

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN VĂN CẦU

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ
GIAI ĐOẠN DI CĂN BẰNG HÓA TRỊ PHỐI HỢP
ANTHRACYCLINE VÀ TAXANE**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, 2020

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

GS. TS. CAO NGỌC THÀNH

Phản biện 1: **GS. TS. Phạm Như Hiệp**

Phản biện 2: **PGS. TS. Hồ Sỹ Hùng**

Phản biện 3: **PGS. TS. Nguyễn Duy Ánh**

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế
tại: 01 Điện Biên Phủ, Vĩnh Ninh, Thành Phố Huế

Vào lúc:..... giờ, ngày.....tháng.....năm.....

Có thể tìm luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

**ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC**

NGUYỄN VĂN CẦU

**NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ
GIAI ĐOẠN DI CĂN BẰNG HÓA TRỊ PHỐI HỢP
ANTHRACYCLINE VÀ TAXANE**

Ngành: SẢN PHỤ KHOA

Mã số: 9 72 01 05

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ, 2020

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2018, ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ Việt Nam với 15.229 trường hợp mới được chẩn đoán hằng năm, chiếm 20,6% số trường hợp ung thư ở phụ nữ và 6.103 trường hợp tử vong chiếm 5,3% các trường hợp tử vong do ung thư ở cả hai giới, đứng thứ ba sau ung thư gan nguyên phát, ung thư phổi và ung thư dạ dày. Lúc mới chẩn đoán đã có 5% đến 10% ung thư vú ở giai đoạn di căn; 30% ung thư vú ở giai đoạn sớm sẽ diễn tiến đến giai đoạn di căn với thời gian sống thêm trung bình từ 2 đến 3 năm và trên 90% các trường hợp tử vong ung thư vú là do di căn. Các tiên bộ hiện nay trong điều trị ung thư vú chủ yếu ở giai đoạn sớm. Ở giai đoạn di căn, ung thư vú là bệnh lý giai đoạn cuối có tính chất lan rộng toàn thân, sức khỏe bệnh nhân đã suy giảm, nhiều bệnh nhân đã được điều trị hỗ trợ ở giai đoạn sớm nên hiệu quả và dung nạp điều trị thấp hơn khi tiếp tục điều trị ở giai đoạn di căn. Do vậy, ung thư vú di căn chỉ có thể điều trị thuyên giảm bệnh nhưng không thể khỏi bệnh. Thời gian sống thêm 5 năm là thấp hơn đáng kể so với giai đoạn sớm, trung bình 23% giai đoạn 1999-2004 và 25% giai đoạn 2005-2011.

Hiện nay, phương pháp chính điều trị ung thư vú di căn là điều trị hệ thống trong đó hóa trị là phương pháp phổ biến nhất để thu nhỏ khối u và hạch, tăng khả năng kiểm soát tại chỗ và tại vùng, đồng thời phân phối thuốc toàn thân giúp kiểm soát triệu chứng di căn các tạng cơ thể. Thành công trong điều trị ung thư vú di căn là kéo dài thời gian sống thêm nhưng chất lượng sống của bệnh nhân phải được duy trì hoặc nâng cao. Thực tế lâm sàng hiện nay, có nhiều yếu tố chi phối đã gây khó khăn trong ra quyết định điều trị ung thư vú di căn để tối ưu lợi ích sống thêm nhưng độc tính hóa trị phải dung nạp được. Phác đồ hóa trị phối hợp anthracycline và taxane đang được khuyến cáo rộng rãi cho bệnh nhân ung thư vú di căn, tuy nhiên, nghiên cứu đánh giá lợi ích lâm sàng của phác đồ hóa trị phối hợp này cùng với các xem xét tổng thể về các mặt hiệu quả, độc tính và chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn vẫn chưa được nghiên cứu đầy đủ ở Việt Nam, do đó chúng tôi tiến hành đề tài: **“Nghiên cứu điều trị ung thư vú giai đoạn di căn bằng hóa trị phối hợp anthracycline và taxane”**

Mục tiêu nghiên cứu

1. *Đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ hóa trị phối hợp anthracycline và taxane trên bệnh nhân ung thư vú di căn.*
2. *Đánh giá chất lượng sống và các yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn trong thời gian hóa trị.*

Ý NGHĨA KHOA HỌC VÀ THỰC TIỄN

Nghiên cứu đánh giá hiệu quả và độc tính phác đồ hóa trị anthracycline và taxane kết hợp với đánh giá chất lượng sống trên bệnh nhân ung thư vú di căn, từ lý luận đến thực tiễn, nghiên cứu đã xác định thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm và 5 năm trên mẫu bệnh nhân nghiên cứu; đã tìm ra các yếu tố ảnh hưởng tích cực đến hiệu quả, dung nạp hóa trị và chất lượng sống ung thư vú di căn. Nghiên cứu đã giải quyết những khó khăn trong điều trị ung thư vú di căn và đã đóng góp thêm cho một quan điểm điều trị nhằm hoàn thiện phác đồ điều trị ung thư vú di căn tại Việt Nam là cải thiện về các tiêu chí lâm sàng luôn gắn với cuộc sống tốt đẹp hơn cho bệnh nhân.

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Hiện nay tại Việt Nam chưa có công bố nào đánh giá hiệu quả và độc tính của phác đồ hóa trị anthracycline và taxane kết hợp với đánh giá chất lượng sống trên bệnh nhân ung thư vú di căn. Thời gian nghiên cứu kéo dài 5 năm trên đối tượng rất đặc biệt và nhạy cảm này là điểm nổi bật của công trình. Kết quả nghiên cứu đã xác định được tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm và 5 năm cũng như xác định được các yếu tố ảnh hưởng tích cực lên thời gian sống thêm, các yếu tố tăng nguy cơ độc tính hóa trị và các yếu tố góp phần nâng cao chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú di căn hóa trị với phác đồ này. Nghiên cứu góp phần thay đổi nhận thức và thái độ tích cực khi tiếp cận bệnh nhân ung thư vú di căn, xóa bỏ quan điểm ung thư vú di căn là giai đoạn cuối cùng, chỉ điều trị thăm dò, vớt vát và chỉ chú trọng nâng đỡ triệu chứng. Từ kết quả nghiên cứu đã khẳng định rằng ngay cả ở giai đoạn cuối, bệnh nhân ung thư vú di căn vẫn có cơ hội khỏi bệnh và sống thêm nhờ vào điều trị tích cực. Nghiên cứu có giá trị đóng góp thêm cho quan điểm điều trị ung thư vú di căn bao gồm hóa trị anthracycline và taxane kết hợp đánh giá chất lượng sống để góp phần hoàn thiện phác đồ điều trị ung thư vú tại Việt Nam.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 117 trang bao gồm: Đặt vấn đề: 2 trang; Tổng quan tài liệu: 37 trang; Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 14 trang; Kết quả nghiên cứu: 34 trang; Bàn luận: 27 trang; Kết luận: 2 trang; Kiến nghị: 1 trang. Luận án có 48 bảng, 16 biểu đồ, 2 hình minh họa và 140 tài liệu tham khảo (23 tài liệu tiếng Việt, 117 tài liệu tiếng Anh). Phụ lục: 14 trang. Nghiên cứu đã có 03 công trình liên quan đã được công bố trên tạp chí có uy tín của ngành Y trong nước.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. ĐẠI CƯƠNG VỀ UNG THƯ VÚ

1.1.1. Giải phẫu tuyến vú

Tuyến vú gồm các tuyến sữa tạo thành các tiểu thùy, nhiều tiểu thùy hợp thành các thùy. Bạch mạch đổ về 3 chuỗi hạch là chuỗi hạch nách, chuỗi hạch ngực trong và chuỗi hạch trên đòn. Tuyến vú phân chia thành 1/4 trên ngoài, 1/4 trên trong, 1/4 dưới ngoài, 1/4 dưới, quầng vú và đầu vú.

1.1.2. Triệu chứng ung thư vú

Hầu hết u sờ thấy có một khối có đường kính >1cm mật độ chắc hoặc cứng, bờ không đều, ít đau và ít di động. Giai đoạn muộn: đau vú, co kéo da, nhiễm cứng, sùi loét, dễ chảy máu, phù nề tổ chức lymphô của da với đặc trưng sẩn da cam, lan đến hạch khu vực và di căn các tạng cơ thể gây các triệu chứng do di căn.

1.1.3. Diễn tiến ung thư vú từ giai đoạn tại chỗ đến giai đoạn di căn

Từ giai đoạn tại chỗ, ung thư xâm lấn qua màng đáy của lớp biểu mô, sau đó lan đến tổ chức tuyến vú bình thường rồi xâm nhiễm vào mô xung quanh đến các cấu trúc lân cận như da gây co rút da, tụt đầu vú, sẩn da cam, phù nề mô tuyến vú, đỏ và loét da. Xâm nhiễm đến căn cơ ngực, thành ngực tạo thành khối cứng ít hoặc không di động. Lan tràn theo đường bạch huyết đến hạch nách, hạch vú trong, hạch hạ đòn và thượng đòn trước khi đi vào hệ tuần hoàn để gây ra di căn các tạng cơ thể như xương, phổi, gan và não.

1.1.4. Chẩn đoán ung thư vú

1.1.4.1. Lâm sàng:

Chẩn đoán ung thư vú thường dựa vào 3 phương pháp truyền thống là khám lâm sàng, tế bào học và X quang tuyến vú. Chẩn đoán xác định ung thư vú nhất thiết phải dựa trên chẩn đoán mô bệnh học.

1.1.4.2. Mô bệnh học:

Áp dụng phân độ Scarff-Bloom-Richardson được cải biên bởi Elston-Ellis vào năm 1993 áp dụng cho ung thư biểu mô tuyến vú thể ống xâm nhập.

1.1.4.3. Chẩn đoán TNM và phân giai đoạn ung thư vú:

Xếp giai đoạn TNM theo AJCC 2010 gồm: T: U nguyên phát (Tx, Tis, T1, T2, T3, T4); N: Hạch vùng (Nx, N1, N2, N3) và M: Di căn (M0, M1).

1.2. UNG THƯ VÚ DI CĂN

Ung thư vú thường di căn xương, phổi, gan và não. Di căn xương gây đau xương, tăng canxi máu, gãy xương bệnh lý, chèn ép tủy sống và có thể gây tử vong. Di căn phổi gây khó thở gắng sức, khó thở liên tục, ho và đau ngực. Triệu chứng di căn gan ít đặc hiệu bao gồm vàng da, đau hạ sườn phải, đầy bụng, tắt mật và nhiễm trùng đường mật. Di căn não có tiên lượng xấu với tỷ lệ sống thêm toàn bộ khoảng 6 tháng và không đáp ứng với hóa trị.

1.3. ĐIỀU TRỊ HỆ THỐNG UNG THƯ VÚ DI CĂN

1.3.1. Cơ sở của điều trị hệ thống ung thư vú di căn

Ung thư vú di căn là bệnh lý có tính chất toàn thân không thể chữa khỏi. Hóa trị là phương pháp điều trị phổ biến nhất nhằm kiểm soát ung thư lan rộng, thu nhỏ khối u, thuyên giảm triệu chứng, duy trì, nâng cao chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm. Đây là cơ sở của liệu pháp toàn thân trong ung thư vú di căn.

1.3.2. Mục tiêu và chỉ định hóa trị ung thư vú di căn

Mục tiêu của hóa trị ung thư vú di căn là kéo dài thời gian sống thêm, giảm thiểu triệu chứng, duy trì hoặc cải thiện chất lượng sống, mặc dù vẫn có một tỷ lệ độc tính liên quan đến hóa trị.

1.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng của điều trị hệ thống

Độ ác tính mô bệnh học, tuổi, chỉ số ECOG, khoảng thời gian hết di căn (MFI), tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng Her-2 và mức độ lan rộng của bệnh có giá trị tiên đoán đáp ứng điều trị, tiên lượng sống thêm và lựa chọn phương pháp điều trị.

1.3.4. Dự đoán đáp ứng với điều trị hệ thống

Thụ thể ER+ và Her-2+ là những yếu tố tiên đoán đáp ứng quan trọng nhất. Các yếu tố dự đoán đáp ứng kém với hóa trị là tiên triển bệnh sau khi đã nhận hóa trị trước đó, tái phát bệnh <12 tháng, ECOG > 2, di căn nhiều vị trí và di căn não.

1.3.5. Những yếu tố ảnh hưởng đến chọn lựa phác đồ hóa trị

Mức độ lan rộng của ung thư, di căn não, ECOG > 2, tiền sử bệnh tim, cơ địa đái tháo đường, đã đủ liều tích lũy anthracycline, tiền sử suy tủy xương do hóa trị, độc thần kinh độ 3-4 do hóa trị là những yếu tố ảnh hưởng đến hiệu quả và dung nạp hóa trị.

1.3.6. Theo dõi sau hóa trị anthracycline và taxane

Để đánh giá đáp ứng và độc tính hóa trị, cần kiểm tra đánh giá lâm sàng, xét nghiệm lặp lại sau mỗi chu kỳ để đánh giá chức năng các cơ quan tủy xương, gan, thận, tim mạch, chất chỉ điểm ung thư vú (CA15.3). Theo dõi đáp ứng cũng như tiến triển bệnh bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh như siêu âm, X quang, CT scan, MRI, xạ hình xương và hoặc PET CT.

1.3.7. Thuốc điều trị di căn xương trong ung thư vú

Thuốc bisphosphonate ức chế mạnh sự hủy xương do hủy cốt bào và được chỉ định để điều trị di căn xương do ung thư vú. Pamidronate và zoledronic acid là hai thuốc được khuyến cáo trong điều trị ung thư vú di căn xương.

