

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ HOÁ CHẤT TA BƯỚC MỘT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN IV

Nguyễn Thị Hoà¹, Lê Văn Quảng², Nguyễn Văn Hiếu², Phùng Thị Huyền¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ hoá chất TA trong điều trị ung thư vú giai đoạn IV. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 43 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn IV tại Bệnh viện K từ tháng 7/2011 đến tháng 6/2013. **Kết quả:** Tổng số chu kỳ điều trị là 222 chu kỳ, số chu kỳ trung bình là $5,23 \pm 1,34$ chu kỳ. Bệnh nhân được điều trị ít nhất là 2 chu kỳ và bệnh nhân được điều trị nhiều nhất là 6 chu kỳ. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi là 53,5% , 9,3% đáp ứng hoàn toàn và 44,2% đáp ứng một phần. Tỷ lệ đáp ứng có liên quan có ý nghĩa thống kê với số tạng di căn, và không có liên quan với tình trạng thụ thể nội tiết và her 2 neu. Độc tính hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính thường gặp chiếm tỷ lệ 54,9% và 50,7%, tuy nhiên hạ độ 1 và 2 chiếm tỷ lệ cao. Hạ bạch cầu độ 3,4 gặp ít hơn. Hạ huyết sắc tố và hạ tiểu cầu ít gặp hơn. **Kết luận:** Phác đồ hoá chất TA là phác đồ hoá chất hiệu quả, an toàn trong điều trị ung thư vú giai đoạn IV.

Từ khóa: Hiệu quả, phác đồ hóa chất, TA.

ABSTRACT

ASSESSMENT OF THE EFFICACY OF TA CHEMOTHERAPY REGIMEN IN STAGE IV BREAST CANCER

Nguyen Thi Hoa¹, Le Van Quang², Nguyen Van Hieu², Phung Thi Huyen¹

Title: Evaluating the efficacy of TA chemotherapy regimen in the first line treatment of stage IV breast cancer. **Aims:** To evaluate the efficacy and toxicity of TA chemotherapy regimen in treatment of stage IV breast cancer. **Subjects and method:** This was uncontrolled clinical intervention research of 43 patients with stage IV breast cancer, performing in K hospital from July 2011 to June 2013. **Results:** There were 222 cycles in total and the average number of cycle was 5.23 ± 1.34 . Patients were treated at least 2 cycles and maximum of 6 cycles. Overall response rate in this research was 53.5%, with complete response rate of 9.3% and partial response rate of 44.2%. Response rate was significantly associated with number of metastasis organs, and was not related to endocrine receptor and her 2 neu conditions. Toxicity as neutropenia and low neutrophils were common with incident rate of 54.9% and 50.7%, however grade 1 and 2 of neutropenia accounted for high proportion. Grade 3 and 4 of neutropenia did not usually occur. Low hemoglobin and thrombocytopenia were less common. **Conclusions:** TA chemotherapy regimen is a effective and safe regimen in treatment of stage IV breast cancer.

Keywords: Efficacy, TA chemotherapy regimen.

1 Bệnh viện K
2. Đại học Y Hà Nội

- Ngày nhận bài (Received): 12 /07 /2017; Ngày phản biện (Revised): 16/7/2017 ;
- Ngày đăng bài (Accepted): 28/8/2017
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Hòa
- Email: bvk.711@gmail.com ; ĐT: 0917296668

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ. Tỷ lệ mắc UTV có xu hướng tăng trong những năm gần đây tuy nhiên tỷ lệ tử vong do bệnh này vẫn đang từng bước được cải thiện nhờ các thành tựu đạt được trong phòng bệnh, phát hiện bệnh sớm, chẩn đoán và điều trị. Khoảng 3-4% bệnh nhân đến điều trị ở giai đoạn đã di căn xa (giai đoạn IV). UTV di căn có tiên lượng xấu, khả năng đáp ứng hoàn toàn không phổ biến và thời gian sống trung bình khoảng 18 đến 24 tháng. Với UTV giai đoạn IV, điều trị toàn thân đóng vai trò chủ yếu với mục đích kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Các phương pháp điều trị toàn thân có thể được áp dụng như điều trị nội tiết, hóa chất và điều trị đích khi có chỉ định chứng minh được vai trò cải thiện sống thêm cho bệnh nhân UTV di căn.

