

# THỜI GIAN SỐNG THÊM KHÔNG BỆNH VÀ CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN CỦA HÓA TRỊ BỔ TRỢ DOCETAXEL – CYCLOPHOSPHAMID TRÊN UNG THƯ VÚ CAO TUỔI

Phùng Thị Huyền\*

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh (DFS) và các yếu tố liên quan của hóa trị bổ trợ phác đồ Docetaxel kết hợp Cyclophosphamid trên bệnh nhân ung thư vú cao tuổi điều trị tại bệnh viện K. **Đối tượng nghiên cứu:** 70 bệnh nhân nữ cao tuổi được chẩn đoán là ung thư vú giai đoạn I-III A, được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm vét hạch nách hệ thống điều trị bổ trợ hóa chất phác đồ Docetaxel kết hợp Cyclophosphamid (TC) tại bệnh viện K từ tháng 01/2013- 12/2018. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu. **Kết quả:** Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 64,74 ± 3,94 tuổi, trong đó 67,1% bệnh nhân có tiền sử bệnh lý tim mạch. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 3 năm, 5 năm lần lượt là 87,7% và 81%. Giai đoạn bệnh và phân nhóm sinh học phân tử có liên quan đến DFS ( $p < 0,05$ ). DFS không có sự khác biệt giữa 2 nhóm có và không có bệnh lý tim mạch ( $p > 0,05$ ). **Kết luận:** Điều trị bổ trợ phác đồ Docetaxel kết hợp Cyclophosphamid (TC) trên bệnh nhân UTV cao tuổi có tỷ lệ sống thêm không bệnh cao và nên được cân nhắc trong thực hành lâm sàng, đặc biệt trong nhóm bệnh nhân có bệnh lý tim mạch.

**Từ khóa:** Ung thư vú, cao tuổi, hóa trị bổ trợ, Docetaxel, Cyclophosphamid.

## SUMMARY

### DISEASE FREE SURVIVAL AND ASSOCIATED FACTORS OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY DOCETAXEL AND CYCLOPHOSPHAMID (TC) REGIMEN IN ELDERLY BREAST CANCER PATIENTS

**Aims:** Our study aimed to evaluate disease free survival and associated factors of adjuvant chemotherapy Docetaxel and Cyclophosphamid (TC) regimen in elderly breast cancer patients treated at K hospital. **Population:** 70 patients were women, ages  $\geq 60$ , diagnosed breast cancer, treated by surgery mastectomy and adjuvant Docetaxel-Cyclophosphamid regimen at K hospital from 01/2013-12/2018. **Methods:** Retrospective description. **Results:** The mean age was 64.74 ± 3.94 (range 60 to 74, 67,1% had cardiovascular disease. 3-year and 5-year disease free survival were 87.7% and 81.1% respectively. DFS was associated with stage and molecular subtype ( $p < 0.05$ ). DFS was not significantly

different between those with and without cardiovascular disease ( $p > 0.05$ ). **Conclusion:** Treatment adjuvant chemotherapy TC regimen in elderly patients has a high DFS rate and should be considered in clinical practice, especially for patients with cardiovascular disease.

**Key words:** Breast cancer, elderly, adjuvant chemotherapy, Docetaxel, Cyclophosphamid.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là căn bệnh ung thư phổ biến nhất và nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ ở nhiều nước trên thế giới [1]. Theo ghi nhận tại Việt Nam năm 2010 có 12.533 trường hợp mới mắc UTV với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 29,9/100.000 dân và 5339 người tử vong do căn bệnh này [2]. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị, mức độ giảm tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân (BN) cao tuổi khá hạn chế (1,5%/ năm) so với nhóm bệnh nhân trẻ 20-39 tuổi (2,8%/năm) [3].