1.3.8. Một số nghiên cứu phác đồ anthracycline và taxane trên thế giới và tại Việt Nam

Kết quả nghiên cứu trên thế giới:

- Jang B và cộng sự (2013) đã công bố tỷ lệ đáp ứng khách quan của phác đồ docetaxel+epirubicin là 63%. Tỷ lệ tái bệnh < 6 tháng là 70%, thời gian đến khi tái bệnh trung bình là 8,7 tháng.

- Luck HJ và cộng sự (2013) nhận thấy thời gian đến khi tái bệnh là 10,4 tháng (phác đồ Paclitaxel+Capecitabine) so với 9,2 tháng (phác đồ Paclitaxel+Epirubicin: PE) với $p > 0,05$. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ PE là 42% và hầu hết bệnh nhân đều dung nạp tốt độc tính hóa trị.

- Jassem và cộng sự (2009) đã xác nhận thời gian đến khi tái bệnh và sống thêm toàn bộ của phác đồ 2 thuốc paclitaxel+doxorubicin dài hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ 3 thuốc. Độc tính của phác đồ paclitaxel+doxorubicin thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ 3 thuốc và hầu hết bệnh nhân đều dung nạp tốt.

- Bontenbal (2005) đã công bố các tiêu chí về sống thêm ở phác đồ 2 thuốc docetaxel+doxorubicin đều dài hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ 3 thuốc. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ docetaxel+doxorubicin cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ 3 thuốc. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độc tính

giảm bạch cầu và nhiễm trùng nhưng sốt giảm bạch cầu cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ docetaxel+doxorubicin (33% so với 9% với $p<0,001$). Độc tính ngoài hệ tạo huyết là tương đương ở 2 nhóm bệnh nhân.

- Ghersi và cộng sự (2015) phát hiện phối hợp taxane và anthracycline có tỷ lệ đáp ứng khách quan cao hơn đáng kể so với taxane đơn chất (57% so với 46%) và giảm nguy cơ tiến triển bệnh (HR: 0,92, 95%, CI: 0,85-0,99).

Các kết quả nghiên cứu tại Việt Nam:

- Nguyễn Văn Cầu và cộng sự (2013), nghiên cứu hiệu quả và độc tính hóa trị kết hợp doxorubicin và paclitaxel trong điều trị ung thư vú giai đoạn IIIB-IV. Kết quả: 12% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 62% đáp ứng một phần, 23% có tổn thương di căn không thay đổi sau điều trị và 1% bệnh tiến triển. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng hóa trị là 74%. Thời gian sống thêm khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm đã hóa trị hỗ trợ anthracycline trước khi hóa trị doxorubicin và paclitaxel ($p<0,01$). Độc tính huyết học độ III bao gồm 44% giảm bạch cầu, 8% giảm tiểu cầu và 6% thiếu máu. Độc tính huyết học độ IV ít phổ biến với 6% giảm bạch cầu nhưng không sốt. Độc tính độ III-IV ngoài hệ tạo huyết chủ yếu là 77% rụng tóc, 2,8% độc tính thần kinh ngoại vi, 12% viêm miệng, 2,8% buồn nôn và nôn, 5,5% đau cơ khớp và không có trường hợp nào độc tim độ II-IV.

- Bùi Diệu và cộng sự (2011) phát hiện 51,1% ung thư vú di căn gặp ở nhóm tuổi 50-60 tuổi. Tỷ lệ di căn xương là 34,2% và di căn phổi là 33,4%. Di căn phổi gây đau ngực (71,6%), khó thở (51,1%) và tràn dịch màng phổi (50%). Thời gian di căn trung bình là 40 tháng, xuất hiện phổ biến nhất ở năm thứ 2 và thứ 3 sau điều trị. Di căn gan hay gặp đa ổ chiếm 81,8% và 100% bệnh nhân đều có chức năng gan bình thường.

- Nguyễn Thị Thu Hương (2017) đã công bố di căn xương gặp 31% ở bệnh nhân giai đoạn III, trong đó 75,6% có triệu chứng đau xương, 100% đau có tính chất điển hình của di căn xương, 37,4% bệnh nhân có thêm tổn thương di căn ngoài xương, nhiều nhất là di căn phổi với 58,8% và 100% bệnh nhân có tổn thương tiêu xương trên xạ hình xương. Vị trí tổn thương di căn xương hay gặp nhất là cột sống với tỷ lệ 70,5%.

1.3.9. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu:

Nhóm taxane gồm 2 loại docetaxel và paclitaxel. Nhóm anthracycline gồm 2 loại doxorubicin và epirubicin.

1.4. CHẤT LƯỢNG SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN

1.4.1. Khái niệm chất lượng sống

Chất lượng sống là một thuật ngữ được sử dụng để đánh giá về các mức độ nhân văn, sự tốt đẹp về mặt vật chất và tinh thần của cuộc sống con người trên phạm vi cá nhân và xã hội cũng như đánh giá về mức độ sáng khoái, hài lòng hoàn toàn về thể chất, tâm thần và xã hội của con người.

1.4.2. Lợi ích của đánh giá chất lượng sống ung thư vú di căn

Cung cấp những thông tin đa chiều về tác dụng phụ và độc tính hóa trị để lập kế hoạch điều trị tốt hơn, khắc phục các sự cố không mong muốn, đem lại cuộc sống tốt hơn cho người bệnh.

Giúp các bác sĩ lâm sàng cung cấp đầy đủ cho bệnh nhân ung thư vú di căn về tiến triển và tiên lượng bệnh ngoài các chỉ số lâm sàng như tỷ lệ tái phát, tỷ lệ sống còn.

Giúp cho bệnh nhân và gia đình lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất với hoàn cảnh của họ.

Nghiên cứu về chất lượng sống giúp so sánh các phương pháp điều trị mới với các phương pháp điều trị kinh điển về mặt hiệu quả và dung nạp.

1.4.3. Các yếu tố liên quan đến chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú

Bao gồm các vấn đề thể chất liên quan đến điều trị, các vấn đề tâm lý và các vấn đề xã hội.

1.4.4. Vai trò của bộ công cụ đo lường chất lượng sống EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-B23 đối với bệnh nhân ung thư vú

Giá trị của bộ công cụ đo chất lượng sống EORTC QLQ-C30 cho bệnh nhân ung thư nói chung và bộ công cụ EORTC QLQ-B23 đặc thù cho bệnh nhân ung thư vú đã được nhiều tác giả trong và ngoài nước nghiên cứu xác nhận lợi ích của chúng trong đánh giá chất lượng sống ung thư vú và ung thư vú di căn.

1.4.5. Một số nghiên cứu chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú bằng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23

Một số kết quả nghiên cứu trên thế giới:

- Fernanda và cộng sự (2006): kết quả nghiên cứu cho thấy có sự cải thiện chất lượng sống; triệu chứng đau, lĩnh vực chức năng xã hội và sức khỏe tâm thần đã được cải thiện đáng kể.

- Karamouzis và cộng sự (2007): chất lượng sống ở nhóm bệnh nhân ung thư vú di căn nhận hóa trị tốt hơn về mặt thống kê so với những bệnh nhân chỉ được chăm sóc hỗ trợ ($p= 0,008$).

- May Leng Tan và cộng sự (2014): hóa trị doxorubicin và paclitaxel trên bệnh nhân ung thư vú di căn cải thiện lâm sàng đáng kể và dung nạp độc tính tốt nhờ vậy đã cải thiện chất lượng sống.

Một số kết quả nghiên cứu tại Việt Nam:

- Nguyễn Thu Hà (2017): tuổi, học vấn và phương pháp điều trị có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với điểm chất lượng sống tổng quát.

- Lưu Quốc Quang và cs (2017): thang đo tạo thành từ 2 bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ BR-23 có độ tin cậy và tính giá trị cao để có thể áp dụng tại Việt Nam.

- Trần Bảo Ngọc và cs (2018): hai bộ câu hỏi EORTC QLQ C-30 và EORTC QLQ BR-23 có giá trị, đủ độ tin cậy, dễ áp dụng.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

Gồm 62 bệnh nhân ung thư vú di căn tại Khoa ung bướu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Trung tâm ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 02 năm 2013 đến tháng 08 năm 2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Tuổi từ 18 đến 70.
- Ung thư vú di căn xương, phổi, gan.
- Mô bệnh học là ung thư biểu mô xâm lấn. Phân nhóm hóa mô miễn dịch về các chỉ số ER, PR, Her-2.
- Có kết quả xác nhận di căn xương, phổi, gan dựa trên siêu âm, X quang, CT scan, MRI, xạ hình xương và/hoặc PET-CT.
- Sức khỏe của bệnh nhân theo thang điểm ECOG từ 0 đến 2.
- Chức năng tạo máu, gan, thận và tim trong giới hạn bình thường.
- Bệnh nhân ung thư vú di căn sau khi đã được xạ trị, hóa trị hỗ trợ, tân hỗ trợ, điều trị nội tiết chưa sử dụng thuốc nhóm taxane và anthracycline cũng đủ tiêu chuẩn nhận vào nghiên cứu.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và có thể tự trả lời các câu hỏi phỏng vấn.

- Có hồ sơ ghi chép đầy đủ về chẩn đoán, điều trị, diễn tiến bệnh và có thông tin đầy đủ về tình trạng bệnh qua các lần tái khám đầy đủ 5 năm.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Ung thư vú di căn não.
- Hội chứng nhiễm trùng; bệnh nhân có thai.
- Ung thư vú diễn tiến nặng có tiên lượng tử vong trong vòng 6 tháng.
- Bệnh nhân không hoàn thành đủ 8 chu kỳ hóa trị anthracycline và taxane.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu mô tả theo dõi dọc và mô tả cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp chọn mẫu

Lấy mẫu thuận tiện thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn bệnh và tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.3. Các bước tiến hành nghiên cứu

2.2.3.1. Thu thập thông tin: lập mẫu bệnh án nghiên cứu ghi nhận thông tin về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, chẩn đoán, điều trị, chất lượng sống và thông tin diễn tiến bệnh tại các thời điểm tái khám sau 3 năm và 5 năm theo dõi.

2.2.3.2. Phương pháp chẩn đoán: Dựa vào lâm sàng và hình ảnh học để đánh giá khối u nguyên phát, hạch khu vực và tổn thương di căn. Kết quả mô bệnh học và hóa mô miễn dịch thực hiện và xác nhận kết quả tại Khoa giải phẫu bệnh của 2 đơn vị nghiên cứu theo tiêu chuẩn của WHO 2004. Phân độ mô bệnh học dựa vào hệ thống Bloom-Richardson và được cải biên bởi Elston và Ellis áp dụng cho các ung thư biểu mô thể ống xâm nhập. Hóa mô miễn dịch xác định các thụ thể ER, PR, Her-2 và đánh giá kết quả theo thang điểm Allred.

2.2.3.3. Phác đồ hóa trị bao gồm: paclitaxel + doxorubicin, paclitaxel + epirubicin, docetaxel + doxorubicin và docetaxel + epirubicin. Liệu trình 8 chu kỳ với liều dùng tiêu chuẩn.

2.2.3.4. Điều trị nâng đỡ: Dự phòng ứ dịch cơ thể do docetaxel; dự phòng tăng phản ứng do paclitaxel; thuốc chống nôn dự phòng và thuốc kích thích sinh dòng bạch cầu hạt (G-CSF). Điều trị di căn xương bằng zoledronic acid hoặc pamidronate. Chuyền máu, chuyền tiểu cầu theo chỉ định.

2.2.3.5. Theo dõi độc tính, đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm:

Trước mỗi chu kỳ hóa trị, đánh giá hiện trạng bệnh và độc tính hóa trị bằng khám lâm sàng, xét nghiệm huyết học và sinh hóa. Đánh giá tim mạch trên ECG, siêu âm tim sau mỗi 2 chu kỳ hóa trị. Đánh giá toàn trạng bằng chỉ số ECOG; đánh giá đáp ứng điều trị khối u vú, hạch khu vực và tổn thương di căn bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh: siêu âm tuyến vú, hồ nách, siêu âm gan, X quang phổi, chụp CT scan ngực bụng có thuốc cản quang và chụp MRI gan có chất cản từ tại thời điểm bắt đầu chu kỳ hóa trị thứ nhất, xét nghiệm lặp lại mỗi 2 tháng. Xạ hình xương vào chu kỳ hóa trị thứ nhất, nếu có đau xương hoặc di căn xương thì lặp lại xạ hình xương mỗi 4 tháng. Đánh giá lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm tim mạch và xét nghiệm máu lúc tái khám mỗi 2 tháng trong 2 năm đầu và 3 tháng trong 3 năm tiếp theo để theo dõi diễn tiến bệnh và độc tính muộn do hóa trị. Ghi nhận các kết quả huyết học, sinh hóa và chẩn đoán hình ảnh sau các lần kiểm tra và so sánh, đối chiếu để theo dõi diễn tiến bệnh, đáp ứng và độc tính hóa trị.

2.2.3.6. Các tiêu chuẩn sử dụng trong chẩn đoán và điều trị:

- Đánh giá tình hình sức khỏe chung của bệnh nhân bằng chỉ số ECOG.

- Phân giai đoạn TNM theo tiêu chuẩn AJCC phiên bản số 7 năm 2010.

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1 theo EORTC.

- Đánh giá độc tính theo CTCAE của Viện ung thư Hoa Kỳ năm 2010.

- Đánh giá độc tính tim: Tiêu chuẩn đánh giá mức độ suy tim theo NYHA của Hoa Kỳ.

2.2.3.7. Khảo sát chất lượng sống:

Ghi nhận điền vào phiếu nghiên cứu:

- Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, học vấn, nghề nghiệp, thu nhập.

- Đặc điểm lâm sàng, chất lượng sống, phương pháp điều trị và độc tính hóa trị.