Hiện nay trên thế giới có nhiều nghiên cứu về điều trị bệnh nhân ung thư vú giai đoạn di căn xa. Đặc biệt là vai trò của hóa chất taxan kết hợp với anthracyclin được cho là có hiệu quả, với tỉ lệ đáp ứng khoảng 58%. Tại Việt Nam, phác đồ hóa chất paclitaxel- doxorubicin đã được áp dụng ở bệnh nhân UTV giai đoạn di căn, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel-doxorubicin trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn IV.*

2. *Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ paclitaxel-doxorubicin.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 43 bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định là ung thư vú giai đoạn IV, điều trị hóa chất bước một bằng phác đồ TA từ tháng 7 tháng 2011 đến tháng 6 năm 2013.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân nữ được chẩn đoán ung thư biểu

mô tuyến vú nguyên phát bằng xét nghiệm mô bệnh học.

- Chẩn đoán giai đoạn IV theo AJCC 7 năm 2010 tại thời điểm chẩn đoán.

- Có chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 .

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn bình thường.

- Chỉ số tổng máu thất trái trước điều trị LVEF $\geq 55\%$.

- Điều trị hóa chất bước một bằng phác đồ TA (paclitaxel kết hợp với doxorubicin).

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không đạt các tiêu chuẩn trên, bệnh nhân ung thư vú di căn não.

- Mắc các bệnh nội khoa nặng nề khác, hoặc bệnh ung thư khác.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu can thiệp lâm sàng, không đối chứng.

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên hồ sơ bệnh án và trực tiếp thăm khám hỏi bệnh.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

3.1.1. Tuổi mắc bệnh

Bảng 1: Tuổi mắc bệnh

Nhóm tuổi	n	%
≤ 30 tuổi	3	6,9
31- 40 tuổi	6	13,9
41-50 tuổi	22	51,2
51- 60 tuổi	10	23,3
>60 tuổi	2	4,7
Tổng	43	100

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $47,2 \pm 11,3$; bệnh nhân trẻ tuổi nhất 26 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 65 tuổi. Tỷ lệ mắc tăng dần theo nhóm tuổi và nhóm tuổi thường gặp nhất là từ 41-50, chiếm tỷ lệ 51,2%. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự của Trần Văn Thuấn, tuổi trung bình là 49,9, nhóm tuổi thường gặp là từ 41-50 tuổi. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số tác giả nước ngoài khác, tuổi trung bình khoảng 55-65 tuổi, điều này có thể giải thích do ở các nước phát triển tỷ lệ bệnh nhân mắc tăng dần theo tuổi liên quan tới béo phì, chế độ ăn uống và sử dụng thuốc nội tiết kèm theo. Điều này cũng phù hợp với ý kiến về tuổi trung bình của các nước đang phát triển, ở Việt Nam thấp hơn một số nước phát triển (Mỹ, Canada, Anh..)

3.1.2. Một số triệu chứng cơ năng thường gặp

Bảng 2: Một số triệu chứng cơ năng thường gặp

Triệu chứng	n	%
Đau tại u	22	51,1
Đau xương	13	30,2
Chán ăn	7	10,7

Triệu chứng đau tại khối u chiếm tỷ lệ 51,1%.

3.1.3. Phân loại khối u, hạch

Bảng 3. Phân bố bệnh theo phân loại T

Đặc điểm u	n	%
T1	1	2,3
T2	13	30,2
T3	12	27,9
T4	17	39,6
Tổng	43	100

Bảng 4. Tỷ lệ mắc bệnh theo phân loại N

Đặc điểm hạch	n	%
N0	2	4,7
N1	10	23,2
N2	23	53,5
N3	8	18,6
Tổng	43	100

Kích thước u và tình trạng hạch nách là hai yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư vú. Khối u lớn, hạch nách di căn là yếu tố tiên lượng xấu về tái phát và sống thêm. Theo nghiên cứu của chúng

tôi tỷ lệ bệnh nhân khối u T4, chiếm 39,6%, các khối u T3 chiếm tỷ lệ 27,9%, các khối u T2 chiếm tỷ lệ 30,2%. Hạch N2 chiếm tỷ lệ cao nhất 53,7%. Kết quả này tương tự kết quả của tác giả Dawood (2008) khi nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán, tỷ lệ các bệnh nhân khối u T3 và T2 tương ứng là 25,8 và 25,7%, hạch N2 chiếm tỷ lệ 47,9%.