Tuổi thọ trung bình của dân số nước ta tăng dần qua các giai đoạn và ước tính tỷ lệ người cao tuổi sẽ tăng gấp 3 vào năm 2050 [4]. Tỷ lệ người cao tuổi tăng dẫn đến tỷ lệ bệnh nhân ung thư vú ở người cao tuổi cũng tăng dần. Tuy nhiên các nghiên cứu về điều trị bổ trợ ung thư vú hiện nay vẫn tập trung chủ yếu ở nhóm bệnh nhân trẻ, còn ít các nghiên cứu thực hiện trên nhóm bệnh nhân cao tuổi. Trong khi đó, nhóm cao tuổi có tỷ lệ mắc ung thư vú tăng dần theo tuổi đồng thời tỷ lệ có các bệnh đồng thời cao hơn so với các bệnh nhân trẻ, đặc biệt là bệnh lý tim mạch. Vì vậy lựa chọn hóa chất cho các bệnh nhân cao tuổi cần phải được cân nhắc kỹ, đặc biệt là Anthracyclin do gây độc tính tích lũy trên tim mạch [5]. Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả điều trị bổ trợ của phác đồ Docetaxel- Cyclophosphamid trên bệnh nhân ung thư vú cao tuổi. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá thời gian sống thêm không bệnh và các yếu tố liên quan của phác đồ hóa trị bổ trợ Docetaxel- Cyclophosphamid cho ung thư vú ở bệnh nhân nữ cao tuổi tại bệnh viện K.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Nghiên cứu được thực hiện trên 70 bệnh nhân ung thư vú được điều trị bổ trợ hóa chất phác đồ Docetaxel

\*Bệnh viện K Tân Triều

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Huyền

Email: phungthihuyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.5.2021

Ngày phản biện khoa học: 25.6.2021

Ngày duyệt bài: 9.7.2021

kết hợp Cyclophosphamid (TC) tại bệnh viện K từ tháng 01/2013 đến 12/2018.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- BN nữ từ 60 tuổi trở lên.
- Chẩn đoán mô bệnh học: UTBM tuyến vú.
- Chẩn đoán ung thư vú giai đoạn I-III theo phân loại của hiệp hội ung thư Hoa Kỳ AJCC 8.
- Đã được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm vét hạch nách hệ thống và điều trị xạ trị, nội tiết khi có chỉ định.
- Điều trị tối thiểu 3 chu kỳ hóa chất với phác đồ Docetaxel- Cyclophosphamid
- Chỉ số toàn trạng  $\leq 2$  theo thang điểm ECOG.
- Chức năng tuỷ xương, gan, thận trong giới hạn bình thường.
- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án ghi nhận quá trình điều trị.

#### Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

- Bệnh nhân bỏ điều trị.
- BN có Her-2 dương tính được điều trị Trastuzumab.
- BN mắc bệnh ung thư khác kèm theo
- Các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng, có nguy cơ tử vong gần

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu

**Các chỉ số nghiên cứu:** Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu dựa trên các ghi nhận trên hồ sơ bệnh án bao gồm tuổi, toàn trạng, bệnh lý kèm theo, giai đoạn, phân nhóm sinh học, các phương pháp điều trị, thời gian sống thêm không bệnh, toàn bộ và các yếu tố liên quan.

#### Phác đồ điều trị:

- Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> diện tích da, pha với 250ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong vòng 3h, ngày 1.
- Cyclophosphamid 600 mg/m<sup>2</sup> diện tích da, pha với 200ml dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong vòng 30 phút, ngày 1.
- Điều trị hóa chất phác đồ 4 chu kỳ cho nhóm bệnh nhân yếu tố nguy cơ thấp: giai đoạn I-IIA, chưa di căn hạch, độ mô học thấp, phân nhóm sinh học phân tử Luminal A, Luminal B.
- Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ 6 chu kỳ cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao: giai đoạn IIB-III, u kích thước lớn > 3cm, di căn hạch, độ mô học cao, nhóm Her2/neu dương tính hoặc Basal-like.

**2.3. Xử lý số liệu.** Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

- Phân tích thời gian sống thêm dựa theo ước

tính Kaplan-Meier.

- Kiểm định so sánh sự khác biệt về khả năng sống thêm với một số yếu tố liên quan bằng kiểm định Log-rank.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm	Số BN	Tỷ lệ
Tuổi (trung bình $\pm$ SD)	64,74 $\pm$ 3,94	
Toàn trạng PS	0	45, 64,3
	1	23, 32,8
	2	2, 2,9
Bệnh mạn tính kèm theo	Không	19, 27,1
	Có	51, 72,9
Bệnh lý tim mạch	Không	23, 32,9
	Có	47, 67,1
Giai đoạn	I	15, 21,4
	II	52, 74,3
	III	3, 4,3
Nhóm sinh học phân tử	Luminal A	15, 21,4
	Luminal B	23, 32,9
	Her2 (+)	24, 34,3
	Basal like	8, 11,4

Tuổi trung bình trong nghiên cứu này là 64,74, chủ yếu các bệnh nhân có PS 0-1. Có 51 BN trong nghiên cứu có kèm theo ít nhất 1 bệnh mạn tính khác, chiếm 72,9%. Giai đoạn bệnh II gặp nhiều nhất (74,3%), số BN ở giai đoạn I là 21,4%. Phân nhóm sinh học phân tử Her2 dương tính chiếm tỷ lệ cao nhất 34,3%, nhóm Luminal A chỉ chiếm 21,4%, nhóm Luminal B và nhóm Basal- like chiếm lần lượt 32,9% và 11,4%.