- Đánh giá chất lượng sống của bệnh nhân bằng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23 phiên bản tiếng Việt gồm 53 câu hỏi. Phân tích bộ câu hỏi thực hiện theo hướng dẫn của EORTC.

- Đánh giá một số yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn.

Phương pháp thu thập dữ liệu chất lượng sống:

Chọn nghiên cứu viên và giám sát viên, tập huấn kỹ cho điều tra viên về phương pháp đánh giá chất lượng sống bằng công cụ nghiên cứu.

Công cụ thu thập số liệu:

Bộ câu hỏi định lượng có cấu trúc gồm 3 phần chính: thông tin cá nhân; thông tin về bệnh lí và điều trị; thông tin về các yếu tố tâm lí, gia đình và xã hội. Sử dụng bộ công cụ EORTC QLQ-C30 để đánh giá chất lượng sống chung cho bệnh nhân ung thư và bộ công cụ EORTC QLQ-BR23 đánh giá chất lượng sống chuyên biệt cho bệnh nhân ung thư vú.

2.2.4. Xử lý số liệu thống kê

Phân tích số liệu thu thập được thực hiện bằng phần mềm thống kê chuyên dụng SPSS phiên bản 17.0.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành sau khi có sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y Sinh học của Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM CỦA BỆNH NHÂN

3.1.1. Đặc điểm chung

Tuổi trung bình $56,55 \pm 7,69$, thấp nhất là 35, cao nhất 69 tuổi. Nhóm tuổi 50-59 có tỷ lệ cao nhất (46,8%) và dưới 40 tuổi có tỷ lệ thấp nhất (3,2%). Tỷ lệ bệnh nhân có học vấn từ tiểu học trở xuống và nghề kinh doanh, buôn bán lần lượt là 46,8% và 38,7%. Bệnh nhân là công nhân có tỷ lệ thấp nhất là 19,4%. Thu nhập dưới 5 triệu đồng/tháng chiếm tỷ lệ cao nhất (40,3%); thu nhập từ 10 triệu đồng/tháng trở lên có tỷ lệ thấp nhất (25,8%).

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

3.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

ECOG= 0-1 chiếm tỷ lệ 87%. 51,6% bệnh nhân có MFI>24 tháng. Ung thư vú di căn do bệnh tiến triển hay gặp nhất với tỷ lệ 90,3%.

Di căn xương phổ biến nhất với tỷ lệ 56,5%; di căn gan và di căn phổi ít gặp hơn với tỷ lệ lần lượt là 35,5% và 24,2%. Ung thư vú di căn 2 cơ quan chiếm 19,4%.

Trên 54% có đau xương do di căn xương và chỉ 1,6% có gãy xương bệnh lý. Di căn gan và di căn phổi ít gây ra triệu chứng.

3.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Luminal B (30,6%), bộ ba âm tính (29,0%), Luminal Her-2 (+) (27,4%) và Luminal A (12,9%). Bệnh nhân có ER+ ít gặp hơn ER- (43,5% so với 56,5%). Grade 1 và 2, chiếm tỷ lệ 72,6%.

3.1.2.3. Đặc điểm hóa trị bệnh nhân ung thư vú di căn

Bệnh nhân đã nhận hóa trị trước đây với mục đích điều trị hỗ trợ chiếm tỷ lệ 77,4%. Độc tính hóa trị độ 3 và 4 chiếm một nửa trong số bệnh nhân nghiên cứu. Phác đồ paclitaxel + epirubicin và docetaxel + epirubicin có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 76% và 80% cao hơn các phác đồ phối hợp paclitaxel + doxorubicin (61,5%) và docetaxel + doxorubicin (66,7%). Phác đồ docetaxel + epirubicin có tỷ lệ đáp ứng cao nhất (80%).

3.1.3. Các yếu tố liên quan đến đặc điểm bệnh nhân hóa trị

3.1.3.1. Các yếu tố liên quan đến phác đồ hóa trị

Tỷ lệ chọn lựa các phác đồ hóa trị không khác nhau có ý nghĩa thống kê dựa trên chỉ số ECOG, hóa mô miễn dịch, MFI, tình trạng thụ thể nội tiết, độ ác tính mô bệnh học và tỷ lệ đáp ứng hoá trị ($p > 0,05$).

3.1.3.2. Các yếu tố giảm nguy cơ độc tính hóa trị độ 3 và 4 có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

Nhóm tuổi < 60 so với tuổi > 60 , ECOG = 0-1 so với ECOG = 2, có đáp ứng hóa trị so với đáp ứng kém với hóa trị, phác đồ có paclitaxel so với docetaxel, di căn xương so với di căn gan và phổi, không di căn phổi so với có di căn phổi.

3.2. THỜI GIAN SỐNG THÊM TOÀN BỘ CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN

Thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm và 5 năm của bệnh nhân ung thư vú di căn

Thời gian sống thêm 3 năm trung bình là $21,41 \pm 9,85$ tháng và tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ 3 năm là 40,3%.

Thời gian sống thêm 5 năm trung bình là $34,84 \pm 18,53$ tháng và tỷ lệ bệnh nhân có thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm là 19,4%.

Các yếu tố liên quan tích cực với sống thêm 5 năm ($p < 0,05$)

Tuổi < 60 , ECOG 0-1, di căn xương, không di căn phổi, MFI > 24 tháng, ung thư vú di căn mới chẩn đoán, grade 1 và 2, chưa nhận hóa trị hỗ trợ và có đáp ứng với hóa trị là các yếu tố tăng cơ hội sống thêm 5 năm. Phân tích đa biến hồi qui Cox cho thấy yếu tố đã nhận hóa trị liên quan có ý nghĩa thống kê đến thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm với $p < 0,05$.

3.3. LIÊN QUAN GIỮA PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ VÀ ĐỘC TÍNH HÓA TRỊ SAU 4 CHU KỲ VÀ SAU 8 CHU KỲ HÓA TRỊ

3.3.1. Liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phác đồ hóa trị và độc tính hóa trị sau 4 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$)

Phác đồ phối hợp docetaxel + anthracine (phác đồ Docetaxel+) có độc tính huyết học giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu cao hơn so với phác đồ phối hợp paclitaxel + anthracycline (phác đồ Paclitaxel+). Phác đồ Docetaxel+ cũng có tỷ lệ độc tính ngoài hệ tạo huyết như nôn mửa, tiêu chảy, tê đầu chi và rụng tóc cao hơn so với Paclitaxel+.

3.3.2. Liên quan có ý nghĩa thống kê giữa phác đồ hóa trị và độc tính hóa trị sau 8 chu kỳ hóa trị

Phác đồ Docetaxel+ có độc tính giảm bạch cầu và thiếu máu cao hơn so với Paclitaxel+. Phác đồ Docetaxel+ cũng có tỷ lệ buồn nôn, nôn mửa, tiêu chảy, đau cơ, loạn nhịp tim và rụng tóc cao hơn so với Paclitaxel+.

3.4. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN ($p < 0,05$)

3.4.1. So sánh trung bình chất lượng sống sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị

Khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$) xuất hiện sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị ở tất cả các phân nhóm chức năng và kể cả chất lượng sống tổng quát về điểm trung bình chất lượng sống ở 5 trong 9 nhóm liên quan đến triệu chứng. Sau 8 chu kỳ hóa trị, điểm trung bình chất lượng sống chức năng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với sau 4 chu kỳ hóa trị đối với hình ảnh cơ thể, chức năng tình dục, hưởng thụ tình dục và điểm trung bình chức năng với $p < 0,05$.

3.4.2. So sánh trung bình chất lượng sống tổng quát theo các đặc điểm sau 8 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$)

Nhóm tuổi > 60 có điểm trung bình chất lượng sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với < 60 tuổi. THPT trở lên có điểm trung bình chất lượng sống cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại. Thu nhập > 10 triệu đồng/tháng có điểm trung bình chất lượng sống cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại. Có sự cải thiện chất lượng sống sau 8 chu kỳ hóa trị với khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh các chỉ số ECOG; di căn xương; di căn phổi và di căn 2 cơ quan. MFI > 24 tháng có điểm trung bình chất lượng sống cao hơn có ý nghĩa thống kê so với MFI < 24 tháng và thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân mới chẩn đoán di căn. Bệnh nhân đã nhận hóa trị hỗ trợ trước đây có điểm trung bình chất lượng sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chưa hóa trị. Độc tính hóa trị độ 3

và 4 có điểm trung bình chất lượng sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có độc tính. Không đáp ứng hóa trị có điểm trung bình chất lượng sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có đáp ứng hóa trị.

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. ĐẶC ĐIỂM CHUNG

4.1.1. Tuổi và chỉ số ECOG

Tuổi trung bình là $56,55 \pm 7,69$ tuổi. Nhóm tuổi phổ biến nhất là 50-59 (46%). Theo Siegel R và cs (2014), trước 49 tuổi, nguy cơ mắc ung thư vú ước tính là 1/53, tuy nhiên, con số này tăng lên 1/43 ở độ tuổi 50-59 và tăng cao hơn ở độ tuổi 60-69 với tỷ lệ 1/23. Phụ nữ ở độ tuổi >70 , nguy cơ này là cao nhất với khả năng mắc ung thư vú là 1/15.

Joseph A và cộng sự (2008), xác nhận tuổi trung bình mắc ung thư vú là 50 tuổi. Nguyễn Chấn Hùng và cộng sự (1999) xác nhận nhóm tuổi hay gặp ung thư vú ở Việt Nam là 40-49 tuổi.

Qua số liệu so sánh, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn các tác giả trong và ngoài nước. Sự khác biệt này có lẽ do mẫu chúng tôi nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư vú di căn nên tuổi trung bình của bệnh nhân cao hơn một số năm sau chẩn đoán và điều trị ung thư vú ở giai đoạn sớm cho đến khi xuất hiện di căn.

Thang ECOG được sử dụng rộng rãi trên thế giới để đánh giá tình trạng sức khỏe tổng thể của bệnh nhân ung thư trước khi nhận vào nghiên cứu để theo dõi đáp ứng điều trị, tiên đoán dung nạp hóa trị và tiên lượng sống thêm. Trong nghiên cứu này, do hóa trị với nhiều độc tính nên chúng tôi chỉ đưa vào nghiên cứu những trường hợp thể trạng còn khá tốt với chỉ số $ECOG \leq 1$ (54/62 bệnh nhân) và $ECOG = 2$ (8/62 bệnh nhân) để bệnh nhân có đủ sức khỏe tuân thủ 8 chu kỳ hóa trị. Chọn bệnh nhân có chỉ số ECOG từ 0-2 vào nghiên cứu là phù hợp với quan điểm của nhiều nghiên cứu lâm sàng của các tác giả trong và ngoài nước.

4.1.2. Triệu chứng lâm sàng và đặc điểm mô bệnh học

4.1.2.1. Triệu chứng lâm sàng ung thư vú di căn

Chúng tôi phát hiện triệu chứng toàn thân phổ biến nhất là giảm ngon miệng (77,4%); sụt cân chiếm 64,5%. Đau xương do di căn xương có tỷ lệ cao nhất (54,8%); đau ngực chiếm 11,3% khi có di căn phổi. Tuy nhiên, di căn gan tỷ lệ gặp triệu chứng khá thấp dưới 5%. Tỷ lệ bệnh nhân có từ 2 triệu chứng chiếm 77,4% so với 0 đến 1 triệu chứng chỉ chiếm 20,2%.

Irvin và cs (2011) xác nhận đau do ung thư vú di căn có tỷ lệ 70% đến 90% trong đó chủ yếu là đau do di căn xương; mệt mỏi có tỷ lệ 25%-99% gặp trong quá trình điều trị và ngay cả sau khi kết thúc điều trị, mệt mỏi cũng có tỷ lệ từ 20% đến 30%; lo âu có thể dẫn đến trầm cảm chiếm 20% đến 30%; mất ngủ cũng khá phổ biến với 75% bệnh nhân. Các triệu chứng tiêu hóa như buồn nôn và nôn có tỷ lệ lần lượt là 60% và 30%.

4.1.2.2. Độ ác tính mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Kết quả nghiên cứu về tỷ lệ độ ác tính mô bệnh học và phân nhóm hóa mô miễn dịch ung thư vú của chúng tôi có sự khác biệt với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác có lẽ cũng do sự khác biệt của các yếu tố vùng miền, khu vực và chủng tộc. Ngoài ra, mục đích nghiên cứu khác nhau, số mẫu nghiên cứu khác nhau cũng làm nên sự đa dạng về độ ác tính mô bệnh học cũng như các phân nhóm phân tử ung thư vú trong các nghiên cứu.

4.2. HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ ANTHRACYCLINE VÀ TAXANE TRONG UNG THƯ VÚ DI CĂN: TỶ LỆ ĐÁP ỨNG, THỜI GIAN SỐNG THÊM

Anthracycline và taxane là những thuốc gây độc tế bào thường được sử dụng để điều trị ung thư vú, bao gồm điều trị hỗ trợ giai đoạn sớm (adjuvant), tân hỗ trợ (neoadjuvant) trong giai đoạn tiến xa tại khu vực để giảm giai đoạn khối u và hạch. Phác đồ phối hợp 2 nhóm thuốc này được dùng phổ biến nhất trong ung thư vú di căn. Hóa trị anthracycline và taxane có lợi điểm là có thể chỉ định điều trị ở mọi phân nhóm giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử ung thư vú di căn. Phác đồ hóa trị anthracycline và taxane có thể dùng kết hợp với thuốc kháng Her-2 (Trastuzumab) nếu Her-2 dương tính vì đã chứng minh có hiệu quả tăng thời gian sống thêm trong nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, thuốc kháng Her-2 là rất đắt vượt quá khả năng chi trả của nhiều bệnh nhân ở Việt Nam nên hiện sử dụng chưa phổ biến.

