NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA PHẪU THUẬT CẮT TUYẾN VÚ KẾT HỢP VỚI CẮT BUỒNG TRỨNG THEO CÁC PHA CỦA CHU KỲ KINH NGUYỆT TRÊN CÁC BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÒN KINH NGUYỆT

NGUYỄN VĂN ĐỊNH, NGUYỄN BÁ ĐỨC, LÊ HỒNG QUANG, TRẦN VĂN THUẤN, RICHARD R LOVE và CS
Bệnh viện K và Viện nghiên cứu phòng chống ung thư

TÓM TẮT

***Giới thiệu**: Vai trò của các pha trong chu kỳ kinh nguyệt tại thời điểm phẫu thuật đối với sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh ở bệnh nhân ung thư vú chưa mãn kinh vẫn chưa rõ ràng.*

***Mục tiêu**: So sánh cắt tuyến vú đơn thuần với cắt tuyến vú kết hợp với cắt buồng trứng và điều trị bổ trợ tamoxifen ở những bệnh nhân ung thư vú còn kinh nguyệt ở giai đoạn còn mổ được.*

***Phương pháp**: Ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng (NĐKKCC) được sử dụng để xác định pha của chu kỳ kinh nguyệt: pha nang được xác định từ ngày 1 đến ngày 14 tính từ NĐKKCC, pha hoàng thể được xác định từ ngày 15 đến ngày 42 tính từ NĐKKCC. Sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh được tính toán và phân tích bằng tỷ số nguy cơ Cox và phương pháp Kaplan-Meier với các test so sánh 2 chiều.*

***Kết quả**: Đối với nhóm phẫu thuật đơn thuần (n=289), không có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh theo các pha của chu kỳ kinh nguyệt. Đối với nhóm bệnh nhân có điều trị bổ trợ (n=276), những bệnh nhân được phẫu thuật ở pha hoàng thể (n=158) có sống thêm không bệnh tốt hơn*

và sống thêm toàn bộ tốt hơn so với nhóm bệnh nhân được phẫu thuật ở pha nang. Hơn nữa, những bệnh nhân được phẫu thuật ở pha hoàng thể và được điều trị bổ trợ có kết quả sống 5 năm không bệnh tốt hơn so với những bệnh nhân được phẫu thuật ở pha nang (84%, 95% CI = 78%-90% so với 67%, 95% CI =58%-78%, p=0,02), và những bệnh nhân này cũng có kết quả sống thêm toàn bộ tốt hơn (85%, 95% CI=78%-92% so với 75%, 95% CI=66%-84%, p=0,03) ***Kết luận****: Pha của chu kỳ kinh nguyệt mà tại đó phẫu thuật được tiến hành không ảnh hưởng đến kết quả sống thêm ở nhóm cắt vú đơn thuần. Tuy nhiên ở những bệnh nhân cắt vú và điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifene thì việc cắt buồng trứng ở pha hoàng thể sẽ đưa lại kết quả tốt hơn so với cắt buồng trứng ở pha nang.*

Từ khoá: cắt tuyến vú, cắt buồng trứng, ung thư vú

SUMMARY

Background*: It is unclear whether the phase of the menstrual cycle in wich primery surgical treatment occurs influences disease-free survival (DSF) and overall survival (OS) in premenopausal women with breast cancer. We investigated this question in the context of a clinical trial comparing mastectomy alone with mastectomy plus adjuvant oophrectomy and tamoxifen in premenopausal women with operable breast cancer.* ***Methods:*** *the date of the first day of the last menstrual period (LMP) was used to estimate the phase of menstrual cyclewhen the surgeries were done. Follicular phase was defined as day 1-14 from LMP. Luteal phase was defined as day 15-42 from LMP. DFS and OS statistics were determined and analyzed by Cox proportional hazards ratios and Kaplan-Meier methods. All statistics tests were two-sided.*