3.1.4. Đặc điểm vị trí di căn

Bảng 5: Đặc điểm vị trí di căn

Vị trí di căn	n	%
Xương	25	58,1
Phổi	14	32,6
Gan	13	30,2
Màng phổi	2	4,7
Hạch trung thất	2	4,7
Tổng	43	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 58,1% bệnh nhân có di căn xương, tiếp đến là di căn phổi và gan chiếm tỷ lệ 32,6% và 30,2%. Di căn màng phổi và hạch trung thất gặp ở một số ít ca. Tỷ lệ bệnh nhân di căn xương trong nghiên cứu của chúng tôi là cao nhất, tương tự kết quả của Dawood là 55,6% và phù hợp với các số liệu ý kiến nêu trên. Từ đó cho thấy việc thăm hỏi triệu chứng đau xương và làm các xét nghiệm chẩn đoán di căn xương như xạ hình xương, CT, MRI cho bệnh nhân ung thư vú là rất cần thiết.

29/43 bệnh nhân di căn một tạng, chiếm tỷ lệ 67,4%.

14/43 bệnh nhân di căn hai tạng trở lên, chiếm tỷ lệ 32,6%.

3.1.5. Thể mô bệnh học

Bảng 6. Thể mô bệnh học

Loại mô học	n	%
UTBM thể ống xâm nhập	38	88,4
UTBM tiểu thùy xâm nhập	2	4,7
UTBM ống XN, trội nội ống	2	4,7
Thể nhú xâm nhập	1	2,2
Tổng	43	100

Bệnh viện Trung ương Huế

Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tỉ lệ cao nhất là 88,4%.

3.1.6. Thụ thể nội tiết

Bảng 7. Phân bố bệnh nhân theo thụ thể nội tiết

Đặc điểm	n	%
ER dương tính	22	51,1
PR dương tính	14	32,6
ER và/ hoặc PR dương tính	24	55,8
ER và PR âm tính	19	44,2

55,8% bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính.

3.1.7. Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô

Bảng 8. Phân bố bệnh nhân theo Her-2/neu

Đặc điểm	n	%
Her-2/neu (-), (+)	19	44,2
Her-2/neu (++)	13	30,2
Her-2/neu (+++)	11	25,6
Tổng	43	100%

25,6% bệnh nhân có Her-2/neu dương tính (+++).

3.2.3. Đáp ứng chủ quan

Bảng 9. Đáp ứng chủ quan

Đặc điểm	Đau tại u	Đau xương	Chán ăn
Hết	13(59,1%)	1 (7,7%)	1 (14,3%)
Giảm	5(22,8%)	7 (53,8%)	2 (28,7%)
Không thay đổi	2(4,5%)	4 (30,8%)	4 (40,0%)
Nặng lên	2(4,5%)	1 (7,7%)	0
Tổng	22	13	7

81,9% bệnh nhân hết hoặc giảm triệu chứng đau tại u; 61,5% bệnh nhân hết hoặc giảm triệu chứng đau xương; 42,0% bệnh nhân hết hoặc giảm triệu chứng chán ăn. Với bệnh nhân ung thư vú giai đoạn IV, bên cạnh lợi ích về sống thêm của các phác đồ điều trị thì việc giảm triệu chứng cho bệnh nhân cũng là một mục tiêu quan trọng.

