ định trong suốt thời kỳ mang thai. Hóa trị phải ngừng sau tuần thai thứ 35 hoặc 3 tuần trước ngày dự sinh để tránh biến chứng huyết học khi sinh.

- Phẫu thuật thường được thực hiện sau 3 tuần của lần điều trị cuối cùng hoặc sau ít nhất 1 tuần đối với các bệnh nhân được hoá trị tuần. Lựa chọn phương pháp phẫu thuật sau điều trị tân bổ trợ cần dựa vào mức độ đáp ứng khối u, thể tích u còn lại so với thể tích tuyến vú và đặc điểm khác như tính đa ổ, sự lan rộng của vi can-xi. Với hạch nách, có thể sinh thiết hạch cửa nếu trước và sau điều trị tân bổ trợ là cN0. Với cN1 chuyển sang ycN0, có thể sinh thiết hạch cửa bằng hai phương pháp hoặc lấy \geq 3 hạch cửa hoặc vét hạch đích (lấy hạch dương tính ban đầu đã đánh dấu). Trong các trường hợp vi di căn hạch cửa, di căn đại thể dưới 2 hạch cửa, hạch không phá vỡ vỏ, u T1-3, bệnh nhân được hoá trị toàn thân, điều trị đích hoặc điều trị nội tiết và xạ trị sau phẫu thuật thì có thể bỏ qua vét hạch nách.

- Sau điều trị toàn thân trước mổ, xét có thể bảo tồn vú và bệnh nhân có nhu cầu bảo tồn, tiến hành phẫu thuật bảo tồn. Các trường hợp phẫu thuật bảo tồn sau điều trị tân bổ trợ có thể không cần lấy toàn bộ giương u như trong phẫu thuật là phương pháp ban đầu. Việc lấy rộng tùy vào mức độ đáp ứng nhưng cần đạt được diện cắt sạch. Đánh giá giai đoạn hạch nách bằng phẫu thuật. Tái tạo, điều chỉnh cho cân xứng hai

bên theo nhu cầu. Xạ trị toàn bộ vú được chỉ định cho tất cả các trường hợp. Xem xét nâng liều giường u với các trường hợp nguy cơ cao (u trung tâm/ nửa trong hoặc $u \geq 2$ cm và có ít nhất một yếu tố sau: độ mô học 3, ER âm tính, LVI, bệnh tồn dư nhiều tại vú, tuổi trẻ/thời gian sống dài.). Xạ trị hạch vùng toàn diện và bất kỳ phần nách có nguy cơ cho tất cả trường hợp hạch dương tính sau mổ, cN2-3 chuyển thành hạch âm tính sau mổ. Đối với cN1 chuyển thành hạch âm tính sau mổ, chỉ xạ trị hạch vùng toàn diện ở các trường hợp nguy cơ cao.

- Đối với các trường hợp không thể bảo tồn hoặc bảo tồn được nhưng bệnh nhân không có nhu cầu, tiến hành cắt tuyến vú và đánh giá giai đoạn hạch nách bằng phẫu thuật. Phẫu thuật tái tạo vú nếu có thể. Xạ trị bổ trợ thành ngực sau cắt tuyến vú và hạch vùng toàn diện cùng bất kỳ phần nách có nguy cơ đối với: cN2-3 chuyển thành hạch âm tính sau mổ hoặc bất kỳ trường hợp nào hạch còn dương tính sau mổ hoặc cT4 với bất kỳ N. Các trường hợp cT1-3N1 chuyển thành hạch âm tính cần cân nhắc lợi ích xạ trị thành ngực và hạch vùng toàn diện.

- Nếu sau điều trị toàn thân trước mổ, khối u không đáp ứng hoặc bệnh tiến triển, trường hợp bệnh còn khả năng phẫu thuật nên phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú, vét hạch nách, trường hợp bệnh chưa có khả năng phẫu thuật, cân nhắc điều trị toàn thân tiếp hoặc xạ trị tiền phẫu sau đó phẫu thuật. Nếu bệnh tiếp tục không đáp ứng hoặc khối u chưa có khả năng phẫu thuật, cân nhắc điều trị với từng trường hợp cụ thể.

b. Ung thư vú không mổ được

- Các trường hợp không mổ được cần đánh giá đầy đủ và điều trị toàn thân trước mổ các phác đồ như với UTV mổ được. Khi bệnh đáp ứng, tiếp tục điều trị cho đủ số đợt cần thiết.

- Sau điều trị, bệnh chuyển thành mổ được, có thể phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm đánh giá giai đoạn hạch nách bằng phẫu thuật. Tái tạo vú nếu có nhu cầu và khả thi. Riêng với UTV thể viêm, cần cắt toàn bộ tuyến vú và vét hạch nách nhóm I/II, không được phẫu thuật bảo tồn vú hoặc phẫu thuật cắt tuyến vú tiết kiệm da, bảo tồn quầng-núm vú.

- Sau phẫu thuật cần xạ trị thành ngực (sau phẫu thuật cắt tuyến vú) hoặc xạ trị toàn bộ vú (sau phẫu thuật bảo tồn vú) và **xạ trị hạch vùng toàn diện cùng bất kỳ phần nách có nguy cơ**. Chỉ định xạ hạch vú trong trường hợp N2 và/hoặc u ở trung tâm và $\frac{1}{2}$ trong (lưu ý cân nhắc giữa lợi ích và nguy cơ của xạ hạch vú trong). Cân nhắc xạ trị nhóm hạch cổ sau ở những bệnh nhân có di căn hạch thượng đòn. Nâng liều tại vị trí diện cắt dương tính, tiếp cận hoặc những tổn thương ung thư còn tồn dư sau điều trị toàn thân và phẫu thuật. Sử dụng vật liệu bù mô (bolus) để tăng liều bề mặt da trong trường hợp ung thư xâm lấn da và UTV thể viêm, **xâm lấn bạch huyết da và/hoặc xâm lấn bạch mạch lan rộng**.

- Nếu bệnh không mổ được (giữ nguyên hoặc tiến triển), cân nhắc chuyển phác đồ điều trị toàn thân khác hoặc xạ trị vào tất cả các vị trí lan rộng của u (50Gy), tăng cường liều vào nơi bệnh còn lại (10-26Gy tùy thuộc liều cơ quan có nguy cơ). Đánh giá trong khi xạ trị để chọn ra các bệnh nhân có thể mổ được (sau 45-50Gy).

- Một số trường hợp bệnh tiến triển, cần phẫu thuật sạch sẽ, sau đó có thể điều trị toàn thân.

c. Điều trị hỗ trợ toàn thân sau điều trị toàn thân trước mổ

- Tiếp tục hoàn thành phác đồ điều trị toàn thân nếu chưa hoàn thành trước mổ.
- Điều trị nội tiết với các bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, có thể kết hợp **abemaciclib hoặc ribociclib** (nếu đủ tiêu chuẩn) như trường hợp được phẫu thuật ban đầu ở trên.
- Các bệnh nhân có HER2 dương tính đã điều trị tân bổ trợ với trastuzumab, pertuzumab và hóa trị, nếu không còn bệnh tích trên mô bệnh học sau mổ, duy trì **thuốc nhắm đích HER2** cho đủ 1 năm với trastuzumab (\pm pertuzumab). Nếu **hạch dương tính ban đầu (trước tân bổ trợ), kết hợp trastuzumab với pertuzumab trong điều trị bổ trợ**. Các trường hợp bệnh còn tồn tại sau điều trị tân bổ trợ, sử dụng trastuzumab emtansine (T-DM1) 14 đợt. Nếu bệnh nhân không sử dụng được T-DM1 **hoặc phải ngừng T-DM1 do độc tính**, sử dụng trastuzumab (\pm pertuzumab) cho đủ 1 năm. Nếu **hạch dương tính ban đầu (trước tân bổ trợ), kết hợp trastuzumab với pertuzumab**.
- Các bệnh nhân khi mới chẩn đoán là UTV không mổ được (cT4, N0-3, M0 hoặc cT1-3, N2-3, M0) hoặc UTV mổ được (cT1-3, N0-1, M0) nhưng có **hạch nách dương tính sau điều trị tân bổ trợ (ypN1-3)**, sử dụng trastuzumab deruxtecan (T-DXd).
- Các bệnh nhân bộ ba âm tính: nếu điều trị tân bổ trợ với pembrolizumab và hoá trị, nên điều trị bổ trợ sau phẫu thuật bằng pembrolizumab 9 đợt. **Trường hợp còn bệnh tích trên mô bệnh học sau mổ và có các yếu tố nguy cơ tái phát cao, có thể kết hợp pembrolizumab tuần tự hoặc đồng thời với capecitabine 6-8 đợt, hoặc với olaparib đủ 1 năm ở các trường hợp có biến thể gây bệnh của BRCA dòng mầm.**
- Bệnh nhân UTV bộ ba âm tính, sau hóa trị tân bổ trợ với anthracycline, taxane, alkyl hóa.... đủ số đợt cần thiết và phẫu thuật, nếu bệnh còn tồn tại trên mô bệnh học, có thể dùng thêm capecitabine 6-8 đợt.
- Bệnh nhân HER2 âm tính, có biến thể gây bệnh của *BRCA* dòng mầm, đã hoá trị tân bổ trợ nếu không đạt được đáp ứng hoàn toàn (với thụ thể nội tiết âm tính) hoặc không đạt được đáp ứng hoàn toàn và điểm CPS+EG ≥ 3 (với thụ thể nội tiết dương tính) có thể sử dụng olaparib 1 năm. Tính điểm CPS +EG dựa trên giai đoạn lâm sàng trước điều trị, giai đoạn mô bệnh học sau điều trị, ER và độ mô học của nhân.
- Điều trị bổ trợ với các thuốc tái tạo xương như trường hợp được phẫu thuật ban đầu ở trên.

4.3.3. Giai đoạn IV

Đối với UTV di căn, được coi là bệnh không thể chữa khỏi. Điều trị nhằm mục đích giảm triệu chứng liên quan khối u, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống. Vì vậy, nên áp dụng các phương pháp vừa có hiệu quả vừa có độc tính thấp. **Cùng với điều trị toàn thân, cần các biện pháp can thiệp khác để điều trị bệnh di căn một cách toàn diện. Với bệnh mới chẩn đoán, tồn thương di căn giới hạn (oligometastasis) có các đặc điểm thuận lợi (HER2 + hoặc ER+ , không còn bệnh sau điều trị toàn thân, số vị trí di căn ít, chỉ di căn xương, và trẻ tuổi/kỳ vọng sống dài)**

có thể cân nhắc thêm điều trị tại chỗ - tại vùng u nguyên phát, loại bỏ các tổn thương di căn và điều trị toàn thân bổ sung.

4.3.3.1. Điều trị hệ thống

Mặc dù có những phương pháp mới như điều trị đích, các phương pháp kinh điển như điều trị nội tiết, hoá trị vẫn được sử dụng rộng rãi. Trong UTV di căn, hoá trị được sử dụng ở tất cả các phân nhóm, có thể sử dụng ban đầu hoặc sau thất bại với các liệu pháp khác. Có thể dùng đơn hoá chất hoặc phối hợp đa thuốc. Đơn hóa chất tuân tự được ưu tiên hơn do độc tính thấp, chất lượng sống của bệnh nhân được đảm bảo. Phối hợp đa thuốc trong trường hợp bệnh tiến triển nhanh, di căn tạng đe dọa tính mạng, khi cần bệnh đáp ứng nhanh để kiểm soát triệu chứng. Gần đây, hóa trị liều thấp, nhịp độ dày (metronomic chemotherapy) là một lựa chọn hợp lý trong trường hợp không yêu cầu đáp ứng nhanh. Với sự phát triển các thuốc đích đặc hiệu, điều trị bệnh sẽ theo từng nhóm cụ thể như sau:

a. Thụ thể nội tiết dương tính

- Nên kết hợp điều trị nội tiết với các thuốc đích mỗi khi có chỉ định và thực hiện được.

- Khi không có điều trị đích, điều trị nội tiết đơn thuần có thể sử dụng ở bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, tổn thương chỉ ở xương, phần mềm hoặc ở tạng nhưng số lượng và kích thước tổn thương nhỏ, tiến triển chậm, chưa có khủng hoảng tạng; hoá trị dành cho các bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính nhưng di căn tạng có triệu chứng, bệnh tiến triển nhanh, đe dọa tính mạng hoặc đã kháng với điều trị nội tiết.

- Bệnh nhân chưa mãn kinh bị UTV di căn có thụ thể nội tiết dương tính, nên cắt buồng trứng (bằng phẫu thuật, xạ trị) hoặc ức chế buồng trứng (bằng chất đồng vận GnRH) và điều trị nội tiết như phụ nữ đã mãn kinh. Nếu không cắt hoặc ức chế buồng trứng, hiện có thể sử dụng tamoxifen nhưng hiệu quả thấp.

- Bệnh nhân đang điều trị nội tiết hoặc ngưng dưới 1 năm có thể đổi sang thuốc nội tiết khác. Bệnh nhân không điều trị nội tiết trong hơn 1 năm trước đó có thể điều trị nhắc lại bằng thuốc trước đây.

- Với trường hợp điều trị nội tiết đơn thuần, nếu trước đó bệnh nhân đã dùng tamoxifen, hiện đã mãn kinh có thể chuyển sang AI hoặc ngược lại, đã điều trị AI có thể chuyển sang tamoxifen. Các bệnh nhân mãn kinh đã thất bại với AI loại không steroid vẫn có thể có lợi ích khi dùng AI loại steroid. Fulvestrant cũng là một lựa chọn ngay bước đầu hoặc sau thất bại với tamoxifen và/hoặc AI ở phụ nữ đã mãn kinh. Có thể kết hợp fulvestrant với AI. Các bước sau có thể sử dụng megestrol acetate, estradiol...

- Điều trị nội tiết đồng thời với hóa trị không cho lợi ích về thời gian sống thêm, không nên áp dụng ngoài các thử nghiệm lâm sàng.

- Điều trị nội tiết duy trì ở bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, đã ổn định sau hóa trị cho bệnh di căn là một lựa chọn hợp lý.

- Đối với UTV nam, điều trị nội tiết cũng được ưu tiên nếu ER dương tính, trừ khi lo ngại hoặc có bằng chứng bệnh kháng điều trị nội tiết hoặc bệnh tiến triển nhanh cần hóa trị. Khi sử dụng AI ở bệnh nhân nam, nên dùng chất đồng vận GnRH đồng thời.

* Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính

- Bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính nhưng có khủng hoảng tạng (khi rối loạn chức năng cơ quan mức độ nặng và tiến triển nhanh, được đánh giá bằng các dấu hiệu hoặc triệu chứng, xét nghiệm), cần điều trị toàn thân với các thuốc cho đáp ứng nhanh như hoá trị,...

- Bệnh nhân không có khủng hoảng tạng (dù di căn tạng lan rộng) nên bắt đầu bằng điều trị nội tiết kết hợp với thuốc ức chế CDK4/6.

- Nếu di căn chỉ ở xương, phần mềm hoặc ở tạng nhưng không lan rộng, không khủng hoảng tạng và không thể sử dụng ức chế CDK4/6: có thể điều trị nội tiết đơn thuần như fulvestrant + AI, fulvestrant, AI, tamoxifen.... Phụ nữ chưa mãn kinh không thể cắt hoặc ức chế buồng trứng vì một số lý do hiện chỉ có thể dùng tamoxifen (có hiệu quả thấp).

- Nếu có đột biến *PIK3CA*: bệnh tiến triển trong hoặc trong vòng 1 năm điều trị nội tiết hỗ trợ nên sử dụng inavolisib kết hợp palbociclib và fulvestrant. Các trường hợp đã thất bại điều trị với AI, kết hợp alpelisib với fulvestrant là một lựa chọn.

- Nếu có đột biến hoạt hóa *PIK3CA* hoặc *AKT1* hoặc thay đổi *PTEN*, đã thất bại với ít nhất một bước điều trị (AI có hoặc không có ức chế CDK 4/6) có thể lựa chọn capivasertib và fulvestrant.

- Nếu có đột biến *ESR1*, đã thất bại AI, điều trị thuốc SERD (elacestrant, imlunestrant) đường uống cho kết quả tốt hơn fulvestrant hoặc AI đơn thuần. Có thể kết hợp imlunestrant với abemaciclib nếu trước đó chưa sử dụng thuốc ức chế CDK4/6.

- Bệnh nhân đã thất bại với phác đồ bước 1 có nội tiết, có thể điều trị nội tiết (đổi thuốc khác) kết hợp các thuốc ức chế ức chế CDK 4/6, ức chế mTOR.

- Bệnh nhân có biến thể gây bệnh của *BRCA* dòng mầm, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính đã tiến triển sau điều trị nội tiết, đã hóa trị anthracycline có hoặc không taxane (hỗ trợ hoặc cho bệnh di căn) có thể sử dụng các thuốc ức chế PARP (như olaparib, talazoparib.v.v.).

