

Nhận xét kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ 4AC-4T kết hợp Anastrozole cho bệnh nhân ung thư vú ER dương tính/Her2 âm tính giai đoạn II-III

Trịnh Lê Huy^{1*}, Thân Văn Thịnh²

¹Bộ môn Ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Ngày nhận bài 29/7/2021; ngày chuyển phản biện 2/8/2021; ngày nhận phản biện 30/8/2021; ngày chấp nhận đăng 6/9/2021

Tóm tắt:

Hóa trị phác đồ 4AC-4T (Anthracycline-Cyclophosphamide/Taxane) và thuốc nội tiết Anastrozole được cho là có vai trò quan trọng trong điều trị hỗ trợ bệnh ung thư vú (UTV) có thụ thể Estrogen (ER-estrogen receptor) dương tính giai đoạn II-III. Trong nghiên cứu này, các tác giả sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 95 bệnh nhân (BN) UTV có thụ thể Estrogen dương tính và thụ thể Her2 âm tính giai đoạn II-III được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 1/2015 đến tháng 1/2020. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá kết quả điều trị UTV có thụ thể nội tiết dương tính bằng phác đồ hóa chất hỗ trợ 4AC-4T kết hợp Anastrozole. Kết quả thu được cho thấy, tỷ lệ sống thêm không bệnh sau năm thứ 1, 2, 3, 4 và 5 lần lượt là 100, 99, 94,1, 88,3 và 88,3%. Sau 2 năm đầu, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 100%, sau năm thứ 3 là 98,1%, năm thứ 4 và thứ 5 là 95,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh với yếu tố tình trạng di căn hạch, yếu tố giai đoạn II và III. Qua nghiên cứu có thể kết luận, phác đồ hóa chất 4AC-4T kết hợp Anastrozole áp dụng cho các BN UTV thụ thể nội tiết dương tính trong nghiên cứu này đem lại hiệu quả đáng kể.

Từ khóa: Anastrozole, giai đoạn II-III, Her2 âm tính, thụ thể Estrogen dương tính, ung thư vú, 4AC-4T.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

UTV đứng hàng đầu trong các bệnh ung thư ở phụ nữ và là nguyên nhân thứ hai gây tử vong sau ung thư phổi trên thế giới. Tại Việt Nam, nghiên cứu cho thấy UTV là bệnh có tỷ lệ mắc cao nhất trong các loại ung thư ở nữ giới. Tỷ lệ mắc mới theo tuổi năm 2010 ước tính là 28,1/100.000 phụ nữ [1].

Liệu pháp nội tiết là một trong những phương pháp điều trị UTV bởi có khoảng 70% số trường hợp BN UTV có thụ thể Estrogen dương tính [2]. Hệ thống điều trị nội tiết mới, thuộc nhóm ức chế aromatase (Aromatase inhibitor - AI) giúp cải thiện thời gian sống thêm cho BN [3]. Đã có một số nghiên cứu trong và ngoài nước về việc điều trị Anastrozole (Arimidex) cho BN UTV đã mãn kinh, tuy nhiên chưa có nghiên cứu về việc đánh giá kết quả điều trị sau 5 năm và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tới điều trị trên nhóm điều trị hóa chất phác đồ 4AC-AT. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả điều trị bệnh UTV có thụ thể Estrogen dương tính và Her2 âm tính bằng phác đồ hóa chất hỗ trợ 4AC-4T kết hợp Anastrozole.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thời gian và địa điểm

Gồm các BN UTV giai đoạn II-III được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 1/2015 đến tháng 1/2020.

*Tác giả liên hệ: Email: tringlehuy@hmu.edu.vn

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn BN nghiên cứu:

- BN UTV giai đoạn II-III theo phân loại của UICC 2002.
- Đã mãn kinh.
- Thụ thể Estrogen dương tính (lớn hơn 10%).
- Thụ thể mô bệnh học là ung thư thể ống xâm nhập. Đã được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi, vét hạch nách (phẫu thuật MRM - Modified radical mastectomy).
- Được điều trị hỗ trợ bằng hoá chất phác đồ 4AC-4T đủ chu kỳ và Anastrozole.
- Có đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Hồ sơ bệnh án không đầy đủ, thất lạc.
- Mắc ung thư thứ 2 hoặc các bệnh lý cấp tính khác (suy gan, suy thận, tai biến mạch não, nhồi máu cơ tim...).
- Her2 dương tính hoặc xét nghiệm FISH dương tính.
- BN không đạt các tiêu chuẩn trên.