3.2.4. Đáp ứng khách quan

Bảng 10. Đáp ứng tại vùng

Đặc điểm	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	5	11,6
Đáp ứng một phần	22	51,2
Bệnh giữ nguyên	9	20,9
Bệnh tiến triển	7	16,3
Tổng	43	100

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Số chu kì điều trị

Tổng số chu kì điều trị là 222 chu kì, số chu kì trung bình là $5,23 \pm 1,34$ chu kì. BN được điều trị ít nhất là 2 chu kì và BN được điều trị nhiều nhất là 6 chu kì. Kết quả cho thấy đa số bệnh nhân có thể được điều trị 6 chu kì hóa chất TA (69,8%), một số ít bệnh nhân không được điều trị đủ 6 chu kì. Bệnh nhân không điều trị đủ 6 chu kì thường do không đáp ứng với phác đồ điều trị, hoặc do độc tính điều trị không thể tiếp tục điều trị. Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được điều trị đủ 6 chu kì hóa chất, cho thấy phác đồ TA là một phác đồ có hiệu quả cao và độc tính có thể chấp nhận được. Kết quả của chúng tôi tương tự Paridaens, tỉ lệ bệnh nhân điều trị 6 chu kì chiếm 75,8%.

3.2.2. Liều hóa chất được sử dụng

40/43 bệnh nhân được sử dụng liều 75% - <100%, chiếm 93%. Chỉ 3 bệnh nhân được sử dụng đủ liều 100%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn của tác giả Biganzoli L, tỉ lệ bệnh nhân được dùng đủ liều hóa chất là 17%.

Bảng 11. Đáp ứng tại cơ quan di căn

Đặc điểm	Tạng đo được		Tạng không đo được	
	N	%	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	3	7,9	1	3,7
Đáp ứng một phần	19	50,0	-	-
Bệnh giữ nguyên	9	23,7	23	85,2
Bệnh tiến triển	7	18,4	3	11,1
Tổng	38	100	27	100

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ tại vùng (khối u nguyên phát và hạch) là 62,8% ,11,6% đáp ứng hoàn toàn, 51,2% đáp ứng một phần. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ của các khối di căn đo lường được là 57,9% (7,9% đáp ứng toàn toàn; 47,4% đáp ứng một phần). Điều này cho thấy tỉ lệ đáp ứng tại vùng cao hơn các tạng di căn. Sự khác biệt này có thể do các tạng ở sâu trong cơ thể, việc xác định đáp ứng phải dựa vào phim chụp gián tiếp nên kết quả có sai lệch so với u vú ngoại vi, việc đánh giá đáp ứng đơn giản hơn. Mặt khác, điều này có thể thể hiện sự khác nhau về bản chất mô bệnh học của khối u nguyên phát và khối u di căn trên một số bệnh nhân. Điều này cũng phù hợp với y văn, các khối u di căn có khoảng 10-15% khác biệt về tình trạng thụ thể nội tiết và khoảng

5% khác biệt về Her-2/neu. Tỉ lệ đáp ứng tại khối u nguyên phát trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự Holmes FA 67,2% (1996) và Pentheroudakis G 65,4% (2006). Tỉ lệ đáp ứng của các tạng di căn không đo lường được là 3,7%; 85,2% bệnh nhân bệnh giữ nguyên, giải thích điều này do với các tạng không đo lường được như xương, dịch màng phổi, màng tim..., việc thay đổi trên đánh giá khi tổn thương giữ nguyên hoặc giảm ít đều được xếp loại vào bệnh giữ nguyên, chỉ khi các tổn thương biến mất sau điều trị mới được đánh giá là đáp ứng hoàn toàn (Theo RECIST-2000). Kết quả của chúng tôi về đáp ứng tạng không đo lường được cũng tương tự kết quả của tác giả Paridaens R, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 4,9%.

3.2.5. Đáp ứng chung

Bảng 12. Tỉ lệ đáp ứng chung

Đặc điểm	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	4	9,3
Đáp ứng một phần	19	44,2
Bệnh giữ nguyên	11	25,5
Bệnh tiến triển	9	23,3
Tổng	43	100

Tỉ lệ bệnh nhân đáp ứng toàn bộ và đáp ứng một phần trong nghiên cứu của chúng tôi là 53,5% và 44,2%, đạt được tỉ lệ đáp ứng tương đương với các nghiên cứu của nước ngoài từ 47-60%, tuy nhiên thấp hơn các tác giả phương Tây khác. Giải thích điều này do tình hình thực tế bệnh nhân ở nước ta thể trạng yếu, với bệnh nhân giai đoạn IV, 93%

bệnh nhân không được sử dụng liệu tối ưu, điều này có thể làm ảnh hưởng tới sự đáp ứng của bệnh nhân với thuốc điều trị. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi là 9,3%, tương tự các tác giả khác. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của tác giả Nguyễn Tiến Quang. Sự khác biệt này do trong nghiên cứu của Nguyễn