- Datopotamab deruxtecan (Dato-Dxd) có thể sử dụng từ bước 2 hoặc sau đó cho các bệnh nhân thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, đã được điều trị phác đồ có nội tiết hoặc hoá trị cho bệnh không mô được hoặc di căn.

- Abemaciclib có thể được sử dụng đơn thuần trong những tình huống đặc biệt.

- Các bệnh nhân có HER2 thấp hoặc siêu thấp có thể lựa chọn T-DXd, hoặc sacituzumab govitecan (nếu không sử dụng được T-DXd).

- Một số phác đồ phối hợp thuốc nhắm đích tiềm năng (dữ liệu còn hạn chế) có thể cân nhắc:

+ Bệnh nhân có đột biến hoạt hoá HER2, đã dùng thuốc ức chế CDK4/6 trước đó có thể sử dụng fulvestrant kết hợp neratinib hoặc fulvestrant kết hợp neratinib và trastuzumab. Lựa chọn khác là kết hợp fulvestrant với tucatinib và trastuzumab.

+ Bệnh nhân có đột biến *BRCA* mắc phải có thể sử dụng olaparib trong một số trường hợp.

*** Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 dương tính**

- Phần lớn trường hợp thụ thể nội tiết dương tính, HER2 dương tính thích hợp cho hoá trị kết hợp thuốc nhắm đích HER2 (hoặc thuốc liên hợp kháng thể) tương tự như nhóm thụ thể nội tiết âm tính, HER2 dương tính. Riêng đối với phác đồ taxane kết hợp pertuzumab và trastuzumab, khi bệnh đáp ứng có thể duy trì bằng kết hợp pertuzumab, trastuzumab, điều trị nội tiết và palbociclib.

- Một số trường hợp trong nhóm này có thể kết hợp điều trị nội tiết với thuốc nhắm đích HER2 nếu chống chỉ định hóa trị kết hợp thuốc nhắm đích HER2 hoặc bệnh tiến triển chậm.

- Các trường hợp không có điều kiện kinh tế không thể sử dụng thuốc nhắm đích HER2 có thể hóa trị đơn thuần hoặc điều trị nội tiết đơn thuần nếu không thể hóa trị.

b. Thụ thể nội tiết âm tính

*** Thụ thể nội tiết âm tính, HER2 dương tính**

- Các trường hợp HER2 dương tính nên điều trị bước 1 bằng phối hợp hóa trị với thuốc nhắm đích HER2, ưu tiên taxane kết hợp pertuzumab và trastuzumab. Khi bệnh đáp ứng, có thể duy trì bằng pertuzumab và trastuzumab.

- T-DXd kết hợp pertuzumab cũng là một lựa chọn ở bước 1.

- Nếu không sử dụng được các phác đồ đa thuốc nhắm đích HER2 nói trên, có thể kết hợp hoá trị với đơn kháng thể trastuzumab.

- Các bước sau sử dụng T-DXd (nếu trước đó chưa dùng), T-DM1, tucatinib kết hợp trastuzumab và capecitabine (ưu tiên sớm hơn với các trường hợp di căn não), hoặc hoá trị kết hợp trastuzumab, hoá trị kết hợp margetuximab, hoá trị kết hợp lapatinib, hoá trị kết hợp neratinib, trastuzumab kết hợp lapatinib. Bệnh nhân đã được điều trị bệnh di căn bằng hoá trị kết hợp trastuzumab mà không có pertuzumab trước đây, có thể điều trị kết hợp trastuzumab với pertuzumab có hoặc không có hoá trị. Quyết định lựa chọn các thuốc nhắm đích HER2 nào sau khi bệnh tiến triển cần được cân nhắc trên từng cá thể.

- Có thể hóa trị đơn thuần nếu không thể sử dụng thuốc nhắm đích HER2.

*** Thụ thể nội tiết âm tính, HER2 âm tính (bộ ba âm tính hay tam âm)**

- Các bệnh nhân có PD-L1 dương tính với điểm CPS \geq 10 có thể kết hợp pembrolizumab với hoá trị hoặc pembrolizumab với sacituzumab govitecan bất kể tình trạng *BRCA*. Nếu PD-L1 với điểm CPS $<$ 10 và có biến thể gây bệnh *BRCA* dòng mầm, ưu tiên lựa chọn thuốc ức chế PARP hoặc hoá trị có platin; PD-L1 với điểm

CPS<10 và không có biến thể gây bệnh của *BRCA*, ưu tiên lựa chọn **sacituzumab govitecan** hoặc hoá trị.

- Các bước sau, nếu có biến thể gây bệnh của *BRCA* dòng mầm, sử dụng thuốc ức chế PARP nếu trước đó chưa dùng. Với bất kỳ tình trạng *BRCA* và PD-L1, có thể sử dụng sacituzumab govitecan (nếu trước đó chưa dùng). Các trường hợp HER2 (+) hoặc (++) trên nhuộm hoá mô miễn dịch, âm tính khi làm ISH (HER2 thấp), có thể sử dụng T-DXd.

- Một số phác đồ có thể cân nhắc (dữ liệu còn hạn chế):

+ Các trường hợp đột biến hoạt hoá HER2 có thể kết hợp tucatinib với trastuzumab.

+ Đột biến *BRCA* mắc phải có thể sử dụng olaparib.

- Hoá trị là phương pháp truyền thống, được sử dụng ngay từ đầu khi không thể sử dụng các thuốc đích.

c. Các trường hợp khác

Một số phương pháp điều trị đích khác có thể cân nhắc cho bệnh nhân ở tất cả các nhóm như: larotrectinib, entrectinib, repotrectinib nếu có dung hợp gen *NTRK* (*NTRK* fusion), selpercatinib nếu có dung hợp gen *RET* (*RET* fusion).

4.3.3.2. Các biện pháp can thiệp khác:

- Đối với bệnh nhân có di căn xương có thể sử dụng các thuốc tái tạo xương (còn gọi là các thuốc biến đổi xương) cùng can-xi, vitamin D kết hợp với các phương pháp hóa trị, điều trị nội tiết, điều trị đích nói trên. Các thuốc thường dùng là: zoledronic acid, pamidronate, clodronate, denosumab.

- Các trường hợp gãy xương dài hoặc có nguy cơ gãy xương cần cân nhắc cố định xương, sau đó xạ trị. Nếu không có nguy cơ gãy xương, xạ trị là một lựa chọn.

- Chèn ép tủy sống cần được đánh giá và xử lý cấp cứu. Thông thường, phẫu thuật giải phóng chèn ép được xem xét trước. Nếu không thực hiện được phẫu thuật, có thể xạ trị cấp cứu. Tạo hình đốt sống (vertebroplasty) hoặc bơm xi-măng cũng là một lựa chọn.

- Các trường hợp di căn não đơn ổ hoặc ổ nhỏ, có thể phẫu thuật hoặc xạ phẫu định vị bằng dao gamma, Cyber, xạ trị định vị trên máy gia tốc.... Xạ trị toàn não sau đó cần được cân nhắc giữa lợi ích kiểm soát bệnh và di chứng đối với não của xạ trị (với bệnh nhân sống lâu sau di căn não). Các trường hợp không thể điều trị tại chỗ, xem xét xạ trị toàn não.

- Xạ trị triệu chứng có thể được áp dụng nhằm giảm triệu chứng tại chỗ, tại vùng và tại vị trí di căn.

- U vú vỡ loét, đau do u, hạch chèn ép cũng có thể xạ trị để giảm nhẹ triệu chứng.

- Phẫu thuật lấy bỏ u nguyên phát cho UTV giai đoạn IV mới chẩn đoán chỉ nên thực hiện có chọn lọc ở một số bệnh nhân, đặc biệt khi chỉ di căn xương, có thể lấy trọn u, với mục đích cải thiện chất lượng sống.

- Một số trường hợp di căn đơn ổ, di căn với lượng bệnh ít, nhạy với điều trị toàn thân, có thể thoái lui hoàn toàn, thời gian sống lâu dài, cân nhắc điều trị đa phương pháp bao gồm cả điều trị tại chỗ, tại vùng với dự định điều trị triệt căn

- Tràn dịch màng phổi cần điều trị toàn thân có hoặc không kết hợp với điều trị tại chỗ. Chọc tháo dịch khi có triệu chứng, tràn dịch màng phổi đáng kể trên lâm sàng. Sử dụng bột talc, bleomycin, các thuốc biến đổi sinh học gây xơ dính màng phổi cũng là một lựa chọn nhưng cần cân nhắc tới di chứng ảnh hưởng tới chất lượng sống của bệnh nhân.

- Tràn dịch màng bụng, màng tim cũng cần được chọc tháo nếu có triệu chứng.

4.3.4. Ung thư vú đã điều trị tái phát, di căn

4.3.4.1. Tái phát tại chỗ, tại vùng

a. Tái phát tại chỗ đơn thuần

- Nếu bệnh nhân đã điều trị bảo tồn vú, xem xét điều trị toàn thân thích hợp (nếu có chỉ định) để đạt đáp ứng tối đa. Nếu trước đây chưa xạ trị có thể tiếp tục phẫu thuật bảo tồn hoặc cắt tuyến vú kèm đánh giá giai đoạn hạch nách bằng phẫu thuật. Xạ trị hỗ trợ như với UTV mới mắc. Nếu trước đây đã xạ trị, cần phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú, xem xét đánh giá giai đoạn hạch nách bằng phẫu thuật và xạ trị lại nếu liều xạ thêm an toàn.

- Nếu đã được phẫu thuật cắt bỏ tuyến vú, cũng xem xét điều trị toàn thân thích hợp (nếu có chỉ định) để đạt đáp ứng tối đa. Cắt bỏ tổn thương nếu khả thi và cân nhắc xếp giai đoạn hạch bằng phẫu thuật. Xạ trị sau mổ (nếu chưa xạ trị hoặc liều xạ thêm vẫn an toàn). Nếu không thể cắt bỏ có thể xạ trị nếu như vùng thành ngực đó chưa được xạ trị.

- Sau điều trị tại chỗ nên xem xét điều trị hệ thống thích hợp.

b. Tái phát tại vùng có hoặc không kèm tái phát tại chỗ

- Các trường hợp tái phát tại hạch nách: Xem xét điều trị toàn thân thích hợp (nếu có chỉ định) để đạt đáp ứng tối đa. Sau đó phẫu thuật cắt bỏ tổn thương tại chỗ (nếu khả thi) và vét hạch (nếu khả thi). Xạ trị nếu khả thi.

- Tái phát tại hạch thượng/ hạ đòn (cùng bên), hạch vú trong: cần xạ trị toàn diện hoặc khu trú nếu trước chưa xạ vùng đó, hoặc xạ nhắc lại nếu an toàn

- Sau điều trị tại chỗ nên xem xét điều trị hệ thống thích hợp.

4.3.4.2. Di căn xa

Điều trị như bệnh nhân giai đoạn IV, cần xem xét đến các phương pháp đã điều trị trước đây.

5. THEO DÕI

5.1. Theo dõi trong quá trình điều trị

- Đối với bệnh nhân phẫu thuật: theo dõi, đánh giá các biến chứng sau phẫu thuật.

- Đối với bệnh nhân xạ trị: khám đánh giá các triệu chứng toàn thân và tại chỗ hàng tuần hoặc khi bệnh nhân có bất kỳ triệu chứng xuất hiện trong quá trình xạ trị nhằm phát hiện và điều trị kịp thời các biến chứng của xạ trị, đồng thời kiểm soát chất lượng xạ trị.

- Đối với điều trị bổ trợ, tân bổ trợ

+ Khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, đánh giá chức năng gan thận trước mỗi đợt điều trị.

+ Đánh giá tổng thể sau mỗi 3-4 đợt: khám lâm sàng, siêu âm ổ bụng, chụp X-quang ngực. Với điều trị tân bổ trợ có thể làm thêm siêu âm vú, chụp MRI vú.

+ Khi bệnh nhân có bất thường, cần khám lâm sàng và làm các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh phù hợp bất kể lúc nào trong quá trình điều trị.

- Đối với điều trị bệnh tái phát, di căn

Cần theo dõi, đánh giá bệnh nhân liên tục trong quá trình điều trị, thời điểm và phương thức đánh giá nên được cá thể hóa. Không có lịch trình chung cho việc đánh giá trong quá trình điều trị. Phương pháp đánh giá hợp lý như sau:

+ Khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận trước mỗi đợt điều trị

+ Làm nhắc lại chẩn đoán hình ảnh sau mỗi 2-4 đợt.

+ Xét nghiệm chất chỉ điểm u CA15-3, CA27-29, CEA trước mỗi đợt nếu các chất chỉ điểm này có tăng từ khi đánh giá ban đầu.

- Đối với mọi giai đoạn

+ Đánh giá chức năng tim (siêu âm tim...) 3 tháng/lần với các bệnh nhân đang điều trị nhắm đích HER2.

+ Đánh giá chức năng hệ nội tiết trước khi điều trị thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (như pembrolizumab). Đánh giá định kỳ hoặc khi nghi ngờ tổn thương các cơ quan này.

5.2. Theo dõi sau điều trị

5.2.1. Giai đoạn 0

Ung thư biểu mô thể ống tại chỗ : khám lâm sàng 6-12 tháng/lần trong 5 năm, sau đó hàng năm. Chụp X-quang tuyến vú lần khám lại đầu tiên: 6-12 tháng, sau đó hàng năm.

5.2.2. Giai đoạn I-III

- Khám định kỳ 3-4 tháng/1 lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/1 lần từ năm thứ 3 đến năm thứ 5, sau đó khám 1 năm/1 lần trong những năm tiếp theo.

- Chụp X-quang vú và siêu âm vú bên bệnh (nếu điều trị bảo tồn) và vú đối bên 1 năm/lần.

- Các bệnh nhân sử dụng tamoxifen: khám phụ khoa kèm theo siêu âm phụ khoa 1 năm/lần nếu còn tử cung.

- Các bệnh nhân sử dụng thuốc ức chế men aromatase (AI) hoặc những bệnh nhân chưa mãn kinh nhưng mất kinh sau hoá trị cần được theo dõi mật độ xương.

- Các xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh khác: CA15-3, CEA, lipid máu, siêu âm ổ bụng, chụp X-quang ngực, CT/MRI sọ não, ngực, bụng, tiểu khung, xạ hình xương, FDG-PET/CT... áp dụng tùy theo từng trường hợp cụ thể.

5.2.3. Giai đoạn IV hoặc di căn, tái phát đã điều trị ổn định

- Khám lâm sàng 1-3 tháng/1 lần tùy theo từng trường hợp

- Các xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh được chỉ định tùy theo từng trường hợp cụ thể.

6. PHÒNG BỆNH

6.1. Phòng bệnh bước 1

- Tránh hoặc hạn chế uống rượu, hút thuốc lá.

- Thực hành nuôi con bằng sữa mẹ.

- Tránh béo phì, duy trì chế độ ăn uống cân bằng, tăng cường tập luyện thể lực, duy trì mức cân nặng hợp lý.

- Hạn chế sử dụng các thuốc nội tiết thay thế có chứa estrogen và progesteron.

- Không nên sinh con đầu muộn hoặc không sinh con.

- Sử dụng AI ở phụ nữ đã mãn kinh hoặc tamoxifen ở phụ nữ chưa và đã mãn kinh. Lợi ích của tamoxifen chưa vượt trội được các nguy cơ của thuốc trên phụ nữ khỏe mạnh.

- Cân nhắc phẫu thuật cắt tuyến vú ở những người có nguy cơ cao (như mang đột biến *BRCA1*...): cần được thảo luận rất kỹ với các chuyên gia tư vấn, bác sĩ phẫu thuật,... và gia đình trước khi quyết định.

- Tăng cường truyền thông, giáo dục sức khỏe để nâng cao nhận thức về tự khám vú và tầm quan trọng của sàng lọc UTV định kỳ.

6.2. Phòng bệnh bước 2 (sàng lọc phát hiện sớm)

6.2.1. Phụ nữ nguy cơ trung bình

- Là những phụ nữ không có bất kỳ yếu tố nguy cơ cao (trong mục 6.2.2)

- Lịch sàng lọc:

+ Từ 25 đến 39 tuổi: Tự khám vú hàng tháng và khám lâm sàng 1-3 năm/lần.

+ Từ 40 -70 tuổi: Sàng lọc 1 năm/lần gồm khám lâm sàng, chụp X-quang tuyến vú, kết hợp siêu âm với phụ nữ có mô vú đặc.

+ Trên 70 tuổi: Dừng sàng lọc khi tuổi thọ kỳ vọng dưới 10 năm hoặc phụ nữ mắc các vấn đề về sức khỏe không thể thực hiện được các biện pháp điều trị UTV.

6.2.2. Phụ nữ nguy cơ cao

- Phụ nữ có một trong các yếu tố nguy cơ cao:

+ Trong gia đình có ít nhất một người quan hệ huyết thống bậc 1 (mẹ, chị/em gái hoặc con gái) mắc UTV.

+ Mang đột biến gen làm tăng nguy cơ UTV, ví dụ: *BRCA1/2*, *PTEN*, *TP53*, *CDH1*, *PALB2*, *STK11*.