Cỡ mẫu

Cỡ mẫu được xác định bằng công thức áp dụng cho

Efficacy results of 4AC-4T and Anastrozole adjuvant therapy in stage II-III hormone receptor-positive breast cancer

Le Huy Trinh^{1*}, Van Thinh Than²

¹Department of Oncology, Hanoi Medical University

²Hanoi Oncology Hospital

Received 29 July 2021; accepted 6 September 2021

Abstract:

Chemotherapy regimen 4AC-4T (Anthracycline-Cyclophosphamide/Taxane) and Anastrozole are considered to have a significant role in the adjuvant treatment of stage II-III estrogen receptor-positive breast cancer. In this study, the authors used a combination of cross-sectional, retrospective, and prospective study designs on 95 estrogen receptor-positive and Her2 receptor negative stage II-III cancer patients treated at the Hanoi Oncology Hospital from January 1, 2015, to January 1, 2020. The research aims to evaluate the results of treatment of hormone receptor-positive breast cancer with adjuvant chemotherapy regimen 4AC-4T combined with Anastrozole. Results showed that DFS (disease-free survival) rates of 1, 2, 3, 4, and 5 years were 100, 99, 94.1, 88.3, and 88.3%, respectively. OS (overall survival) rates at 2, 3, 4, and 5 years were respectively: 100, 98.1, 95.9, and 95.9%. There was a statistically significant correlation between DFS and lymph node metastasis; between stages II and III. This study exhibited that 4AC-4T and Anastrozole are effective chemotherapeutic regimens for hormone receptor-positive breast cancer.

Keywords: Anastrozole, breast cancer, ER-positive, Her2-negative, stage II-III, 4AC-4T.

Classification number: 3.2

nguyên cứu ngang mô tả với tỷ lệ đáp ứng phác đồ là 0,94 [4], độ chính xác mong muốn là 0,4, 95% khoảng tin cậy.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc.

Cách thức tiến hành

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án.
- Chọn BN đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.
- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng

trước khi điều trị.

- BN được điều trị phác đồ 4AC-4T kết hợp Anastrozole.

Các biến số nghiên cứu

- **Đặc điểm quần thể BN:** tình trạng di căn hạch nách trên bệnh phẩm sau mổ, giai đoạn bệnh sau mổ.

- **Kết quả điều trị:** thời gian sống thêm không bệnh, liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh với các yếu tố: tình trạng di căn hạch nách, giai đoạn bệnh sau mổ. Thời gian sống thêm toàn bộ, mối tương quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ và các yếu tố: tình trạng di căn hạch nách, giai đoạn bệnh sau mổ.

Phân tích số liệu

Phần mềm sử dụng trong nghiên cứu là SPSS 20.0. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm: thời gian sống thêm của nhóm BN nghiên cứu; đánh giá khả năng sống thêm với một số yếu tố liên quan.

Đạo đức nghiên cứu

- Việc tiến hành nghiên cứu có xin phép và được sự đồng ý của Lãnh đạo Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

- Thông tin về tình trạng bệnh và thông tin cá nhân khác của BN được giữ bí mật.

- Các thông tin thu được của BN chỉ nhằm mục đích nghiên cứu.

Kết quả

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

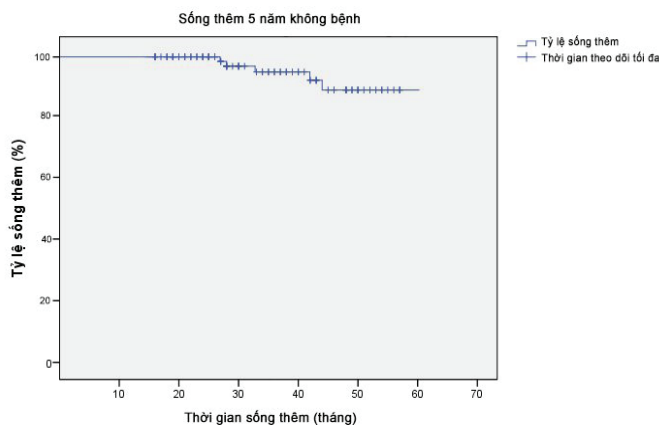
BN có tuổi trung bình là $56,5 \pm 86,18$, trong đó tuổi nhỏ nhất là 46 và cao nhất là 71. Lứa tuổi 51-55 chiếm tỷ lệ cao nhất (34,7%). UTV gặp ở vị trí trên ngoài cao nhất (47,6%), vị trí thấp nhất là dưới trong (7,6%). Đường kính trung bình của u là $2,91 \pm 0,76$ cm. Độ mô học hay gặp nhất là II (chiếm 85,3%). Di căn hạch chiếm chủ yếu với tỷ lệ 72,7%, không di căn hạch chiếm 27,3% (bảng 1).