Bệnh viện Trung ương Huế

Tiến Quang bao gồm các bệnh nhân tái phát di căn, có bao gồm cả bệnh nhân di căn hạch thượng đòn đơn thuần sau điều trị, cũng theo tác giả tỉ lệ bệnh nhân ở nhóm này đáp ứng rất cao với hóa chất, có thể nhóm bệnh nhân này làm tăng tỉ lệ đáp ứng

hoàn toàn và đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu.

Kết quả đáp ứng khách quan và chủ quan trong nghiên cứu của chúng tôi về hiệu quả của phác đồ TA đạt được là cao, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 53,5%.

3.2.6. Liên quan giữa đáp ứng với tình trạng thụ thể nội tiết và Her 2 neu

Bảng 13. Liên quan giữa đáp ứng với thụ thể nội tiết

		ER và/hoặc PR		Tổng
		Dương tính	Âm tính	
Đáp ứng	Có	13	10	23
		56,5%	43,5%	100%
	Không	11	9	20
		55,0%	45,0%	100%
Tổng		24	19	43
		p = 0,864		

Bảng 14. Liên quan giữa đáp ứng với bậc độ Her-2/neu

		Her-2/neu			Tổng
		Âm tính	(2+)	3(+)	
Đáp ứng	Có	10	8	5	23
		43,5%	34,8%	21,7%	100%
	Không	9	5	6	20
		45,0%	25,0%	30,0%	100%
Tổng		19	13	11	43
		P= 0,586			

Không có sự khác biệt về đáp ứng ở các nhóm thụ thể nội tiết dương tính, âm tính, Her-2 âm tính, 2+, 3+.

3.2.7. Liên quan giữa mức độ đáp ứng với số tạng di căn

Bảng 15. Liên quan giữa đáp ứng với số tạng di căn

		Đáp ứng điều trị		Tổng
		Có	Không	
Số tạng	Một tạng	21	9	30
		70,0%	30,0%	100%
	Nhiều tạng	2	11	13
		15,4%	84,6%	100%
Tổng		23	20	43
		p = 0,033		

Các bệnh nhân chỉ đi căn một tạng có tỉ lệ đáp ứng cao hơn nhóm đi căn nhiều tạng. Kết quả này tương tự kết quả của Nguyễn Tiến Quang khi nghiên cứu các bệnh nhân ung thư vú đi căn. Điều này có thể giải thích do sự ngấm vào thuốc của các tạng là khác nhau, nên khi khối u ở một tạng thì sẽ đáp ứng tốt hơn.

3.3. Một số độc tính của phác đồ điều trị

3.3.1. Độc tính hệ tạo huyết

Bảng 16. Độc tính huyết học qua các chu kì điều trị

Độc tính	Số lần hạ (%)					Tổng (chu kì)
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Hạ bạch cầu (G/L)	100 45,1%	59 26,7%	44 19,6%	14 6,3%	5 2,3%	222 100%
Hạ bạch cầu hạt (G/L)	110 49,3%	63 28,6%	34 15,2%	10 4,6%	5 2,3%	222 100%
Hạ huyết sắc tố (g/L)	180 81,2%	34 15,3%	8 3,5%	0 0	0 0	222 100%
Hạ tiểu cầu (G/L)	210 94,5%	10 4,7%	2 0,8%	0 0	0 0	222 100%

Hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính thường gặp chiếm tỉ lệ 54,9% và 50,7%, tuy nhiên hạ độ 1 và 2 chiếm tỉ lệ cao. Hạ bạch cầu độ 3,4 gặp ít hơn. Hạ huyết sắc tố và hạ tiểu cầu ít gặp hơn.

