

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN VĂN ĐỊNH

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ BẰNG
CẮT BUÔNG TRỨNG VÀ TAMOXIFEN TRÊN BỆNH NHÂN
ĐÃ MỞ UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN II, III**

CHUYÊN NGÀNH : UNG THƯ HỌC

MÃ SỐ : 62.72.23.01

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC

HÀ NỘI - 2009

**CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. NGUYỄN BÁ ĐỨC

Phản biện 1:

Phản biện 2:

Phản biện 3:

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp Nhà nước
hợp tại Trường Đại học Y Hà Nội

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2009

Có thể tìm hiểu luận án tại:

Thư viện Quốc gia

Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

Thư viện Viện Công nghệ Thông tin Thư viện Y học Trung ương

**DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU
CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. **Richard R. Love, Nguyen Ba Duc, Nguyen Van Dinh, Tran Tu Quy, Ye Xin, Thomas C. Havighurst** (2002), “Young age as an adverse prognostic factor in premenopausal women with operable breast cancer”, *Clinical Breast Cancer*, 2(4), tr. 294-298.
2. **Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Văn Định, Trần Văn Thuấn, Richard R. Love** (2002), “Điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen cho phụ nữ mắc ung thư vú tiền mãn kinh”, *Tạp chí Y học Thực hành*, 431, tr. 200-208.
3. **Richard R. Love, Nguyen Van Dinh, Tran Tu Qui, Nguyen Dieu Linh, Nguyen Dinh Tung et al** (2008), “Survival after adjuvant oophorectomy and tamoxifen in operable breast cancer in premenopausal women”, *Journal of Clinical Oncology*, 28(2), pp. 253-257.
4. **Nguyễn Văn Định, Nguyễn Bá Đức, Lê Hồng Quang, Trần Văn Thuấn, Richard R. Love và CS** (2009), “Nghiên cứu hiệu quả của phẫu thuật cắt tuyến vú kết hợp với cắt buồng trứng theo các pha của chu kỳ kinh nguyệt trên các bệnh nhân ung thư vú còn kinh nguyệt”, *Tạp chí Y học Thực hành*, Số 8, tr. 37-42.
5. **Nguyễn Văn Định, Nguyễn Bá Đức, Lê Hồng Quang, Trần Văn Thuấn, Richard R. Love và CS** (2009), “Nghiên cứu tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị bổ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen cho bệnh nhân ung thư vú tiền mãn kinh”, *Tạp chí Y học thực hành*, Số 8, tr. 8-11.

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|--------|---|
| BN | Bệnh nhân |
| CI | Khoảng tin cậy (Confidence Interval) |
| CKKN | Chu kỳ kinh nguyệt |
| ĐT | Điều trị |
| EBCTCG | Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group |
| ER | Estrogen Receptor |
| NC | Nghiên cứu |
| NSABP | National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project |
| PP | Phương pháp |
| PR | Progesteron Receptor |
| PT | Phẫu thuật |
| RR | Relative Risk |
| STKB | Sống thêm không bệnh |
| STTB | Sống thêm toàn bộ |
| TAM | Tamoxifen |
| UICC | International Union Against Cancer |
| UTV | Ung thư vú |

KẾT LUẬN

Qua NC hiệu quả và tác dụng phụ của PP ĐT bổ trợ bằng cấy buồng trứng phối hợp với tamoxifen trên BN UTV còn mổ được giai đoạn II, III, nhận thấy:

