

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN II-IIIa CÓ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH BẰNG HÓA CHẤT KẾT HỢP VỚI ANASTROZOLE.

Nguyễn Thái Sơn¹, Đỗ Quang Trường¹, Trần Đăng Khoa¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ UTV giai đoạn II-IIIa có thụ thể nội tiết dương tính bằng hóa chất phác đồ có Anthracyclin với Anastrozole và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới điều trị

Phương pháp và đối tượng nghiên cứu: Phương pháp mô tả hồi cứu có theo dõi dọc. Đối tượng là những BN UTV giai đoạn II-IIIa, đã mãn kinh, thụ thể nội tiết dương tính được điều trị tại viện Ung Bướu Hà Nội từ 2007-2012.

Kết quả: Tỷ lệ sống thêm không bệnh, toàn bộ sau 5 năm là 88,3%, 95,9%. Tỷ lệ tái phát và di căn sau 5 năm là 5,9%

Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị là số lượng hạch nách di căn, giai đoạn bệnh, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng yếu tố phát triển biểu mô, độ mô học, kích thước u nguyên phát.

Từ khóa: điều trị bổ trợ, thụ thể nội tiết dương tính, Anastrozole

ABSTRACT

TO EVALUATE THE RESULTS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY AND ANASTROZOLE FOR STAGE II-IIIa BREAST CANCER WITH HORMONE RECEPTOR POSITIVE

Nguyen Thai Son¹, Do Quang Truong¹, Tran Dang Khoa¹

Objectives: To evaluate the treatment outcome of adjuvant chemotherapy and Anastrozole for stage II-IIIa breast cancer with hormone receptor positive and analyze some predictive factors.

Methods and research subjects: A retrospective study. Subjects were patients with postmenopausal, hormone receptor positive, stage II-IIIa breast cancer treated at Hanoi Oncology Hospital from 2007 to 2012.

Results: The rate of disease-free survival, overall survival after 5 years: 88.3%; 95.9%. The rate of recurrence and metastasis after 5 years was 5.9%.

The factors affecting treatment outcome is the number of axillary lymph node metastasis, stage of disease, hormone receptor status, status epithelial growth factor, histology and primary tumor size.

Key words: adjuvant chemotherapy, hormone receptor positive, Anastrozole

1. Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp, TS. Nguyễn Đình Tùng
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thái Sơn
- Email: dr.sonnt@gmail.com ĐT: 0912879588

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại bệnh hay gặp và cũng là nguyên nhân chính gây tử vong đối với phụ nữ trên toàn thế giới.

Điều trị nội tiết là một trong những phương pháp điều trị UTV bởi có khoảng 70% số trường hợp các tế bào u chịu sự kích thích của nội tiết tố qua các thụ thể nội tiết có mặt tại các tế bào này.

Trong những năm gần đây, các thuốc ức chế aromatase (aromatase inhibitor- AI) ra đời đã giúp có thêm sự lựa chọn mới về điều trị nội tiết trong UTV. Khi phụ nữ đã mãn kinh, buồng trứng không còn sản xuất estrogen nhưng vẫn còn một lượng nội tiết tố này được tạo ra nhờ men aromatase chuyển các androgen thành estrogen. AI làm cho androgen không chuyển thành estrogen ở phụ nữ đã mãn kinh. Trong số các thuốc ức chế aromatase, anastrozole là một chế phẩm thuộc nhóm không steroid, có tác dụng chọn lọc cao. Khi nghiên cứu ở UTV giai đoạn muộn, thuốc đã chứng minh được là dung nạp tốt, cho kết quả điều trị cao hơn tamoxifen về thời gian giữ được đáp ứng lâu hơn, thời gian đến khi bệnh tiến triển dài hơn so với tamoxifen, đặc biệt ở các trường hợp có thụ thể nội tiết (TTNT) dương tính. Hơn nữa, sử dụng anastrozole giúp làm giảm nguy cơ tắc mạch huyết khối và xuất huyết tử cung của các bệnh nhân trong các nghiên cứu này.

Đã có một số công trình nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước về việc điều trị Anastrozole (Arimidex) cho bệnh nhân ung thư vú đã mãn kinh, tuy nhiên việc đánh giá kết quả điều trị sau 5 năm và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới điều trị ít nghiên cứu đề cập đến.

Do vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với 2 mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ UTV giai đoạn II-IIIa có thụ thể nội tiết dương tính bằng hóa chất phức đồ có Anthacycline kết hợp với Anastrozole.

2. Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân UTV giai đoạn II-IIIa theo phân loại của UICC 2010, được điều trị tại viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 6/ 2007 đến tháng 6/2012.