Bảng 17. Độc tính hạ bạch cầu qua các chu kì điều trị

Độc tính	Số lần hạ (%)						Tổng (lần)
	CK1	CK2	CK3	CK4	CK5	CK6	
Độ 1	8 13,2%	5 8,8%	10 17,6%	8 13,3%	16 26,5%	12 20,6%	59 100%
Độ 2	4 9,1%	5 11,3%	8 18,2%	6 13,6%	10 22,7%	11 25,0%	44 100%
Độ 3	3 21,4%	2 14,3%	3 21,4%	2 14,3%	0 0	4 28,6%	14 100%
Độ 4	1 20,0%	0 0	0 0	1 20,0%	2 40,0%	1 20,0%	5 100%

Bảng 18. Độc tính hạ bạch cầu hạt qua các chu kì điều trị

Độc tính	Số lần hạ (%)						Tổng (lần)
	CK1	CK2	CK3	CK4	CK5	CK6	
Độ 1	9 14,3%	8 12,7%	7 11,1%	13 20,6%	12 19,1%	14 22,2%	63 100%
Độ 2	4 11,8%	7 20,6%	3 8,8%	6 17,6%	9 26,5%	5 14,7%	34 100%
Độ 3	0 0	1 10,0%	4 40,0%	2 20,0%	0 0	3 30,0%	10 100%
Độ 4	1 20,0%	0 0	0 0	1 20,0%	2 40,0%	1 20,0%	5 100%

Bệnh viện Trung ương Huế

Kết quả cho thấy tỉ lệ hạ bạch cầu tổng là 54,9%, trong đó chủ yếu là độ 1 (26,7%) và độ 2 (19,6%); hạ độ 3 và 4 chiếm tỉ lệ thấp là 6,3% và 2,3%. Hạ bạch cầu trung tính chiếm tỉ lệ 50,7%, trong đó độ 3, 4 chiếm tỉ lệ thấp là 4,6% và 2,3%. Kết quả của chúng tôi phù hợp với Nguyễn Tiến Quang tỉ lệ hạ bạch cầu tổng là 41,1%, bạch cầu hạt là 39,2%, hạ độ 3,4 gặp rất ít. Tỉ lệ độc tính hạ bạch cầu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều các tác giả khác. Tỉ lệ hạ bạch cầu độ III và IV theo Bontenbal M và CS (2005) 89% và 12%.

Hạ bạch cầu và hạ bạch cầu hạt có xu hướng tăng

dần qua các chu kì điều trị. Điều này có thể giải thích do qua các chu kì điều trị tủy xương bị ảnh hưởng tới chức năng. Hạ bạch cầu và hạ bạch cầu hạt độ 3, 4 thường thấy ở các chu kì điều trị đầu. Lí do sự khác biệt này vì những bệnh nhân dung nạp thuốc kém, thể hiện hạ bạch cầu nặng ngay từ những chu kì điều trị đầu thì thường được giảm liều theo hướng dẫn để đảm bảo bệnh nhân vẫn tiếp tục điều trị được. Kết quả của chúng tôi về mức độ hạ bạch cầu độ 1, 2 qua các chu kì điều trị tương tự của Nguyễn Tiến Quang.

Tỉ lệ hạ HST và tiểu cầu thấp, tương ứng là 18,8% và 5,5%, chỉ gặp hạ độ 1 và độ 2.

3.3.2. Độc tính gan thận

Bảng 19. Độc tính gan thận

Độc tính	Số lần hạ (%)					Tổng (chu kì)
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Tăng SGOT(AST) và/hoặc SGPT(ALT)	166 74,7%	38 17,1%	11 5,0%	5 2,3%	2 0,9%	222 100%
Urê (mmol/l) và/hoặc Crêatinin(μmol/l)	209 94,1%	13 5,9%	0 0	0 0	0 0	222 100%

Tỉ lệ bệnh nhân có biến chứng tăng GOT và/hoặc GPT là 25,3%, chủ yếu là độ 1, 2. Có sự biến đổi men gan là do cả hai thuốc dòng taxanes và doxorubicin đều thải trừ chủ yếu qua gan. Tỉ lệ viêm gan thấp hơn của Nguyễn Tiến Quang là 42,9%, chủ yếu là độ 1, 2. Lí do cũng vì các bệnh nhân trong NC

của Nguyễn Tiến Quang là các bệnh nhân tái phát, đã trải qua các phương pháp điều trị khác nên tỉ lệ viêm gan cao hơn khi dùng tiếp đến phác đồ TA. Tỉ lệ biến chứng thận trong nghiên cứu của chúng tôi và Nguyễn Tiến Quang đều thấp, chiếm tỉ lệ 5,9% và là độ 1, do thuốc thải trừ rất ít qua thận.