1- Việc áp dụng ĐT bổ trợ đã giảm được tỉ lệ tái phát di căn sau 5 năm cho BN: tỉ lệ tái phát di căn ở nhóm được ĐT là 31,3% so với 45,3% ở nhóm chứng. Về thời gian sống thêm sau ĐT, ĐT bổ trợ bằng cấy buồng trứng và tamoxifen mang lại lợi ích làm tăng tỷ lệ sống thêm: sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm A là 78% so với nhóm B là 71% với $p < 0,05$, sống thêm 5 năm không bệnh là 74% so với 61% tương ứng với $p < 0,05$. Sống thêm 10 năm toàn bộ ở nhóm A là 70% so với nhóm B là 52% với $p = 0,0002$, sống thêm 10 năm không bệnh là 62% so với 51% tương ứng với $p = 0,0003$. Phân tích về ảnh hưởng của thời điểm PT trong chu kỳ kinh đến kết quả ĐT bước đầu cho thấy PT cấy buồng trứng tại pha hoàng thể sẽ đem lại kết quả ĐT tốt hơn ở pha nang, đặc biệt là trên những BN trẻ có thụ thể nội tiết dương tính: PT tại pha hoàng thể làm giảm nguy cơ còn 0,54 đối với STKB ($p = 0,02$) và 0,53 đối với STTB ($p = 0,03$). Trên các BN < 45 tuổi nguy cơ chỉ còn 0,36 đối với STKB ($p = 0,008$) và 0,37 đối với STTB ($p = 0,003$).

2- Các tác dụng phụ chủ yếu là các triệu chứng về vận mạch (con béc hỏa và ra mồ hôi), tỉ lệ xuất hiện cao hơn có ý nghĩa ở nhóm được ĐT so với nhóm chứng (77,5% so với 9,3%). Các triệu chứng này xuất hiện tương đối phổ biến và tồn tại trong thời gian tương đối lâu (> 3 năm) nhưng phần lớn ở mức độ nhẹ (74,8% ở độ I, II) và có xu hướng giảm dần theo thời gian. Tác dụng phụ này ở mức chấp nhận được cho việc áp dụng ĐT.

ĐẶT VẤN ĐỀ

1. Lý do chọn đề tài:

Ung thư vú (UTV) là một trong những ung thư phổ biến nhất ở nhiều nước trên thế giới, là nguyên nhân chính gây tử vong ở nữ. Tại Mỹ, năm 2008 ước tính có 182.460 trường hợp mắc bệnh và 40.480 trường hợp tử vong do UTV.

Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư ở Hà Nội giai đoạn 1988-2007, tỉ lệ mắc UTV chuẩn theo tuổi là 26,5/100.000 dân, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ. Tại Thành phố Hồ Chí Minh, thống kê cuối những năm 1990 tỉ lệ này là 17,1/100.000 dân, đứng hàng thứ hai sau ung thư cổ tử cung. Tỉ lệ mắc UTV có xu hướng ngày càng tăng. Việt Nam là một nước có cơ cấu dân số chủ yếu (80%) ở nông thôn, thu nhập thấp nên việc điều trị (ĐT) một cách bài bản, hệ thống cho bệnh nhân (BN) UTV còn gặp nhiều khó khăn. Các phác đồ ĐT bổ trợ bằng hóa chất trong UTV thường có độc tính, giá thành cao, không phù hợp cho việc áp dụng rộng rãi tại Việt Nam. Một số nghiên cứu (NC) ở các nước phương Tây cho thấy ĐT bổ trợ cho BN UTV tiền mãn kinh bằng cấy buồng trứng và dùng Tamoxifen sau phẫu thuật (PT) đều kéo dài được thời gian sống thêm cho BN và duy trì được tỉ trọng của xương. Tại Việt Nam, NC ĐT bổ trợ bằng nội tiết trong UTV vẫn còn ít tác giả đề cập.

2. Mục tiêu của đề tài:

1. Đánh giá hiệu quả của phương pháp điều trị bổ trợ bằng cấy buồng trứng kết hợp với Tamoxifen trên BN UTV còn kinh nguyệt ở giai đoạn mổ được.
2. Xác định các tác dụng phụ của phương pháp điều trị bổ trợ bằng cấy buồng trứng kết hợp với Tamoxifen trên BN, qua đó đưa ra những chỉ định của phương pháp.