**Bảng 2: Các phương pháp điều trị**

Phương pháp điều trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn	66	94,3
Phẫu thuật bảo tồn	4	5,7
Xạ trị	34	48,6
Điều trị nội tiết	38	54,3
Điều trị đích	0	0
Điều trị hóa chất bổ trợ	70	100

Tỷ lệ phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn là 94,3%, chỉ có 4 BN (5,7%) được phẫu thuật bảo tồn tuyến vú. Tia xạ bổ trợ được thực hiện cho 34 bệnh nhân. Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật, không có bệnh nhân nào điều trị thuốc đích. 38 BN được điều trị nội tiết sau khi kết thúc hóa trị và xạ trị. Một BN có thể được điều trị nhiều phương pháp kết hợp.

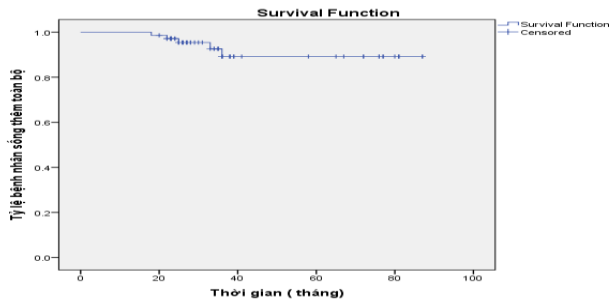
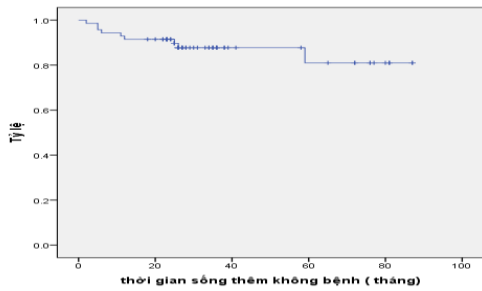
**Bảng 3: Số chu kỳ hóa trị bổ trợ phác đồ TC**

Số chu kỳ điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
4	33	47,1

6	37	52,9
<b>Tổng</b>	<b>70</b>	<b>100</b>

Có 37 BN được điều trị 6 chu kì phác đồ TC

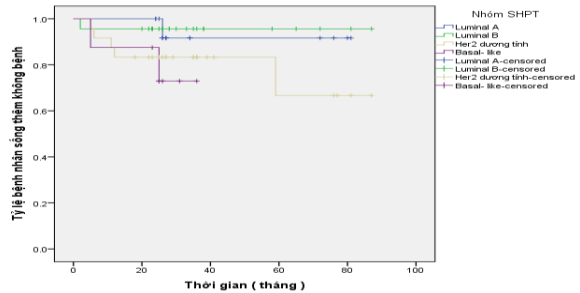
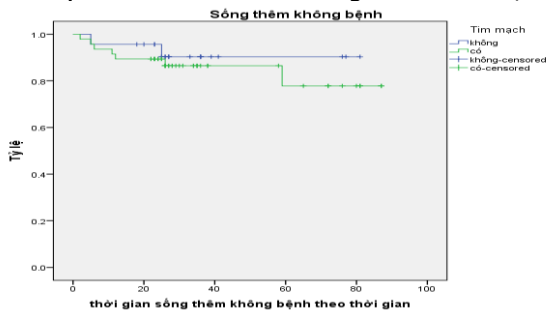
chiếm 52,9%. Tất cả BN đều hoàn thành số chu kì hóa chất cần điều trị, không có bệnh nhân phải dừng dừng hoặc bỏ điều trị.



**Biểu đồ 1: Biểu đồ Kaplan-Meier thời gian sống thêm không bệnh (DFS) và sống thêm toàn bộ (OS)**

Thời gian theo dõi trung bình 38,93 tháng có 61 BN sống thêm không tái phát tính đến thời điểm kết thúc theo dõi 87 tháng. Xác suất sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 94,3%; 91,4%; 87,7%; 87,7%; 81%. Đến khi kết thúc nghiên cứu có 65 bệnh nhân còn sống. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ đến thời điểm kết thúc nghiên cứu là 89,2%.

Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,035$ . Thời gian sống thêm không bệnh của giai đoạn I, IIA tốt hơn nhóm giai đoạn IIB, IIIA.

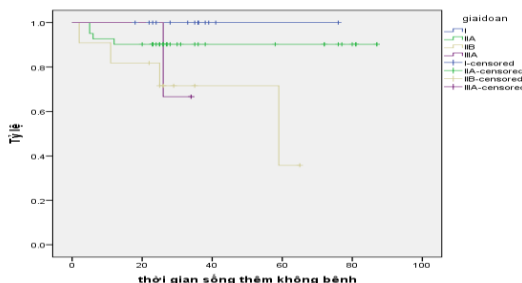


**Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không bệnh theo bệnh tim mạch**

**Biểu đồ 4: Thời gian sống thêm không bệnh theo nhóm sinh học phân tử**

Tỷ lệ sống thêm không tái phát 5 năm của nhóm bệnh nhân không mắc bệnh tim mạch là 90,3% tháng cao hơn so với nhóm có bệnh nhân có bệnh lý tim mạch là 77,8%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê so với nhóm có bệnh tim mạch.

Có 1 bệnh nhân (6,7%) trong nhóm Luminal A và 1 bệnh nhân (4,3%) trong nhóm Luminal B tái phát bệnh, tỷ lệ thấp hơn so với nhóm Her2/neu dương tính có 5 bệnh nhân tái phát (21,8%) và nhóm Basal-like có 2 bệnh nhân tái phát (25%). Tuy nhiên sự khác biệt giữa các nhóm chưa có khác biệt có ý nghĩa thống kê,  $p = 0,119$ .



**Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm không bệnh theo giai đoạn bệnh**

**IV. BÀN LUẬN**

Qua thống kê 70 bệnh nhân ung thư vú cao tuổi đủ tiêu chuẩn trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của các bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ TC là  $64,74 \pm 3,94$ , đa phần các bệnh nhân có toàn trạng tốt (PS = 0 chiếm 64,3%, chỉ có 2 BN có chỉ số toàn trạng PS =2 chiếm 2,9%). Theo Fisher với bệnh nhân dưới 40 tuổi, hóa trị bổ trợ làm giảm 37% tỷ lệ tái phát; tuổi từ 40-49 có lợi ích giảm 34% và đến độ tuổi 70 thì hóa trị bổ trợ còn rất ít ý nghĩa trong giảm tỷ lệ tái phát cũng như lợi ích về sống thêm. Bởi vậy, việc điều trị hóa trị bổ trợ bị hạn chế đối với những BN UTV trên 70 tuổi.

Tuy nhiên một phân tích từ nghiên cứu CALGB 49907 trên 633 BN UTV từ 65 tuổi trở lên được hóa trị bổ trợ đã chứng minh có lợi ích trong việc làm giảm tỷ lệ tái phát cho BN lớn tuổi khi được hóa trị bổ trợ, đặc biệt là những BN thể trạng còn tốt [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có tới 72,9% BN trong nghiên cứu mắc ít nhất 1 bệnh lý mạn tính kèm theo trước khi điều trị UTV, trong đó bệnh lý tim mạch bao gồm tăng huyết áp, rối loạn nhịp tim, bệnh mạch vành chiếm 67,1%. Nghiên cứu về mô hình bệnh tật người cao tuổi năm 2015 tại Việt Nam cho thấy tỷ lệ mắc bệnh mạn tính và bệnh tim mạch của người cao tuổi tại Việt Nam là 42% và 15% [7]. Lựa chọn quyết định điều trị và phác đồ hóa chất bổ trợ ở bệnh nhân cao tuổi, đặc biệt là các BN có bệnh lý tim mạch cần cân nhắc các thuốc ít hoặc không gây độc tính lên tim, nhằm mang lại lợi ích về giảm tái phát và kéo dài thời gian sống thêm mà không làm nặng thêm các bệnh kèm theo.