3.3.3. Độc tính tim mạch

Bảng 20. Độc tính tim mạch

Mức độ độc tính	n	%
Độ 0	40	93,0
Độ 1	2	4,7
Độ 2	1	2,3
Độ 3	0	0
Độ 4	0	0
Tổng	43	100

Tác dụng phụ được quan tâm nhất của Doxorubicin và các anthracyclin khác là tác dụng phụ lên tim mạch với liều tích lũy, hủy hoại tế bào cơ tim trong suốt cuộc đời, tác dụng phụ của

Doxorubicin lên tim mạch nặng hơn Epirubicin với liều tích lũy 450-500 mg/m². Các tác dụng phụ thường gặp gồm rối loạn nhịp tim, block nhĩ thất, có thể thiếu máu cơ tim, suy tim. Độc tính tim mạch

chiếm tỉ lệ 7,0%, trong đó 2 bệnh nhân độ 1 và 1 bệnh nhân độ 2. Không có bệnh nhân độ 3 và 4. Tương tự kết quả của Bontenbal M và CS (2005), độc tính lên tim mạch ở hai nhóm tương ứng là TA 3% so với FAC 6%, có ý nghĩa thống kê. Theo Biganzoli tỉ lệ giảm VLEF là 12%.

3.3.4. Một số tác dụng phụ không mong muốn khác

Bảng 21. Một số tác dụng phụ không mong muốn khác

Tác dụng phụ	Số lần (%)					Tổng (chu kì)
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Nôn	140 63,1%	68 30,6%	12 5,4%	2 0,9%	-	222 100%
Buồn nôn	109 49,1%	97 43,7%	13 5,9%	3 1,3%	0 0	222 100%
Viêm miệng	175 78,8%	42 18,9%	5 2,3%	0 0	0 0	222 100%
Tiêu chảy	153 68,9%	62 27,9%	7 3,2%	0 0	0 0	222 100%
Tê bì tay chân	161 72,5%	38 17,1%	20 9,0%	3 1,4%	0 0	222 100%

Độc tính nôn chiếm tỉ lệ 36,9%, trong đó độ 1 là 30,6%; độ 2 là 5,4%; nôn độ 3 chỉ gặp ở 2 bệnh nhân. Độc tính buồn nôn chiếm tỉ lệ cao hơn chiếm 50,9%, viêm miệng 21,2%, tiêu chảy 31,1%, tê bì tay chân gặp ở 27,5%. Các độc tính thường gặp nhưng ở mức độ nhẹ (độ 1, 2), bệnh nhân có thể điều trị tiếp được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ferlay J et al. "Estimates of worldwide burden of cancer in 2008", GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010, 127, pp. 2893-2917.
2. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Thị Hoài Nga (2007), "Dịch tễ học bệnh ung thư", *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, 9-19.
3. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. "The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer". *Cancer* 2007, 110, pp. 973.
4. Gennari A, Conte P, Rosso R, et al. "Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies". *Cancer* 2005, 104, pp.1742.
5. Dawood S, Broglio K, Buzdar AU, et al. "Prognosis of women with metastatic breast cancer by HER2 status and trastuzumab treatment: an institutional-based review". *J Clin Oncol* 2010, 28, pp. 92.
6. Biganzoli L, Cufer T et al. Doxorubicin and paclitaxel versus doxorubicin and cyclophosphamide as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer: The European Organization for Research and Treatment of Cancer 10961 Multicenter Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 2002 Jul 15, 20(14), pp. 3114-21.
7. Planchard D, Soria JC, Michiels S, et al. Uncertain benefit from surgery in patients with lung metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2004, 100, pp. 28.
8. Harris L, Fritsche H, Mennel R, et al. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007, 25, pp. 5287.
9. Ebeling FG, Stieber P, Untch M, et al. Serum CEA and CA 15-3 as prognostic factors in primary breast cancer. *Br J Cancer* 2002, 86, pp. 1217.