Ung thư vú di căn, mặc dù không thể chữa khỏi nhưng hóa trị hệ thống đã chứng minh có hiệu quả trì hoãn tiến triển bệnh, kéo dài thời gian sống thêm, thuyên giảm triệu chứng di căn nên góp phần làm tăng chất lượng sống cho bệnh nhân.

4.2.1. Phác đồ hóa trị, tỷ lệ đáp ứng và sống thêm

Nghiên cứu trên 62 bệnh nhân ung thư vú di căn nhận hóa trị kết hợp phác đồ phối hợp anthracycline và taxane, tỷ lệ đáp ứng của phác đồ này là 69,4%. Chúng tôi phát hiện phác đồ phối hợp paclitaxel + epirubicin và docetaxel + epirubicin có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 76% và 80% cao hơn các phác đồ phối hợp paclitaxel + doxorubicin (61,5%) và docetaxel + doxorubicin (66,7%). Phác đồ docetaxel + epirubicin có tỷ lệ đáp ứng cao nhất là 80%.

Khi đánh giá tại thời điểm 3 năm, chúng tôi xác nhận tỷ lệ bệnh nhân sống đến 36 tháng là 40,3% với trung bình thời gian sống thêm 3 năm là $21,41 \pm 9,85$ tháng. Khi đánh giá tại thời điểm 5 năm, chúng tôi xác nhận tỷ lệ sống đến 60 tháng chiếm 19,4% với thời gian sống thêm 5 năm là $34,84 \pm 18,53$ tháng.

So với nghiên cứu của các tác giả trên thế giới, tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn. Khi đối chiếu liều dùng của các thuốc trong nghiên cứu của Sledge, chúng tôi nhận thấy tác giả đã dùng liều paclitaxel $150\text{mg}/\text{m}^2$ thấp hơn 25mg so với nghiên cứu của chúng tôi nên có đáp ứng thấp hơn. Trong nghiên cứu của Conte, tác giả nhận vào bao gồm cả những bệnh nhân có sức khỏe kém hơn với ECOG ≥ 2 và đã điều trị anthracycline trước đó nên có lẽ đó là lý do làm cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Alba, sử dụng liều docetaxel và doxorubicin tương tự chúng tôi nhưng chỉ thiết kế 6 chu kỳ hóa trị ít hơn so với 8 chu kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi nên cũng góp phần làm cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn. Nghiên cứu của Bonnetterre, khi kết hợp với docetaxel, tác giả dùng liều epirubicin $75\text{mg}/\text{m}^2$ thấp hơn chúng tôi 15mg nên có thể là lý do làm cho tỷ lệ đáp ứng thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

4.2.2. Hiệu quả và độc tính của phác đồ anthracycline và taxane lên thời gian sống thêm

Chúng tôi cũng đã phát hiện độc tính hóa trị phác đồ Docetaxel+ cao hơn Paclitaxel+. Độc tính huyết học độ 3-4 sau 4 chu kỳ hóa trị,

giảm bạch cầu và giảm tiểu cầu độ 3-4 ở nhóm hóa trị Docetaxel+ cao hơn có ý nghĩa so với Paclitaxel+ ($p < 0,05$) nhưng thiếu máu không có sự khác biệt ($p = 0,191$). Sau 8 chu kỳ hóa trị, độc tính giảm bạch cầu và thiếu máu độ 3-4 ở nhóm hóa trị Docetaxel+ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm hóa trị Paclitaxel+ nhưng giảm tiểu cầu độ 3-4 không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,094$). Độc tính ngoài hệ tạo huyết sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị như buồn nôn và nôn, tiêu chảy, tê đầu chi, rụng tóc ở phác đồ Docetaxel+ đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với phác đồ Paclitaxel+. Sau 8 chu kỳ hóa trị, các độc tính buồn nôn và đau cơ cũng trở nên cao hơn có ý nghĩa thống kê ở phác đồ Docetaxel+ ($p < 0,05$). Độc tính viêm miệng độ 3-4 ở phác đồ Paclitaxel+ là 7/44 bệnh nhân (13,7%) so với 3/8 bệnh nhân (27,3%) ở phác đồ Docetaxel+ nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 phác đồ này sau 4 và 8 chu kỳ cũng phù hợp với kết quả của các nghiên cứu khác. Như vậy, với liều sử dụng trong nghiên cứu này theo khuyến cáo, hiệu quả của 2 loại phác đồ nghiên cứu là tương đương nhưng độc tính huyết học và ngoài hệ tạo huyết cao hơn ở phác đồ Docetaxel+ so với Paclitaxel+ là phù hợp với nghiên cứu của các tác giả.

4.3. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN THỜI GIAN SỐNG THÊM 5 NĂM CỦA UNG THƯ VÚ DI CĂN

4.3.1. Sống thêm 5 năm theo nhóm tuổi

Theo Siegel, tuổi là một yếu tố nguy cơ quan trọng đối với ung thư vú vì tuổi > 50 chiếm khoảng 78% trường hợp ung thư vú mới chẩn đoán và ở độ tuổi này, 87% trường hợp tử vong liên quan đến ung thư vú vào năm 2011 tại Hoa Kỳ. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân < 60 tuổi có thời gian sống thêm (trung bình 39,47 tháng) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân > 60 tuổi (trung bình 27,50 tháng) với $p = 0,034$.

Chứng cứ từ nhiều nghiên cứu cũng đã khẳng định tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong ung thư vú tăng theo tuổi của bệnh nhân.

4.3.2. Sống thêm 5 năm theo chỉ số ECOG

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi đã xác nhận chỉ số ECOG=0-1 có thời gian sống thêm 5 năm dài hơn có ý nghĩa thống kê so với ECOG =2 ($p = 0,048$). Chỉ số ECOG= 0-1 cho thấy bệnh nhân có sức khỏe tốt nên dung nạp với hóa trị anthracycline-taxane tốt hơn và

hoàn thành phác đồ hóa trị đúng liều, đúng liệu trình nên sống thêm tốt hơn. Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác.

4.3.3. Sống thêm 5 năm theo vị trí di căn

Nghiên cứu của chúng tôi đã xác nhận tỷ lệ di căn xương là phổ biến nhất (56,5%), tiếp theo là di căn phổi (24,2%) và di căn gan (35,5%). Di căn 2 cơ quan có tỷ lệ 19,4%.

Van Uden (2019) nghiên cứu trên 391 bệnh nhân ung thư vú di căn cũng ghi nhận xương là vị trí di căn phổi biến nhất và có tiên lượng sống thêm tốt hơn so với các vị trí khác và thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của ung thư vú di căn xương (trung bình 39,43 tháng) dài hơn có ý nghĩa thống kê so với di căn gan và/hoặc di căn phổi (trung bình 28,89 tháng) với $p=0,013$. Nghiên cứu của Wang (2019), di căn xương có tỷ lệ sống thêm tốt nhất với tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 50,5%, tiếp theo là di căn gan và di căn phổi. Tỷ lệ di căn gan là 35,5% chỉ thấp hơn di căn xương (56,5%) và thời gian sống thêm 5 năm là 28,91 tháng là khá tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác. Di căn phổi và di căn gan có trung bình thời gian sống thêm tương tự ($p>0,05$). Tuy nhiên di căn nhiều vị trí có tiên lượng xấu hơn di căn một vị trí (ngoài não) ($p<0,05$) và thời gian sống thêm trung bình khoảng 20 tháng.

4.3.4. Sống thêm 5 năm theo khoảng thời gian hết di căn (MFI)

Trong số 62 bệnh nhân có 6 trường hợp mới chẩn đoán và 56 trường hợp tiến triển di căn sau điều trị. Kết quả nghiên cứu cho thấy $MFI > 24$ tháng có trung bình thời gian sống thêm toàn bộ là 45,38 tháng, dài hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân de novo (trung bình 36 tháng) và bệnh nhân có $MFI < 24$ tháng (trung bình 20,5 tháng) với $p < 0,001$. So với những bệnh nhân tiến triển di căn với $MFI \leq 24$ tháng, những bệnh nhân có $MFI > 24$ tháng có kết quả sống thêm 5 năm vượt trội hơn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này phù hợp với tác giả Lobbezoo.

4.3.5. Sống thêm 5 năm theo độ ác tính mô bệnh học

Mẫu nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn có grade độ 1 và 2 là 45/62 bệnh nhân (72,5%) và độ 3 là 17/62 bệnh nhân (27,5%). Khi phân tích thời gian sống thêm 5 năm theo grade, chúng tôi nhận thấy trung bình thời gian sống thêm của

bệnh nhân grade 1+2 là 39,73% cao hơn có ý nghĩa so với bệnh nhân grade 3 ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với giá trị tiên lượng độ ác tính mô bệnh học và kết quả nghiên cứu của các tác giả khác.

4.3.6. Sống thêm 5 năm theo tình trạng hóa trị trước đây

Chúng tôi nhận thấy trung bình thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm ở nhóm bệnh nhân đã nhận hóa trị hỗ trợ trước đây là thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân chưa nhận hóa trị hỗ trợ và chỉ nhận hóa trị lần đầu khi di căn ($p < 0,001$).

Bonneterre nghiên cứu trên 477 bệnh nhân ung thư vú di căn, so sánh kết quả có hóa trị hỗ trợ phác đồ CMF so với không hóa trị hỗ trợ phác đồ này khi điều trị với anthracycline ở giai đoạn di căn. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với anthracycline ở nhóm bệnh nhân đã nhận hóa trị hỗ trợ CMF là 31,2% thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với 48% ở những bệnh nhân không nhận hóa trị hỗ trợ CMF ($p = 0,03$).

Alba và cs cũng xác nhận những bệnh nhân ung thư vú đã nhận hóa trị hỗ trợ phác đồ có anthracycline thì kết quả sống thêm kém hơn có ý nghĩa thống kê so với đã nhận hóa trị phác đồ không có anthracycline ở giai đoạn di căn.

4.4. MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH UNG THƯ VÚ DI CĂN

Phụ nữ vốn là đối tượng có cơ địa nhạy cảm, nhất là khi phát hiện bản thân mình mắc ung thư. Ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ; mặc dù có những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị nhưng ung thư vú vẫn tạo ra nỗi sợ hãi và bất ổn trong cuộc sống cho bản thân và gia đình bệnh nhân. Theo thời gian, ung thư vú diễn tiến đến giai đoạn cuối khi xuất hiện di căn nên ngoài gánh nặng bệnh tật, các mặt chất lượng sống của bệnh nhân cũng suy giảm trầm trọng. Chính vì vậy, nghiên cứu ung thư vú di căn phải toàn diện, kết hợp nghiên cứu hiệu quả và dung nạp điều trị và đánh giá chất lượng sống với nỗ lực tăng hiệu quả điều trị, hạn chế độc tính gây ra do điều trị, duy trì và nâng cao sức khỏe thể chất và tinh thần cho bệnh nhân là những vấn đề then chốt. Trong công trình này, với mô hình nghiên cứu toàn diện, ngoài các tiêu chí cải thiện lâm sàng, bước đầu đã giúp chúng tôi tìm ra được các yếu tố liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn sau 4 và sau 8 chu kỳ hóa trị, đó là các

yếu tố như tuổi, học vấn, thu nhập, chỉ số hoạt động thể lực ECOG, vị trí và số lượng di căn, tình trạng đã nhận hóa trị trước đây, khoảng khối bệnh MFI, độc tính và đáp ứng hóa trị.

4.4.1. Một số đặc điểm chung

Về tuổi mắc ung thư vú, 85,5% bệnh nhân có tuổi trên 50 với xu hướng nhóm tuổi càng cao chất lượng sống càng thấp. Nhóm tuổi dưới 60 tuổi là 44,96 điểm và nhóm trên 60 tuổi là 19,10 điểm và sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Thu nhập cao trên 10 triệu đồng/tháng có điểm chất lượng sống tổng quát trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thu nhập thấp hơn 10 triệu đồng/tháng ($p = 0,031$).

Học vấn cao hơn thì chất lượng sống xu hướng tốt hơn.

Kết quả của chúng tôi tương tự với kết quả của một số nghiên cứu trước đây và nghiên cứu của Nguyễn Thu Hà.

4.4.2. Chất lượng sống về mặt chức năng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị theo thang EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23

Theo thang EORTC QLQ-C30, tất cả điểm trung bình chức năng về thể chất, vai trò, cảm xúc, nhận thức và xã hội sau 8 chu kỳ hóa trị đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với điểm trung bình chức năng sau 4 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$). Về hình ảnh cơ thể của bệnh nhân sau 8 chu kỳ hóa trị so với 4 chu kỳ hóa trị là 58,47 điểm so với 55,51 điểm, cao hơn so với nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc ($39,5 \pm 34,1$ điểm), thấp hơn nghiên cứu của Juan xia (2018) và chức năng hình ảnh cơ thể cũng được chứng minh là có mối tương quan thuận với chất lượng sống tổng quát của bệnh nhân ung thư vú. Chức năng hưởng thụ tình dục trong nghiên cứu này là thấp nhất mặc dù điểm đạt được sau 8 chu kỳ hóa trị cao hơn có ý nghĩa so với 4 chu kỳ hóa trị ($p = 0,034$). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Trần Bảo Ngọc ($21,0 \pm 15,7$).