+ Tiền sử mắc UTV.

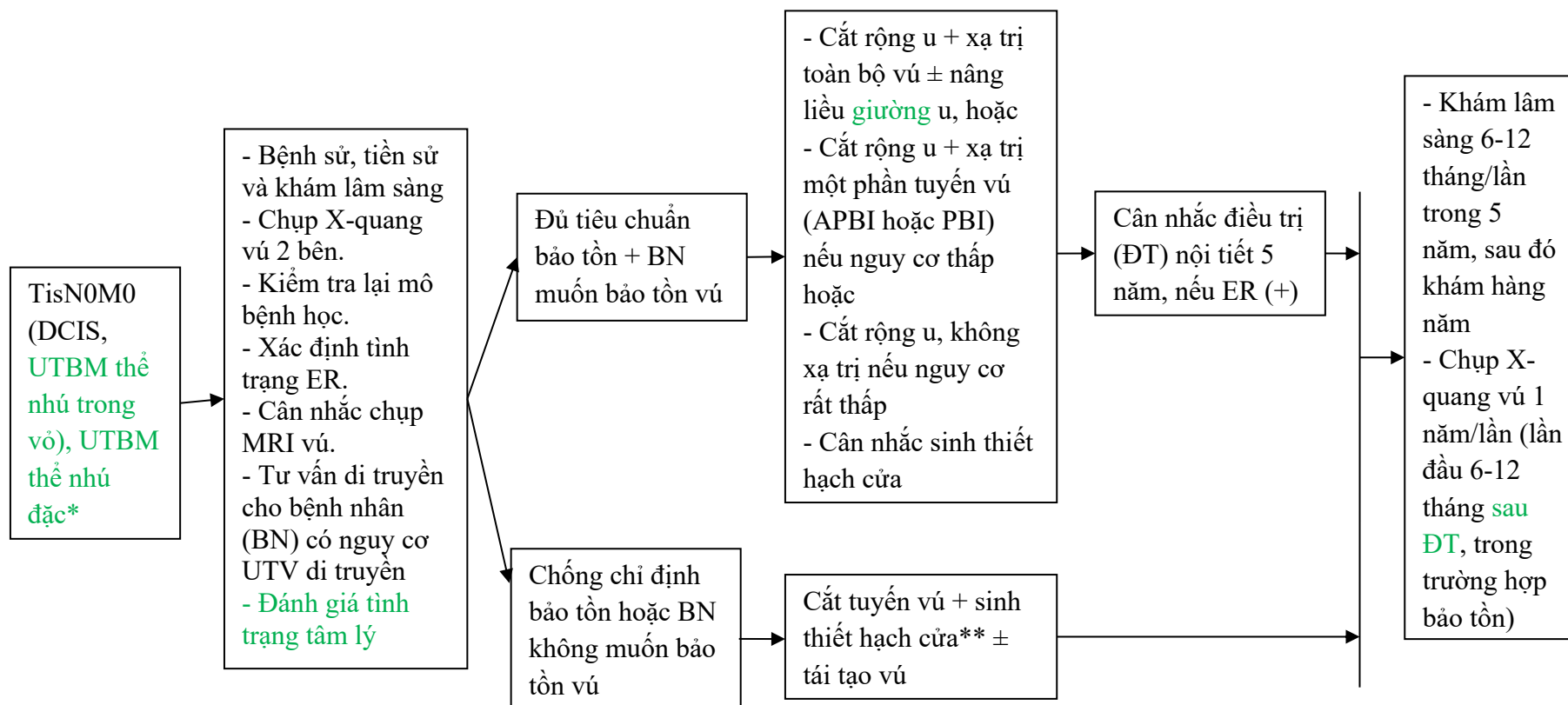
+ Có tổn thương UTBM tiêu thụ tại chỗ hoặc quá sản không điển hình.

+ Có tiền sử xạ trị vùng ngực ở độ tuổi 10 đến 30.

- Lịch sàng lọc: Bắt đầu sàng lọc từ 25 tuổi với lịch sàng lọc 1 năm/lần, khám lâm sàng, chụp X-quang vú, có thể chụp MRI vú.

7. CÁC SƠ ĐỒ ĐÁNH GIÁ VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

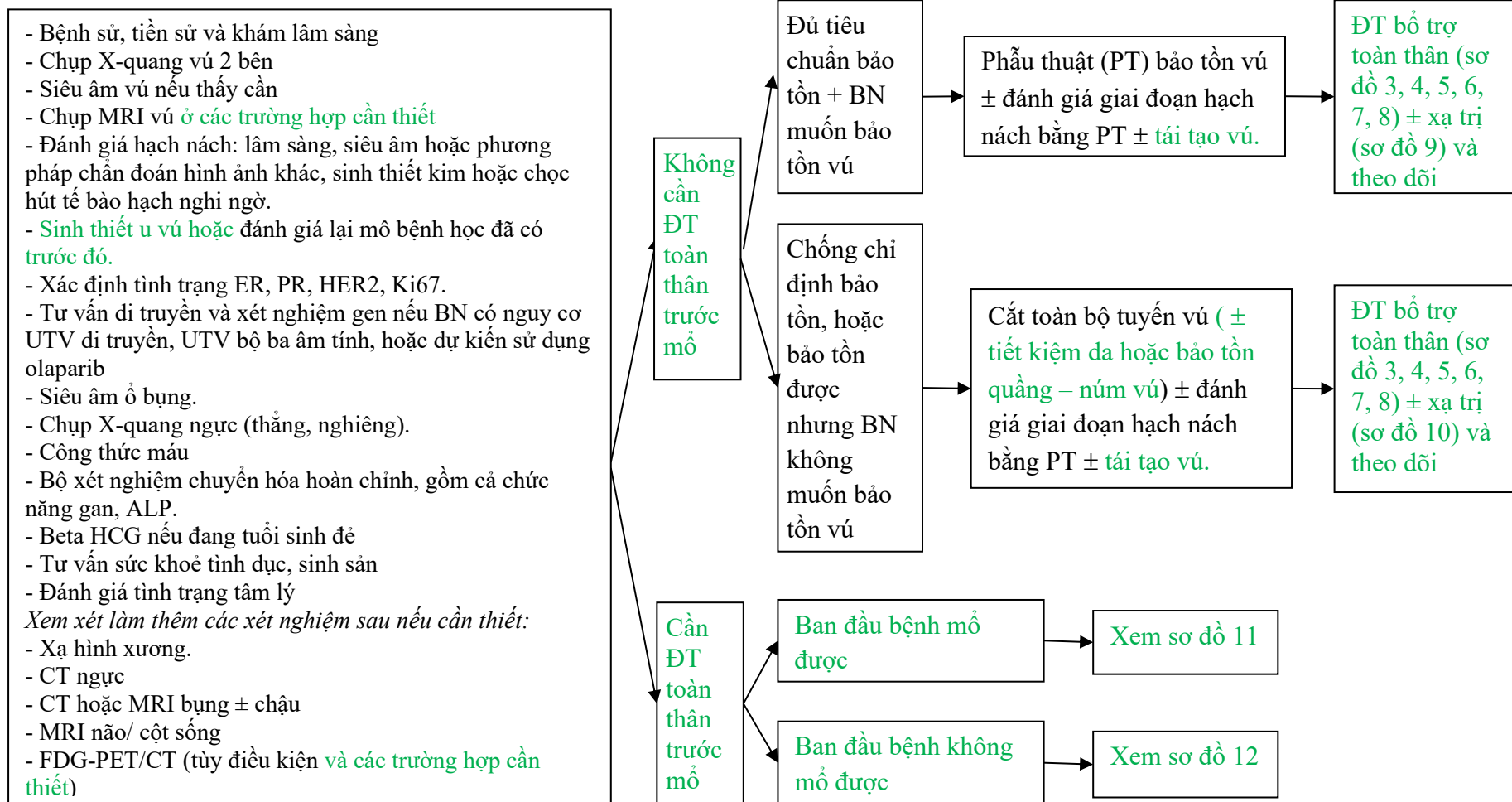
Sơ đồ 1: ĐÁNH GIÁ VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN 0



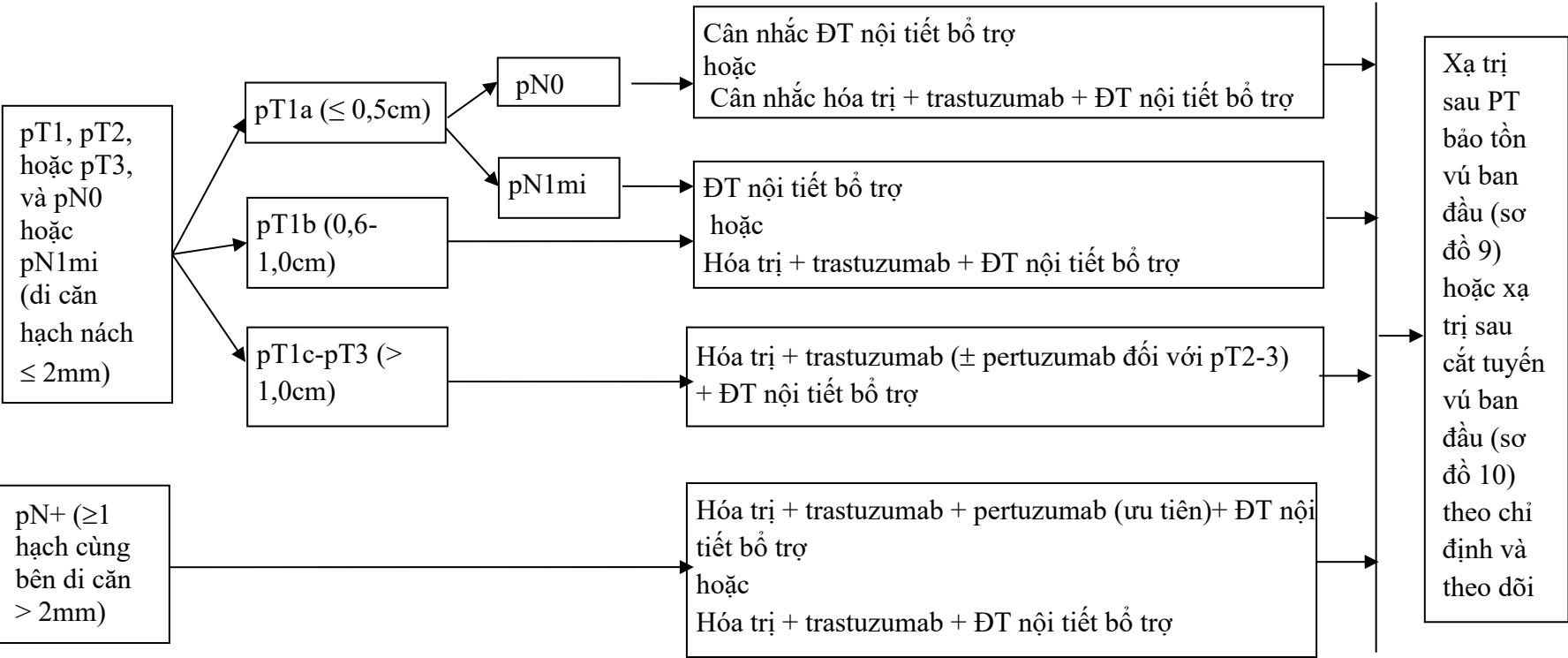
* UTBM thể nhú đặc được phân loại ra tại chỗ và xâm nhập nhưng cả hai dạng có tiên lượng thuận lợi

** Có thể cân nhắc bỏ qua sinh thiết hạch cửa khi cắt toàn bộ vú ở BN > 50 tuổi, UTBM tại chỗ không sờ thấy, độ mô học thấp có ER dương tính và BN muốn cắt toàn bộ tuyến vú.

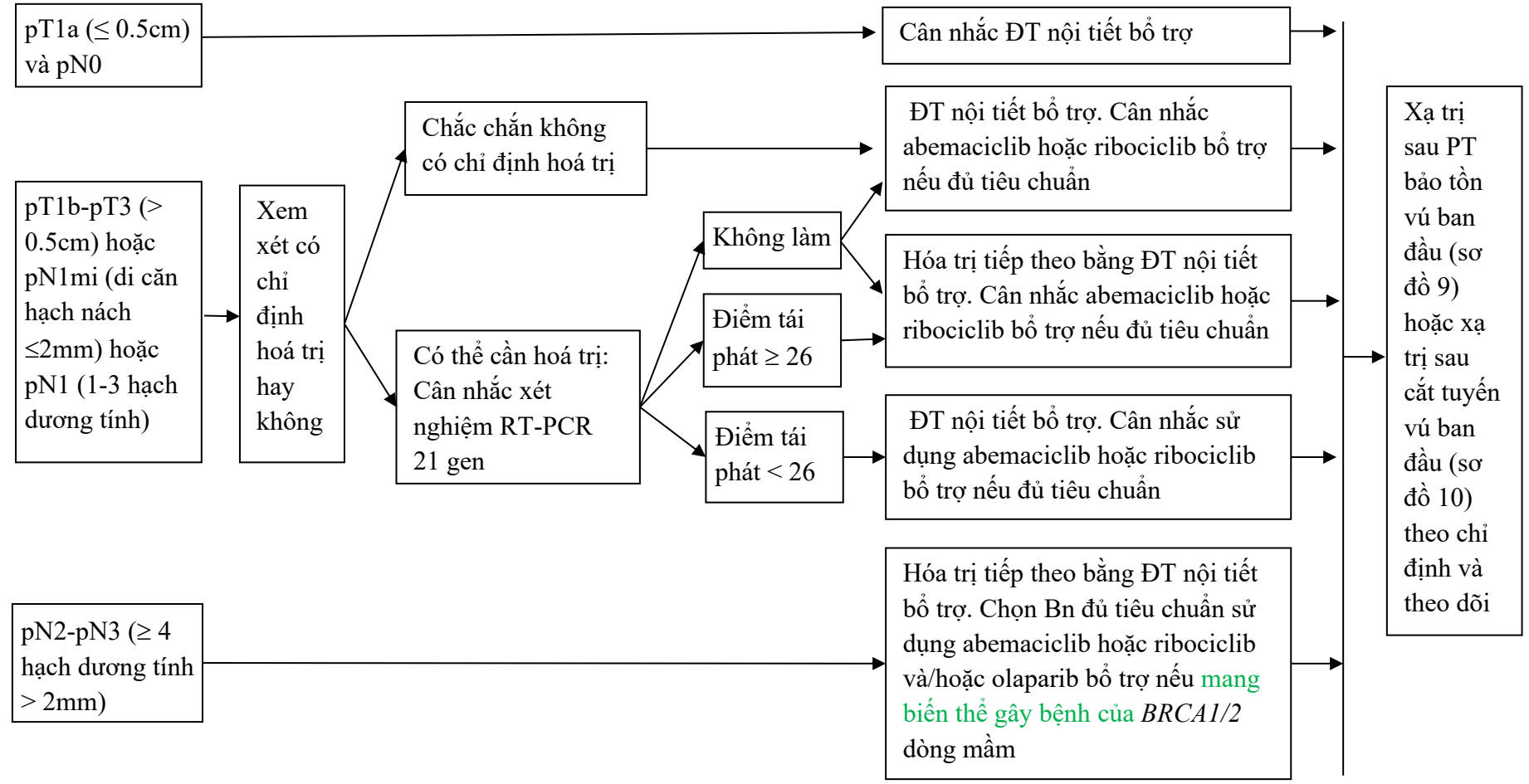
Sơ đồ 2: ĐÁNH GIÁ VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN I, II, III