- Đã mãn kinh, Thụ thể nội tiết dương tính.

- Thở mô bệnh học là ung thư thể ống xâm nhập.

- Đã được PT cắt tuyến vú, vét hạch nách triệt căn.

- Điều trị hoá chất phức đồ có Anthracyclin đủ 6 chu kỳ.

- Không mắc bệnh ung thư khác ngoài UTV, Có đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

- Bệnh nhân được tái khám định kỳ hoặc có thông tin trả lời từ bệnh nhân và gia đình qua thư hoặc điện thoại.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Loại những BN không đủ các điều kiện trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc.

Cỡ mẫu được tính theo công thức

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times PQ}{d^2}$$

(Giá định hiệu quả P= 0,94; d= 0,05; cỡ mẫu dự kiến là 87 BN. Chúng tôi thu thập được 105 BN đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu).

Trình tự nghiên cứu

- Tiến hành chọn bệnh nhân: Các BN UTV giai đoạn II-IIIa, đã được phẫu thuật Patey, thụ thể nội tiết (+), đã mãn kinh, điều trị hoá chất phức đồ có Anthracyclin đủ 6 chu kỳ được đưa vào nghiên cứu theo tiêu chuẩn đã nêu.

- Hồi cứu bệnh án để khai thác các dữ kiện lâm sàng, cận lâm sàng, xếp giai đoạn trước phẫu thuật và sau phẫu thuật.

- Bệnh nhân được điều trị Arimidex liều 1mg* 1 viên/ngày, bắt đầu từ sau ngày kết thúc hoá chất. BN được uống liên tục trong 5 năm. BN vẫn tiếp tục được theo dõi để tìm hiểu thời gian sống thêm.

Đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn II-IIIA ...

- BN uống Arimidex được khám lại và cấp thuốc Arimidex hàng tháng, đánh giá tình trạng toàn thân, tái phát tại chỗ, tái phát tại hạch, di căn xa... qua khám lâm sàng và làm xét nghiệm siêu âm, chụp X-quang tim phổi, CA 15-3 cứ 3 tháng 1 lần trong 2 năm đầu, cứ 6 tháng 1 lần trong 3 năm tiếp theo và các năm kế tiếp.

Một số tiêu chuẩn, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

- Phân giai đoạn TNM ung thư vú theo tổ chức chống ung thư quốc tế năm 2010

- Đánh giá tình trạng mãn kinh, thụ thể nội tiết theo Hội phòng chống Ung thư Hoa Kỳ

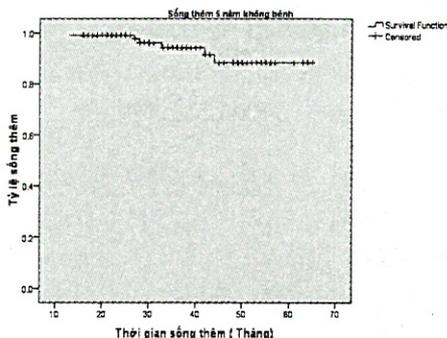
Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu

Phân tích và xử lý số liệu:

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0, phương pháp Kaplan- Meier, kiểm định Log rank và các thuật toán thống kê y học.

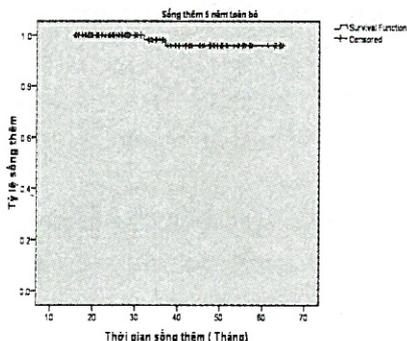
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 12 tháng là 100%, năm thứ 2 là 99%, năm thứ 3 là 94,1%, năm thứ 4 là 88,3%, năm thứ 5 là 88,3%

3.2. Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ

Sau hai năm đầu, tỷ lệ sống thêm đạt 100%. Năm thứ 3 tỷ lệ sống thêm đạt 98,1%, năm thứ 4 là 95,9%, năm thứ 5 là 95,9%

3.3. Một số yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị

Bảng 1: So sánh sống thêm theo di căn hạch nách

Nhóm	Tỷ lệ % sống thêm KB	Tỷ lệ % sống thêm TB	P	
			KB	TB
Có (n = 25)	70,2	87,1	0,002	0,034
Không (n = 80)	96,2	100		