4.4.3. Chất lượng sống về mặt triệu chứng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị theo thang EORTC QLQ-C30 và EORTC QLQ-BR23

Trong nghiên cứu này, điểm triệu chứng đều giảm có ý nghĩa thống kê. Sau 8 chu kỳ hóa trị, theo thang EORTC QLQ-C30, điểm trung bình chất lượng sống các triệu chứng mệt mỏi, buồn nôn, nôn, đau, khó thở và mất ngủ đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với sau 4 chu kỳ hóa trị như vậy chất lượng sống của bệnh nhân có sự cải

thiện sau khi kết thúc 8 chu kỳ hóa trị. Như vậy, xu hướng chất lượng sống về mặt triệu chứng tốt hơn sau hóa trị ung thư vú của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

4.4.4. Chất lượng sống sau 8 chu kỳ hóa trị về một số tiêu chí cải thiện có ý nghĩa thống kê:

Chỉ số hoạt động thể lực ECOG:

Bệnh nhân có chỉ số ECOG= 0–1 có điểm chất lượng sống cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân có tình trạng sức khỏe yếu hơn (ECOG =2). Khi có sức khỏe tốt, bệnh nhân sẽ dung nạp với các độc tính hóa trị tốt hơn, thời gian hồi phục độc tính nhanh hơn nên có cơ hội tiếp tục tuân thủ đủ với 8 chu kỳ hóa trị. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Sharma.

Vị trí và số lượng di căn:

Di căn xương có chất lượng sống tốt hơn có ý nghĩa thống kê so với di căn các cơ quan khác ($p=0,014$). Di căn phổi có chất lượng sống thấp hơn có ý nghĩa so với không di căn phổi ($p=0,012$). Chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn một cơ quan tốt hơn có ý nghĩa so với di căn 2 cơ quan ($p=0,045$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả Wang (2019) và Yan Bei (2016).

Khoảng thời gian hết di căn (MFI):

Trong điều trị ung thư vú di căn, ngay cả khi tổn thương di căn đã biến mất sau hóa trị, giai đoạn bệnh vẫn được xếp vào giai đoạn IV tức là giai đoạn di căn. Ung thư vú di căn thường gây ra các triệu chứng tùy theo vị trí di căn như ho, đau ngực và khó thở trong di căn phổi; đau nhiều đến đau trầm trọng trong di căn xương. Vậy khi các tổn thương di căn đáp ứng tốt sau hóa trị thì các triệu chứng này cũng thuyên giảm và chất lượng sống vì vậy được nâng lên.

Nghiên cứu của chúng tôi đã cho thấy những bệnh nhân sau khi đáp ứng tốt với hóa trị với MFI > 24 tháng có điểm chất lượng sống cao hơn có ý nghĩa thống kê so với MFI < 24 tháng ($p = 0,017$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Yamamura và phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác.

Chưa hóa trị so với đã nhận hóa trị:

Ung thư vú di căn mới chẩn đoán chưa nhận hóa trị sẽ đáp ứng với hóa trị tốt hơn so với bệnh nhân đã hóa trị trước đây rồi sau đó xuất

hiện di căn. Từ lý thuyết đến thực tiễn đã xác nhận khi đã hóa trị trong phác đồ hóa trị hỗ trợ ở giai đoạn sớm, các tế bào ung thư vú ở giai đoạn di căn sẽ xuất hiện kháng một phần với hóa trị cho dù bệnh nhân nhận hóa trị tiếp sau với các thuốc hóa trị khác.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chất lượng sống sau 8 chu kỳ hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú di căn mới chẩn đoán tốt hơn bệnh nhân di căn xuất hiện sau khi đã nhận hóa trị trước đây. Do đáp ứng tốt hơn với hóa trị nên “gánh nặng” ung thư giảm vì vậy điểm chất lượng sống của nhóm bệnh nhân này cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân di căn sau khi đã nhận hóa trị hỗ trợ trước đây và kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Yamamura.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu 62 bệnh nhân ung thư vú di căn nhận hóa trị anthracycline và taxane tại Khoa ung bướu Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế và Trung tâm ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế giai đoạn 2013-2015 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Về một số đặc điểm bệnh nhân ung thư vú di căn

Tuổi phổ biến nhất là 50 đến 59 tuổi (46,8%), thấp nhất là dưới 40 tuổi (3,2%). Đa số bệnh nhân có tình trạng sức khỏe tốt với chỉ số ECOG= 0-1 là 87,1% . Xương là vị trí di căn phổ biến nhất (56,5%) so với di căn gan (35,5%) và di căn phổi (24,2%). Ung thư vú di căn 2 cơ quan có tỷ lệ 19,4%. 77,4% bệnh nhân có từ 2 triệu chứng nhưng nổi bật nhất là đau xương do di căn xương (54,8%).

2. Về hiệu quả của hóa trị

Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ anthracycline và taxane trung bình là 69,4%, thấp nhất là phác đồ paclitaxel+doxorubicin (61,5%) và cao nhất là docetaxel+epirubicin (80%).

Thời gian sống thêm trung bình 3 năm là 21,41±9,85 tháng với tỷ lệ 40,3%. Thời gian sống thêm trung bình 5 năm là 34,84±18,53 tháng với tỷ lệ 19,4%.

Các yếu tố liên quan sống thêm trung bình 5 năm có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) là: tuổi < 60, ECOG= 0-1, MFI > 24 tháng, độ ác tính mô bệnh học độ 1-2, di căn xương và chưa nhận hóa trị trước đây.

- Nghiên cứu đã phát hiện di căn xương có thời gian sống thêm 5 năm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với di căn phổi và di căn gan. Di căn hai cơ quan có thời gian sống thêm thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với di căn một cơ quan.

3. Về độc tính hóa trị

50% bệnh nhân có độc tính độ 3-4 sau hóa trị. Các yếu tố tăng nguy cơ độc tính hóa trị độ 3-4 có ý nghĩa thống kê là: tuổi ≥ 60 , ECOG=2, đáp ứng kém với hóa trị và phác đồ hóa trị có docetaxel.

Độc tính giảm bạch cầu và tiểu cầu độ 3-4 cao hơn có ý nghĩa thống kê sau 4 chu kỳ hóa trị với phác đồ có docetaxel. Sau 8 chu kỳ hóa trị xuất hiện thêm độc tính thiếu máu độ 3-4. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết độ 3-4 có ý nghĩa thống kê sau 8 chu kỳ hóa trị là: buồn nôn và nôn, tiêu chảy, đau cơ, loạn nhịp tim và rụng tóc.

4. Về chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú di căn

Theo thang đo EORTC QLQ-30

Điểm trung bình chất lượng sống lĩnh vực chức năng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị khác biệt có ý nghĩa thống kê ở tất cả 5 tiêu chí. Hầu hết các chức năng đều cải thiện có ý nghĩa thống kê sau 8 chu kỳ hóa trị.

Điểm trung bình chất lượng sống lĩnh vực triệu chứng cải thiện có ý nghĩa thống kê sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị là: mệt mỏi, buồn nôn, đau, khó thở và mất ngủ.

Theo thang đo EORTC QLQ-BR23

Điểm trung bình chất lượng sống lĩnh vực chức năng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị cải thiện có ý nghĩa thống kê là hình ảnh cơ thể, chức năng tình dục, hưởng thụ tình dục.

Điểm trung bình chất lượng sống lĩnh vực triệu chứng sau 4 và 8 chu kỳ hóa trị khác biệt có ý nghĩa thống kê là tác dụng phụ toàn thân, triệu chứng vú, triệu chứng cánh tay.

5. Về một số yếu tố liên quan đến chất lượng sống có ý nghĩa thống kê sau 8 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$)

Nhóm tuổi: tuổi < 60 có chất lượng sống tốt hơn tuổi > 60 .

Học vấn: điểm chất lượng sống tổng quát học vấn THPT trở lên cao hơn so với học vấn dưới THPT.

Thu nhập: thu nhập thấp dưới 10 triệu đồng/tháng có chất lượng sống thấp hơn thu nhập trên 10 triệu đồng/tháng.

Các yếu tố có ảnh hưởng tích cực đối với chất lượng sống sau 8 chu kỳ hóa trị ($p < 0,05$) là: ECOG= 0-1, MFI > 24 tháng, di căn một vị trí, di căn xương, không di căn phổi, bệnh nhân chưa nhận hóa trị trước đây, không có độc tính độ 3-4 và có đáp ứng với hóa trị.

KIẾN NGHỊ

Qua những kết quả thu được từ nghiên cứu chúng tôi kiến nghị như sau:

Tỷ lệ ung thư vú di căn các cơ quan như xương (56,6%), gan (35,5%) và phổi (24,2%) là khá cao do đó cần tăng cường sàng lọc di căn trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển (giai đoạn III) hoặc bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ di căn lúc mới chẩn đoán.

Các phương tiện chẩn đoán hình ảnh hiện đại có khả năng chẩn đoán tổn thương ung thư vú di căn nhưng để tăng cơ hội điều trị nội tiết và điều trị đích phân tử, đề tài này mở ra hướng nghiên cứu đánh giá vai trò của sinh thiết lặp lại các tổn thương di căn ung thư vú nhằm đánh giá lại hóa mô miễn dịch ở vị trí di căn trên những bệnh nhân có các thụ thể ER và Her-2 âm tính trước đây.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN LUẬN ÁN CỦA TÁC GIẢ

1. Nguyễn Văn Cầu, Phùng Phương, Hồ Xuân Dũng. (2013). Hiệu quả và độc tính hóa trị kết hợp doxorubicin và paclitaxel trong ung thư vú giai đoạn IIIB-IV. Tạp Chí Y học Lâm Sàng, Bệnh viện Trung ương Huế, (số 18), tr 30-36.
2. Nguyễn Văn Cầu, Cao Ngọc Thành. (2014). Chất lượng sống bệnh nhân ung thư vú di căn nhận hóa trị doxorubicin và paclitaxel. Tạp Chí Y Dược Học, Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế, Tập 09, (số 22+23), tr 246-252.
3. Nguyễn Văn Cầu, Phạm Như Hiệp, Phan Cảnh Duy. (2018). Lợi ích của phương pháp hội chẩn đa chuyên khoa trong quản lý toàn diện bệnh ung thư. Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam, (số 2), tr. 13-20.

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

NGUYEN VAN CAU

**STUDY ON CLINICAL BENEFITS OF ANTHRACYCLINE
AND TAXANE REGIMEN FOR METASTATIC BREAST CANCER**

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE, 2020

The work is completed at:
University of Medicine and Pharmacy, Hue University

Supervisor: **Prof. Cao Ngoc Thanh, MD, PhD**

Reviewer 1: **Prof. Pham Nhu Hiep, MD, PhD**

Reviewer 2: **Assoc. Ho Sy Hung, MD, PhD**

Reviewer 3: **Assoc. Nguyen Duy Anh, MD, PhD**

The dissertation will be defended at Hue University
Dissertation Evaluation Council at 01 Dien Bien Phu street, Vinh
Ninh District, Hue city.

At:..... Date.....Month..... Year 2020

The dissertation can be found at:

1. National Library of Vietnam
2. University's Library of Medicine and Pharmacy, Hue University
3. Library of Hue University

**HUE UNIVERSITY
UNIVERSITY OF MEDICINE AND PHARMACY**

NGUYEN VAN CAU

**STUDY ON CLINICAL BENEFITS OF ANTHRACYCLINE
AND TAXANE REGIMEN FOR METASTATIC BREAST CANCER**

**Specialty: Obstetrics and Gynecology
Code: 9 72 01 05**

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL DISSERTATION

HUE. 2020

INTRODUCTION

According to Globocan 2018, breast cancer is the most common cancer in Vietnamese women with 15.229 newly diagnosed cases annually accounting for 20.6% of all cancers in women and 6.103 deaths accounting for 5.3% of cancer deaths of both sexes, ranking third after hepatocellular carcinoma, lung cancer and stomach cancer. At the time of first diagnosis, 5% to 10% of breast cancer are already metastatic; by the time, 30% of breast cancer in the early stages will progress to metastatic stage with an mean survival time of 2 to 3 years. Over 90% of breast cancer deaths are due to metastasis. Current advances in the treatment of breast cancer are primarily effective at an early stage. Once breast cancer is in metastatic stage, it is only palliated but incurable. The 5-year survival rate is very low compared to the early stage of breast cancer which is about 23% in the years of 1999-2004 and 25% in the 2005-2011 period.

Currently, systemic management is most common in treating metastatic breast cancer, in which chemotherapy is used to shrink tumors and lymph nodes, increase local and regional control and systemic drug distribution helps control distant metastatic symptoms. Success in treating metastatic breast cancer is to prolong the life expectancy, however the quality of life of the patient must be maintained or improved. In clinical scenarios, there are many challenges to deal with metastatic breast cancer to ensure that survival benefits are achieved but that chemotherapy toxicity must be well tolerated. Anthracycline and taxane regimens are widely recommended for patients with metastatic breast cancer in Vietnam, however, the evaluation of the clinical benefits of this regimen with the comprehensive reviews of the effectiveness, toxicity and quality of life of the patients with metastatic breast cancer has not been fully studied in Vietnam. That is why we conducted study for the dissertation on: "*Study on clinical benefits of anthracycline and taxane regimen for metastatic breast cancer*"

Objectives of the study

1. To evaluate the efficacy and toxicity of anthracycline and taxane in patients with metastatic breast cancer.
2. To assess the quality of life and factors related to the quality of life of patients with metastatic breast cancer during chemotherapy.

SCIENTIFIC AND PRACTICAL SIGNIFICANCE

The study evaluates the effectiveness, toxicity of anthracycline and taxane based chemotherapy regimen combined assessment of quality of life for patients with metastatic breast cancer. The results of this study have identified overall survival time after 3-year and 5-year follow-up and factors that have a positive effects on survival and chemotherapy tolerance, quality of life of patients with metastatic breast cancer in pure Vietnamese patients. The study has contributed to solving difficulties in treating metastatic breast cancer and has made recommendation to a treatment perspective to complete the treatment regimen for metastatic breast cancer in Vietnam.