3. Những đóng góp của luận án:

- Nêu được hiệu quả của phương pháp (PP) cắt buồng trứng và tamoxifen trên BN UTV ở Việt Nam: (1) cải thiện tỷ lệ tái phát, di căn còn 31,3% so với nhóm chứng là 45,3%; (2) tỷ lệ sống thêm toàn bộ (STTB) 5 năm tương ứng là 78% và 71%, STTB 10 năm là 70% và 52%; (3) tỷ lệ sống thêm không bệnh (STKB) 5 năm tương ứng là 74% và 61%, STKB 10 năm là 62% và 51%.

- Phân tích ảnh hưởng thời điểm PT trong chu kỳ kinh nguyệt (CKKN) đến kết quả ĐT, bước đầu cho thấy PT cắt buồng trứng ở pha hoàng thể có kết quả ĐT tốt hơn ở pha nang, đặc biệt ở BN có thụ thể nội tiết dương tính: PT tại pha hoàng thể làm giảm nguy cơ còn 0,54 với STKB và 0,53 với STTB. BN dưới 45 tuổi, nguy cơ tương ứng chỉ còn 0,36 và 0,37.

- Đánh giá các tác dụng phụ của PP ĐT bằng cắt buồng trứng và tamoxifen cho BN UTV ở Việt Nam: tác dụng phụ chủ yếu là các triệu chứng vận mạch (77,5% ở nhóm ĐT so với 9,3% ở nhóm chứng), tồn tại trong thời gian tương đối dài (hơn 3 năm) ở mức độ nhẹ (74,8% ở độ I, II) và có xu hướng giảm dần theo thời gian. Tác dụng phụ này ở mức chấp nhận được cho việc áp dụng ĐT.

4. Cấu trúc của luận án:

Luận án gồm 93 trang, với 4 chương chính: Đặt vấn đề 2 trang, Chương I (Tổng quan) 33 trang, Chương II (Đối tượng và phương pháp nghiên cứu) 9 trang, Chương III (Kết quả nghiên cứu) 23 trang, Chương VI (Bàn luận) 23 trang, Kết luận và kiến nghị 3 trang.

Luận án có 13 bảng, 17 đồ thị, 117 tài liệu tham khảo (49 tài liệu tiếng Việt, 68 tài liệu tiếng Anh).

Tác dụng phụ trên BN cắt buồng trứng chủ yếu bao gồm: cơn bốc hỏa 46%, đau xương 6% (NC của Ingle, Pritchard và Buchaman) và đặc biệt những BN này gặp nhiều khó khăn trong sinh hoạt vợ chồng.

Qua NC tác dụng phụ ở 482 BN thấy triệu chứng chính là cơn nóng toàn thân và ra mồ hôi có ở 77,4% ở nhóm được ĐT hỗ trợ bằng cắt buồng trứng và tamoxifen so với 9,4% ở nhóm chứng, kết quả này là cao hơn kết quả do nhóm NC hỗ trợ UTV của Mỹ và Robert Carlon. Tuy nhiên, các triệu chứng về vận mạch này chủ yếu xuất hiện ở mức độ nhẹ (ấm và ra mồ hôi chiếm 74,8%) và thường có không quá 5 cơn nóng và ra mồ hôi trong 1 ngày (tần số nóng và ra mồ hôi độ 1 và độ 2 là 75,4%). So với nhóm B, nhóm A có các triệu chứng về vận mạch cao hơn, tuy nhiên ở mức độ nhẹ có thể chấp nhận được.

Triệu chứng chảy dịch âm đạo có ở 13,2% trường hợp được ĐT hỗ trợ (nhóm A) so với 5,3% ở nhóm chứng ($p = 0,001$). Theo kết quả của NSABP và Valerie tỉ lệ này là 29% với ĐT hỗ trợ bằng Tamoxifen đơn thuần, chứng tỏ việc cắt buồng trứng đã phần nào hạn chế được tác dụng phụ gây chảy dịch âm đạo khi dùng tamoxifen.