Results: *We analyzed results for 565 women who reported an LMP within 42 days before surgery. For women in the mastectomy only arm (n=289), there were no differences in DFS or OS by menstrual cycle phase. For women in the adjuvant treatment arm (n=276), those whose surgery occured during the luteal phase (n=158) had better DFS (relative risk[RR]=0.54; 95% confidence interval [CI]=0.32 to 0.96; p=0.02) and OS (RR=0.53; 95%CI=0.30 to 0.95; p=0.03) than those whose surgery occured during the follicular phase (n=118). Moreover, women whose surgery occured during the luteal phase and who received adjuvant therapy had better 5-year DFS than did women whose surgery occured during the follicular phase (84%; 95% CI=78% to 90% versus 67%; 95% CI= 58% to 78%; p=0.02); they also had better OS (85%; 95% CI=78% to 92% versus 75%; 95% CI= 66% to 84%; p=0.03).* ***Conclusion:*** *The phase of the menstrual cycle at which surgery was done had no impact on survical for women who received mastectomy only. However, women who received mastectomy and surgical oophorectomy and tamoxifen during the luteal phase had better outcomes than women who received surgery during the follicular phase.*

Keywords: disease-free survival, overall survival, breast cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Hơn 1 thế kỉ trước, Beatson [1] đã nói đến tác động tốt của phẫu thuật cắt buồng trứng đối với những bệnh nhân còn kinh nguyệt bị ung thư vú di căn. Năm 1992, một nghiên cứu cắt ngang của EBCTCG [2] gợi ý rằng: đối lập với những những ý kiến chung tại thời điểm đó, điều trị bổ trợ cắt buồng trứng bằng phẫu thuật hoặc tia xạ đã đem lại một kết quả tốt về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh. Phát hiện này đã khuyến khích một số thử nghiệm lâm sàng khác [3-7], đặc biệt là về cắt buồng trứng nội khoa bằng chất chủ vận LHRH, kết quả của các thử nghiệm lâm sàng này gợi ý rằng ở những bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, sự chấm dứt chức năng buồng trứng thực tế đã đem lại lợi ích về sống thêm.Trong bối cảnh như vậy, từ năm 1993, chúng tôi tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có kiểm soát bao gồm cắt buồng trứng và điều trị tamoxifene ở những phụ nữ Việt Nam và Trung Quốc còn kinh nguyệt bị ung thư vú với mục tiêu " So sánh cắt tuyến vú đơn thuần với cắt tuyến vú kết hợp với cắt buồng trứng và điều trị bổ trợ tamoxifen ở những bệnh nhân ung thư vú còn kinh nguyệt ở giai đoạn còn mổ được"

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu.

Từ 7.1993 đến 30.6.1999, có 662 phụ nữ Việt Nam và 47 phụ nữ Trung Quốc còn kinh nguyệt (được định nghĩa là người có ít nhất một chu kỳ kinh trong vòng 12 tháng trở lại đây) được chẩn đoán ung thư vú giai đoạn II, IIIA được đưa vào 1 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên gồm cắt tuyến vú phối hợp với cắt buồng trứng bằng phẫu thuật và điều trị tamoxifen (20 mg/ngày x 5 năm) so sánh với nhóm cắt tuyến vú đơn thuần. Đối với bệnh nhân ở nhóm cắt tuyến vú đơn thuần nếu có di căn sẽ được khuyến cáo phẫu thuật cắt buồng trứng và điều trị tamoxifen.

Chẩn đoán ung thư vú được xác định bằng chọc hút tế bào, và phương pháp phẫu thuật là cắt tuyến vú cho tất cả các bệnh nhân.

Tất cả các nghiên cứu thụ thể estrogen được tiến hành 2-7 năm sau phẫu thuật dựa trên các khối nến lưu trữ của 2/3 số bệnh nhân.