NEW CONTRIBUTION OF THE DISSERTATION

Currently, in Vietnam, there is not any study published to evaluate the effectiveness and toxicity of anthracycline and taxane-based chemotherapy combined with assessment of quality of life for patients with metastatic breast cancer. This study with the total of 5-year follow-up on a very special and sensitive object is also the highlight of our study. The study results have identified response rates and overall survival time after 3 and 5 years follow-up as well as identified factors that positively affect on survival, confirmed risks of chemotherapy toxicity and factors contributing to an improvement of the quality of life for patients with metastatic breast cancer receiving anthracycline and taxane-based chemotherapy regimen. The study contributes to changing perceptions and building positive attitudes when approaching patients with metastatic breast cancer, eliminating the view that metastatic breast cancer is the terminal stage, so the role of treatment is only salvaged and palliated. The study confirmed with colleagues, patients and their families that, even in the late stage of breast cancer, chemotherapy still plays an active role to prolong survival for patient. The study has additional value to contribute to the treatment of metastatic breast cancer including chemotherapy anthracycline and taxane with assessment of quality of life to complete the treatment regimen for breast cancer in Vietnam.

THE STRUCTURE OF DISSERTATION

The dissertation consists of 117 pages including: Introduction: 2 pages; Literature review: 38 pages; Subjects and research methods: 14 pages; Research results: 34 pages; Discussion: 26 pages; Conclusion: 2 pages; Suggestions: 1 page. The dissertation has 48 tables, 16 charts and 2 illustrations and 140 references (23 Vietnamese documents, 117 English documents). Appendix: 14 pages.

Chapter 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Overviews of breast cancer

1.1.1. Breast anatomy

The breast consists of milk glands that form lobules and many lobules together form lobes. The lymph drain flows to 3 chains of axillary lymph nodes, the internal chest lymph nodes and the subpraclavicular lymph nodes.

1.1.2. Symptoms of breast cancer

Most palpable tumors have a mass >1cm in diameter, irregular edges, less pain and less movement. At late stages: breast tenderness, skin tightening, ulceration, super infection, bleeding, edematous lymphoid edema of the skin characterized by orange papules, regional lymph node metastases and metastatic symptoms.

1.1.3. The progression of breast cancer from local stage to metastatic stage

From the local stage, the breast cancer cells invades through the basement membrane of the epithelial layer, spreads to the normal mammary glands, and then invades the surrounding tissue to nearby structures such as skin causing skin shrinkage, papules orange, breast tissue edema, redness and skin ulcers. Invasion to the chest muscle, forms a unmovably hard masses. Cancer tissues spread through the lymphatic drains to the axillary lymph nodes, internal breast lymph nodes, supraclavicular lymph nodes before entering the circulatory system to cause distant metastases at bones, lungs, and brain.

1.1.4. Diagnosis of breast cancer

1.1.4.1. Clinical characteristics: Diagnosis of breast cancer is usually based on three traditional methods: physical examination, cytology and mammography. The diagnosis of breast cancer must necessarily be based on the histopathology.

1.1.4.2. Histopathology: Application of the Scarff-Bloom-Richardson modified by Elston-Ellis in 1993 applies to invasive ductal carcinoma.

1.1.4.3. Diagnosis of TNM and staging of breast cancer: Stage of TNM according to AJCC 2010 includes: T: Primary tumor (Tx, Tis, T1, T2, T3, T4); N: Regional lymph nodes (Nx, N1, N2, N3) and M: distant metastases (M0, M1)

1.2. METASTATIC BREAST CANCER

Breast cancer often metastases to bone, lung, liver and brain. Bone metastases cause bone pain, hypercalcaemia, pathological fractures, spinal cord compression and can be fatal. Lung metastases cause exertional dyspnea, persistent dyspnea, cough and chest pain. Symptoms of liver metastasis include jaundice, right upper quadrant pain, bloating, bile obstruction and biliary tract super-infection. Brain metastases have a poor prognosis with an overall survival rate of about 6 months and unresponsive to chemotherapy.

1.3. SYSTEMIC TREATMENT OF METASTATIC BREAST CANCER

1.3.1. Basis of systemic treatment of metastatic breast cancer

Metastatic breast cancer is an incurable systemic disease. Chemotherapy is the main indication to control cancer spread, shrink the tumor, palliate of symptoms, maintain and improve of quality of life and prolong survival time.

1.3.2. Goals and chemotherapy for metastatic breast cancer

The goal of chemotherapy for metastatic breast cancer is to prolong survival time, minimize symptoms, maintain or improve quality of life, although there is still a rate of chemotherapy associated toxicity.

1.3.3. Factors affecting the response of systemic treatment

Histopathological grades, age, ECOG, MFI, ER, PR, Her-2 status and extent of disease help to predict response, additional prognosis, and to choose treatment options.

1.3.4. Predict the response to systemic treatment

Positive ER and Her-2 status are the most important predictors of response. Predictive factors for poor response to chemotherapy are disease progression after receiving previous chemotherapy, relapse <12 months, ECOG>2, multiple-site metastases and brain metastases.

1.3.5. Factors affecting chemotherapy regimen selection

The wide spread of cancer, brain metastases, ECOG > 2, history of heart disease, diabetes mellitus, full anthracycline accumulation dose, history of bone marrow failure due to chemotherapy, neurotoxicity are the factors that affect chemotherapy efficacy and tolerance.

1.3.6. Follow-up after anthracycline and taxane chemotherapy

Clinical evaluation, repeated testing after each cycle to assess the function of bone marrow organs, liver, kidneys, cardiovascular disease, breast cancer marker (CA15.3) and monitor the response as well such as disease progression by imaging methods such as ultrasound, X-ray, CT scan, MRI, bone scan and/or PET CT.

1.3.7. Drugs for treating bone metastases in breast cancer

Bisphosphonate strongly inhibits bone resorption due to osteoclasts designated for the treatment of bone metastases due to breast cancer. Pamidronate and zoledronic acid are the two commonly recommended drugs for treatment of bone metastatic breast cancer.

1.3.8. Studies of anthracycline and taxane around the world and in Vietnam

Some results of the regimen in the world

- Jang B et al, (2013) published an objective response rate of docetaxel-epirubicin regimen of 63%. The rate of relapse <6 months is 70%, the average time to recurrence is 8.7 months.

- Luck HJ et al, (2013) found that the time to recurrence was 10.4 months (Paclitaxel+Capecitabine regimen) compared to 9.2 months (Paclitaxel+Epirubicin regimen) with $p > 0.05$.

- Jassem et al. (2009) found that the time to recurrence and survival of paclitaxel-doxorubicin regimen was significantly longer than the 3-drug regimen. The toxicity of the paclitaxel-doxorubicin was statistically significantly lower than the triple drug regimen and most patients were well tolerated.

- Bontenbal et al, (2005) has published that the criteria for survival of docetaxel+doxorubicin regimen are statistically longer than the 3-drug regimen. The overall response rate of docetaxel+doxorubicin regimen was also statistically higher than the 3-drug regimen. There was no statistically significant difference in neutropenia and infection, but febrile neutropenia was statistically

significantly higher in patients treated with docetaxel+doxorubicin (33% vs 9% with $p < 0.001$).

- Ghersi et al, (2015) found that the combination of taxane and anthracycline had significantly higher objective response rates (57% versus 46%) and reduced risk of disease progression versus non-taxane therapy. (HR 0.92, 95%, CI 0.85-0.99).

Some results of the regimen in Vietnam

- Nguyen Van Cau et al, (2013), studying the efficacy and toxicity of combination chemotherapy doxorubicin and paclitaxel in the treatment of breast cancer stage IIIB-IV. Results: 12% of patients with complete response, 62% partial response, 23% had unchanged metastatic lesions and 1% progression. The proportion of patients with chemotherapy response was 74%. There was a statistically significant difference in survival time between the 2 groups receiving anthracycline-assisted chemotherapy before doxorubicin and paclitaxel ($p < 0.01$). Hematologic toxicity level III includes 44% neutropenia, 8% thrombocytopenia and 6% anemia. Grade III-IV of non-hematopoietic toxicity is mainly 77% with alopecia, 2.8% peripheral neurotoxicity, 12% stomatitis, 2.8% nausea and vomiting, 5.5% arthralgia. There were no cases of grade II-IV cardiac toxicity. Hematologic toxicity grade IV is less common with 6% neutropenia with no fever, 5.5% alopecia and 2.8% with stomatitis.

- Bui Dieu et al, (2011) found that 51.1% metastatic breast cancer was found in the age group of 50-60 years old. The rate of bone metastasis is 34.2% and lung metastasis is 33.4%. Lung metastases caused chest pain (71.6%), shortness of breath (51.1%) and 50% with pleural effusion. The average metastasis time is 40 months and appears most commonly in the 2nd and 3rd year after treatment. Metastatic liver metastases accounted for 81.8% and 100% of patients had normal liver function.

- Nguyen Thi Thu Huong et al, (2017) announced that bone metastases found to be 31% in patients with stage III, of which 75.6% had symptoms of bone pain, 100% of pain typical of bone metastases, 37.4% of patients had additional metastatic bone lesions, most were lung metastases with 58.8% and 100% of patients had bone resorption lesions on bone radiography; the most common location of metastatic lesions was spine with the rate of 70.5%.

1.3.9. Chemotherapy drugs used in research: include taxanes (docetaxel and paclitaxel) and anthracyclines (epirubicin and doxorubicin)

1.4. LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH METASTATIC BREAST CANCER

1.4.1. Quality of life concept

Quality of life (QoL) is a term used to assess the level of humanity, the physical and spiritual well-being of human life in term of individual and social aspects as well as to assessment of the pleasure, the complete physical, mental and social satisfaction of human.

1.4.2. Benefits of assessing the quality of life for metastatic breast cancer

Provide multidimensional information on side effects and chemotherapy toxicity to build better treatment plan, to overcome unexpected problems, and bring better lives for patients. Help clinicians adequately provide metastatic breast cancer patients with messages about disease progression and prognosis in addition to clinical indicators such as relapse rate, survival rate. Help patients and families find the treatment options that are suitable for themselves. Quality of life research helps to compare new treatments with classical treatments in terms of efficacy and treatment tolerability.

1.4.3. Factors related to the quality of life of breast cancer patients

Includes physical issues related to treatment, psychological issues and social issues.

1.4.4. The role of EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-B23 measurement for patients with breast cancer

The value of the EORTC QLQ-C30 measurement for cancer patients in general and the EORTC QLQ-B23 specifically for breast cancer has been confirmed by many scientists.

1.4.5. Some studies on the quality of life of cancer patients using the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23

- Fernanda et al, (2006): the study showed an significant improvement in QoL, pain symptoms, social function and mental health.

- Karamouzis et al, (2007): Quality of life in patients with metastatic breast cancer was statistically better than those receiving supportive care only ($p = 0.008$).

- May Leng Tan et al, (2014): Doxorubicin and paclitaxel chemotherapy in patients with metastatic breast cancer significantly improved clinically and well-tolerated so that the quality of life was improved.

- Nguyen Thu Ha (2017): Age, education and treatments are statistically significant with the overall quality of life.

- Luu Quoc Quang et al (2017): EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ BR-23 with high reliability and value to be applied in Vietnam.

- Tran Bao Ngoc et al (2018): two sets of QLQ C-30 and QLQ BR-23 questions are valid, reliable, easy to be applied.

Chapter 2: SUBJECTS AND RESEARCH METHODS

2.1. RESEARCH SUBJECTS

Including 62 metastatic breast cancer patients treated at the Oncology Department of Hospital of Hue University of Medicine and Pharmacy and Oncology Center of Hue Central Hospital from February 2013 to August 2015.

2.1.1. Inclusion criteria

- Age from 18 to 70.
 - Metastatic breast cancer located in bone, lung, liver.
 - Invasive carcinoma, immunohistochemistry for ER, PR, Her-2.
 - Confirmation of bone, lung and liver metastases based on imaging diagnostics: ultrasound, X-ray, CT scan, MRI, bone scan or Pet-CT scan.

- ECOG scale of 0 to 2.
 - Hematopoietic, liver, kidney and heart functions is in normal limits.

- Metastatic breast cancer patients who have been treated with radiation, adjuvant chemotherapy, hormonotherapy without prior taxane and anthracycline are also eligible for inclusion of the study.

- Patients agree to participate in the research and can answer the questions of the interviewers by themselves.

- Have a complete medical record of diagnosis, treatment, disease progression and have full information through fully 5-year follow-up.

2.1.2. Exclusion criteria

- Brain metastatic breast cancer.
- Infectious syndrome; pregnancy.
- Breast cancer at terminal stage with prognosis of dead within 6 months.
- Patients did not complete 8 cycles of anthracycline and taxane.

2.2. RESEARCH METHODS

2.2.1. Study design: Progressive study with cross-sectional and longitudinal study were conducted.

2.2.2. Sampling method: Convenient sampling meets Inclusion criteria and exclusion criteria.

2.2.3. Steps of research

2.2.3.1. Gathering information: Recording information about the general characteristics of the study subjects, diagnosis, treatment, quality of life and disease progression information at the time of 3 years and 5 years follow-up.

2.2.3.2. Diagnostic methods: Based on clinical and diagnostic imaging to assess primary tumors, regional lymph nodes and metastatic lesions. Histopathological and immunohistochemistry results performed and confirmed the results at the two Department of Pathology of the hospitals according to WHO 2004. Histopathological analysis is based on Bloom-Richardson's system and modified by Elston and Ellis. ER, PR and Her-2 receptor evaluated by Allred scale.

2.2.3.3. Chemotherapy regimens: Paclitaxel+Doxorubicin, Paclitaxel+Epirubicin, Docetaxel+Doxorubicin and Docetaxel+Epirubicin. The total duration is 8-cycles with standard dose.