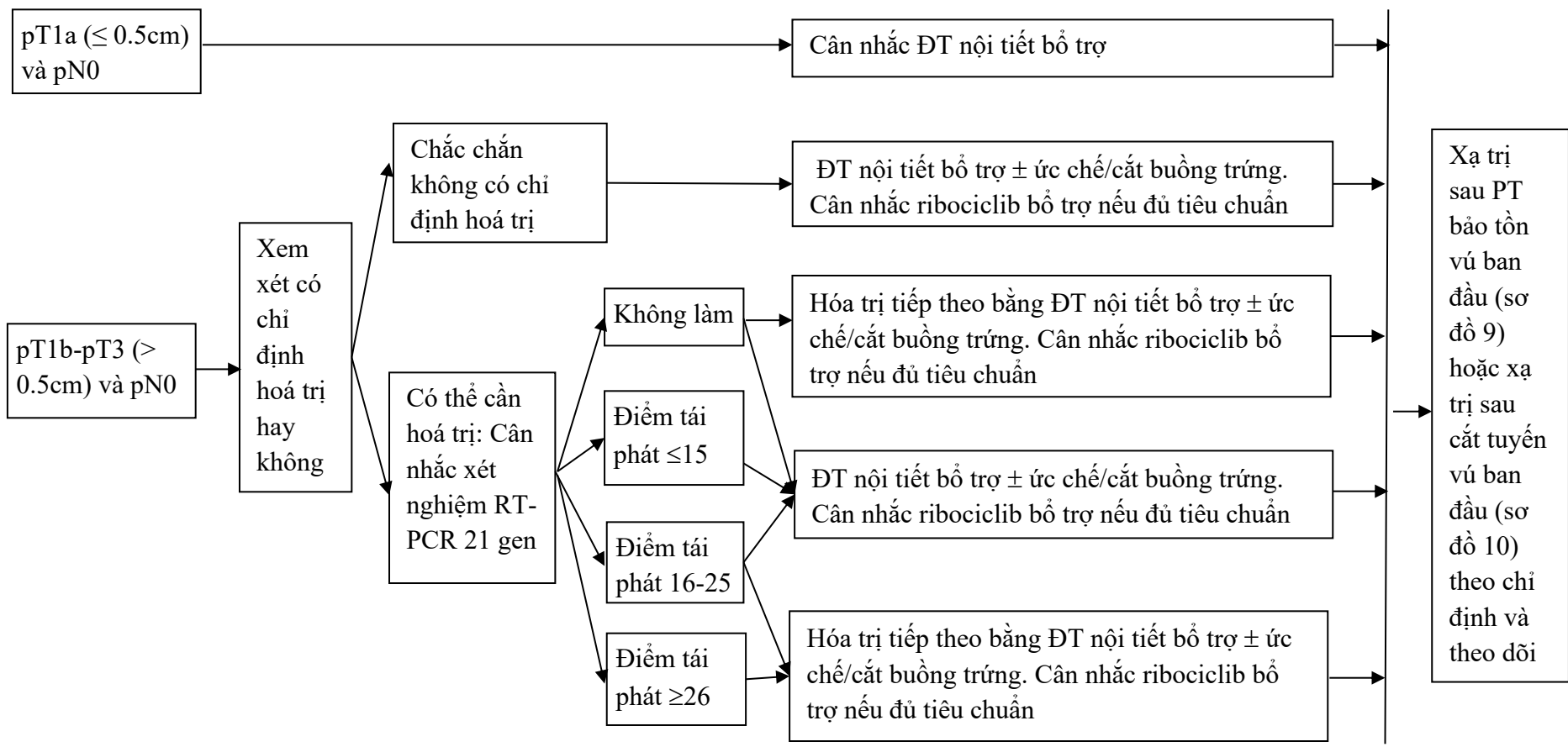
Sơ đồ 3: ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ TOÀN THÂN SAU PHẪU THUẬT BAN ĐẦU UNG THƯ VÚ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 DƯƠNG TÍNH



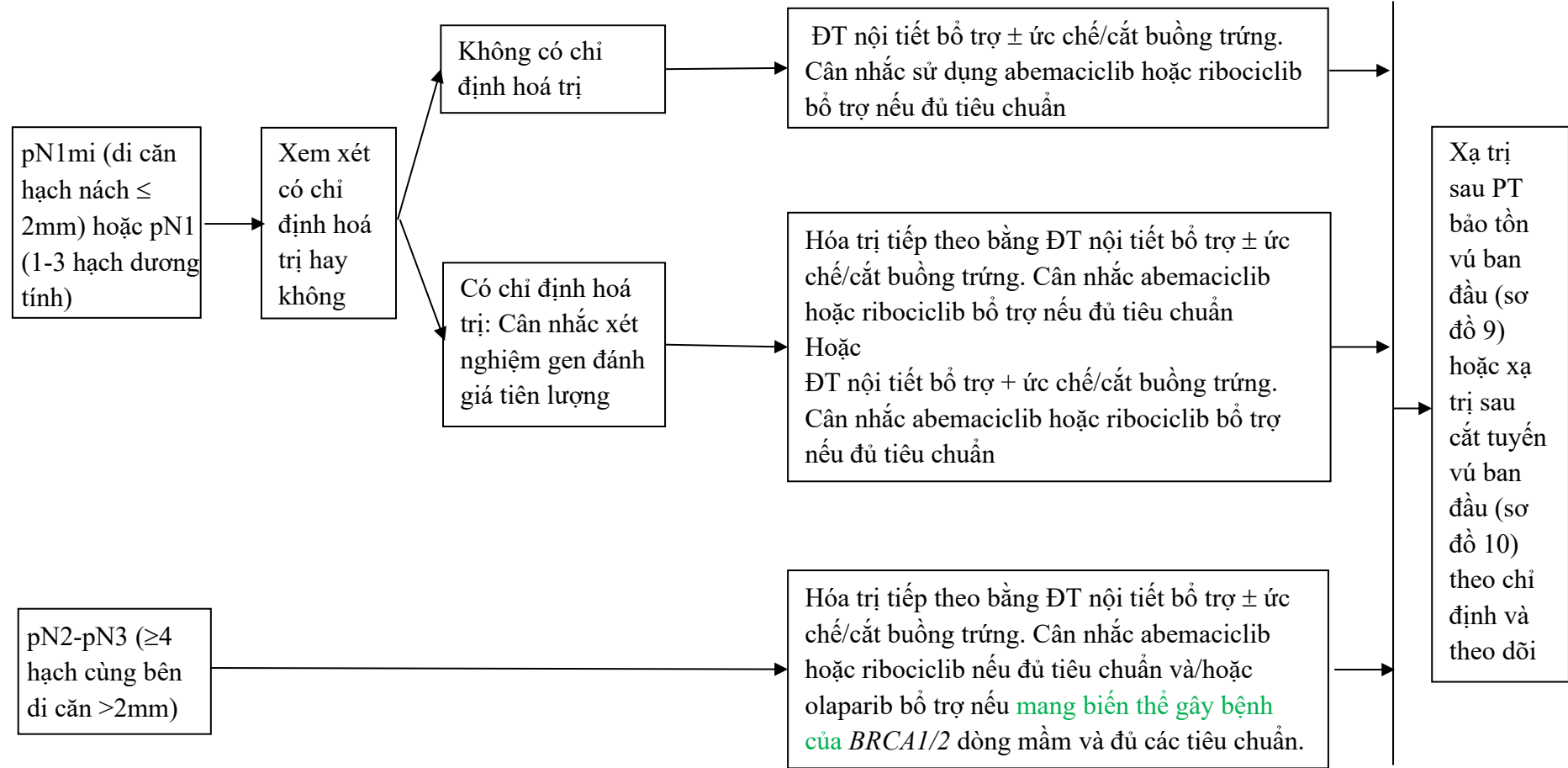
Sơ đồ 4: ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ TOÀN THÂN SAU PHẪU THUẬT BAN ĐẦU UNG THƯ VÚ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH, BỆNH NHÂN ĐÃ MÃN KINH



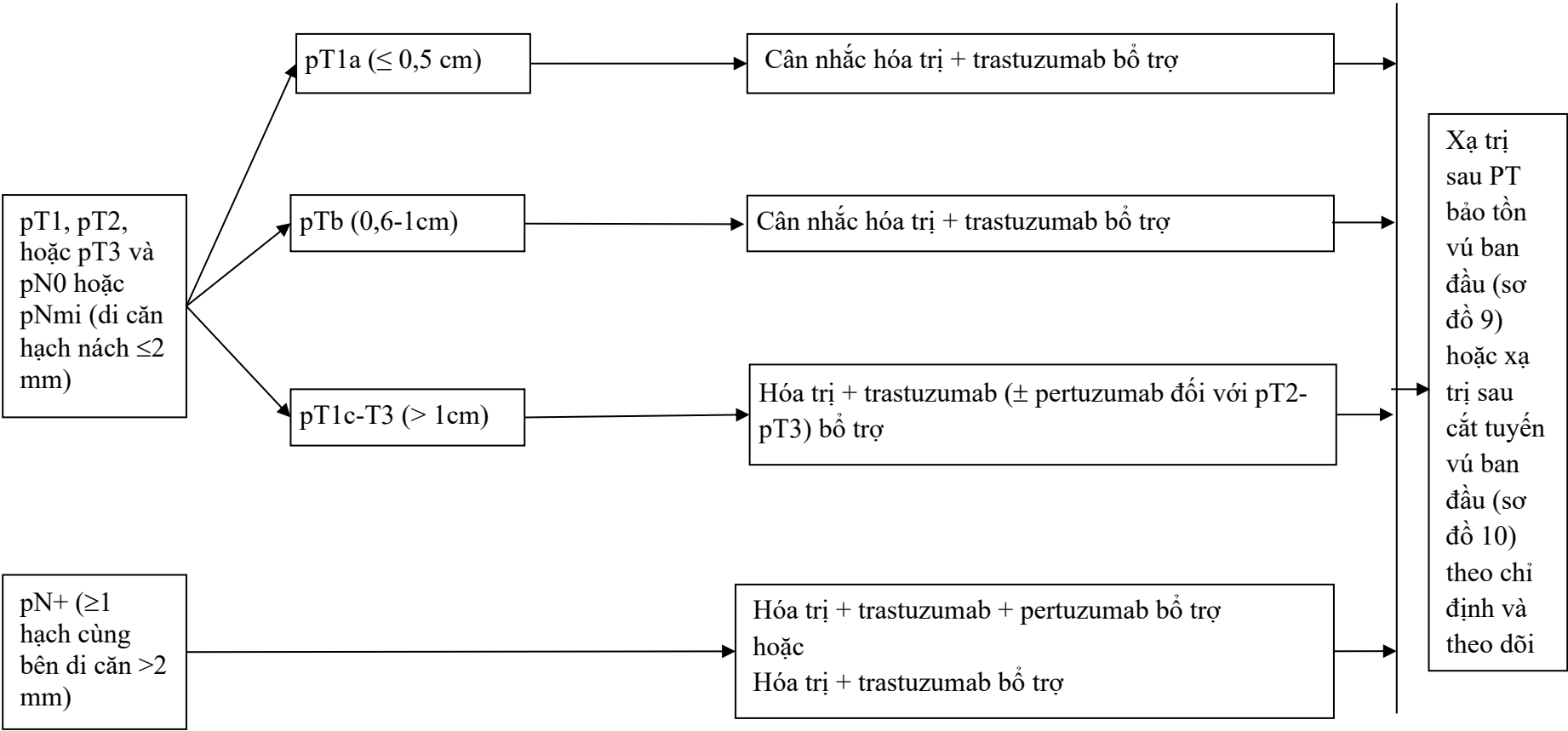
Sơ đồ 5: ĐT BỔ TRỢ TOÀN THÂN SAU PHẪU THUẬT BAN ĐẦU UNG THƯ VÚ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH, BỆNH NHÂN CHƯA MÃN KINH



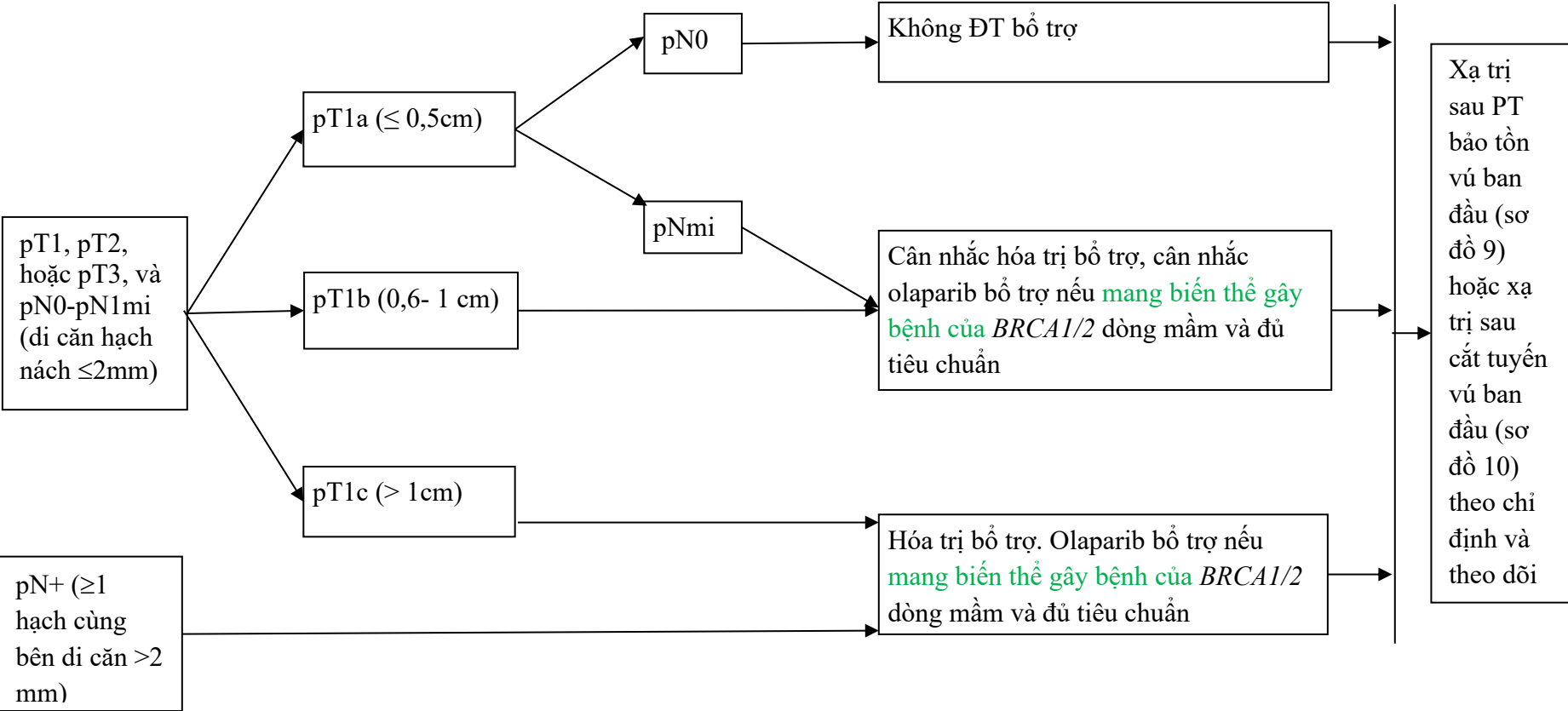
Sơ đồ 6: ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ TOÀN THÂN SAU PHẪU THUẬT BAN ĐẦU UNG THƯ VÚ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH, BỆNH NHÂN CHƯA MÃN KINH (TIẾP)



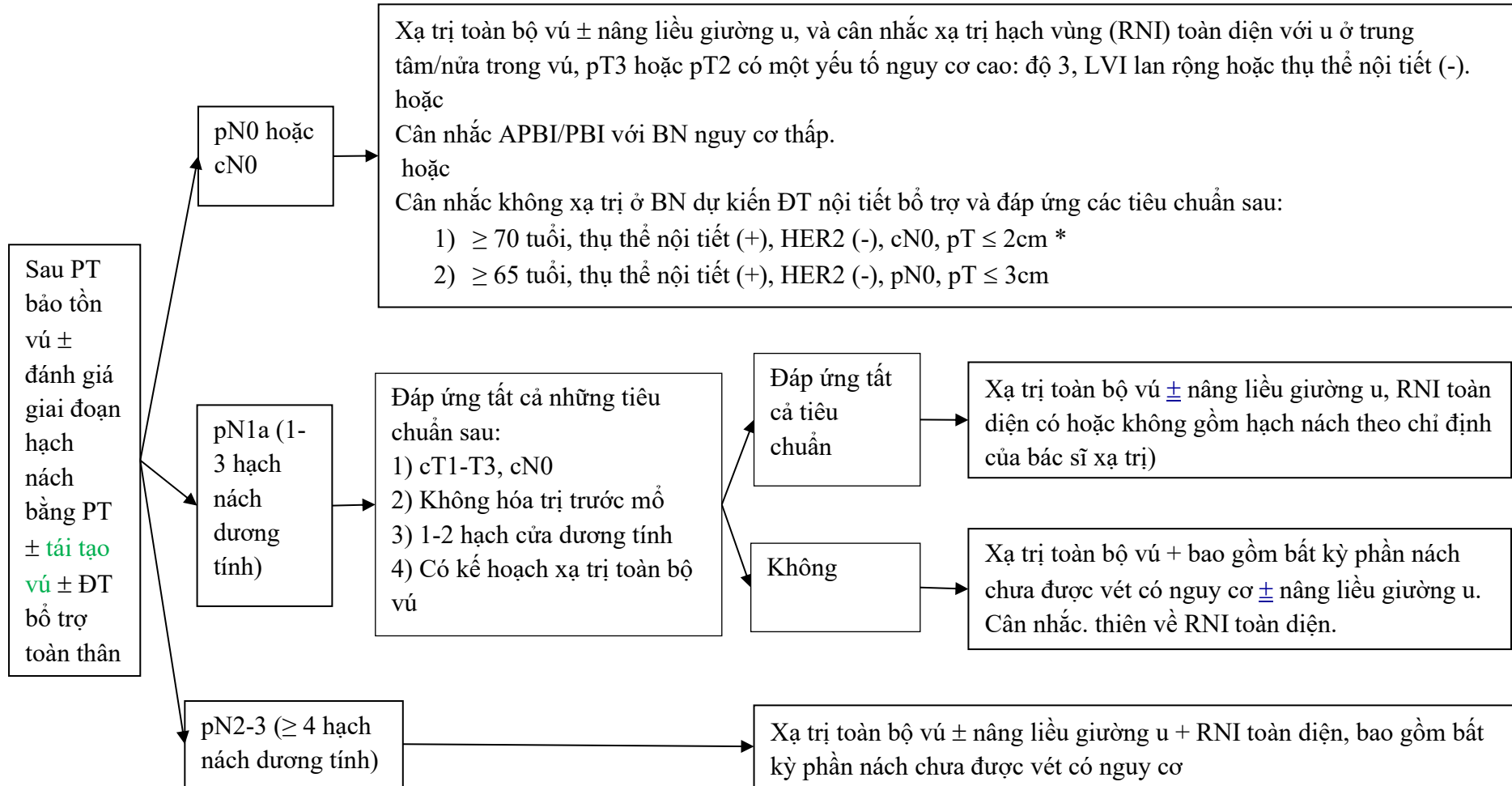
Sơ đồ 7: ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ TOÀN THÂN SAU PHẪU THUẬT BAN ĐẦU UNG THƯ VÚ THỤ THỂ NỘI TIẾT ÂM TÍNH, HER2 DƯƠNG TÍNH