2. Thiết kết nghiên cứu.

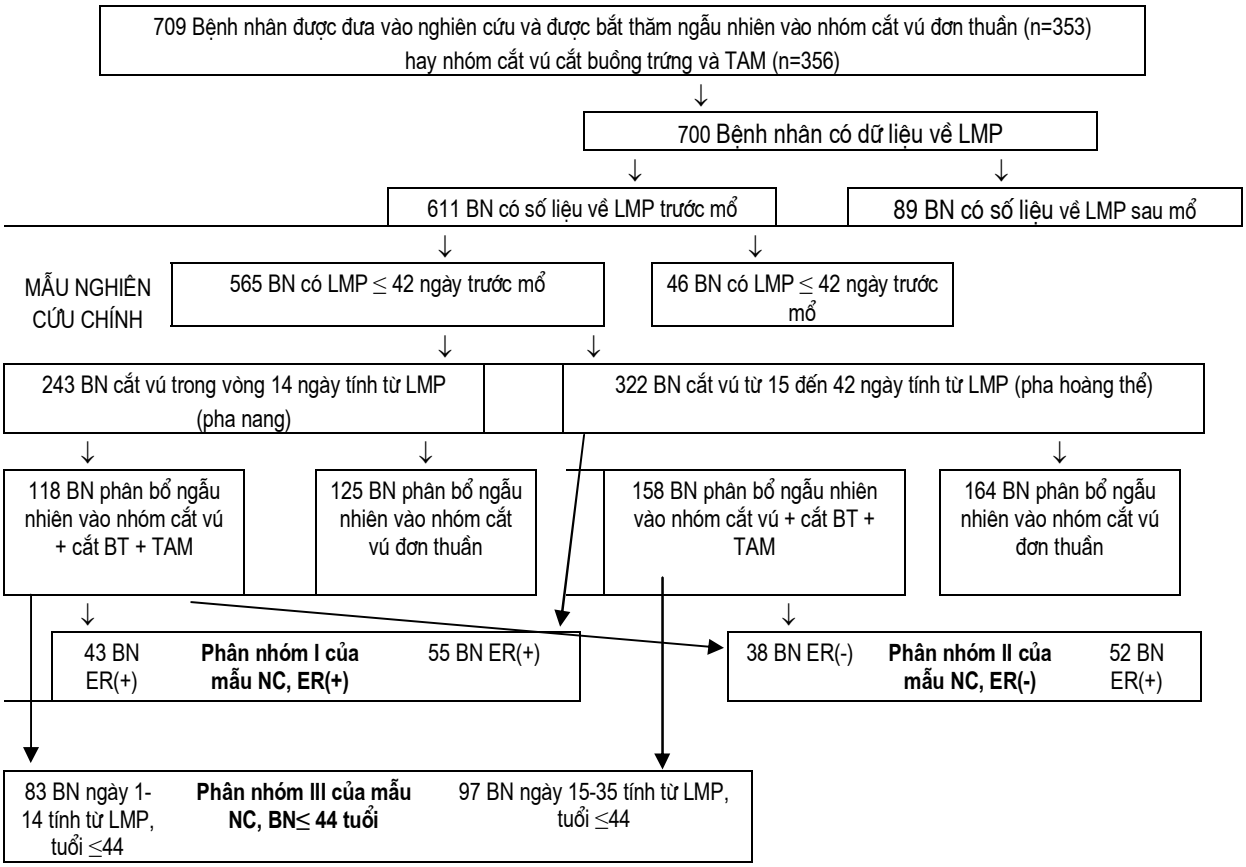
Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng

3. Đạo đức trong nghiên cứu.

Mỗi bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều có 1 bản cam kết viết tay. Nghiên cứu được thẩm định và chấp nhận bởi Ban thẩm định Đại học tổng hợp Wisconsin, Văn phòng Bảo hộ nguy cơ và rủi ro trong nghiên cứu của Viện Y tế quốc gia Hoa Kỳ, Bộ Y tế Việt Nam, Ban thẩm định của Trung Quốc.

4. Quy trình nghiên cứu.

Được tiến hành theo sơ đồ dưới đây:



Sơ đồ1: Sơ đồ nghiên cứu

LMP: Ngày đầu tiên của kì kinh cuối

TAM: Tamoxifen

2. Phân tích kết quả nghiên cứu.

Test χ^2 và test Wilcoxon được sử dụng để phân tích sự khác biệt giữa các biến phân loại và thứ tự. Các phân tích đơn biến và đa biến đối với sống thêm toàn bộ và không bệnh sử dụng test log-rank và tỉ số nguy cơ Cox. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và không bệnh được tính bằng phương pháp Kaplan-Meier (28). Mọi tính toán được thực hiện bằng phần mềm SAS (Version 6.12, Viện SAS, Cary, NC). Các giá trị p được kiểm định 2 phía.