Bảng 1. Tình trạng di căn hạch nách.

Di căn hạch nách	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Chưa di căn	26	27,3
Di căn 1-3 hạch	39	41,1
Di căn 4-9 hạch	22	23,2
Di căn ≥ 10 hạch	8	8,4
Tổng	95	100,0

Đánh giá kết quả điều trị

Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau năm thứ 1 là 100%, năm thứ 2 là 99%, năm thứ 3 là 94,1%, năm thứ 4 và 5 là 88,3% (biểu đồ 1). Sau 2 năm đầu, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 100%, sau năm thứ 3 là 98,1%, sau năm thứ 4 và 5 là 95,9%.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh của tất cả BN.

Tình trạng di căn hạch nách là yếu tố tiên lượng đối với thời gian sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm. Nhóm di căn hạch nách có tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm là 70,2%, thấp hơn đáng kể so với 96,2% của nhóm không di căn hạch nách. Tỷ lệ này ở BN giai đoạn II (96,3%) cao hơn có ý nghĩa so với giai đoạn III (67,5%) (bảng 2).

Bảng 2. So sánh thời gian sống thêm không bệnh với các yếu tố.

Yếu tố	Tỷ lệ % sống thêm	Số tái phát, di căn	p
Di căn hạch nách			
Có	70,2	5	0,002
Không	96,2	1	
Giai đoạn			
II	96,3	1	0,001
III	67,5	5	

Di căn hạch nách cũng là một yếu tố tiên lượng xấu làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ. Nhóm có di căn hạch có tỷ lệ sống thêm là 87,1%, nhóm không di căn hạch có tỷ lệ sống thêm là 100%. Tỷ lệ BN còn sống tại thời điểm 5 năm ở BN giai đoạn II là 100%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với giai đoạn III là 86,2% (bảng 3).

Bảng 3. So sánh thời gian sống thêm toàn bộ với các yếu tố.

Yếu tố	Tỷ lệ % sống thêm	Số lượng tử vong	p
Di căn hạch nách			
Có	87,1	2	0,034
Không	100	0	
Giai đoạn			
II	100	0	0,026
III	86,2	2	

Bàn luận

Tuổi trung bình của BN trong nghiên cứu của chúng tôi là 56, các BN đều là những phụ nữ đã mãn kinh với độ tuổi từ 46 đến 71. Nguyễn Bá Đức (2003) [4] nghiên cứu trên 151 phụ nữ UTV cho thấy, độ tuổi BN trung bình là 48,7.

Trần Văn Thuận (2005) [5] nghiên cứu trên 346 BN UTV cho thấy độ tuổi người bệnh trung bình là 48,2. Như vậy, độ tuổi trung bình trong nghiên cứu này cao hơn so với các nghiên cứu trước đó.

Thời gian theo dõi BN trung bình trong nghiên cứu này là 35,6 tháng. Phần lớn người bệnh được theo dõi trong 3 năm, một số được theo dõi 4 và 5 năm. Thời gian sống thêm không bệnh của BN tại thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm lần lượt là 100, 99, 94,1, 88,3 và 88,3%. Nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức (2003) [4] điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng kết hợp với Tamoxifen trên BN UTV còn kinh nguyệt giai đoạn II-III cho thấy, tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 1, 2, 3 và 4 năm lần lượt là 96,5, 91,2, 80,7 và 75,4%. So sánh với [4], kết quả sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi có phần cao hơn bởi tác động của Arimidex so với Tamoxifen trong việc giảm tỷ lệ tái phát cho BN UTV có thụ thể nội tiết dương tính. Nghiên cứu của Rydén và cs (2016) [6] một lần nữa cho thấy, Anastrozole mang lại lợi ích so với Tamoxifen đơn trị khi tăng 3% tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm (95%CI: 0,83-0,94).