Sơ đồ 8: ĐT BỔ TRỢ TOÀN THÂN SAU PHẪU THUẬT BAN ĐẦU UNG THƯ VÚ THỤ THỂ NỘI TIẾT ÂM TÍNH, HER2 ÂM TÍNH

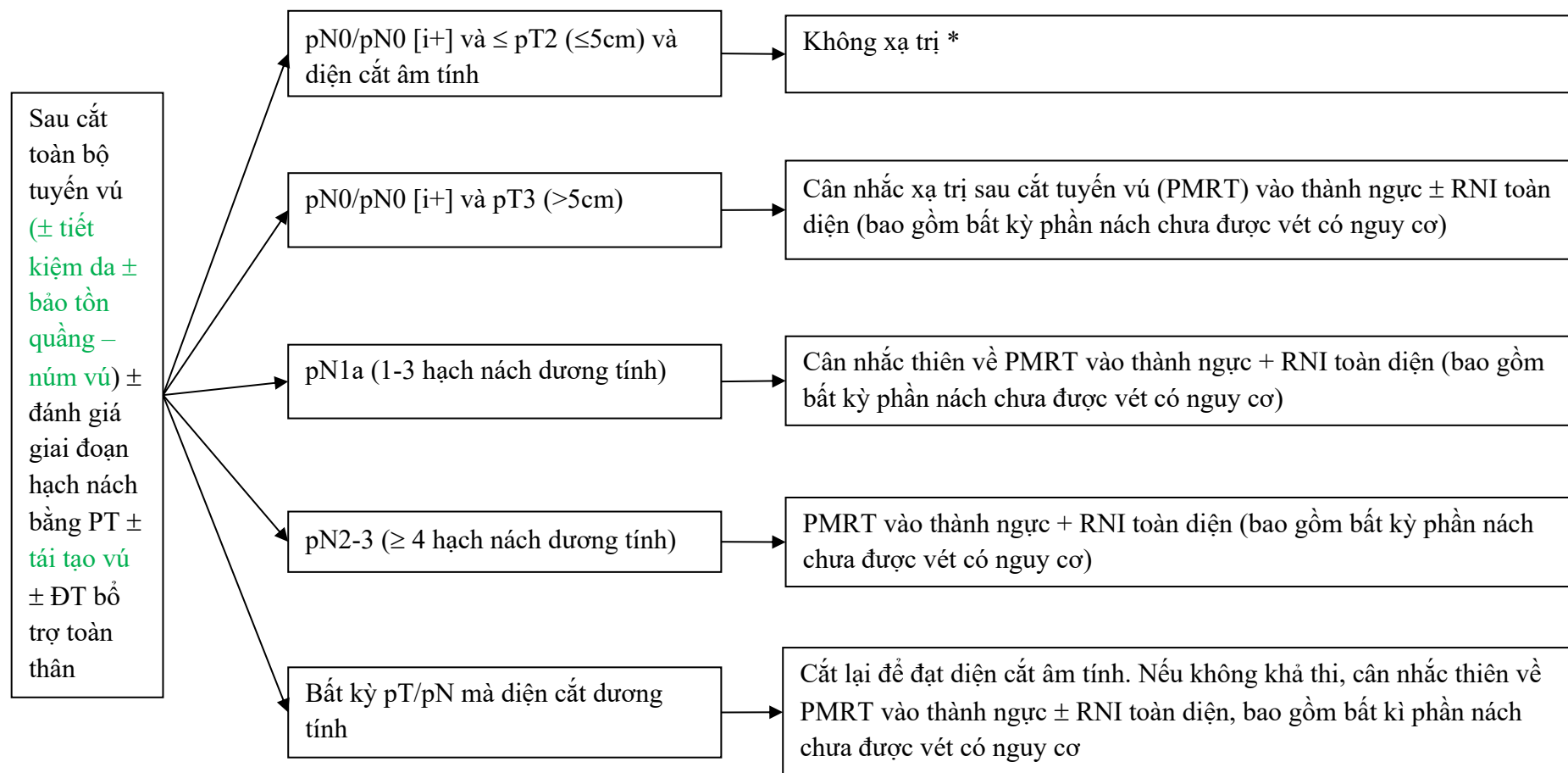


Sơ đồ 9: XẠ TRỊ BỔ TRỢ SAU PHẪU THUẬT BẢO TỒN VÚ BAN ĐẦU



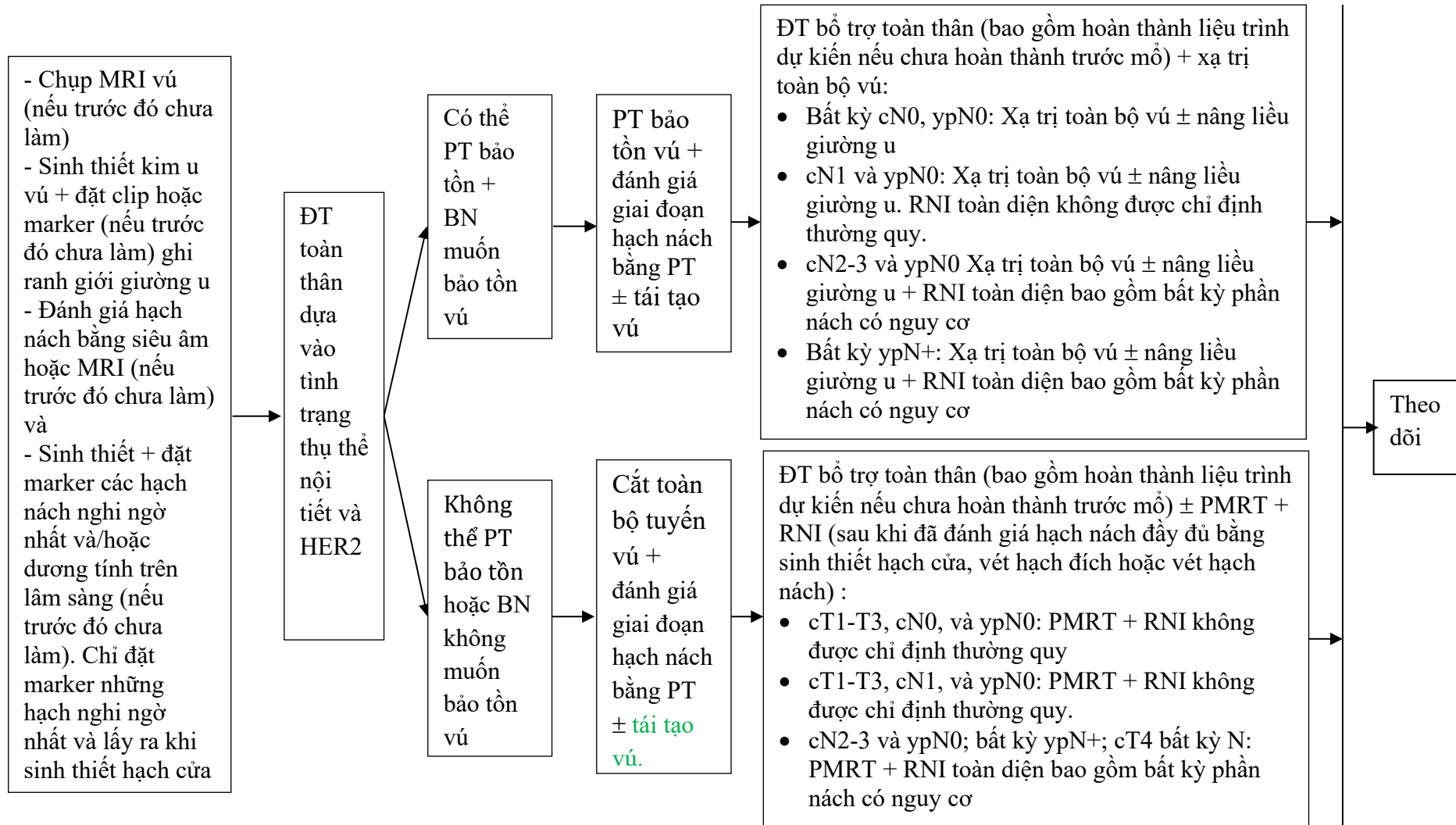
*: Có thể xạ trị thay cho ĐT nội tiết ở một số BN

Sơ đồ 10: XẠ TRỊ BỔ TRỢ SAU CẮT TUYẾN VÚ BAN ĐẦU

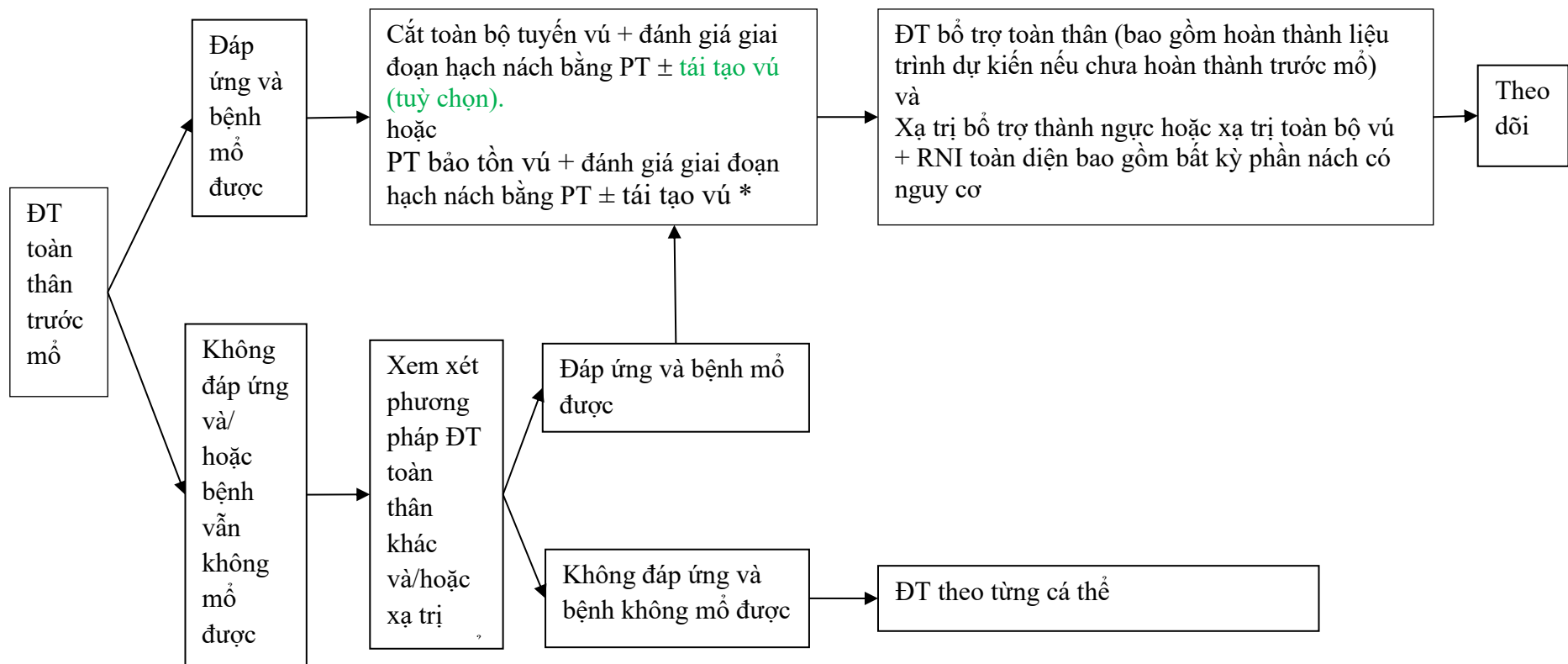


* Có thể cân nhắc PMRT cho những BN có nhiều yếu tố nguy cơ tái phát, bao gồm u trung tâm/ nửa trong hoặc u ≥ 2 cm và có ít nhất một yếu tố sau: độ mô học 3, ER âm tính, tuổi trẻ/kỳ vọng sống dài, hoặc LVI.

Sơ đồ 11: ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ MŨ ĐƯỢC CẬN ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN TRƯỚC MŨ