2.2.3.4. Hyper reactive prevention and supportive care: Prevention of body fluid retention with docetaxel, prevention of hyper reaction due to paclitaxel, prophylactic antiemetic drugs and G-CSF. Treatment of bone metastases with zoledronic acid or pamidronate. Blood and platelete transfusion if indicate.

2.2.3.5. Monitor toxicity, response rates and survival time: Before each cycle of chemotherapy, evaluate the status of the disease and chemotherapy toxicity by clinical examination, hematological and biochemical tests. Cardiovascular evaluation on ECG after every 2 cycles of chemotherapy. Assess the response rates to treatment of

primary breast tumor, regional lymph nodes and metastatic lesions by imaging diagnostics: ultrasound; chest x-ray; CT scan of the chest and abdomen with contrast; MRI at the start of the first chemotherapy, the test is repeated every 2 months. Bone scans on the first cycle of chemotherapy. If bone pain or bone metastases, bone scans are repeated every 4 months. Clinical assessment, imaging, cardiac and blood tests at follow-up visits every 2 months for the first 2 years and 3 months for the next 3 years to monitor disease progression and manage late toxicity. Record hematological and biochemical results and imaging after comparative and comparative tests to monitor disease progression, response and chemotherapy toxicity.

2.2.3.6. *Technology and tools used in diagnosis and treatment:*

- Assessing the general health status of patients on the ECOG scale.
- Staging TNM according to AJCC, version 7 version 2010.
- The RECIST version 1.1 evaluated according to EORTC.
- Assessing chemotoxicities according to CTCAE of American Cancer Institute in 2010.
- Assessment of cardiac toxicity according to NYHA of the United States

2.2.3.7. *Quality of life survey:*

- General characteristics of the study subjects: age, education, occupation, income.
- Clinical characteristics, quality of life, treatment method and chemotherapy toxicity.
- Assess the quality of life with the Vietnamese version from EORTC questionnaire of 53 questions, including the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23. These questionnaire analysis follows the instructions of EORTC.
- Evaluate factors related to the quality of life of metastatic breast cancer patients.

Methods of collecting quality of life data:

Selecting researchers and supervisors, carefully trained on methods of assessing quality of life with study tools.

Data collection tools:

The questionnaire is structured with 3 main parts: personal information; information about pathology and treatment; information

about psychological, family and social factors. Using the EORTC QLQ-C30 to assess the quality of life of cancer patients and the EORTC QLQ-BR23 to evaluate the quality of life specifically of breast cancer patients.

2.2.4. Statistics: Analysis of collected data was conducted by SPSS specialized statistical software version 17.0.

2.2.5. Ethical research issues: The study was conducted after receiving the approval of the Ethics Council in Biomedical Research of University of Medicine and Pharmacy, Hue University.

Chapter 3: RESEARCH RESULTS

3.1. CLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS

3.1.1. General features

The median age was 56.55 ± 7.69 , the lowest was 35, the highest was 69 years old. The age group of 50-59 had the highest rate (46.8%); the group under 40 years old accounted for the lowest rate (3.2%). The proportion of patients with primary education or lower and the business-business profession was 46.8% and 38.7%. The proportion of patients who were workers was the lowest, 19.4%. Income below 5 million per month accounted for the highest proportion (40.3%), income from 10 million per month or more had the lowest rate (25.8%).

3.1.2. Clinical and subclinical characteristics

3.1.2.1. Clinical characteristics

- ECOG from 0-1 accounted for 87%. Of 51.6% of patients had MFI > 24 months. Metastatic breast cancer due to progression early disease was the most common with the rate of 90.3%.

- Bone metastase was the most common with 56.5%, liver metastase and lung metastase were less common with rates of 35.5% and 24.2%, respectively. Metastases of 2 organs accounted for 19.4%.

- Over 54% had bone pain due to bone metastases and only 1.6% of them had pathological fractures. Liver and lung metastases were less likely to cause symptoms.

3.1.2.2. Subclinical characteristics

Luminal B (30.6%), Triple negative (29.0%), Luminal Her-2 (+) (27.4%) and Luminal A (12.9%). ER+ is less common than ER- (43.5% versus 56.5%). Grade 1 and 2, accounting for 72.6%.

3.1.2.3. Chemotherapy characteristics of metastatic breast cancer patients

Patients who pretreated by chemotherapy (adjuvant treatment) accounted for 77.4%. Toxicities grade 3 and 4 accounted for half of the patients. The paclitaxel+epirubicin and docetaxel+epirubicin regimens had 76% and 80% higher response rates than the combined paclitaxel+doxorubicin (61.5%) and docetaxel+doxorubicin (66.7%), respectively. The docetaxel+epirubicin regimen had the highest response rate.

3.1.3. Factors related to chemotherapy patient characteristics

3.1.3.1. Factors related to chemotherapy regimen

The differentiation of chemotherapy regimens was not statistically significant based on ECOG, immunohistochemistry, MFI, ER status, histopathological grades and response rate ($p > 0.05$).

3.1.3.2. Factors reducing risk of chemotherapy grade 3 and 4 were statistically significant ($p < 0.05$)

Age < 60 versus > 60 , ECOG = 0-1 versus ECOG = 2, good response rate versus poor response to chemotherapy, paclitaxel versus docetaxel, bone metastases versus lung and liver metastases, no lung metastases versus lung metastases.

3.2. OVERALL SURVIVAL TIME OF METASTATIC BREAST CANCER PATIENT:

The overall survival time of 3 years and 5 years follow up

- The overall survival time of 3 years was 21.41 ± 9.85 months (40.3%).

- The overall survival time of 5 years was 34.84 ± 18.53 months (19.4%).

Factors positively associated with 5-year overall survival time with $p < 0.05$: Age < 60 , ECOG = 0-1, bone metastases, no lung metastases, MFI > 24 months, newly diagnosed metastatic breast cancer, grade 1 + grade 2, have not yet treated by adjuvant chemotherapy, have a response to chemotherapy.

Cox regression multivariate analysis showed that the factors such as retreated chemotherapy were statistically significant to the 5-year overall survival time with $p < 0.05$.

3.3. RELATIONSHIPS BETWEEN CHEMOTHERAPY REGIMENS AND TOXICITIES AFTER 4 AND 8 CYCLES OF CHEMOTHERAPY

3.3.1. Statistically significant relationship between chemotherapy regimen and chemotherapy toxicity after 4 cycles of chemotherapy

The Docetaxel+ regimen had a higher neutropenia and thrombocytopenia than Paclitaxel+. The Docetaxel+ had a higher rates of vomiting, diarrhea, neuropathy and hair loss compared to the Paclitaxel+.

3.3.2. Statistically significant relationship between chemotherapy regimen and toxicity after 8 cycles

The Docetaxel+ regimen had a higher neutropenia and anemia than the Paclitaxel+. The Docetaxel+ regimen had a higher rates of nausea, vomiting, diarrhea, myalgia, arrhythmia and alopecia versus the Paclitaxel+.

3.4. FACTORS RELATED TO THE QUALITY OF LIFE OF METASTATIC BREAST CANCER (p <0.05)

3.4.1. Comparison of overall quality of life by patients characteristics after 4 cycles and 8 cycles of chemotherapy (p<0.05)

Significant difference in mean QoL scores after 4 and 8 cycles of chemotherapy in all functional subgroups and including overall QoL (p <0.05). After 8 cycles of chemotherapy, the mean scores of functional QoL was significantly higher than after 4 cycles for body image, sexual function, sexual enjoyment (p <0.05).

3.4.2. Comparison of overall quality of life by patients characteristics after 8 cycles of chemotherapy (p <0.05)

- The age > 60 had lower QoL than <60. Educational levels of high school and over had a significantly higher QoL than the remaining groups. Income > 10 million VND per month had higher QoL than the rest. There was an improvement in QoL after 8 cycles of chemotherapy through a statistically significant difference when comparing ECOG indices; bone metastases; lung metastases and 2 sites metastases. MFI > 24 months had a higher QoL score than MFI <24 months and were significantly lower than de novo with metastases. Patients who had previously received adjuvant chemotherapy had a lower QoL than those who did not.

Chemotherapy toxicity at levels 3 and 4 has lower QoL points than the non-toxic group. Non-chemo response had a lower QoL than the chemotherapy response group.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. GENERAL CHARACTERISTICS

4.1.1. Age and ECOG index: the mean age is 56.55 ± 7.69 years, the most common age group is 50-59 (46%).

According to Siegel R et al, (2014), before 49 years of age, the risk of breast cancer is estimated to be 1/53, however, this number increases to 1/43 at the age of 50-59 and increases higher at the age 60-69 with 1 in 23. Women aged > 70 years, the risk is highest for breast cancer is 1/15.

Joseph A et al (2008), the study showed that the mean age of breast cancer is 50 years old. Nguyen Chan Hung et al, (1999): age group breast cancer is common from 40-49 years old.

Through comparative data, the age group commonly encountered in our study had an average age higher than the other authors. This difference is probably due to the sample we studied in patients with metastatic breast cancer, so the average age of the patient is higher than some years after diagnosis and treatment of breast cancer at an early stage until the appearance of cancer.

The ECOG scale is widely used around the world to assess the overall health status of cancer patients prior to patient inclusion; to monitor treatment response, predict chemotherapy tolerance and prognosis, and also is valuable to manage breast cancer at late stages. In our study, due to the chemotherapy with many toxicity, it was only included in the case of good physical condition with ECOG index ≤ 1 (54/62 patients) and ECOG = 2 (8/62 patients) to follow enough 8 cycles of chemotherapy. Choosing patients with an ECOG score of 0-2 in the study is consistent with the point view of many clinical trials of the local and foreign scientists.

4.1.2. Clinical symptoms and histopathological characteristics

4.1.2.1. Clinical symptoms of metastatic breast cancer

Our study found that the most common systemic symptoms were not eating well (77.4%), weight loss (64.5%). Bone pain due to bone metastasis had the highest rate (54.8%), chest pain accounted for 11.3% of lung metastases. However, metastatic liver symptom was

quite low below 5%. The rate of patients with 2 symptoms accounted for 77.4% compared to 0 to 1 symptoms only accounted for 20.2%.

Irvin et al. (2011) confirmed that pain from metastatic breast cancer had the rate of 70% to 90% of which the pain was mainly due to bone metastases; fatigue rate of 25% -99% during treatment and even after finishing treatment, fatigue also rate from 20% to 30%; Anxiety can lead to depression accounting for 20% to 30%; Insomnia is also quite common with 75% of patients. The gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting are 60% and 30%, respectively.

4.1.2.2. Histopathological malignancy and immunohistochemistry

The results of our study on the rate of histopathological grades and immunohistochemistry differed from the results of other authors. This is probably due to the difference of geographic factors. In addition, due to different research objectives, different research samples also contribute to the diversity of histopathological grades as well as breast cancer molecular subgroups in the studies.

4.2. EFFICACY OF ANTHRACYCLINE AND TAXANE IN METASTATIC BREAST CANCER: RESPONSE RATES, SURVIVAL TIME

Anthracycline and taxane are the cytotoxic agents commonly used in breast cancer, including adjuvant treatment and neoadjuvant chemotherapy. The benefits of anthracycline and taxane are able to apply for all types of metastatic breast cancer subtypes. In metastatic breast cancer, the anthracycline-taxane regimen can be used in combination with the anti-Her-2 drug (Trastuzumab) if the Her-2 receptor is positive because it has been shown to increase the survival time in many studies. However, anti-Her-2 drugs are very expensive beyond the affordability for paying of the local government and Vietnamese. Metastatic breast cancer is incurable, but systemic chemotherapy has been shown to be effective in delaying disease progression, increasing life expectancy, and palliating symptoms, thus contributing to increased QoL for patient.

4.2.1. Chemotherapy regimen, response rate and survival

With 62 metastatic breast cancer patients in the study receiving anthracycline and taxane regimens, the overall response rate of the regimen was 69.4%. The response rates of the subtypes of regimens used in the study were as follows: paclitaxel + epirubicin and

docetaxel + epirubicin combination had a 76% and 80% response rates, respectively. Paclitaxel + doxorubicin (61.5%) and docetaxel + doxorubicin (66.7%). The docetaxel + epirubicin regimen had the highest response rate of 80%.

When evaluated at the time of 3 years, we confirmed the survival rate of patients up to 36 months (40.3%) with 3 years of life expectancy was 21.41 ± 9.85 months. At the time of 5-years, we confirmed that the 5 year survival rate accounted for 19.4% with the 5-year survival time of 34.84 ± 18.53 months.

Compared to the other studies, the response rate in our study is higher. When comparing the dose of the drugs in Sledge's study, we found that the author used paclitaxel 150mg/m² with 25mg lower than our study so his study had a lower response. In the Conte study, the authors included patients with poorer health with ECOG ≥ 2 with prior anthracycline treatment, which is probably the reason for the lower response rate than the our study. Alba's study, which used the same doses of docetaxel and doxorubicin as us but designed only 6 cycles of chemotherapy less than 8 cycles in our study, also contributed to a lower response rate. Bonnetterre's study, when combined with docetaxel, the author used epirubicin 75mg / m² less than us 15mg, which could be the reason for the lower response rate than our study.