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Trong số 709 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 89 bệnh nhân được loại bỏ khỏi các phân tích ban đầu vì không có thông tin về độ dài của vòng kinh hoặc các ước tính về NĐKKCC của họ được xem là không hợp lý. Trong số 611 bệnh nhân còn lại có 46 bệnh nhân (7,5 %) là có ngày đầu tiên của NĐKKCC lớn hơn 42 ngày trước khi phẫu thuật cắt tuyến vú có hoặc không kèm theo phẫu thuật cắt buồng trứng (Sơ đồ 1) và 97 bệnh nhân (15,9%) có NĐKKCC nằm trong khoảng từ 28 đến 43 ngày tính từ ngày phẫu thuật. Số liệu này cũng hằng định về tỷ lệ 12% và 31% tương ứng với độ tuổi trên 48 và trên 45 khi họ tham gia vào nghiên cứu và vì thế chịu nguy cơ của các chu kỳ kinh nguyệt không rụng trứng ở quanh thời điểm mãn kinh, chúng tôi giả định rằng phần lớn trong số 46 bệnh nhân có ngày đầu tiên của NĐKKCC lớn hơn 42 ngày là không có rụng trứng và vì thế loại bỏ các bệnh nhân này khỏi các phân tích.

Mẫu nghiên cứu chính có 565 bệnh nhân có NĐKKCC trong vòng 42 ngày trước phẫu thuật (Sơ đồ 1).Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 565 bệnh nhân với NĐKKCC trong vòng 42 ngày trước phẫu thuật và 144 bệnh nhân khác tham gia vào nghiên cứu khi phân tích về tuổi, cân nặng, kích thước khối u, tỷ lệ bệnh nhân có di căn hạch nách, số lượng hạch nách di căn hoặc tỷ lệ bệnh nhân có độ mô học III. Đối với các yếu tố tiên lượng được liệt kê ở bảng 1, những bệnh nhân có dữ liệu về thụ thể hormon cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân không có dữ liệu này.

Bảng 1: Các đặc điểm phân bố và tiên lượng của những phụ nữ Việt Nam và Trung Quốc bị ung thư vú giai đoạn còn mổ được được phân bố ngẫu nhiên vào nhóm điều trị bổ trợ cắt buồng trứng và tamoxifen so với nhóm không được điều trị bổ trợ sau phẫu thuật cắt vú (mẫu nghiên cứu chính)*

	Nhóm BN được điều trị bổ trợ bằng cắt BT +TAM			Nhóm BN không được điều trị bổ trợ bằng cắt BT +TAM		
	Pha nang (n=118)	Pha hoàng thể (n=158)	Giá trị p**	Pha nang (n=125)	Pha hoàng thể (n=164)	Giá trị p**
Tuổi trung bình (năm)	41,3	41,7	0,53	40,5	41,5	0,14
Tuổi >45, %	29,7	33,8	0,47	27,2	32,3	0,35
Tuổi >48, %	13,6	9,6	0,30	9,6	14,6	0,20
Cân nặng trung bình, kg	47,6	49,1	0,05	48,2	48,2	0,67
Kích thước u, cm	3,3	3,1	0,18	3,4	3,3	0,92
Hạch nách di căn, %	52,6	53,6	0,88	52,5	50,9	0,80
Số lượng hạch nách di căn trung bình	4,8	4,0	0,44	4,4	4,0	0,67
Độ mô học III, %	13,5	11,1	0,61	11,5	9,2	0,59
	Đối với nhóm bệnh nhân có số liệu***					
ER(+)	53,1	51,4	0,82	69,5	66,7	0,67
PR(+)	65,4	59,4	0,40	67,5	63,0	0,52

* Việc quyết định pha của chu kỳ kinh nguyệt được tiến hành dựa vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh cuối cùng trước phẫu thuật. Những bệnh nhân ở pha nang được xác định là có ngày đầu tiên của chu kỳ kinh cuối cùng từ 1 đến 14 ngày cách phẫu thuật cắt tuyến vú. Những bệnh nhân ở pha hoàng thể được xác định là có ngày đầu tiên của chu kỳ kinh cuối cùng từ 15 đến 42 ngày cách thời điểm phẫu thuật.