Trong nghiên cứu này, thời gian sống thêm toàn bộ tại thời điểm 1, 2, 3, 4 và 5 năm lần lượt là 100, 100, 98,1, 95,9 và 95,9%. Có thể nói, kết quả thu được từ nghiên cứu của chúng tôi là tương đồng khi so sánh với kết quả của các tác giả khác ở trong nước và thế giới. Nguyễn Bá Đức (2003) [4] cho thấy, tỷ lệ sống thêm toàn bộ trong các năm 1, 2, 3 và 4 là 100, 98,2, 91,2 và 86%. Davidson và cs (1999) [7] nghiên cứu điều trị bổ trợ cho những phụ nữ UTV ở giai đoạn mô được cho thấy, tỷ lệ BN còn sống sau 5 năm là 67% ở nhóm được hóa trị bổ trợ phác đồ AC, ở những BN được kết hợp với cắt buồng trứng thì tỷ lệ này tăng lên đến 70%; ở những BN được kết hợp cắt buồng trứng và dùng Tamoxifen thì tỷ lệ này lên tới 78%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có phần cao hơn kết quả [7], bởi lẽ đối tượng nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào các đối tượng thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính và đa phần BN chưa di căn hạch hay di căn dưới 3 hạch. Hóa chất nền tảng Anthracyclin đóng vai trò quan trọng trong điều trị bổ trợ UTV giai đoạn II-III ở hầu hết các thể mô bệnh học, tuy nhiên ở nhóm BN thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính cần thêm nhiều nghiên cứu để xác định lợi ích của nhóm Anthracyclin [8].

Tỷ lệ sống thêm không tái phát di căn (không bệnh) sau 5 năm ở nhóm có di căn hạch nách là 70,2%, ở nhóm không di căn hạch nách là 96,2%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm người bệnh có di căn hạch nách là 87,1%, ở nhóm không di căn hạch nách là 100% ($p=0,034$). Như vậy, một lần nữa nghiên cứu của chúng tôi khẳng định vai trò tiên lượng sống thêm của tình trạng di căn hạch nách trong nhóm BN UTV có thụ thể nội tiết dương tính và Her2 âm tính.

Giai đoạn bệnh cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng liên quan tới tỷ lệ sống thêm trong nhóm BN UTV có thụ thể

nội tiết dương tính và Her2 âm tính. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm đối với BN giai đoạn II là 96,3%, giai đoạn III là 67,5% ($p=0,001$). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm đối với giai đoạn II là 100%, giai đoạn III là 86,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,026$).

Bianco và cs (2001) [9] nghiên cứu điều trị hỗ trợ cho các phụ nữ UTV giai đoạn II-III còn kinh nguyệt, có thụ thể nội tiết dương tính bằng kết hợp hóa chất với uống Tamoxifen cũng cho thấy vai trò tiên lượng của giai đoạn bệnh tới thời gian sống thêm không bệnh. Tỷ lệ này sau 3 và 5 năm là 89,4 và 82,5% đối với giai đoạn II. Ở giai đoạn III, tỷ lệ này giảm, có ý nghĩa thống kê, lần lượt là 61,6 và 54,4%.

Kết luận

Phác đồ hóa chất 4AC-4T kết hợp Anastrozole là một phác đồ an toàn, đem lại hiệu quả đáng kể cho BN UTV thụ thể nội tiết dương tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] L.N. Shulman, et al. (2010), “Breast cancer in developing countries: opportunities for improved survival”, *Journal of Oncology*, **2010**, DOI: 10.1155/2010/595167.
- [2] Đặng Thế Căn và cs (2000), “Nghiên cứu thụ thể Estrogen và Progesteron trong ung thư biểu mô tuyến vú bằng nhuộm hóa mô miễn dịch”, *Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh*, **4(4)**, tr.63-66.
- [3] G. Bonadonna, et al. (2005), “30 years’ follow up of randomised studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort

study”, *BMJ*, **330**, DOI: 10.1136/bmj.38314.622095.8F.

- [4] 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 Y học TP Hồ Chí Minh*, số đặc biệt chuyên đề Ung bướu học, tr.107-112.

[5] 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.

- [6] L. Rydén, et al. (2016), “Aromatase inhibitors alone or sequentially combined with Tamoxifen in postmenopausal early breast cancer compared with Tamoxifen or placebo-meta-analyses on efficacy and adverse events based on randomized clinical trials”, *The Breast*, **26**, pp.106-114.

[7] N. Davidson, et al. (1999), “Effect of chemohormonal therapy in premenopausal, node (+), receptor (+) breast cancer: an eastern cooperative oncology group phase III intergroup trial (E5188, INT-0101)”, *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **18(3)**, pp.122-130.

- [8] J. Henderson, et al. (2019), “Factors determining Anthracycline use in hormone receptor positive, early-stage breast cancer”, *Clinical Breast Cancer*, **19(3)**, pp.e475-e480.

[9] A. Bianco, et al. (2001), “The mam-1 GOCSI trial: a randomised trial with factorial design of chemoendocrine adjuvant treatment in node-positive (N+) early breast cancer (EBC)”, *Pro. Annu. Meet. Am. Soc. Clin. Oncol.*, **20**, p.27a.