4.2.2. Efficacy and toxicity of anthracycline and taxane regimens on survival

We also found that the Docetaxel+ based chemotherapy was higher than the Paclitaxel+. Grades 3-4 of neutropenia and thrombocytopenia after 4 cycles of chemotherapy of the Docetaxel+ group was significantly higher than the Paclitaxel + ($p < 0.05$) but anemia ($p = 0.191$). After 8 cycles of chemotherapy, neutropenia and anemia grade 3-4 in the Docetaxel+ group was statistically higher than that of the Paclitaxel+. Non hematopoietic toxicities after 4 and 8 cycles of chemotherapy such as nausea and vomiting, diarrhea, neuropathy, hair loss in the Docetaxel+ group were statistically higher than the Paclitaxel+. After 8 cycles of chemotherapy, the toxicity of nausea and muscle pain also became significantly higher in the Docetaxel+ ($p < 0.05$). Stomatitis grades 3-4 in the Paclitaxel+ was 7/44 patients (13.7%) compared with 3/8 patients (27.3%) in the Docetaxel + but not statistically different after 4 and 8 cycles is also

consistent with results of other studies. Thus, with the recommended dose used in the study, the efficacy of the two types of research regimen were equivalent but hematologic and non-hematopoietic toxicity was higher in the Docetaxel + compared with the Paclitaxel + is also similar to other scientists.

4.3. SOME FACTORS RELATED TO THE 5-YEAR SURVIVAL TIME OF METASTATIC BREAST CANCER

4.3.1. Five year survival time by age group

According to Siegel study, age is an important risk factor for breast cancer, since age > 50 accounts for about 78% of newly diagnosed breast cancer cases and at this age, 87% of deaths are related to breast cancer in 2011 in the United States. In this study, we found that patients aged <60 had a significantly longer life expectancy (39.47 months) than patients older than 60 (27.50 months).) with $p = 0.034$.

Evidence from many studies also confirms that the incidence and mortality rate of breast cancer increases with the patient's age.

4.3.2. Five years survival time on the ECOG index

Our results confirmed that patients with ECOG = 0-1 has 5 year survival time, longer statistically significant survival than patients with ECOG= 2 ($p = 0.048$). Patients with good health (ECOG= 0-1) should tolerate anthracycline-taxane chemotherapy better and complete the regimen at the right dose and right duration should live longer. Our results are consistent with studies of other scientists.

4.3.3. Five year survival time by metastatic sites

Our study confirmed that bone metastases were the most common (56.5%), lung metastases (24.2%) and liver metastases (35.5%). Metastases of 2 organs had the rate of 19.4%. Van Uden (2019) studies 391 patients with metastatic breast cancer also noted that bone is the most common lung metastases and has a better prognosis than other sites and 5 years overall survival time of bone metastases (39.43 months on average) were significantly longer than those of liver and / or lung metastases (28,89 months on average) with $p = 0.013$. According to Wang's study (2019), bone metastases had the best survival rate. The overall 3-year survival rate was 50.5%, followed by liver metastases and lung metastases. The rate of liver metastasis of 35.5% was only lower than that of bone metastasis (56.5%) and the 5-year-longer life of 28.91 months is quite similar to

the study of other authors. Lung metastases and liver metastases had similar mean survival time ($p > 0.05$). Multi sites metastases had worse prognosis than single metastases ($p < 0.05$) and life expectancy is about 20 months.

4.3.4. Five year survival time by MFI

The results of the study showed that the MFI > 24 months had a mean overall survival time of 45.38 months and patients with MFI < 24 months (20.5 months) with $p < 0.001$. Compared to patients with metastatic disease progression with MFI ≤ 24 months, patients with MFI > 24 months had superior 5-year survival results with statistically significant differences. This result is consistent with that of author Lobbezoo.

4.3.5. Five year survival time according to histopathological grade

Our sample of invasive adenocarcinoma of grade 1 and 2 was 45/62 patients (72.5%) and grade 3 was 17/62 patients (27.5%). When analyzing the 5-year survival time by grade, we found that the survival time of grade 1+2 was 39.73% significantly higher than that of grade 3 patients ($p < 0.001$). This result is consistent with the prognostic value of histopathological grades and also is consistent results of other scientists.

4.3.6. Five year survival time with previous pretreated chemotherapy

Our results show that the 5-year overall time in patients who previously received adjuvant chemotherapy was significantly lower than in patients who had not received adjuvant chemotherapy. Bonnetterre et al, studied 477 patients with metastatic breast cancer, the survival results of the CMF compared with single anthracycline regiment at metastatic stage. Results showed that the overall response rate to anthracycline in patients who received CMF-assisted chemotherapy was 31.2%, which was statistically lower than 48% in patients who did not receive CMF-assisted chemotherapy. ($p = 0.03$). Alba et al also confirmed that breast cancer patients who received adjuvant anthracycline-based regimens were statistically inferior to those receiving anthracycline-free regimens at the metastatic stage.

4.4. FACTORS RELATED TO THE QUALITY OF LIFE OF METASTATIC BREAST CANCER

4.4.1. General characteristics

Regarding the age of breast cancer patients, 85.5% of patients is over 50 years old with the tendency of the higher age group to have lower quality of life. The age group under 60 years old is 44.96 points and the group over 60 years old is 19.10 points and this difference is statistically significant ($p < 0.001$).

Income higher than 10 million VND per month had significantly higher overall QoL compared to income lower than 10 million VND per month ($p = 0.031$). The higher the education, the better the quality of life. Our results are similar to those of previous studies and are similar to Nguyen Thu Ha.

4.4.2. Functional quality of life after 4 and 8 cycles of chemotherapy on the EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23

According to the EORTC QLQ-C30 scale, all physical, role, emotional, cognitive and social average scores after 8 cycles of chemotherapy were statistically higher than these scores after 4 cycles of chemotherapy ($p < 0.05$). About the patient's image score after 8 cycles of chemotherapy compared to 4 cycles of chemotherapy was 58.47 points compared to 55.51 points, higher than Tran Bao Ngoc's study (39.5 ± 34.1 point), lower than that of Juan xia (2018) and the correlation of body imaging function has also been shown to correlate with the overall quality of life of breast cancer patients. The sexual enjoyment function in this study was the lowest although the score achieved after 8 cycles of chemotherapy was significantly higher than 4 cycles of chemotherapy ($p = 0.034$). Our results are higher than that of Tran Bao Ngoc (21.0 ± 15.7).

4.4.3. Symptomatic quality of life after 4 and 8 cycles of chemotherapy on EORTC QLQ-C30 and EORTC QLQ-BR23

In this study, the symptom score was significantly reduced. After 8 cycles of chemotherapy, according to the EORTC QLQ-C30 scale, the mean score of QoL on the symptoms of fatigue, nausea, vomiting, pain, shortness of breath and insomnia were statistically lower than the following. In these 4 cycles of chemotherapy, the patient's QoL improved after the end of 8 cycles of chemotherapy. Thus, the trend of better symptom quality of life after chemotherapy for breast cancer is consistent with the other studies.

4.4.4. Quality of life after 8 cycles of chemotherapy of some issues with statistical significance ($p < 0.05$)

ECOG index:

ECOG 0–1 was statistically significantly higher in QoL than patients with the ECOG = 2. When in good health, patients will tolerate chemotherapy toxicity better, faster recovery time, so they have the opportunity to follow enough to 8 cycle of chemotherapy. Our study is consistent with that of Sharma.

Location and number of metastases:

Bone metastases had significantly better QoL than metastases from other organs ($p = 0.014$). Lung metastases had a significantly lower QoL compared with non-metastasis in lung ($p = 0.012$). The QoL of patients with 1 site metastatic breast cancer was significantly better than that of 2 sites ($p = 0.045$). Our research results are consistent with those of authors Wang (2019) and Yan Bei (2016).

Metastatic free interval (MFI):

In the treatment of metastatic breast cancer, even if the metastatic lesions have disappeared after chemotherapy, the stage is still classified as stage IV, or metastatic stage. Metastatic breast cancer often causes symptoms depending on the location of the metastases such as weak headache, nausea in brain metastases; cough, chest pain and shortness of breath with lung metastases; severe pain with bone metastases. So when metastatic lesions respond well to chemotherapy, these symptoms are palliative and that is why QoL of the patients is improved.

Our study showed that patients who responded well to chemotherapy with $MFI > 24$ months had a significantly higher QoL score than $MFI < 24$ months ($p = 0.017$). Our research results are in accordance with Yamamura's and in accordance with other scientists.

No previous chemotherapy compared with pretreated chemotherapy:

Metastatic breast cancer newly diagnosed without prior chemotherapy will respond to chemotherapy better than chemotherapy pretreated patients who then have metastases. When the first chemotherapy was given on the adjuvant chemotherapy regimen, breast cancer cells appeared to be partially resistant to chemotherapy, even though the patient received second line chemotherapy with other chemotherapy drugs.

In our study, after 8 cycles of chemotherapy, the QoL patients with newly diagnosed metastatic breast cancer was better than breast cancer

patients who metastasized after receiving prior chemotherapy. Due to a better response to chemotherapy, the “breast cancer burden” of patients is reduced, so the QoL of this group of patients was statistically higher than that of the metastatic group after receiving prior chemotherapy. This result was in accordance with Yamamura research.

CONCLUSION

Study of 62 metastatic breast cancer patients treated by anthracycline and taxane chemotherapy at the Hospital of University of Medicine and Pharmacy, Hue university and the Hue Central Hospital for the period of 2013 to 2015, the conclusion of the study are as follow:

1. General characteristics of metastatic breast cancer patients

The age of patients under 70 years of which the most common age is 50 to 59 (46.8%), the lowest is under 40 (3.2%). Patients with ECOG= 0-1 were 87.1%.

Bone metastasis were the most common site (56.5%) versus liver metastases (35.5%) and lung metastases (24.2%). The two metastatic sites had 19.4%. Of 77.4% of patients had 2 symptoms but the most prominent symptom was bone pain due to bone metastases (54.8%).

2. Effectiveness of chemotherapy

The response rate with anthracycline and taxanes was 69.4% (61.5%-80%), the lowest was the paclitaxel+doxorubicin (61.5%) and the highest was the docetaxel+epirubicin (80%).

The mean survival time of 3 years was 21.41 ± 9.85 months (40.3%) and the mean survival time of 5 years was 34.84 ± 18.53 months (19, 4%).

Factors related to 5-year survival with statistical significance ($p < 0.05$) were: age < 60, ECOG 0-1, MFI > 24 months, histopathological grade of 1-2, only bone metastases and has not received chemotherapy before.

Regarding metastatic location, 5-year survival time of patients with bone metastases was significantly higher than lung metastases and liver metastases. Survival time of two sites metastasis had a significantly lower than metastases of one site.

3. Chemotherapy toxicity

Half of the patients had toxicity grades 3-4. The statistically significant risk factors associated with 3-4 grade toxicity are age \geq 60, ECOG= 2, poor response to chemotherapy and docetaxel-based regimens.

The toxicity of neutopenia and throbocytopenia grades 3-4 was significantly higher after 4 cycles of chemotherapy with docetaxel-based regimens. The non-hematological toxicities grades 3-4 with statistical significance after 8 cycles of chemotherapy are: nausea and vomiting, diarrhea, myalgia, arrhythmia and hair loss.

4. Regarding the quality of life

According to the EORTC QLQ-30 scale

Mean score of functional areas of patients after 4 and 8 cycles of chemotherapy differences were statistically significant in all 5 issues. Most functions improved statistically after 8 cycles of chemotherapy.

Mean score in the symptomatic field improved significantly after 4 and 8 cycles of chemotherapy: fatigue, nausea, pain, shortness of breath and insomnia.

According to the EORTC QLQ-BR23 scale

Mean score of functional areas after 4 and 8 cycles of chemotherapy improved significantly was body image, sexual function, sexual enjoyment.

Mean score of symptomatic fields after 4 and 8 cycles of chemotherapy was significantly different as chemotherapy side effects, breast symptoms, and arm symptoms.

5. Factors related to quality of life with statistical significance after 8 cycles of chemotherapy (p <0.05)

Age group: Age < 60 with better quality of life than age > 60.

Education: overall quality of life score of high school level was higher than under high school.

Income: Income under 10 million / month had quality of life lower than income over 10 million / month.

Clinical factors that had positive effects on quality of life after 8 cycles of chemotherapy (p <0.05) are: ECOG: 0-1, MFI > 24 months, single site metastasis, bone metastases, no lung metastasis, patients who had not received previous chemotherapy, had no toxicity of grades 3-4 and had a response to chemotherapy.

SUGGESTIONS

1. Metastatic breast cancer in sites such as bone (56.6%), liver (35.5%) and lung (24.2%) is quite high so it is necessary to develop the screen and early detection for the metastasis. Current recommendations are screening for metastasis in patients of stage III breast cancer or patients with clinically suspected metastase at the time of diagnosis.

2. Although current imaging devices are capable of diagnosing metastatic lesions from breast cancer, however, it is important to conduct further study to evaluate the role of repeated biopsy of metastatic lesions from breast cancer. The research is needed to confirm immunohistochemistry on the metastatic sites to provide opportunities for patients who are indicated for endocrine therapy and molecular targeted therapy if ER receptors and Her-2 positive.

THE LIST OF PUBLISHED STUDIES RELATING TO THE DISSERTATION

1. Nguyen Van Cau, Phung Phuong, Ho Xuan Dung. (2013). *Efficacy and toxicity of doxorubicin and paclitaxel in stage IIIB-IV breast cancer*. Journal of Clinical Medicine, Hue Central Hospital, (No. 18), pp 30-36.
2. Nguyen Van Cau and Cao Ngoc Thanh. (2014). *Quality of life of patients with metastatic breast cancer treated by doxorubicin and paclitaxel*. Journal of Medicine and Pharmacy, Hue College of Medicine and Pharmacy, Hue University, Volume 09, (No. 22 + 23), pp 246-252.
3. Nguyen Van Cau, Pham Nhu Hiep and Phan Canh Duy. (2018). *Benefits of a multidisciplinary cancer approach for cancer management*. Vietnam Journal of Oncology, (No. 2), p. 13-20.