8,4% BN nhóm A ngứa bộ phận sinh dục trong 12 tháng đầu, cao hơn so với nhóm chứng (2,4%) so với một số tác giả khác tỉ lệ xuất hiện triệu chứng này cao hơn. Nghiên cứu tiến hành trên 482 BN không có điều kiện làm các xét nghiệm chuyên khoa khác như thử kỹ sinh trùng, nấm... do vậy để xác định nguyên nhân một cách chính xác còn gặp nhiều khó khăn.

Nghiên cứu này không gặp trường hợp nào biểu hiện UT nội mạc tử cung thứ phát. Các triệu chứng về vận mạch vẫn còn tồn tại tuy nhiên với số lượng ít dần và mức độ ngày càng nhẹ. Không có BN nào phải ngừng hoặc giảm liều thuốc trong quá trình ĐT.

4.2. Bàn luận về tác dụng phụ xuất hiện trên bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng phối hợp với tamoxifen

Theo nhóm EBCTCG, tác dụng phụ xuất hiện trên BN được ĐT hỗ trợ bằng tamoxifen thường nhẹ và hiếm khi đòi hỏi phải ngừng ĐT.

Ở nhóm BN dùng Nolvadex, cứ 4 BN thì có 1 trường hợp xuất hiện buồn nôn và/hoặc nôn (25%). Một số triệu chứng khác ít gặp hơn bao gồm chảy máu âm đạo, chảy dịch âm đạo, rối loạn kinh nguyệt, nổi mẩn ở da. Tuy nhiên, mức độ xuất hiện thường ở mức giới hạn vẫn có thể tiếp tục duy trì ĐT mà không cần phải giảm liều hoặc ngắt quãng tiến trình ĐT. Phù và hội chứng Stevens-Johnson có gặp nhưng với tỉ lệ rất nhỏ.

Carlson và CS trong nhóm NC ĐT hỗ trợ cho UTV và đại tràng tiến hành trên 1.422 BN UTV dùng tamoxifen và 1.439 BN UTV dùng Placebo gợi ý tamoxifen có thể làm tăng nguy cơ gây huyết khối. Tỉ lệ huyết khối tĩnh mạch là 1,5% ở nhóm ĐT so với 0,2% ở nhóm chứng. Trong số này có 2 BN (0,14%) nhóm sử dụng tamoxifen tử vong do huyết khối tĩnh mạch phổi. Cũng qua NC này người ta thấy rằng ở những người có tiền sử huyết khối, dùng tamoxifen là yếu tố tăng nguy cơ tái phát nghẽn tắc mạch.

Theo Jubani U. Maenpha, tác dụng phụ của tamoxifen chia làm 2 mức độ phổ biến (10-35%) cơn bốc hỏa, buồn nôn/nôn, chảy dịch âm đạo... và hiếm gặp (<10%) là tăng canxi huyết, ứ nước thận, thay đổi men gan...

Theo dõi dùng tamoxifen trong thời gian dài, một NC cho thấy tăng tỉ lệ mắc UT nội mạc tử cung. Tamoxifen cũng đã được chứng minh gây UT gan trên chuột. Tuy nhiên, tamoxifen đã chứng minh có tác dụng trong duy trì tỉ trọng của xương và giảm nguy cơ mắc một số bệnh về tim mạch.

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Đặc điểm sinh lý vú bình thường

Vú là một cơ quan thụ cảm của các steroid buồng trứng trong máu, cũng như niêm mạc tử cung, vú phát triển tốt là kết quả của sự cân đối giữa Estrogen và Progesterone. Ngoài ra vú còn chịu ảnh hưởng của các nội tiết tố khác: Glucocorticoid, hormone tăng trưởng, hormone tuyến giáp ảnh hưởng đến sự phát triển tuyến sữa, nội tiết tố hướng sinh dục tuyến yên kiểm tra sự chuyển hóa các Steroid. Vì phụ thuộc vào nội tiết nên mọi rối loạn cơ chế phóng noãn gây mất cân bằng Estrogen và Progesterone đều có tác động lên tình trạng của vú. Vú khác nhau về hình dáng, mật độ, thể tích ở mