

Đánh giá kết quả điều trị ung thư vú tái phát, di căn thất bại với anthracyclin và taxane bằng gemcitabine

Trịnh Lê Huy^{1*}, Nguyễn Văn Chiêu²

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

(2) Trung tâm Ung bướu Phú Thọ

Tóm tắt

Đặt vấn đề: Gemcitabine là thuốc thường được sử dụng trong ung thư vú tái phát di căn thất bại với điều trị trước đó. Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả của thuốc này. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu trên 41 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú tái phát, di căn được điều trị bằng gemcitabine đơn chất sau thất bại với anthracyclin, taxane tại Bệnh viện K từ tháng 12/2016 đến tháng 12/2020. **Kết quả:** Tỷ lệ di căn từ 2 vị trí trở lên chiếm 73,2%. Đa số BN tăng nồng độ CA 15-3 trên ngưỡng bình thường tại thời điểm di căn (70,7%). Số chu kỳ trung bình là 7,2 (dao động từ 2-22 chu kỳ). Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 71,7%. Tỷ lệ đáp ứng chung là 34,1% (đáp ứng hoàn toàn - 12,2%, đáp ứng một phần - 21,9%). Tỷ lệ đáp ứng cao hơn đáng kể ở nhóm có khuếch đại gen Her2/neu so với nhóm còn lại (46,2% so với 13,3%). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,1 tháng. Độc tính phổ biến nhất là giảm bạch cầu trung tính, chủ yếu ở độ 1 (36,6%) hoặc độ 2 (7,3%). **Kết luận:** Gemcitabine trong điều trị ung thư vú tái phát di căn đã thất bại với anthracyclin và taxane đem lại hiệu quả đáng kể với độc tính ở mức độ nhẹ, và dung nạp được.

Từ khóa: gemcitabine, ung thư vú tái phát di căn.

Abstract

Evaluating the treatment results of gemcitabine in anthracycline-and taxane-pretreated recurrent or metastatic breast cancer

Trịnh Lê Huy^{1*}, Nguyễn Văn Chiêu²

(1) Department of Oncology, Hanoi Medical University

(2) Phu Tho Oncology Center

Background: Gemcitabine monotherapy has been widely used in pretreated recurrent or metastatic breast cancer. This study aimed to evaluate the efficacy of this regimen. **Method:** Retrospective study of 41 anthracycline-and taxane-refractory recurrent or metastatic breast cancer patients in National Cancer Hospital from December 2016 to December 2020. **Results:** Of all patients, 73.2% had more than two sites of metastasis. 70.7% had elevated CA 15-3 level. Mean number of cycles was 7.2 (range 2-22). Disease control rate was 71.7%. Overall response rate was 34.1% (complete response, 12.2%; partial response 21.9%). Subgroup of Her2/neu amplification had significantly higher response rate (46.2% vs 13.3%). Median progression free survival was 6.1 months. Neutropenia was the most common adverse event, most of which was in grade 1 (36.6%) or grade 2 (7.3%). **Conclusion:** Gemcitabine monotherapy is effective and safe in anthracycline- and taxane- refractory recurrent or metastatic breast cancer patients.

Keywords: gemcitabine, recurrent or metastatic breast cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN 2020, ung thư vú (UTV) là bệnh lý ung thư thường gặp nhất, đồng thời là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới. Tại Việt Nam, ung thư vú cũng là bệnh lý ung thư thường gặp nhất ở nữ giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 34,2/100,000 phụ nữ [1]. Trong những năm gần đây, nhờ việc đẩy mạnh công tác

phòng chống ung thư mà tỷ lệ UTV được phát hiện ở giai đoạn sớm đã tăng lên. Tuy nhiên vẫn có khoảng 5% -10% bệnh nhân (BN) được chẩn đoán lần đầu khi bệnh đã ở di đoạn di căn xa [2]. Ngoài ra, một số trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn sớm hơn, sau điều trị triệt căn bệnh vẫn có thể tái phát, di căn. Khi bệnh tới giai đoạn này thì mục đích của điều trị là kéo dài thời gian sống, giảm triệu chứng và nâng

Địa chỉ liên hệ: Trịnh Lê Huy; email: tringlehuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 22/5/2021; Ngày đồng ý đăng: 7/3/2022; Ngày xuất bản: 25/4/2022

DOI: 10.34071/jmp.2022.2.5

cao chất lượng cuộc sống [3]. Trong các phương pháp điều trị nội khoa với UTV tái phát di căn, bên cạnh điều trị nội tiết, điều trị đích kháng HER2 thì hóa trị cũng có vai trò hết sức quan trọng đối với những trường hợp không đáp ứng điều trị nội tiết, hoặc thụ thể nội tiết (TTNT) âm tính, hoặc bệnh tiến triển nhanh. Hóa trị được lựa chọn bước đầu cho UTV tái phát di căn là nhóm taxan và anthracyclin (khi chưa sử dụng trong điều trị (tân) bổ trợ). Khi bệnh đã kháng với hai nhóm thuốc này thì các lựa chọn tiếp theo có thể là phác đồ phối hợp thuốc hoặc các phác đồ đơn thuốc với gemcitabine, capecitabine hoặc vinorelbine. Trong đó, gemcitabine là một thuốc chống chuyển hóa có hoạt tính trong UTV đã được nghiên cứu và sử dụng trong thời gian dài trên thế giới [4]. Tại Việt Nam, Bệnh viện K cũng đã đưa thuốc gemcitabine đơn chất vào điều trị ung thư vú tái phát di căn sau khi thất bại với anthracyclin, taxan từ năm 2012. Tuy nhiên cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy mà chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: *đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn thất bại với anthracyclin và taxan bằng gemcitabine.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các trường hợp được chẩn đoán UTV tái phát di căn được điều trị bằng gemcitabine đơn chất sau khi thất bại với điều trị anthracyclin, taxan tại Bệnh viện K từ tháng 12/2016 đến tháng 12/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

Các trường hợp UTV đã điều trị.

+ Chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú thể xâm nhập.

+ Chẩn đoán xác định là tái phát, di căn bằng tế bào học, giải phẫu bệnh và/hoặc chẩn đoán hình ảnh.

+ Đã thất bại với điều trị trước đó bằng anthracyclin và taxan.

+ Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 2 .

+ Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

+ Bệnh nhân không mắc ung thư thứ hai.

+ Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

+ Bệnh nhân điều trị ít nhất 2 chu kỳ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Dùng gemcitabine kết hợp thuốc hóa chất khác hoặc kháng HER2.

+ Các bệnh nhân được điều trị nội tiết trước đó trong giai đoạn di căn

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu

Cỡ mẫu và chọn mẫu:

- Cỡ mẫu theo công thức ước tính một tỉ lệ

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p \cdot (1-p)}{(p \cdot \epsilon)^2}$$

Trong đó

n : cỡ mẫu cần cho nghiên cứu.

α : xác suất sai lầm loại 1

Z : giá trị thu được từ bảng (Z=1,96) ứng với giá trị $\alpha = 0,05$

P : tỷ lệ đáp ứng do gemcitabine từ nghiên cứu trước đó $p = 0,37$ [5]

ϵ : giá trị tương đối chọn là 0,4

Cỡ mẫu ước tính là 41 bệnh nhân. Số bệnh nhân cụ thể thu thập được trong nghiên cứu là 41 bệnh nhân

Cách thức tiến hành

- Lựa chọn các hồ sơ bệnh án đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu

- Thu thập các chỉ số, biến số, bao gồm:

+ Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng: tuổi, di căn hạch, giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, thể mô bệnh học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng khuếch đại gen Her2/neu, đặc điểm di căn

+ Đánh giá đáp ứng điều trị: bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển (Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1), tỉ lệ kiểm soát bệnh (bằng tổng tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ bệnh ổn định)

+ Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

+ Đánh giá các độc tính của phác đồ: độc tính trên hệ huyết học, và độc tính ngoài hệ huyết học.

Phác đồ sử dụng trong nghiên cứu: Gemcitabine liều 1000mg/m² da, truyền tĩnh mạch Các bệnh nhân được khám lâm sàng và xét nghiệm máu sau mỗi chu kỳ; được đánh giá đáp ứng qua chẩn đoán hình ảnh sau mỗi 3 chu kỳ hoặc khi nghi ngờ bệnh tiến triển trên lâm sàng.

Xử lý số liệu: bằng phần mềm SPSS 16.0

Vấn đề y đức: nghiên cứu được thực hiện dưới sự cho phép của Ban Giám đốc Bệnh viện K, các thông tin của bệnh nhân trong nghiên cứu được bảo mật, và chỉ sử dụng cho mục đích y khoa.

3. KẾT QUẢ

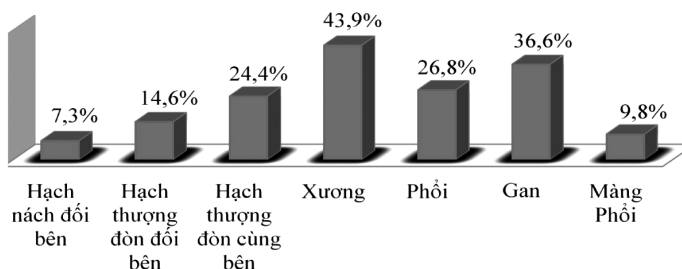
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1.

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		Số BN	%		Đặc điểm	Số BN	%
Nhóm tuổi	< 40	5	12,2	Mô bệnh học	Ổng xâm nhập	33	80,4
	40-60	26	63,4		Tiểu thùy xâm nhập	4	9,8
	> 60	10	24,4		Khác	4	9,8
Di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán ban đầu	N0	10	24,4	Độ mô học (n = 33)	Độ 1	3	9,1
	N1	16	39,0		Độ 2	27	81,8
	N2	10	24,4		Độ 3	3	9,1
	N3	5	12,2				
Giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu	I	0	0	Thụ thể nội tiết	ER(+),PR(-)	5	12,2
	II	14	34,1		PR(+),ER(-)	3	7,3
	III	23	56,1		ER(+),PR(+)	20	48,8
	IV	4	9,8		ER(-),PR(-)	13	31,7

Tuổi trung bình là $52,8 \pm 10,8$ (tuổi nhỏ nhất là 31, lớn nhất là 72). Nhóm tuổi 40-60 chiếm tỉ lệ cao nhất tại thời điểm tái phát, di căn (63,4%). Tỷ lệ di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán ban đầu là 75,6%, trong đó di căn hạch N1, N2 chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,0% và 24,4%. Hầu hết các bệnh nhân ở giai đoạn II và III tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, chiếm tỷ lệ lần lượt là 34,1% và 56,1%. Chỉ có 4 bệnh nhân được chẩn đoán di căn tại thời điểm phát hiện bệnh (9,8%). UTBM thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất (80,4%), trong thể bệnh này độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (81,8%). Tỷ lệ BN có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính là 68,3%. Tỉ lệ BN có khuếch đại gen Her2 (Her2/neu (+++)) trên hóa mô miễn dịch hoặc DualISH (+)) là 22%.



Biểu đồ 1. Các vị trí di căn

Tỷ lệ di căn từ 2 vị trí trở lên chiếm 73,2%. Di căn xương, gan, phổi là các vị trí di căn thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ tương ứng là 43,9%; 36,6% và 26,8%. (Biểu đồ 1). Đau xương là triệu chứng hay gặp nhất trong các triệu chứng cơ năng khi tái phát chiếm tỷ lệ 34,1%. Đa số BN tái phát, di căn có nồng độ CA 153 tăng trên giới hạn bình thường tại thời điểm phát hiện di căn, chiếm tỷ lệ 70,7%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 2. Đáp ứng của phác đồ theo số chu kỳ điều trị

Đáp ứng	Sau 3 chu kỳ BN(%)	Sau 6 chu kỳ BN(%)	Sau 9 chu kỳ BN(%)	Sau 12 chu kỳ BN(%)	Sau >12 chu kỳ BN(%)
Hoàn toàn	0 (0)	5 (12,2)	2 (4,8)	0 (0)	0 (0)
Một phần	14 (34,1)	7 (17,1)	3 (7,3)	3 (7,3)	2 (4,8)
Ổ định	15 (36,6)	5 (12,2)	1 (2,4)	2 (4,8)	1 (2,4)
Tiến triển	12 (29,3)	12 (29,3)	11 (26,8)	1 (2,4)	2 (2,4)
Tổng	41/41	29/41	17/41	6/41	5/41

Tổng số chu kỳ điều trị là 293, số chu kỳ trung bình là $7,2 \pm 5,2$ chu kỳ. BN được điều trị ít nhất 2 chu kỳ, BN được điều trị nhiều nhất 22 chu kỳ. Số BN được điều trị ở bước 2 là 7 BN (17,1%) và bước 3 là 34 BN (82,9%).

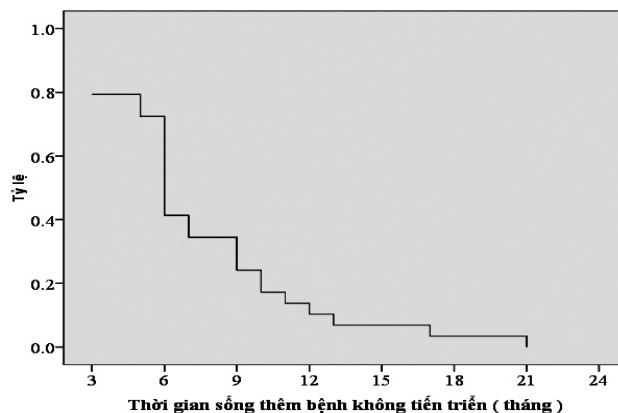
Sau 3 chu kì, tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 34,1 % (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và một phần lần lượt là 0% và 34,1%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 71,7%. (Bảng 2)

Bảng 3. Kết quả đáp ứng chung

Đáp ứng	Số BN	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn	5	12,2
Một phần	9	21,9
Bệnh ổn định	15	36,6
Tiến triển	12	29,3
Tổng	41	100

Sau toàn bộ quá trình điều trị, trong 14 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần sau 3 chu kì, có 5 bệnh nhân tiếp tục đạt được đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kì. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 12,2% và đáp ứng một phần là 21,9% (Bảng 3).

Đa số bệnh nhân được điều trị gemcitabine ở bước 3 (82,9%), còn lại 17,1% bệnh nhân được điều trị ở bước 2. Tỷ lệ đáp ứng trong điều trị bước 2 (42,9%) cao hơn tỷ lệ đáp ứng trong điều trị bước 3 (32,4%). Tuy nhiên, sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,1 tháng (dao động từ 3 tháng đến 21 tháng. (Biểu đồ 2)

3.3. Độc tính của phác đồ

Bảng 4. Độc tính của phác đồ

Độc tính	Độ 0 (%)	Độ 1(%)	Độ 2(%)	Độ 3(%)	Độ 4(%)
Hạ BC trung tính	53,7	36,6	7,3	2,4	0
Hạ tiểu cầu	87,8	12,2	0	0	0
Thiếu máu	78	9,8	12,2	0	0
Tăng men gan	90,2	7,3	2,5	0	0
Tăng creatinin	100	0	0	0	0

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết: Giảm bạch cầu trung tính chủ yếu xảy ra ở độ 1 (36,6%) và độ 2 (7,3%). Giảm bạch cầu độ 3 chỉ có 2,4% và không có trường hợp nào giảm bạch cầu độ 4. Giảm tiểu cầu chủ yếu xảy ra ở độ 1, chiếm 12,2%. Không có trường hợp nào giảm tiểu cầu độ 2, độ 3, độ 4. Tỷ lệ giảm huyết sắc tố độ 1 là 9,8%, độ 2 là 12,2%. Không

có trường hợp nào giảm huyết sắc tố độ 3, độ 4.

Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết: Tác dụng phụ trên gan gặp với tỷ lệ 9,8%, trong đó chủ yếu là tăng AST/ALT độ 1 và độ 2, không có trường hợp nào tăng AST/ALT độ 3,4. Không có trường hợp nào trong nghiên cứu có tác dụng phụ trên thận. Độc tính lâm sàng đều nhẹ trong đó ghi nhận buồn nôn độ 1 là

2,4%, buồn nôn độ 2 là 2,4%. Tiêu chảy độ 1 là 2,4%. Không ghi nhận các độc tính độ 3,4.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi xuất hiện di căn sau điều trị hay gặp nhất từ 40-60 tuổi, chiếm tỷ lệ 58,5%. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu trước đây: Phạm Thị Thu Trang (2015) trên 68 trường hợp UTV tái phát di căn cho thấy nhóm tuổi từ 40 – 60 chiếm tỷ lệ 70,6% và tuổi trung bình là 52,7 [6]. Amari Masakazu (2006) nghiên cứu trên 84 BN UTV di căn cho kết quả tuổi trung bình 56 tuổi [7]. Hầu hết các BN đã có di căn hạch tại thời điểm chẩn đoán, với tỷ lệ 75,6%, trong đó di căn hạch N1, N2 chiếm tỷ lệ là 39,0% và 24,4%. Theo Phạm Thị Thu Trang (2015) tỷ lệ di căn hạch N1 và N2 gần bằng nhau với tỷ lệ 27,9% và 26,5% [6]. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của chúng tôi.

Giai đoạn bệnh ban đầu là yếu tố quan trọng tiên lượng tái phát di căn của bệnh. BN giai đoạn càng muộn thì tỷ lệ tái phát di căn càng cao [8]. Kết quả nghiên cứu của Phạm Thị Thu Trang trên 68 trường hợp UTV tái phát di căn cho kết quả giai đoạn II và III chiếm 85,3% [6]. Một nghiên cứu khác gần đây của Đinh Thị Lan Anh (2016) trên 71 trường hợp UTV tái phát di căn cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn II và III là 88,7% [9]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự các kết quả trên.

Di căn xương, gan, phổi là các vị trí di căn thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ tương ứng là 43,9%; 36,6% và 26,8%. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu khác trong và ngoài nước. Nghiên cứu của Gilabert (2011) nghiên cứu trên 75 trường hợp UTV tái phát di căn cho thấy di căn xương, gan, phổi là các vị trí hay gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 59%; 47%; 29% [10]. Nghiên cứu của Phạm Thị Thu Trang (2015) cũng cho kết quả di căn xương, phổi, gan là hay gặp nhất chiếm tỷ lệ lần lượt là 42,6%; 45,6% và 39,7% [6]. Đa số BN UTV ở thời điểm tái phát, di căn có nồng độ CA 153 đều tăng. Tỷ lệ BN có CA 15.3 tăng trong nghiên cứu này là 70,7%. Nghiên cứu của Phạm Thị Thu Trang (2015) cho thấy tỷ lệ tăng CA 15.3 là 66,2%, trong đó tăng trên 2 lần là 44,1% [6]. Nghiên cứu của Bensouda (2009) cho kết quả 62% trường hợp UTV TPDC có tăng CA15.3 [11]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự các nghiên cứu trên. Như vậy CA 15.3 tăng có thể là một dấu hiệu gợi ý khả năng tái phát, di căn trên bệnh nhân đã điều trị triệt căn.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 29 BN (71,7%) kiểm soát được bệnh, trong đó có 14 BN có đáp ứng

(34,1%); với 5 BN đáp ứng hoàn toàn (12,2%) và 7 BN đáp ứng một phần (21,9%). Kết quả của chúng tôi tương đồng với các kết quả nghiên cứu khác. Cụ thể, nghiên cứu của Blackstein và cộng sự (1997) trên 35 BN cho kết quả 13 BN đáp ứng chiếm tỷ lệ 37,1%, với 4 BN đáp ứng hoàn toàn [5]. Trong nghiên cứu khác của Spielmann (1997) trên 41 BN, cho kết quả 4 BN đáp ứng hoàn toàn, 8 BN đáp ứng một phần (tỷ lệ đáp ứng 29,3%) [12].

Nghiên cứu của Phạm Thị Thu Trang (2015) với phác đồ capecitabin đơn chất điều trị cho 68 trường hợp UTV TPDC cho tỷ lệ đáp ứng chung là 27,9% và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 4,4% [6]. Nghiên cứu của Đinh Thị Lan Anh (2016) với phác đồ vinorelbin cho kết quả tỷ lệ đáp ứng chung là 40,8%. Trong đó đáp ứng hoàn toàn là 4,2% [9]. Như vậy có thể nhận thấy phác đồ gemcitabin đơn chất có tỷ lệ đáp ứng chung tương đương với các phác đồ đơn chất khác.

Trên lâm sàng, Gemcitabine thường được chỉ định cho những trường hợp điều trị bước 3 UTV TPDC đã tiến triển sau khi được điều trị bởi nhiều phác đồ hóa chất trước đó. Thực tế, trong nghiên cứu này, đa số các bệnh nhân cũng được điều trị gemcitabine bước 3 (82,9%). Tỷ lệ đáp ứng trong điều trị bước 2 (42,9%) cao hơn tỷ lệ đáp ứng trong điều trị bước 3 (32,4 %), tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với ($p=0,673$). Nghiên cứu của Brodowicz (1998) cho thấy kết quả đáp ứng trong bước 2 là 33,3% và bước 3 là 22,2% với sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này ủng hộ việc thực hành lâm sàng hiện nay với điều trị gemcitabine từ bước 3 sau thất bại với taxane và anthracycline.

4.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trong nghiên cứu của chúng tôi là 6,1 tháng. Kết quả nghiên cứu này cao hơn một chút so với nghiên cứu Rha SY (2005) với trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 4 tháng trong điều trị bước 3 [13]. Điều này có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi có một số bệnh nhân được điều trị từ bước 2.