** Sử dụng test Wilcoxon đối với các biến tuổi, cân nặng, kích thước u, và số lượng hạch nách di căn; sử dụng test Khi-bình phương đối với 4 biến còn lại. Các giá trị p được so sánh 2 chiều

*** Dữ liệu về thụ thể nội tiết có ở khoảng 2/3 ở mỗi trong số 4 nhóm trong bảng

Bảng 1 cho thấy trong 2 nhóm được can thiệp cắt buồng trứng và tamoxifen chỉ duy nhất có sự khác biệt về cân nặng là có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm được phẫu thuật ở pha nang và pha hoàng thể của chu kỳ kinh nguyệt. Đối với những bệnh nhân từ 44 tuổi trở lên (phân nhóm bệnh nhân số 3, Sơ đồ 1), không có sự khác biệt về các yếu tố tiên lượng chính giữa những bệnh nhân được phẫu thuật ở pha nang (1 đến 14 ngày) và những bệnh nhân được phẫu thuật ở pha hoàng thể (15 đến 35 ngày) của chu kỳ kinh.

2. Các kết quả chính.

Với phân tích đơn biến, bảng 2 cho thấy sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh là tương đương ở những bệnh nhân trong nhóm không có điều trị bổ trợ bất kể ở pha nào của chu kỳ kinh. So sánh với những bệnh nhân trong nhóm không có điều trị bổ trợ, những bệnh nhân được cắt buồng trứng và tamoxifen có kết quả tốt hơn; tuy nhiên mức độ của sự cải thiện về sống thêm không bệnh chỉ có ý nghĩ thống kê đối với những bệnh nhân được điều trị ở pha hoàng thể của chu kỳ kinh (tỷ lệ nguy cơ RR= 0,45; 95% CI = 0,28 - 0,73; p = 0,001) so sánh với những bệnh nhân được điều trị cắt buồng trứng và tamoxifen ở pha nang, những bệnh nhân được điều trị tương tự ở pha hoàng thể có ưu thế hơn về sống thêm không bệnh (RR = 0,54; 95% CI = 0,32 - 0,96; p = 0,02) và về sống thêm toàn bộ (RR = 0,53; 95% CI = 0,30 - 0,95; p = 0,03) (Bảng 2).

Bảng 2: Tỷ số nguy cơ đối với sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ trong tác động giữa cắt tuyến vú có hoặc không kèm theo cắt buồng trứng đồng thời và các pha của chu kỳ kinh tại thời điểm phẫu thuật*

Can thiệp	Pha của chu kỳ kinh**	n	Sống thêm không bệnh		Sống thêm toàn bộ	
			RR (95% CI)	p	RR (95% CI)	p
	Mẫu nghiên cứu chính ***					
Không	Nang	125	1		1	
Không	Hoàng thể	164	0,94 (0,63-1,41)	0,77	0,83 (0,51-1,34)	0,44
Không	Nang	125	1		1	
Cắt buồng trứng + TAM	Nang	118	0,78 (0,5-1,20)	0,29	0,88 (0,53-1,46)	0,63
Không	Hoàng thể	164	1		1	
Cắt buồng trứng + TAM	Hoàng thể	158	0,45 (0,28-0,73)	0,001	0,58 (0,33-1,01)	0,06
Cắt buồng trứng + TAM	Nang	118	1			
Cắt buồng trứng + TAM	Hoàng thể	158	0,54 (0,32-0,96)	0,02	0,53 (0,30-0,95)	0,03
	Phân nhóm 1: ER(+) ****					
Cắt buồng trứng + TAM	Nang	43	1			
Cắt buồng trứng + TAM	Hoàng thể	55	0,32 (0,10-1,01)	0,05	0,51 (0,12-2,16)	0,36
	Phân nhóm 2: ER(-) ****					
Cắt buồng trứng + TAM	Nang	38	1			
Cắt buồng trứng + TAM	Hoàng thể	52	0,53 (0,26-1,11)	0,09	0,39 (0,18-0,86)	0,02
	Phân nhóm 3: tuổi # 44 ****					
Cắt buồng trứng + TAM	Nang	83	1			
Cắt buồng trứng + TAM	Hoàng thể	97	0,36 (0,20-0,65)	0,008	0,37 (0,19-0,72)	0,003

* Phân tích đơn biến. Tỷ số nguy cơ (RR)=1 dùng để tham khảo. CI: khoảng tin cậy.

** Việc quyết định pha của chu kỳ kinh nguyệt được tiến hành dựa vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh cuối cùng trước phẫu thuật. Những bệnh nhân ở pha nang được xác định là có ngày đầu tiên của chu kỳ kinh cuối cùng từ 1 đến 14 ngày cách phẫu thuật cắt tuyến vú. Những bệnh nhân ở pha hoàng thể được xác định là có ngày đầu tiên của chu kỳ kinh cuối cùng từ 15 đến 42 ngày cách thời điểm phẫu thuật.

*** Mẫu nghiên cứu chính đề cập đến những bệnh nhân có ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng trong vòng 43 ngày cách thời điểm phẫu thuật (n=565)

**** Trong số 276 bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên có điều trị bổ trợ cắt buồng trứng và tamoxifen, 98 bệnh nhân ở phân nhóm 1 (thụ thể estrogen dương tính), 90 bệnh nhân ở phân nhóm 2 (thụ thể estrogen âm tính), và 180 bệnh nhân ở phân nhóm 3 (tuổi ≤ 44)

Trong phân tích đa biến các dữ liệu của mẫu nghiên cứu chính, không có sự liên quan nào giữa các pha của chu kỳ kinh với sống thêm toàn bộ hoặc sống thêm không bệnh ở những bệnh nhân không được điều trị bổ trợ, tuy nhiên ở những bệnh nhân ở nhóm cắt buồng trứng và tamoxifen được phẫu thuật ở pha hoàng thể của chu kỳ kinh có tỷ số nguy cơ đối với sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ là 0,38 (95%CI = 0,18 - 0,79; p = 0,01) và 0,41 (95%CI = 0,19 - 0,88; p = 0,02) so với nhóm được phẫu thuật ở pha nang của chu kỳ kinh trong những mẫu bao gồm căn bậc hai của số lượng hạch nách dương tính (biến này cung cấp một số liệu phù hợp hơn so với các biến đơn hoặc các biến phối hợp sử dụng để mô tả tình trạng hạch nách), kích thước khối u, độ mô học III, ER (+) và PR(+). Trong những mẫu này, xu hướng và mức độ của nguy cơ liên quan với từng biến tiên lượng cũng được kỳ vọng. Phân tích về tương tác giữa pha của phẫu thuật với các biến tiên lượng này cho thấy không có mối liên quan nào có ý nghĩa thống kê; với tương tác giữa pha của chu kỳ kinh tại thời điểm phẫu thuật và tình trạng ER, p = 0,12.

3. Các phát hiện thăm dò.

Trong phân nhóm 1 những bệnh nhân có ER(+) trong nhóm cắt buồng trứng và tamoxifen nếu được phẫu thuật ở pha hoàng thể sẽ có kết quả sống thêm không bệnh tốt hơn so với phẫu thuật ở pha nang (p = 0,04) (Bảng 2). Ở phân nhóm 2, những bệnh nhân có ER(-) trong số các bệnh nhân được phẫu thuật cắt buồng trứng và tamoxifen nếu được phẫu thuật ở pha hoàng thể sẽ có kết quả sống thêm không bệnh tốt hơn (p = 0,04) và sống thêm toàn bộ tốt hơn(p = 0,02) so với phẫu thuật ở pha nang (Bảng 2).

Khi tiến hành phân tích theo phương pháp Kaplan-Meier, tỷ số nguy cơ đa biến và đơn biến trên những bệnh nhân có NĐKKCC ≤10, ≤12 hoặc ≤16 ngày hoặc 3 đến 14 ngày trước phẫu thuật cắt tuyến vú và cắt buồng trứng - những bệnh nhân được xác định là ở pha nang chỉ có sự khác biệt nhỏ về kết quả đã nêu trên. Tương tự nếu phụ nữ ở độ tuổi 44 trở xuống có NĐKKCC trong vòng 35 ngày trước phẫu thuật - những người được xác định là ở pha hoàng thể, không có sự khác biệt nào về sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ bằng phân tích Kaplan-Meier theo các pha của chu kỳ kinh trong số những bệnh nhân trong nhóm không được cắt buồng trứng và tamoxifen (p = 0,54 và p = 0,76 tương ứng), trong khi đó đối với những bệnh nhân được phẫu thuật cắt buồng trứng và tamoxifen (phân nhóm 3), kết quả sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ của nhóm phẫu thuật ở pha hoàng thể tốt hơn so với pha nang (p = 0,001 và p = 0,005 tương ứng) (Bảng 2). Sự khác biệt hiển nhiên về sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh giữa pha nang và pha hoàng thể của các bệnh nhân được điều trị ở mẫu phân nhóm nghiên cứu so với mẫu nghiên cứu chính cho thấy tiên lượng xấu hơn đối với bệnh nhân ở pha nang trong mẫu phân nhóm nghiên cứu. Phân tích cả 46 bệnh nhân với NĐKKCC > 42 ngày trước phẫu thuật cắt tuyến vú cũng cho kết quả tương tự như khi phân tích đối với mẫu chính.

BÀN LUẬN

Mối liên quan giữa pha của chu kỳ kinh nguyệt tại thời điểm phẫu thuật ban đầu đối với ung thư vú với sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ ở những phụ nữ còn kinh nguyệt là chưa rõ ràng (trong nghiên cứu này chúng tôi xem xét mối liên quan này ở hai nhóm: nhóm một là phẫu thuật cắt tuyến vú đơn thuần trong đó chúng tôi không thấy mối liện hệ nào giữa kết quả điều trị và pha của chu kỳ kinh; nhóm hai bao gồm phẫu thuật cắt tuyến vú và phẫu thuật cắt buồng trứng đồng thời trong đó chúng tôi phát hiện việc phẫu thuật ở pha hoàng thể đem lại kết quả ở sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tốt hơn một cách có ý nghĩa thống kê).

Trong nghiên cứu này, sử dụng các định nghĩa về pha nang và pha hoàng thể căn cứ vào việc ghi nhận ngày của NĐKKCC là căn cứ để phân loại các bệnh nhân với các tình trạng nội tiết khác nhau tại thời điểm phẫu thuật cắt tuyến vú và buồng trứng rõ ràng là không hoàn thiện. Badwe và CS (29) thấy rằng, nếu không xác định hàm lượng hormon trong máu, ít nhất 16% phụ nữ còn kinh nguyệt sẽ bị phân loại sai khi dựa vào tiền sử kinh nguyệt. Trong nghiên cứu của chúng tôi có thể có một bộ phận đáng kể bệnh nhân không có rụng trứng và nhóm bệnh nhân ở pha nang (với pha nang kéo dài hơn 14 ngày) bao gồm trong nhóm pha hoàng thể ở mẫu nghiên cứu chính. Khi các phân tích được giới hạn ở những bệnh nhân từ 44 tuổi trở xuống và pha hoàng thể từ 15 đến 35 ngày tính từ NĐKKCC - hoàn cảnh dường như làm giảm số lượng phụ nữ không có rụng trứng, những chu kỳ không sản sinh progesterone bao gồm trong nhóm pha hoàng thể - sự khác biệt về kết quả giữa nhóm pha nang và pha hoàng thể tăng lên

Kết quả của chúng tôi không hướng đến tác động của các pha của chu kỳ kinh nguyệt tại thời điểm phẫu thuật cắt tuyến vú theo cùng một phương thức như kết quả của một số nghiên cứu trước đây (14-16). Trong nghiên cứu của chúng tôi, các biến có thể phán xét là sự hạ xuống đột ngột của nồng độ estrogen cao và đặc biệt là nồng độ prosesterone là kết quả của phẫu thuật cắt buồng trứng tại thời điểm phẫu thuật ung thư vú. Trong nghiên cứu này lợi ích tương đương của phẫu thuật cắt buồng trứng trong pha hoàng thể quan sát thấy trên những bệnh nhân ER(+) và ER(-) gợi ý rằng sự suy giảm đáp ứng hormon một cách quá mức không phải là cơ chế tác động chính.

Các kết quả báo cáo ở đây được được rút ra từ những phân tích nhiều mục đích của một thử nghiệm lâm sàng được thiết kế cho các mục tiêu ban đầu khác và rõ ràng rằng cần có các nghiên cứu sâu hơn để xác định cơ chế có thể và khẳng định các kết quả tác động của các phương pháp điều trị bổ trợ hệ thống khác (cả hoá trị liệu và các chất chủ vận

LHRH) có thể thay đổi một cách tương tự với sự khác biệt ban đầu về thời điểm trong chu kỳ kinh nguyệt. Hơn nữa thời điểm của sự thoái giảm trong trị liệu thay thế hormon ở phụ nữ bị ung thư vú có thể tác động đến tiên lượng lâu dài. Các kết qủa của chúng tôi gợi ý một sự thay đổi trong điều trị ung thư vú từ việc nhấn mạnh về *type* của trị liệu hoocmon được sử dụng đến việc nhấn mạnh hơn về các đặc tính của bệnh nhân và các khối u vào *thời điểm* mà trị liệu hormon bắt đầu. Vì mức độ tác động liên quan đến phẫu thuật cắt buồng trứng là lớn, và vì có thể dễ dàng phẫu thuật ở pha hoàng thể, cần nhanh chóng có những thử nghiệm lâm sàng chặt chẽ để xác định xem phẫu thuật đặc hiệu cắt bỏ u vú đồng thời với phẫu thuật cắt buồng trứng ở pha hoàng thể có tốt hơn ở pha nang trong chu kỳ kinh nguyệt hay không và để thăm dò các cơ chế tác động của chúng. Các nghiên cứu về tác động của phẫu thuật cắt buồng trứng tại các thời điểm khác nhau trong chu kỳ kinh nguyệt với vai trò là một trị liệu đối với tình trạng di căn cũng được chỉ định qua các kết quả của chúng tôi. Trong các thử nghiệm mới, nên tiến hành đánh giá tình trạng hormon trong máu để xác định rõ các pha hoá sinh của chu kỳ kinh nguyệt tại thời điểm phẫu thuật, một đề cương theo hướng đó là NSABP/NCCTG N9431 (35). Cuối cùng, những kết quả này có thể hướng đến thời gian của trị liệu đặc biệt là phẫu thuật ban đầu đối với các khối u khác.

KẾT LUẬN

Tóm lại chúng tôi không phát hiện được bằng chứng nào về tác động của thời điểm phẫu thuật đến kết quả điều trị ở những bệnh nhân ung thư vú còn mổ được mà không có điều trị hệ thống bổ trợ. Ngược lại, chúng tôi thấy rằng những phụ nữ được phẫu thuật cắt buồng trứng bổ trợ đồng thời với cắt tuyến vú trong pha hoàng thể sẽ có kết quả sống thêm tốt hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với những bệnh nhân được phẫu thuật ở pha nang, và những bệnh nhân được tiến hành cắt tuyến vú và cắt buồng trứng và tamoxifen ở pha nang có sự cải thiện chưa rõ ràng về kết quả điều trị sau điều trị nội tiết bổ trợ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Beatson CT. On treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment with illustrative cases. Lancet 1896;2:104–7, 162–5.

2. Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1992;339:71–85.

3. Roche H, Mihura J, de Lafontan B, Reme-Saumon M, Martel P, Dubois J-B, et al. Castration and tamoxifen versus chemotherapy (FAC) for premenopausal, node and receptor positive breast cancer patients: a randomized trial with a 7 years median follow-up [abstract 134]. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1996;15:117.

4. Roche HH, Kerbrat P, Bonneterre J, Fargeot P, Fumoleau P, Monnier A, et al. Complete hormonal blockade versus chemotherapy in premenopausal early-stage breast cancer patients with positive hormone-receptor and 1–3 node-positive tumor: results of the FASG 06 Trial [abstract 279]. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 2000;19:72a.

5. Jakesz R, Gnant M, Hausmaninger H, Samonigg H, Kubista E, Steindorfer P, et al. Combination goserelin and tamoxifen is more effective than CMF in premenopausal patients with hormone responsive tumors in a multicenter trial of the Austrian Breast Cancer Study Group [abstract 2]. Breast Cancer Res Treat 1999;57:25.

6. Davidson N, O'Neill A, Vukov A, Osborne CK, Martino S, White D, et al. Effect of chemohormonal therapy in premenopausal node-positive, receptor-positive breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase III Intergroup trial (E5188, INT-0101) [abstract 249]. Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol 1999;18:67a.