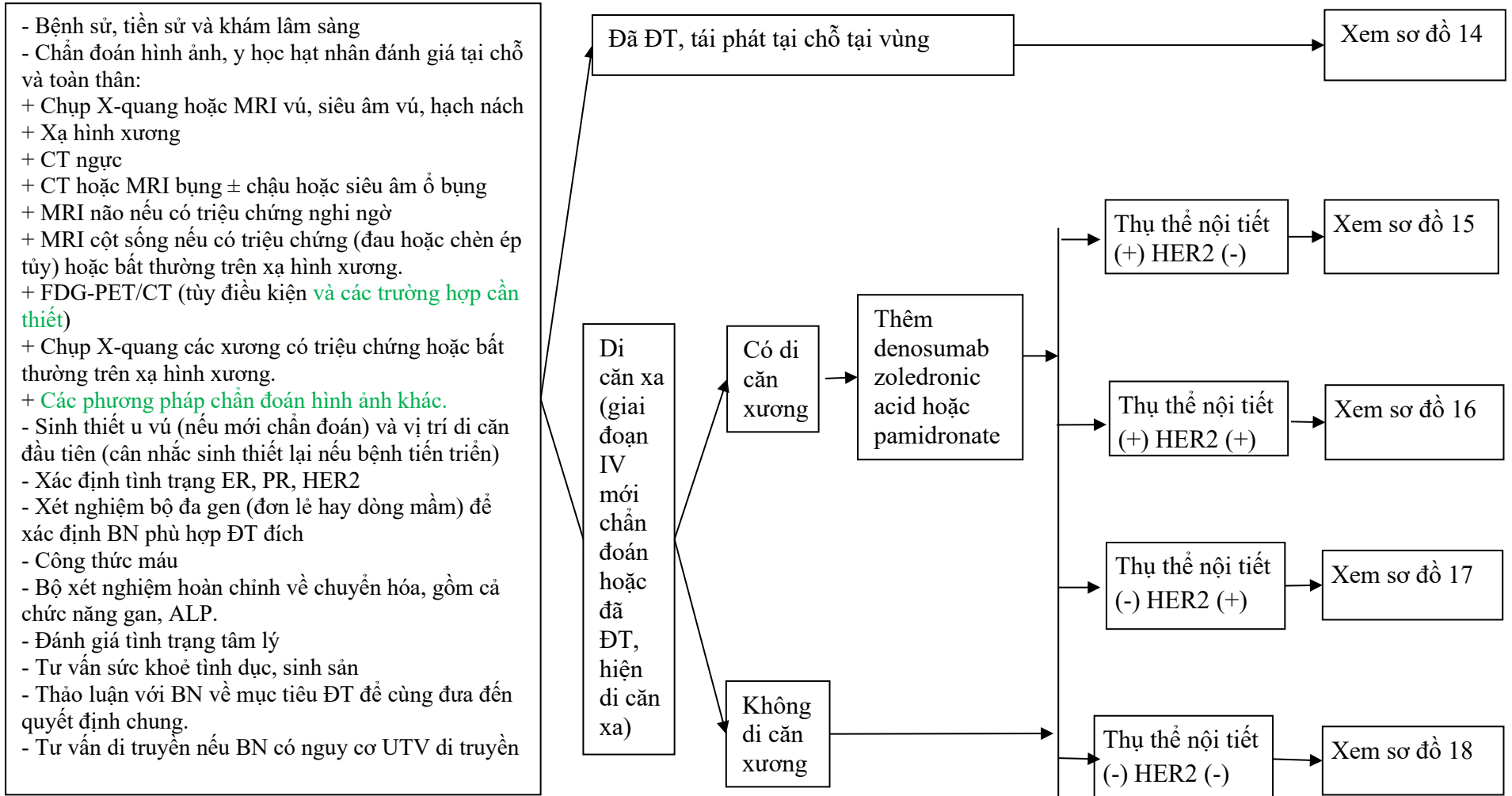


Sơ đồ 12: ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ KHÔNG MỎ ĐƯỢC

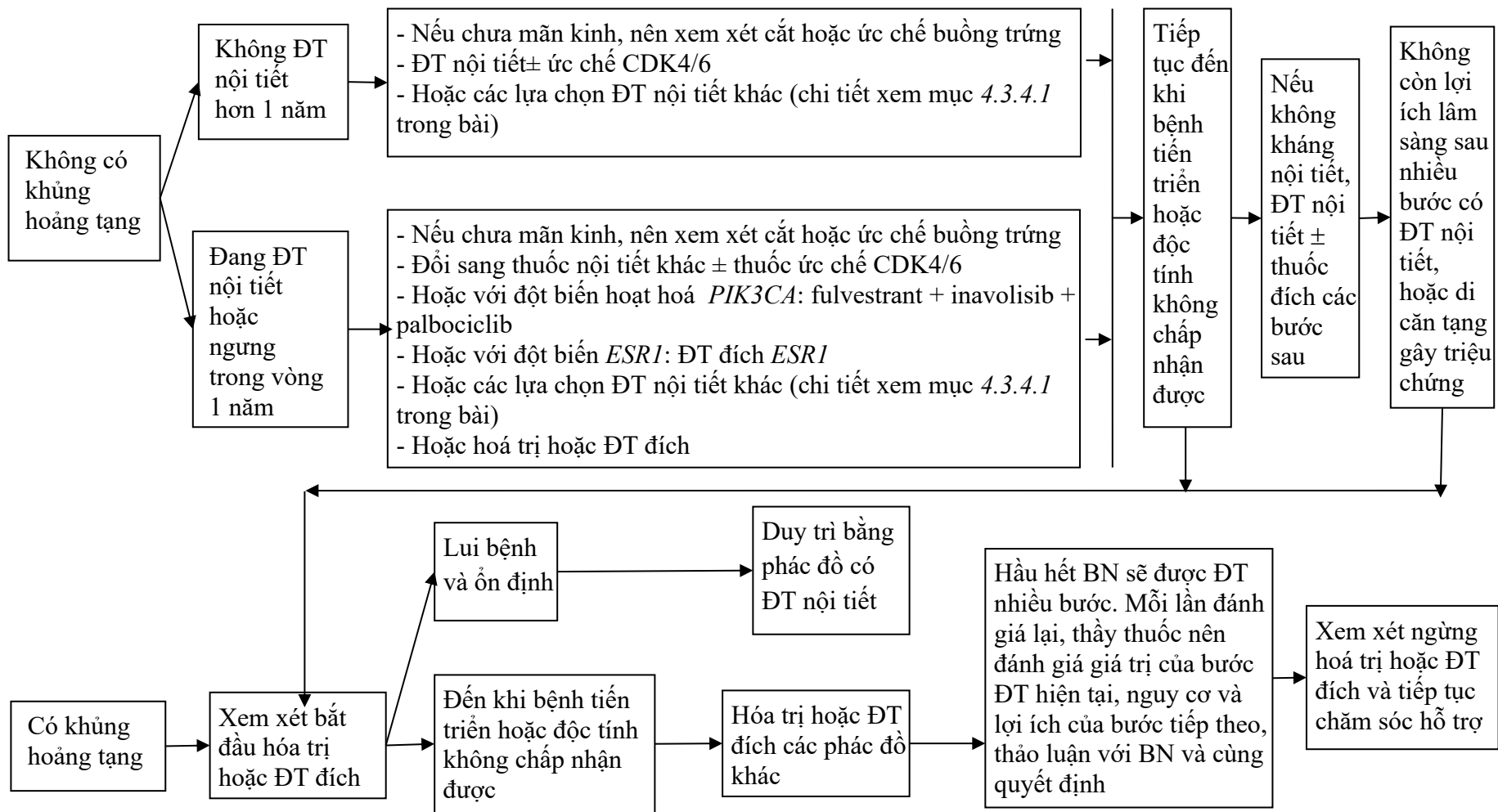


* Đối với UTV thể viêm: cần cắt toàn bộ tuyến vú + vét hạch nách nhóm I/II, xạ trị thành ngực và RNI toàn diện cùng bất kỳ phần nách có nguy cơ, có thể tái tạo trì hoãn. Chống chỉ định PT bảo tồn vú hoặc PT cắt tuyến vú tiết kiệm da hoặc bảo tồn quầng-núm vú.

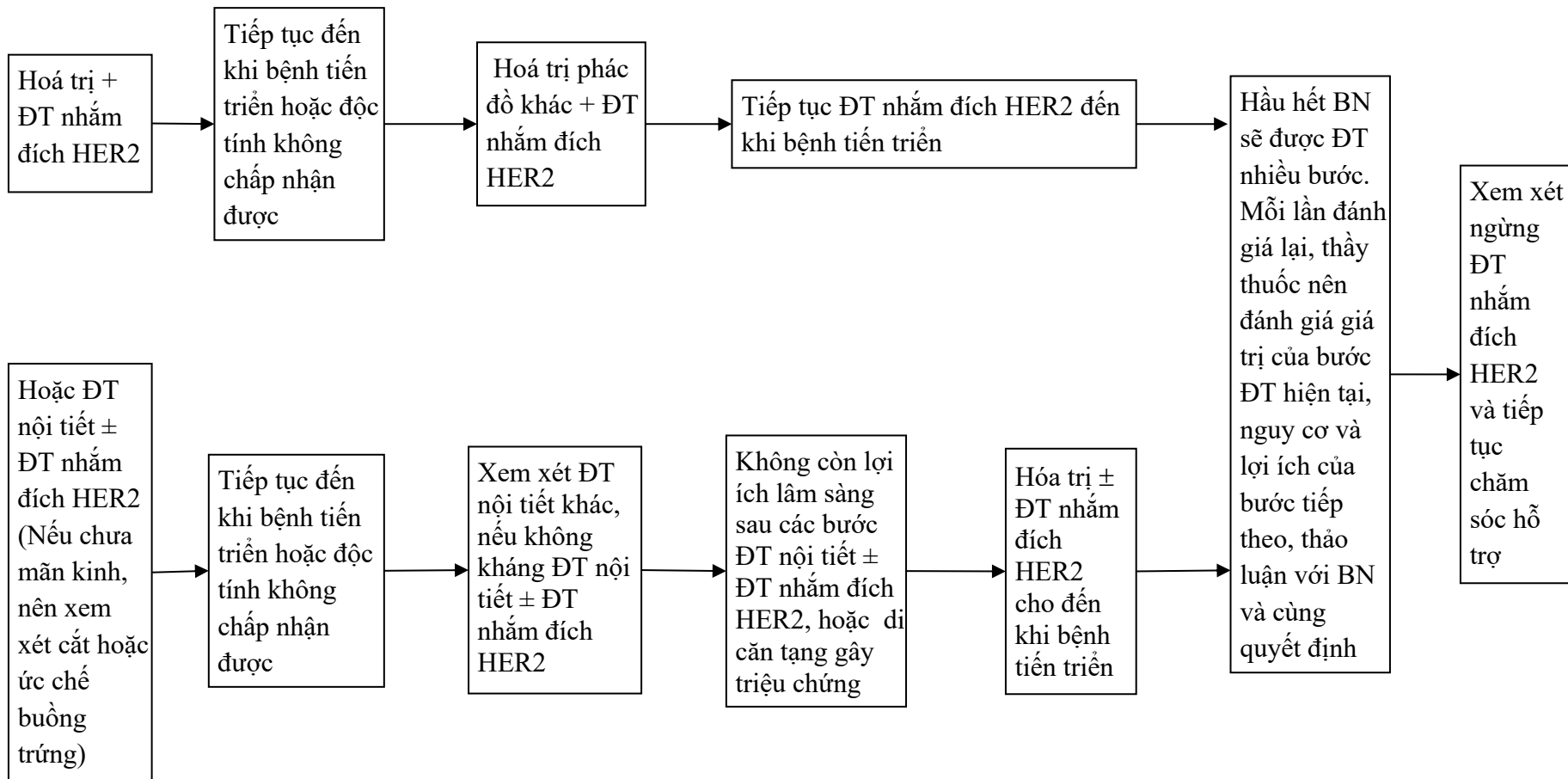
Sơ đồ 13: ĐÁNH GIÁ VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN IV HOẶC TÁI PHÁT



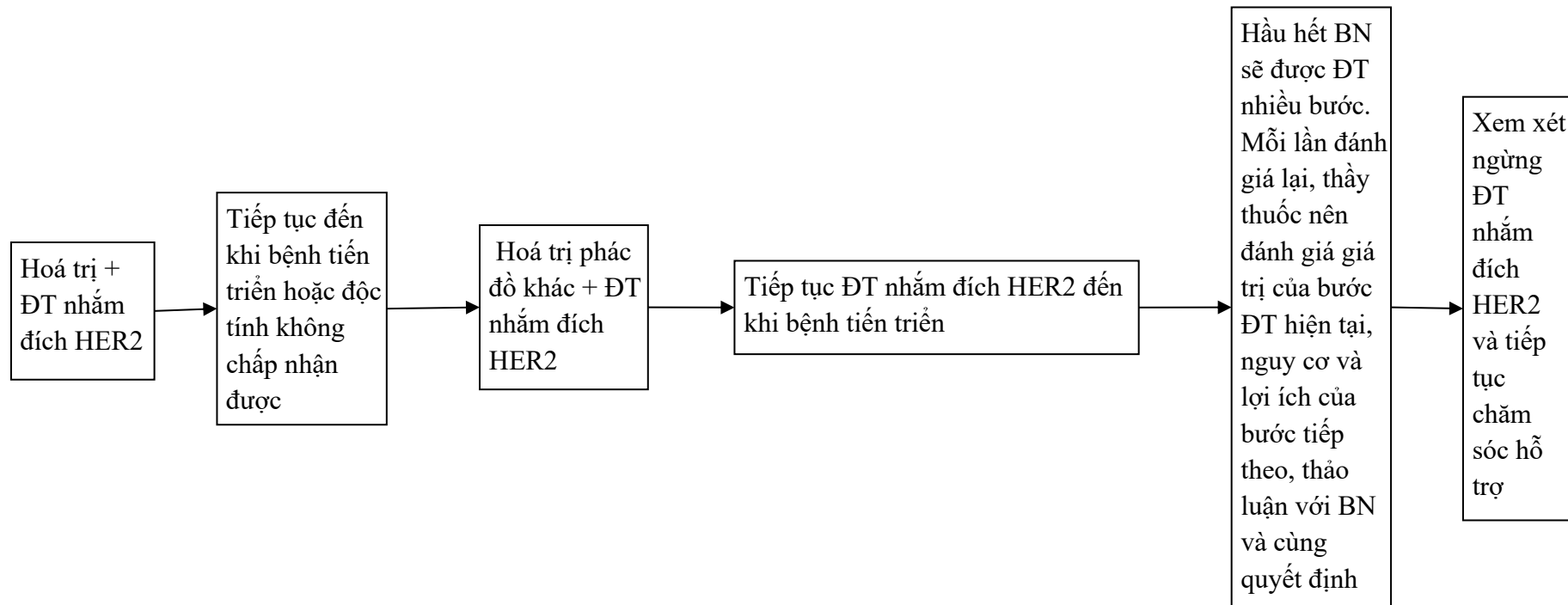
Sơ đồ 15: ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT TẠI CHỖ, TẠI VÙNG KHÔNG MỒ ĐƯỢC VÀ DI CĂN XA, THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH



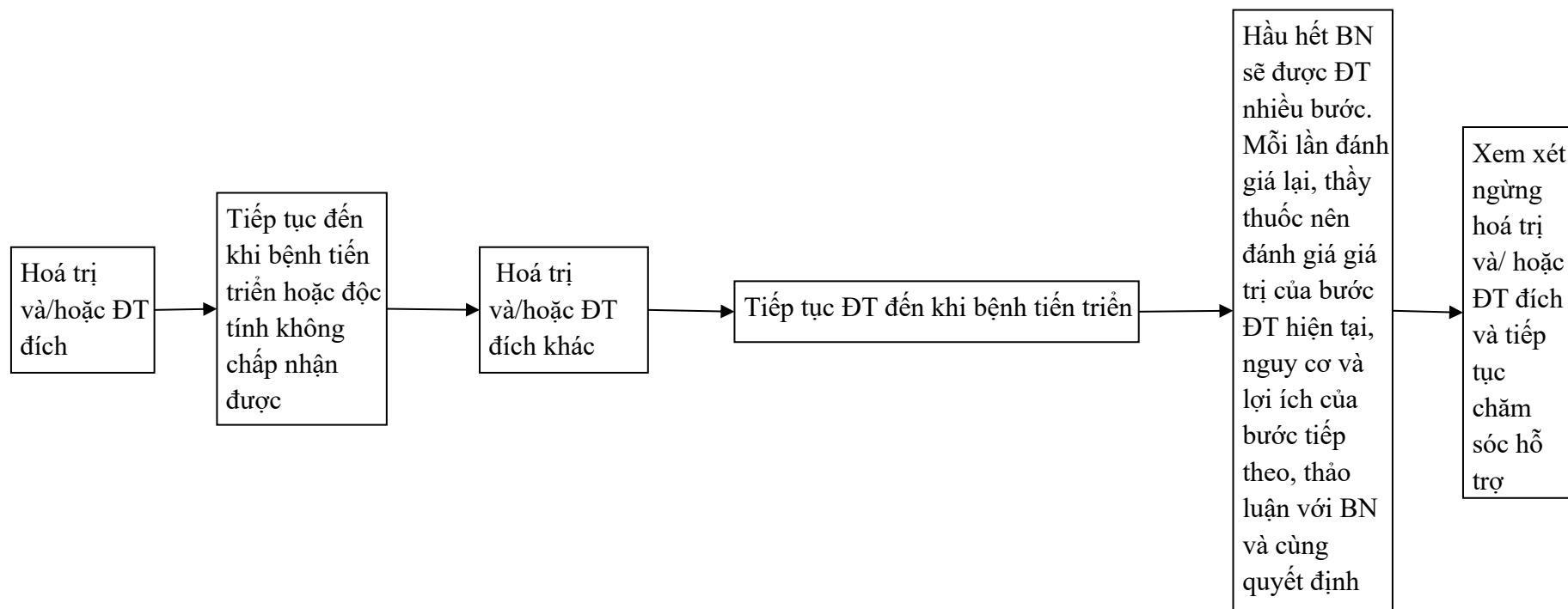
Sơ đồ 16: ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT TẠI CHỖ, TẠI VÙNG KHÔNG MỔ ĐƯỢC VÀ DI CĂN XA, THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 DƯƠNG TÍNH



Sơ đồ 17: ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT TẠI CHỖ, TẠI VÙNG KHÔNG MỎ ĐƯỢC VÀ DI CĂN XA, THỤ THỂ NỘI TIẾT ÂM TÍNH, HER2 DƯƠNG TÍNH



Sơ đồ 18: ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT TẠI CHỖ, TẠI VÙNG KHÔNG MỔ ĐƯỢC VÀ DI CĂN XA, THỤ THỂ NỘI TIẾT ÂM TÍNH, HER2 ÂM TÍNH



8. CÁC PHÁC ĐỒ, LIỆU TRÌNH ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA UNG THƯ VÚ

8.1. Điều trị nội tiết hỗ trợ ung thư vú thể ống tại chỗ

- Phụ nữ chưa mãn kinh và đã mãn kinh: Tamoxifen 5 năm
- Phụ nữ đã mãn kinh: thuốc ức chế aromatase (aromatase inhibitor- AI) 5 năm.

8.2. Điều trị nội tiết và điều trị đích hỗ trợ ung thư vú xâm nhập

8.2.1. Phụ nữ chưa mãn kinh

- Tamoxifen 5-10 năm ± cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng bằng chất đồng vận GnRH.
- Tamoxifen 5 năm ± cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng bằng chất đồng vận GnRH. Sau đó nếu bệnh nhân mãn kinh có thể điều trị thêm 5 năm AI.
- Hoặc AI 5 năm + cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng đồng thời bằng chất đồng vận GnRH, cân nhắc kéo dài AI thêm 3-5 năm

8.2.2. Phụ nữ đã mãn kinh

- AI 5-10 năm
- Hoặc AI 2-3 năm → tamoxifen cho tới khi đủ 5 năm điều trị nội tiết.
- Hoặc tamoxifen 2-3 năm → AI cho tới khi đủ 5 năm hoặc dùng thêm 5 năm AI.
- Hoặc tamoxifen 4,5- 6 năm → AI 5 năm, hoặc cân nhắc kéo dài tamoxifen cho tới khi đủ 10 năm.
- Phụ nữ có chống chỉ định với AI, không dung nạp, từ chối hoặc không có điều kiện dùng AI → dùng tamoxifen 5-10 năm.
- Ribociclib 400mg/ ngày trong 21 ngày, nghỉ 7 ngày, uống trong 3 năm kết hợp AI

8.2.3. Cả phụ nữ chưa và đã mãn kinh

- Abemaciclib 150mg, hai lần mỗi ngày, trong 2 năm kết hợp tamoxifen hoặc AI

8.3. Hóa trị và điều trị đích hỗ trợ hoặc tân bổ trợ ung thư vú xâm nhập

8.3.1. HER2 âm tính

Các phác đồ ưu tiên

- 4AC (doxorubicin+ cyclophosphamide) liều dày → 4P (paclitaxel) liều dày (chu kỳ 2 tuần). Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 14 ngày x 4 chu kỳ. Tiếp theo bằng:
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 14 ngày x 4 chu kỳ
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) liều dày → 12 tuần paclitaxel. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát khi dùng AC liều dày.
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 14 ngày x 4 chu kỳ. Tiếp theo bằng:

- + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch, chu kỳ **mỗi** tuần x 12 tuần
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel), chu kỳ 3 tuần.
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch **ngày 1**, chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
- TC (docetaxel + cyclophosphamide). Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 – 6 chu kỳ
- Pembrolizumab + carboplatin + paclitaxel → pembrolizumab + cyclophosphamide + doxorubicin hoặc epirubicin (tân bổ trợ) → pembrolizumab (bổ trợ) cho **UTV bộ ba âm tính**.
 - Tân bổ trợ:
 - + Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Paclitaxel 80 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - + Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Hoặc
 - + Carboplatin AUC 1,5, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ (chu kì 1-4). Tiếp theo bằng:
 - + Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 60 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 hoặc epirubicin 90 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ (chu kì 5-8). Tiếp theo bằng:
 - Bổ trợ:
 - + Pembrolizumab 200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 9 chu kỳ
- Olaparib bổ trợ nếu có mang biến thể gây bệnh của *BCRA1/2* dòng mầm
 - + Uống 300 mg x 2 lần/ngày, chu kì 28 ngày, duy trì trong 1 năm

Các phác đồ khác

- AC (doxorubicin + cyclophosphamide) liều dày. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 14 ngày x 4-6 chu kỳ.
- AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần.
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

- Chu kỳ 21 ngày x 4-6 chu kỳ
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chu kỳ 2-3 tuần → 4D (docetaxel) chu kỳ 3 tuần.
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 14 hoặc 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Docetaxel 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.
 - 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần → 12 tuần paclitaxel
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần x 12 tuần.
 - 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần → carboplatin + taxan (docetaxel hoặc paclitaxel) cho ung thư vú bộ ba âm tính
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ

Hoặc:

 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - + Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.
 - Docetaxel + carboplatin + pembrolizumab (tân bổ trợ, ung thư vú bộ ba âm tính). **Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát**
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 5, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Pembrolizumab 200mg hoặc 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ.
 - EC (epirubicin + cyclophosphamide)
 - + Epirubicin 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 830mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ.
 - 4EC (epirubicin + cyclophosphamide) → 4D (docetaxel)
 - + Epirubicin 90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Docetaxel 100 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
 - FAC (5FU + doxorubicin + cyclophosphamide)
 - + Fluorouracil 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 4 hoặc ngày 1, 8

- + Doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Cyclophosphamide 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ
- 4FAC (5FU + doxorubicin + cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel).
 - + Fluorouracil 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Paclitaxel 225 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
- 4FAC (5FU + doxorubicin + cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel
 - + Fluorouracil 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch, chu kỳ **mỗi** tuần x 12 tuần.
- FEC (5FU + epirubicin + cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần.
 - + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Epirubicin 90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ
- 3FEC (5FU + epirubicin + cyclophosphamide) → 3D (docetaxel).
 - + Fluorouracil 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Epirubicin 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Docetaxel 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ
- 4FEC (5FU + epirubicin + cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel)
 - + Fluorouracil 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1,3
 - + Epirubicin 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
 - + Paclitaxel 225 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
- 4FEC (5FU + epirubicin + cyclophosphamide) → 8 tuần paclitaxel
 - + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Epirubicin 90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

- + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. **Tiếp theo bằng:**
- + Paclitaxel 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 7 ngày x 8 chu kỳ.
- TAC (docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần. Kèm G-CSF dự phòng nguyên phát.
 - + Doxorubicin 50mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ
- CAF (cyclophosphamide + doxorubicin + 5FU)
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ
- CMF (cyclophosphamide + methotrexate + 5FU)
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Methotrexate 40mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + 5-fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ.
 - Hoặc:
 - Dưới 60 tuổi.
 - + Cyclophosphamide 100mg/m², uống, ngày 1-14
 - + Methotrexate 40mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1 và 8
 - + 5-fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1 và 8
 - Chu kỳ 28 ngày x 6 chu kỳ.
 - Trên 60 tuổi.
 - + Cyclophosphamide 100mg/m², uống, ngày 1-14
 - + Methotrexate 30mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1 và 8
 - + 5-fluorouracil 400mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1 và 8
 - Chu kỳ 28 ngày x 6 chu kỳ
- Paclitaxel đơn thuần x 12 tuần
 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần x 12 tuần
- Paclitaxel hàng tuần + carboplatin (chỉ áp dụng với tân bổ trợ)
 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - + Carboplatin AUC 5-6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.
- Paclitaxel + carboplatin hàng tuần

+ Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
+ Carboplatin AUC 1,5-2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
Chu kỳ 28 ngày x 6 chu kỳ.

- Docetaxel + carboplatin. **Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát**
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4-6 chu kỳ.
- Nab-paclitaxel có thể dùng thay thế cho paclitaxel hoặc docetaxel khi cần thiết với liều và liệu trình đã được nghiên cứu của Nab-paclitaxel.
- **Capecitabine** (UTV bộ ba âm tính còn tồn tại trên mô bệnh học sau hóa trị tân bổ trợ có anthracyclin, taxane, alkyl hóa)
 - + **Capecitabine 1000-1250mg/m², uống 2 lần/ ngày**, ngày 1-14, chu kỳ 3 tuần x 6-8 chu kỳ.
- **Capecitabine (điều trị duy trì)**
 - + **Capecitabine 650mg/m², uống 2 lần/ ngày**, ngày 1-28, chu kỳ 28 ngày, duy trì trong 1 năm

Ghi chú: Pembrolizumab dạng tiêm dưới da có thể được sử dụng thay thế cho pembrolizumab đường tĩnh mạch với liều và cách dùng khác.

8.3.2. HER2 dương tính

Sử dụng thuốc hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng nhắm đích HER2 như trastuzumab, pertuzumab hoặc **liên hợp thuốc kháng thể** ở các trường hợp UTV có HER2 dương tính.

- Trastuzumab hàng tuần: liều tải 4mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 90 phút ở tuần thứ 1. Các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 30 phút (nếu bệnh nhân dung nạp tốt với chu kỳ đầu tiên), hàng tuần đủ 1 năm.
- Trastuzumab mỗi 3 tuần: Liều tải 8mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 90 phút ở chu kỳ 1. Các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 30 phút (nếu bệnh nhân dung nạp tốt với chu kỳ đầu tiên), chu kỳ 21 ngày, đủ 1 năm.
- Trastuzumab tiêm dưới da có thể **thay thế cho trastuzumab dạng truyền tĩnh mạch, với liều cố định là 600mg** bất kể cân nặng của bệnh nhân, không cần liều tải, tiêm trong khoảng 2-5 phút, chu kỳ 21 ngày.
- Pertuzumab: liều khởi đầu 840mg, truyền tĩnh mạch trong 60 phút ở chu kỳ 1. Các chu kỳ sau 420mg, truyền tĩnh mạch 30-60 phút, chu kỳ 21 ngày, đủ 1 năm.
- **Trastuzumab kết hợp pertuzumab dạng tiêm dưới da có thể thay thế cho trastuzumab và pertuzumab dạng truyền tĩnh mạch, với liều tải là 1200mg/600mg và liều duy trì là 600mg/600mg, chu kỳ 21 ngày.**

Các phác đồ ưu tiên

- **TCHP (docetaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab). Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát**

+ Doxetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

+ Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ.

Kết hợp với trastuzumab + pertuzumab, chu kì 21 ngày, duy trì đủ 1 năm.

- TCH (docetaxel + carboplatin + trastuzumab). Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.

+ Doxetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

+ Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ.

Kết hợp với trastuzumab, duy trì đủ 1 năm.

- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) chu kỳ 2 tuần + trastuzumab. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) chu kỳ 3 tuần + trastuzumab.
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) liều dày → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát khi dùng AC liều dày.
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab.
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) + trastuzumab + pertuzumab
- 4AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab

Các phác đồ khác

- Paclitaxel + carboplatin + trastuzumab + pertuzumab

+ Paclitaxel 80 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 và 8

+ Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày x 9 chu kỳ

Kết hợp với trastuzumab + pertuzumab, chu kì 21 ngày, duy trì đủ 1 năm.

- AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → docetaxel + trastuzumab.
- AC (doxorubicin + cyclophosphamide) → docetaxel + trastuzumab + pertuzumab.
- 4FAC (5FU + doxorubicin + cyclophosphamide) → 4P + trastuzumab
- 4FAC (5FU + doxorubicin + cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab
- 3FEC (5FU + epirubicin + cyclophosphamide) → 3D + trastuzumab
- 4FEC (5FU + epirubicin + cyclophosphamide) → 4P + trastuzumab
- 4EC (epirubicin + cyclophosphamide) → 4P + trastuzumab
- Docetaxel + cyclophosphamide + trastuzumab. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
- Taxan (paclitaxel hoặc docetaxel) + trastuzumab + pertuzumab

+ Paclitaxel 80 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 7 ngày x 12 - 18 chu kỳ
Hoặc
+ Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 3 tuần x 4 chu kỳ
Kết hợp với trastuzumab + pertuzumab, chu kì 21 ngày, duy trì đủ 1 năm.

- Paclitaxel + trastuzumab

+ Paclitaxel 80 mg/m², truyền tĩnh mạch hàng tuần x 12 tuần
Kết hợp với trastuzumab, duy trì đủ 1 năm.

- Neratinib

+ 120 mg, uống hàng ngày từ ngày 1-7, tiếp theo:

+ 160 mg uống hàng ngày từ ngày 8-14, tiếp theo:

+ 240 mg uống hàng ngày từ ngày 15-28

Chu kì 28 ngày x 1 ck

Tiếp theo:

+ 240 mg uống hàng ngày từ ngày 1-28

Chu kỳ 28 ngày x 12 chu kỳ, bắt đầu từ chu kỳ 2

- Đã điều trị tân bổ trợ (với đủ số chu kỳ hoá trị và thuốc nhắm đích HER2):

+ Không còn ung thư trên mô bệnh học: trastuzumab (\pm pertuzumab). Nếu hạch dương tính ban đầu, trastuzumab + pertuzumab.

+ Bệnh còn tồn tại sau điều trị tân bổ trợ: trastuzumab emtansine (T-DM1) 3,6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày x 14 chu kỳ. Nếu không thể sử dụng T-DM1: trastuzumab (\pm pertuzumab). Nếu hạch dương tính ban đầu, trastuzumab + pertuzumab.

+ Bệnh có nguy cơ tái phát cao: trastuzumab deruxtecan (T-Dxd) 5,4mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày x 14 chu kỳ.

Ghi chú: Các phác đồ có trastuzumab: thời gian sử dụng trastuzumab chuẩn là 1 năm. Trường hợp nguy cơ thấp hoặc bệnh nhân có điều kiện kinh tế hạn chế, có thể sử dụng trastuzumab với thời gian ngắn hơn, tối thiểu 9 tuần.

8.4. Điều trị bổ trợ bằng thuốc tái tạo xương (biến đổi xương)

- Zoledronic acid

- Clodronate

8.5. Điều trị nội tiết và điều trị đích ung thư vú tái phát, di căn

8.5.1. Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính

8.5.1.1. Phụ nữ chưa mãn kinh

Cắt buồng trứng (bằng phẫu thuật, xạ trị) hoặc ức chế buồng trứng (bằng chất đồng vận GnHR) và điều trị nội tiết như phụ nữ đã mãn kinh.

8.5.1.2. Phụ nữ đã mãn kinh

Các phác đồ ưu tiên

- Thuốc ức chế aromatase + ức chế CDK 4/6 (ribociclib, abemaciclib, palbociclib ...)
 - + Ribociclib 600mg/ngày x 3 tuần, nghỉ 1 tuần.
 - + Abemaciclib 300mg/ngày
 - + Palbociclib 125mg/ngày x 3 tuần, nghỉ 1 tuần
- Fulvestrant + inavolisib + palbociclib
- Fulvestrant + ức chế CDK 4/6 (ribociclib, abemaciclib, palbociclib...)
- Fulvestrant + ức chế PIK3 (alpelisib...)
- Fulvestrant + capivasertib
- Thuốc giáng hóa ER chọn lọc (fulvestrant)
- Elacestrant với các trường hợp đột biến *ESR1*
- Imlunestrant + abemaciclib
- Fulvestrant + thuốc ức chế aromatase không steroid (anastrozole, letrozole)
- Thuốc ức chế aromatase không steroid (anastrozole, letrozole)
- Thuốc điều biến ER chọn lọc (tamoxifen, toremifene)
- Thuốc ức chế aromatase steroid (exemestane)
- Exemestane+ everolimus
- Fulvestrant + everolimus
- Tamoxifen + everolimus

Các phác đồ khác

- Ribociclib + tamoxifen
- Megestrol acetate
- Estradiol
- Fluoxymesterone
- Ethinyl estradiol
- Abemaciclib
- Larotrectinib
- Entrectinib
- Pembrolizumab
- Dostarlimab
- Selpercatinib
- Erdafitinib
- Fulvestrant + tucatinib + trastuzumab hoặc fulvestrant + neratinib + trastuzumab (thụ thể nội tiết dương tính HER2 âm tính, có đột biến hoạt hoá HER2, đã dùng thuốc ức chế CDK4/6 trước đó).

8.5.2. Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 dương tính

- Điều trị nội tiết + thuốc nhắm đích HER2 (AI + trastuzumab, AI + palbociclib + trastuzumab + pertuzumab, AI + lapatinib, AI + trastuzumab ± lapatinib,

abemaciclib + fulvestrant + trastuzumab, fulvestrant + trastuzumab, tamoxifen + trastuzumab.v.v.)

- Hoặc điều trị với các phác đồ chỉ có thuốc nội tiết ở mục 5.1. **Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính** ở bệnh nhân HER2 dương tính nhưng không có điều kiện hoặc chống chỉ định sử dụng các **thuốc nhắm đích** HER2.

8.6. Hóa trị và điều trị đích ung thư vú tái phát, di căn

8.6.1. HER2 âm tính

8.6.1.1. Phác đồ đơn chất

Các phác đồ ưu tiên

- Anthracyclines: doxorubicin hoặc liposomal doxorubicin
 - + Doxorubicin 60-75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày
 - + Doxorubicin 20 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 7 ngày
 - + Liposomal doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày
- Taxane: paclitaxel
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Paclitaxel 80 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 7 ngày.
- Thuốc chống chuyển hóa: capecitabine, gemcitabine
 - + Capecitabine 1000-1250 mg/m², uống ngày 2 lần, từ ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày
 - + Gemcitabine 800-1200 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15; chu kỳ 28 ngày.
- Thuốc ức chế tiểu vi quản: vinorelbine, eribulin
 - + Vinorelbine 25 mg/ m², truyền tĩnh mạch ngày 1; chu kỳ mỗi tuần.
 - + Vinorelbine 25-30 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8; chu kỳ 21 ngày
 - + Vinorelbine 25-30 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15; chu kỳ 28 ngày
 - + **Vinorelbine 80mg/m² (3 tuần đầu liều 60mg/m²), uống ngày 1, chu kỳ mỗi tuần**
 - + **Vinorelbine 80mg/m² (chu kỳ đầu liều 60mg/m²), uống ngày 1, 8; chu kỳ 21 ngày**
 - + Hóa trị metronomic áp dụng cho các bệnh nhân không phù hợp với hóa trị chuẩn: Vinorelbine 30mg-50mg/ngày, uống ngày 1, 3, 5; hàng tuần.
 - + Eribulin 1,4 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8; chu kỳ 21 ngày
- Thuốc ức chế PARP: olaparib, talazoparib [HER2 âm tính, mang biến thể gây bệnh *BRCA1/2* dòng mầm], olaparib (mang biến thể gây bệnh của *BCRA* mắc phải, đột biến *PALB2* dòng mầm)
 - + Olaparib 300mg, uống ngày 2 lần

hoặc

+ Talazoparib 1mg, uống hàng ngày.

- Platin: carboplatin, cisplatin (ưu tiên cho bộ ba âm tính, biến thể gây bệnh *BRCA1/2* dòng mầm).
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21-28 ngày
 - + Cisplatin 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày
- Sacituzumab govitecan (HER2 âm tính): 10mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, 8; chu kỳ 21 ngày.

Các phác đồ khác

- Cyclophosphamide:
 - + Cyclophosphamide 50 mg, uống hằng ngày từ ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày.
- Docetaxel
 - + Docetaxel 60-100 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Docetaxel 35 mg/m² da, truyền tĩnh mạch mỗi tuần trong 6 tuần đầu, chu kỳ 8 tuần.
- Albumin-bound paclitaxel
 - + Albumin-bound paclitaxel 100mg/m² hoặc 125mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15; chu kì 21 ngày. Hoặc:
 - + Albumin-bound paclitaxel 260mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kì 21 ngày.
- Epirubicin:
 - + Epirubicin 60-90 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
- Etoposide
 - + Etoposide 50 mg, uống ngày 1 lần, từ ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày
- Ixabepilone
 - + Ixabepilone: 40mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
- Trastuzumab deruxtecan (khi thụ thể nội tiết dương tính và HER2 IHC 1+ hoặc 2+/ISH âm tính và không có biến thể gây bệnh *BRCA1/2* dòng mầm): 5,4mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày
- Datopotamab deruxtecan: 6mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày
- Mitoxantron

8.6.1.2. Phác đồ kết hợp

- Pembrolizumab + các thuốc hoá chất (albumin-bound paclitaxel, paclitaxel hoặc gemcitabine và carboplatin)
 - + Pembrolizumab 200 mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

- + Albumin-bound paclitaxel 100 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28 ngày
- Hoặc
- + Paclitaxel 90 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28 ngày
- Hoặc
- + Pembrolizumab 200 mg truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Gemcitabine 1000 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 và 8
- + Carboplatin AUC 2 IV truyền tĩnh mạch ngày 1 và 8
- ◇ Chu kỳ 21 ngày
- Sacituzumab govitecan ± pembrolizumab
- + Sacituzumab govitecan (HER2 âm tính): 10mg/kg truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
- + Pembrolizumab 200 mg truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 21 ngày
- AC (doxorubicin + cyclophosphamide)
- + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
- Chu kỳ 21 ngày.
- EC (epirubicin + cyclophosphamide)
- + Epirubicin 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
- Chu kỳ 21 ngày.
- CMF (cyclophosphamide + methotrexate + fluorouracil)
- + Cyclophosphamide 100mg/m², uống, ngày 1-14
- + Methotrexate 40mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
- + 5-fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
- Chu kỳ 28 ngày
- Docetaxel + capecitabine
- + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Capecitabine 950mg/m² uống 2 lần mỗi ngày, từ ngày 1-14
- Chu kỳ 21 ngày.
- GT (gemcitabine + paclitaxel)
- + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Gemcitabine 1250 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8 (ngày 1, gemcitabine truyền sau paclitaxel)
- Chu kỳ 21 ngày
- Gemcitabine + carboplatin
- + Gemcitabine 1000 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8

- + Carboplatin AUC 2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
Chu kỳ 21 ngày
- Carboplatin + albumin-bound paclitaxel
 - + Carboplatin AUC 2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Albumin-bound paclitaxel 125 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,8
 - Chu kỳ 21 ngày
- Carboplatin + paclitaxel
 - + Paclitaxel 175–200 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6 truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày
 - Hoặc
 - + Paclitaxel 100 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - + Carboplatin AUC 2 truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - Chu kỳ 28 ngày
- AT (doxorubicin + docetaxel).
 - + Doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Docetaxel 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày, tối đa 8 chu kỳ
- TA (paclitaxel + doxorubicin).
 - + Doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Paclitaxel 150 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày.
 - Hoặc:
 - + Doxorubicin 60 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày, tối đa 8 chu kỳ
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày đến khi bệnh tiến triển
- CAF (cyclophosphamide + doxorubicin + 5FU)
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày
- CEF (cyclophosphamide + epirubicin + 5FU)
 - + Fluorouracil 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Epirubicin 60mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Cyclophosphamide 75mg/m², uống ngày 1-14
 - Chu kỳ 28 ngày
- FAC (5FU + doxorubicin + cyclophosphamide)

- + Fluorouracil 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 4 hoặc ngày 1, 8
- + Doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Cyclophosphamide 500 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 21 ngày
- FEC (5FU + epirubicin + cyclophosphamide)
 - + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Epirubicin 90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày
- Paclitaxel + bevacizumab
 - + Paclitaxel 90 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - + Bevacizumab 10 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1,15
 - Chu kỳ 28 ngày
- TAC (docetaxel + doxorubicin + cyclophosphamide)
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 50mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày.
- PE (paclitaxel + epirubicin)
 - + Epirubicin 90 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày
- Docetaxel + carboplatin
 - + Docetaxel 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày.
- Capecitabine + vinorelbine
 - + Vinorelbine 80mg/m² (chu kỳ đầu liệu: 60mg/m²), uống, ngày 1, 8
 - + Capecitabine 2.000mg/m², uống, ngày 1-14,
 - Chu kỳ 21 ngày.
- Hóa trị metronomic áp dụng cho các bệnh nhân không phù hợp với hóa trị chuẩn:
 - + Vinorelbine 40mg/ngày, uống ngày 1, 3, 5; hàng tuần
 - + Capecitabine 500mg x 3 lần/ngày (uống liên tục)
- Atezolizumab + albumin-bound paclitaxel (bộ ba âm tính có PD-L1 dương tính)
 - + Atezolizumab 840 mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15
 - + Nab-paclitaxel 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - Chu kỳ 28 ngày

- Paclitaxel + cisplatin
- Capecitabine + paclitaxel
- Docetaxel + **epirubicin**
- Vinorelbine + **epirubicin**
- Vinorelbine + doxorubicin
- Gemcitabine + docetaxel
- **Tucatinib + trastuzumab (bộ ba âm tính, có đột biến hoạt hoá HER2)**

Ghi chú: Pembrolizumab dạng tiêm dưới da có thể được sử dụng thay thế cho pembrolizumab đường tĩnh mạch với liều và cách dùng khác.

8.6.2. HER2 dương tính

- Pertuzumab + trastuzumab + docetaxel
 - + Pertuzumab 840mg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 420mg, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Docetaxel 75-100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 Chu kỳ 21 ngày
- Pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel
 - + Pertuzumab 840mg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 420mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
 - + Paclitaxel 175mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- **Trastuzumab deruxtecan + pertuzumab**
 - + **Trastuzumab deruxtecan: 5,4 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1.**
 - + **Pertuzumab 840mg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 420mg, truyền tĩnh mạch ngày 1.**
 Chu kỳ 21 ngày
- Trastuzumab deruxtecan
 - + Trastuzumab deruxtecan: 5,4 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
- Tucatinib + trastuzumab + capecitabine
 - + Tucatinib 300 mg, uống 2 lần mỗi ngày, từ ngày 1–21
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Capecitabine 1000 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày, từ ngày 1–14
 Chu kỳ 21 ngày.
- Trastuzumab emtansine (T-DM1)

- + Trastuzumab emtansine: 3,6 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
- Trastuzumab + docetaxel
 - + Docetaxel 80-100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc 35mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15; chu kỳ 28 ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab + paclitaxel
 - + Paclitaxel 175mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc 80-90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab + vinorelbine
 - + Vinorelbine: 25mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần hoặc 20-35mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8; chu kỳ 21 ngày hoặc 25-30mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8,15; chu kỳ 28 ngày
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Carboplatin + paclitaxel + trastuzumab
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Paclitaxel 175mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Carboplatin + paclitaxel + trastuzumab hàng tuần
 - + Carboplatin AUC 2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15.
 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8,15.
 - Chu kỳ 28 ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab + capecitabine

- + Capecitabine 1000-1250mg/m², uống 2 lần mỗi ngày, ngày 1-14, chu kỳ 21 ngày
- + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
- + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab + gemcitabine
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
 - + Gemcitabine 1200 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - Chu kỳ 21 ngày
- TCH (docetaxel + carboplatin + trastuzumab).
 - + Doxetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Lapatinib + capecitabine
 - + Lapatinib 1250 mg, uống mỗi ngày, từ ngày 1–21
 - + Capecitabine 1000 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày, từ ngày 1–14
 - Chu kỳ 21 ngày.
- Trastuzumab + lapatinib
 - + Lapatinib 1000mg, uống mỗi ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg chu kỳ 1, các chu kỳ sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab + các thuốc khác
- Neratinib + capecitabine
 - + Neratinib 240 mg, uống mỗi ngày, từ ngày 1–21
 - + Capecitabine 750 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày, từ ngày 1–14
 - Chu kỳ 21 ngày
 - Hoặc
 - + Neratinib
 - ◇ 120 mg, uống mỗi ngày, từ ngày 1–7; tiếp theo bằng
 - ◇ 160 mg, uống mỗi ngày, từ ngày 8–14; tiếp theo bằng
 - ◇ 240 mg uống mỗi ngày, từ ngày 15–21

- + Capecitabine 750 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày, từ ngày 1–14
Chu kỳ 21 ngày x 1 chu kỳ
Tiếp theo bằng
- + Neratinib 240 mg, uống mỗi ngày, từ ngày 1 – 21
- + Capecitabine 750 mg/m², uống 2 lần mỗi ngày, từ ngày 1–14
Chu kỳ 21 ngày, bắt đầu từ chu kỳ 2
- Margetuximab + thuốc khác (capecitabine hoặc eribulin hoặc gemcitabine hoặc vinorelbine)

Ghi chú:

- + Trastuzumab tiêm dưới da có thể thay thế cho trastuzumab dạng truyền tĩnh mạch. Trastuzumab kết hợp pertuzumab dạng tiêm dưới da có thể thay thế cho trastuzumab và pertuzumab dạng truyền tĩnh mạch.
- + Nếu không có điều kiện sử dụng thuốc nhắm đích HER2, điều trị theo các phác đồ hoá trị như với HER2 âm tính.

8.7. Điều trị bằng thuốc tái tạo xương (biến đổi xương) cho di căn xương

- Zoledronic acid
- Pamidronate
- Clodronate
- Denosumab

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú. Quyết định số 3128/QĐ-BYT, ngày 17 tháng 7 năm 2020.
2. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Quyết định số 1514/QĐ-BYT, ngày 01 tháng 4 năm 2020.
3. Bộ Y tế. Hướng dẫn sàng lọc phát hiện sớm ung thư vú. Quyết định số 3898/QĐ-BYT, ngày 18 tháng 12 năm 2025.
4. Bùi Diệu, Nguyễn Văn Định, Trần Văn Thuấn, Tô Anh Dũng. Ung thư vú. Trong *Chẩn đoán và Điều trị Bệnh ung thư*, Chủ biên: Nguyễn Bá Đức. Nhà xuất bản Y học 2007, tr. 306-324.

5. Nguyễn Văn Định. Ung thư vú. Trong *Hướng dẫn thực hành chẩn đoán và điều trị ung thư*. Nhà xuất bản Y học 1999, tr. 278-294.
6. Nguyễn Bá Đức. Bệnh ung thư vú. Nhà xuất bản Y học 2004.
7. Lê Thanh Đức. Ung thư vú. Trong *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Bệnh ung thư thường gặp*, Chủ biên: Trần Văn Thuấn, Lê Văn Quảng, Nguyễn Tiến Quang. Nhà xuất bản Y học 2019, tr. 274-294.
8. Mai Trọng Khoa. *Atlas PET/CT một số bệnh ung thư ở người Việt Nam*. Chương 5: PET CT trong ung thư vú. Nhà xuất bản Y học 2012, tr. 142-151.
9. Trần Văn Thuấn. Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú. Nhà xuất bản y học 2011.
10. Trần Văn Thuấn. Điều trị bệnh ung thư vú. Nhà xuất bản y học 2014.
11. Baek SY, Noh WC, Ahn SH, et al. Adding Ovarian Suppression to Tamoxifen for Premenopausal Women With Hormone Receptor-Positive Breast Cancer After Chemotherapy: An 8-Year Follow-Up of the ASTRRA Trial. *J Clin Oncol*. 2023;41(24):4864-4871
12. Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer (ASCENT). *N Engl J Med*. 2021;384(16):1529-1541.
13. Boughey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA*. 2013;310(14):1455-1461
14. Boughey JC, Rosenkranz KM, Ballman KV, et al. Local Recurrence After Breast-Conserving Therapy in Patients With Multiple Ipsilateral Breast Cancer: Results From ACOSOG Z11102 (Alliance). *J Clin Oncol*. 2023;41(17):3184-3193.
15. Brunt AM, Haviland JS, Wheatley DA, et al. Hypofractionated breast radiotherapy for 1 week versus 3 weeks (FAST-Forward): 5-year efficacy and late normal tissue effects results from a multicentre, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;395(10237):1613-1626.
16. Burstein HJ, Curigliano G, Gnant M, et al. Tailoring treatment to cancer risk and patient preference: the 2025 St Gallen International Breast Cancer Consensus Statement on individualizing therapy for patients with early breast cancer. *Annals of Oncology*. 2025;36(12):1445.
17. Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine Treatment and Targeted Therapy for Hormone Receptor–Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative Metastatic Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2024;42(15):1811-1830.
18. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al. 6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7). *The Breast*. 2024; 76:103756

19. Cortes J, Rugo HS, Cescon DW, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer (KEYNOTE-355). *N Engl J Med.* 2022;387(3):217-226.
20. Curigliano G, Burstein HJP, Winer E, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1700–1712.
21. DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles & practice of oncology.* 12th edition. Wolters Kluwer 2023.
22. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer (PALOMA-2). *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936
23. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-1495
24. Giaquinto AN, Sung H, Miller KD, et al. Breast Cancer Statistics, 2024. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(6):527-556.
25. Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: Abemaciclib plus aromatase inhibitor as initial therapy for HR+, HER2- advanced breast cancer: results from the preplanned final overall survival analysis. *Ann Oncol.* 2024;35:S1-S2.
26. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer (MONALEESA-2). *N Engl J Med.* 2022;386(10):942-950.
27. Johnston SRD, Toi M, O'Shaughnessy J, et al. Abemaciclib plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative, node-positive, high-risk early breast cancer (monarchE): results from a preplanned interim analysis of a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(1):77-90.
28. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-Gene Assay to Inform Chemotherapy Benefit in Node-Positive Breast Cancer (RxPONDER). *N Engl J Med.* 2021;385(25):2336-2347
29. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-2416.
30. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S, et al (2019), *WHO Classification of Tumours of the Breast*, 5th ed, International Agency for Research on Cancer, Lyon.
31. Loibl S, André F, Bachelot T, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2024;35(2):159-182.

32. Mamounas EP, Bandos H, White J, et al. Loco-regional irradiation in patients with biopsy-proven axillary node involvement at presentation who become pathologically node-negative after neoadjuvant chemotherapy (NSABP B-51/RTOG 1304). *N Engl J Med.* 2025;392:2113-2124.
33. Masuda N, Lee SJ, Ohtani S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy (CREATE-X). *N Engl J Med.* 2017;376(22):2147-2159.
34. Meattini I, Becherini C, Boersma L, et al. Partial breast irradiation versus whole breast irradiation for early breast cancer patients (EUROPA): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2025;26:37-50.
35. Murthy RK, Loi S, Okines A, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast Cancer (HER2CLIMB). *N Engl J Med.* 2020;382(7):597-609.
36. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Breast Cancer. Version 1.2026.
37. Pagani O, Walley BA, Fleming GF, et al. Adjuvant Exemestane With Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer: Long-Term Follow-Up of the Combined TEXT and SOFT Trials. *J Clin Oncol.* 2023;41(7):1376-1382.
38. Piccart M, Procter M, Fumagalli D, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer in the APHINITY Trial: 6-Year Follow-Up. *J Clin Oncol.* 2021;39(13):1448-1457.
39. Rugo HS, Bardia A, Tolaney SM, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer (TROPiCS-02). *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3365-3376.
40. Schmid P, Cortes J, Dent R, et al. Event-free Survival with Pembrolizumab in Early Triple-Negative Breast Cancer (KEYNOTE-522). *N Engl J Med.* 2022;386(6):556-567.
41. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2015. 26 (Supplement 5): v8–v30.
42. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, et al. Ribociclib plus Endocrine Therapy in Early Breast Cancer (NATALEE). *N Engl J Med.* 2024;390(12):1080-1091.
43. Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): end-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519-530.

44. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-1962.
45. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ, et al. Capivasertib in Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer (CAPItello-291). *N Engl J Med*. 2023;388(22):2058-2070.
46. Turner NC, Im SA, Saura C, et al. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer (INAVO120). *N Engl J Med*. 2024;391(17):1584-1596.
47. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer (OlympiA). *N Engl J Med*. 2021;384(25):2394-2405.
48. UpToDate. Evidence-Based Clinical Decision Support <http://www.uptodate.com/home/index.html>.
49. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer (KATHERINE). *N Engl J Med*. 2019;380(7):617-628
50. Whelan TJ, Olivotto IA, Parulekar WR, et al. Regional nodal irradiation in early-stage breast cancer (MA.20). *N Engl J Med*. 2015;373(4):307-316.
51. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *Arch Pathol Lab Med*. 2023;147(9):993-1000.