Với thời gian theo dõi trung bình là 38,9 tháng, chúng tôi cho kết quả sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm lần lượt là 94,3%; 91,4%; 87,7%; 87,7%; 81%. Nghiên cứu của Lê Thị Sương (2017) trên 32 bệnh nhân UTV điều trị bổ trợ phác đồ 4AC-4D cho kết quả sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 100%; 91,4%; 86,9% [8]. Nghiên cứu của Hoàng Thu Hằng điều trị bổ trợ phác đồ 4 chu kỳ TC trên 84 bệnh nhân UTV cho tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 4,5 năm lần lượt là 98,8%; 97,6%; 96,4%; 92,9%; 90,5%. Nghiên cứu của Stephen E.J và cs (2006) so sánh hiệu quả điều trị giữa hai nhóm bệnh nhân được điều trị bổ trợ phác đồ 4 chu kỳ TC (506 BN) và phác đồ 4 chu kỳ AC (510 BN). Tại thời điểm 5 năm và 7 năm theo dõi, tỷ lệ sống thêm không bệnh cao hơn ở nhóm điều trị phác đồ TC so với phác đồ AC (86% so với 80%; 81% so với 75%,  $p=0,033$ ). Khi phân tích trên nhóm bệnh nhân trên 65 tuổi, kết quả cũng cho thấy phác đồ TC hiệu quả hơn phác đồ AC về sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm, 7 năm [9]. Ngoài ra, chúng tôi phân tích thấy bệnh lý mạn tính hay bệnh tim mạch không ảnh hưởng tới kết quả điều trị của phác đồ TC trên bệnh nhân UTV cao tuổi ( $p>0,05$ ). Tuy nhiên, DFS có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê theo giai đoạn bệnh, giai đoạn I, IIA cho kết quả tốt hơn nhóm giai đoạn IIB, IIIA. Nghiên cứu của Trần Văn Thuận cho tỷ lệ sống thêm không bệnh 4 năm của bệnh nhân UTV bổ trợ phác đồ AC kết hợp nội tiết là 91,5% với giai

đoạn IIA và giảm xuống còn 63,4% ở giai đoạn IIIA. Phân nhóm sinh học phân tử không chỉ có ý nghĩa quan trọng trong chỉ định điều trị mà còn giúp tiên lượng UTV, kể cả cho nhóm BN ung thư vú cao tuổi. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ tái phát di căn của nhóm Her2/neu dương tính và basal-like là 21,8% và 25% cao hơn so với nhóm Luminal A và Luminal B là 6,7% và 4,3%. Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ lựa chọn các bệnh nhân có Her2/neu dương tính điều trị hóa trị bổ trợ TC mà không có trastuzumab.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa trị bổ trợ Docetaxel-Cyclophosphamid cho tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) cao, tương tự các nghiên cứu trong nước và quốc tế. Do vậy phác đồ có thể được sử dụng phổ biến, rộng rãi hơn, không chỉ tại Bệnh viện K mà có thể ở các cơ sở điều trị ung thư khác cho nhóm BN UTV cao tuổi. Các yếu tố liên quan đến DFS bao gồm giai đoạn bệnh và phân nhóm sinh học phân tử.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Thuận (2011)**, Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, .
2. **Bùi Diệu (2011)**, Một số bệnh ung thư ở phụ nữ, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, .
3. **DeSantis C.E., Fedewa S.A., Sauer A.G., et al. (2016)**. Breast cancer statistics, 2015: Convergence of incidence rates between black and white women. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **66(1)**, 31–42.
4. **Hoi L.V., Chuc N.T., and Lindholm L. (2010)**. Health-related quality of life, and its determinants, among older people in rural Vietnam. *BMC Public Health*, **10**, 549.
5. **Smith L.A., Cornelius V.R., Plummer C.J., et al. (2010)**. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*, **10(1)**, 337.
6. **Muss H.B., Polley M.-Y.C., Berry D.A., et al. (2019)**. Randomized Trial of Standard Adjuvant Chemotherapy Regimens Versus Capecitabine in Older Women With Early Breast Cancer: 10-Year Update of the CALGB 49907 Trial. *J Clin Oncol*, **37(26)**, 2338–2348.
7. **Mwangi J., Kulane A., and Van Hoi L. (2015)**. Chronic diseases among the elderly in a rural Vietnam: prevalence, associated socio-demographic factors and healthcare expenditures. *Int J Equity Health*, **14**.
8. **Lê Thị Sương (2014)**. Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ ung thư vú giai đoạn II-IIIa bằng phác đồ 4AC- 4D. Trường Đại học Y Hà Nội.
9. **Jones S., Holmes F.A., O'Shaughnessy J., et al. (2009)**. Docetaxel With Cyclophosphamide Is Associated With an Overall Survival Benefit Compared With Doxorubicin and Cyclophosphamide: 7-Year Follow-Up of US Oncology Research Trial 9735. *JCO*, **27(8)**, 1177–1183.