4.2.3. Độc tính

Độc tính hay gặp nhất là giảm bạch cầu trung tính, chủ yếu xảy ra ở độ 1, độ 2. Hạ bạch cầu độ 3 chỉ có 2,4% và không có trường hợp nào hạ bạch cầu độ 4. Độc tính này có thể khắc phục bằng cách dùng thuốc kích bạch cầu để tiếp tục điều trị. Kết quả này cũng tương tự các nghiên cứu khác [5],[12],[13]. Độc tính thường gặp tiếp theo là hạ tiểu cầu (tất cả ở độ 1 – 12,2%) và không gây trì hoãn điều trị. Nghiên cứu Blackstein (1997) trên 35 bệnh nhân cũng chỉ ghi nhận giảm tiểu cầu ở 2 BN (5,7%) [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính trên

gan gặp với tỷ lệ 9,8%, trong đó chủ yếu là độc tính độ 1 và độ 2, không có trường hợp nào tăng men gan độ 3, độ 4. Nghiên cứu của Possinger (2001) cho thấy tỷ lệ tăng men gan độ 1 và độ 2 là 12,2% [14]. Nghiên cứu của Phạm Thị Thu Trang (2015) cho kết quả độc tính tăng men gan độ 1 là 10% [6]. Các độc tính khác như độc tính trên thận, buồn nôn, tiêu chảy đều không hoặc rất ít gặp, và đều ở mức độ nhẹ. Kết quả này cũng tương đồng

với các nghiên cứu trước đây [5],[12],[13].

5. KẾT LUẬN

Gemcitabine trong điều trị ung thư vú tái phát di căn đã thất bại với taxan và anthracycline đem lại tỷ lệ kiểm soát bệnh cao (71,7%), tỉ lệ đáp ứng tốt (34,1%) cùng trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đáng khích lệ (6,1 tháng), trong khi độc tính nhìn chung ở mức độ nhẹ và dung nạp được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. Cleeland, C. S., Mayer, M., Dreyer, et al. Impact of symptom burden on work-related abilities in patients with locally recurrent or metastatic breast cancer: Results from a substudy of the VIRGO observational cohort study. *Breast (Edinburgh, Scotland).* 2014; 23(6), 763–769.
3. Nguyễn Bá Đức (2004), Bệnh ung thư vú, NXB Y Học, Hà Nội.
4. Heinemann V. Gemcitabine in metastatic breast cancer. Expert review of anticancer therapy. 2015;5(3), 429–443.
5. Blackstein M, Vogel CL, Ambinder R, et al. Phase II study of gemcitabine in patients with metastatic breast cancer. *Eur J Cancer.* 1997;33 (suppl 8):A664.
6. Phạm Thị Thu Trang (2015). *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất capecitabine trong ung thư vú tái phát di căn.* Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại Học Y Hà Nội.
7. Amari M, Ishida T, Takeda M, et al. Capecitabine Monotherapy is Efficient and Safe in All Line Settings in Patients with Metastatic and Advanced Breast Cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2006;(3):188-93.
8. Bùi Diệu, Nguyễn Thị Hoài Nga (2012). *Nghiên cứu*

một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trên bệnh nhân ung thư vú di căn xa sau điều trị. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 4 270-274.

9. Đinh Thị Lan Anh (2016). *Đánh giá hiệu quả phác đồ vinorelbine đơn chất trên bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn.* Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại Học Y Hà Nội.

10. Gilabert M, Bertucci F, Esterni B, et al. Capecitabine after anthracycline and taxane exposure in HER2-negative metastatic breast cancer patients: response, survival and prognostic factors. *Anticancer Res.* 2011;31(3):1079-86.

11. Bensouda. Prevalence of elevated serum CA 15-3 at time of metastatic relapse of breast cancer and correlation with hormone receptor status. *Bull cancer.* 2009;96 (10), 923-928.

12. Spielmann M, Kalla S, Llombart-Cussac A, et al. Activity of gemcitabine in metastatic breast cancer patients previously treated with anthracycline-containing regimens. *Eur J Cancer.* 1997;33(suppl 8):A663.

13. Rha SY, Moon YH, Jeung HC, et al. Gemcitabine monotherapy as salvage chemotherapy in heavily pretreated metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;90:215–221.

14. Possinger K, Kaufmann M, Coleman R, et al. Phase II study of gemcitabine as first-line Anticancer Drugs. 1999;10(2):155-62.