Bảng 2: So sánh sống thêm theo bậc lộ PR

Nhóm	Tỷ lệ % STKB	Tỷ lệ % STTB	P	
			KB	TB
PR (-) (n = 32)	68,2	88,4	0,005	0,052
PR (+) (n = 73)	97,8	100		

Bảng 3: So sánh sống thêm không bệnh theo Her-2/neu

Nhóm	Tỷ lệ % sống thêm KB	Tỷ lệ % sống thêm TB	P	
			KB	TB
Her-2/neu (-) (n = 60)	97,3	100	0,007	0,078
Her-2/neu (+) (n = 34)	61,1	85,6		

Bảng 4: So sánh sống thêm không bệnh theo độ mô học

Nhóm	Tỷ lệ % sống thêm KB	Tỷ lệ % sống thêm TB	P	
			KB	TB
Độ I (n = 12)	100	100	0,014	0,035
Độ II (n = 88)	91,8	97,7		
Độ III (n = 5)	33,3	66,7		

Bảng 5: So sánh sống thêm không bệnh theo kích thước u

Nhóm	Tỷ lệ % sống thêm KB	Tỷ lệ % sống thêm TB	P	
			KB	TB
< 2cm (n = 3)	100	100	0,004	< 0,05
2-5 cm (n = 100)	89,1	97,6		
> 5cm (n =2)	50	50		

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thời gian và tỷ lệ sống thêm không bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm không bệnh của bệnh nhân từ năm thứ nhất đến năm thứ 5 lần lượt là: 100%, 99%, 94,1%, 88,3%, 88,3%.

Nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức (2003) điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng kết hợp với tamoxifen trên bệnh nhân UTV còn kinh nguyệt giai đoạn II-III tỷ lệ sống thêm không bệnh từ năm thứ nhất đến năm thứ tư là 96,5%; 91,2%; 80,7%; và 75,4% [1]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả này, cho thấy sự khác biệt trong giảm tỷ lệ tái phát trong các năm ở nhóm được điều trị nội tiết bằng Arimidex so với điều trị bằng Tamoxifen.

Thử nghiệm ATAC là một thử nghiệm đa quốc gia gồm 9366 BN đã mãn kinh bị UTV mô được đã được điều trị ban đầu (phẫu thuật, hoá chất, xạ trị theo chỉ định) được bắt thăm điều trị nội tiết hoặc Anastrozole đơn thuần hoặc Tamoxifen đơn thuần hoặc kết hợp cả hai thuốc. Kết quả sau thời gian theo dõi trung vị 33,3 tháng cho thấy thời gian sống thêm không bệnh cao hơn đáng kể ở BN được điều trị Anastrozole so với các BN sử dụng Tamoxifen hoặc cả hai thuốc. Nhóm sử dụng hai thuốc có thời gian sống thêm không bệnh không khác so với nhóm chỉ dùng Tamoxifen. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm Anastrozole, Tamoxifen, kết hợp hai thuốc tương ứng là 89,4%; 87,4% và 87,2%. Trong nghiên cứu có 84% BN có thụ thể nội tiết dương tính.

Khi phân tích trong số các BN này, thời gian sống thêm không bệnh cũng được thấy là vượt trội ở nhóm Anastrozole, hai nhóm còn lại không có sự khác biệt. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm Anastrozole, Tamoxifen, kết hợp hai thuốc ở các BN thụ thể nội tiết dương tính tương ứng là 91,2%; 89,3% và 88,4%. Nghiên cứu cũng cho thấy, Anastrozole làm giảm nguy cơ UTV đối bên có ý nghĩa thống kê. Người ta cũng thấy ở các BN có thụ thể âm tính, không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh giữa ba nhóm điều trị. Kết quả sau thời gian theo dõi với trung vị 68 tháng, tỷ lệ sống thêm không bệnh là 87%. Với thời gian theo dõi lâu hơn, các kết quả phân tích tại thời điểm có trung vị 100 tháng, 120 tháng, người ta thấy anastrozole vẫn cho hiệu quả cao hơn tamoxifen về thời gian sống thêm không bệnh, thời gian đến khi tái phát, thời gian đến khi di căn xa và tỷ lệ xuất hiện ung thư vú đối bên [4].

4.2. Thời gian và tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân từ năm thứ nhất đến năm thứ 5 lần lượt 100%; 100%; 98,1%, 95,9% và 95,9%.

Có thể nói kết quả thu được từ nghiên cứu của chúng tôi là rất khả quan khi so sánh với kết quả các tác giả khác ở trong và ngoài nước. Nguyễn Bá Đức tiến hành nghiên cứu điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng kết hợp với Tamoxifen trên BN UTV còn kinh nguyệt giai đoạn II-III cho tỷ lệ sống thêm toàn bộ trong các năm thứ nhất đến thứ tư là 100%; 98,2%; 91,2% và 86% [1]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn.

Nghiên cứu của Love và CS (2002) điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng theo pha của chu kỳ kinh nguyệt và uống Tamoxifen trên các BN UTV giai đoạn II-III có thụ thể nội tiết dương tính nhận thấy tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 4 năm là 81,2%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm được cắt buồng trứng ở pha nang thấp hơn so với nhóm được cắt ở pha hoàng thể. Điều này chứng tỏ UTV là loại ung thư phát triển phụ thuộc nhiều vào nội tiết [8].

Trong thử nghiệm ATAC so sánh điều trị hỗ trợ nội tiết hoặc Anastrozole đơn thuần hoặc Tamoxifen đơn thuần hoặc kết hợp cả hai thuốc trên BN UTV mãn kinh, các tác giả cũng chưa thấy có sự khác biệt đáng kể về thời gian sống thêm toàn bộ giữa ba nhóm sau thời gian theo dõi trung vị 33,3 tháng. Những kết quả cập nhật gần đây nhất, được phân tích ở thời điểm có trung vị 100 tháng, 120 tháng thời gian sống thêm toàn

bộ của nhóm điều trị Anastrozole cao hơn nhóm Tamoxifen nhưng chưa có ý nghĩa thống kê [4].

V. KẾT LUẬN

5.1. Kết quả điều trị hỗ trợ

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 100%; 99%; 94,1%; 88,3%; 88,3%.

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là 100%; 100%; 98,1%; 95,9%; 95,9%.

- Tỷ lệ tái phát di căn sau 5 năm là 5,9%. Tỷ lệ này cao nhất vào năm thứ 3 là 3,8%.

5.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả điều trị bao gồm:

Số lượng hạch nách di căn, giai đoạn bệnh, tình trạng thụ thể progesteron, tình trạng yếu tố phát triển biểu mô Her-2/neu, Độ mô học, Kích thước u nguyên phát

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2003), “Kết quả điều trị nội tiết hỗ trợ trên bệnh nhân ung thư vú tiền mãn kinh giai đoạn II-III có thụ thể nội tiết estrogen dương tính”, Tạp chí Ung thư học, 3, tr. 107- 12.
2. Trần Văn Thuận (2005), *Đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ hoá chất phác đồ AC kết hợp với liệu pháp nội tiết trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III có thụ thể estrogen dương tính*, Luận án Tiến sỹ Y học- Trường Đại học Y Hà Nội.
3. Tạ Văn Tờ (2004), *Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*, Luận án Tiến sỹ Y học - Trường Đại học Y Hà Nội.
4. The ATAC Trialists' Group (2002), “Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomised trial”, *Lancet*, 359, pp. 2131- 39.
5. Jakesz R.; Greil R.; Gnant M. et al (2007), “Extended Adjuvant Therapy With Anastrozole Among Postmenopausal Breast Cancer Patients: Results From the Randomized Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a”, *J Natl Cancer Inst*, 99(24), pp. 1845- 1853.
6. Jakesz R, Jonat W, Gnant M, et al (2005), “Switching of postmenopausal women with endocrine-responsive early breast cancer to anastrozole after 2 years' adjuvant tamoxifen: Combined results of ABCSG trial 8 and ARNO 95 trial”, *Lancet*, 366, pp. 455- 462.
7. Love R, Nguyen Ba Duc, Nguyen Cong Binh et al (2003), “Postmastectomy radiotherapy in premenopausal Vietnamese and Chinese women with breast cancer treated in an adjuvant hormonal therapy study”, *Int.J. Radiation Oncology Bio. Phys*, 56 (3), pp. 697- 703.
8. Love R, Nguyen Ba Duc, Nguyen Van Dinh et al (2002), “Mastectomy and Oophorectomy by Menstrual Cycle Phase in Women With Operable Breast Cancer”, *Journal of the National Cancer Institute*, 94 (9), pp. 662- 9.
9. Thurlimann B, Robertson R, Nabholz M et al (2003), “Efficacy of tamoxifen following anastrozole compared with anastrozole following tamoxifen as first-line treatment for advanced breast cancer in postmenopausal women”, *European Journal of Cancer*, 39, pp. 2310- 7.
10. Yuan P, Xu BH, Chu DT (2004), “Correlation between serum Her-2/neu and patients with breast cancer”, *Chin Med Sci J*, 19(3), pp. 212- 5.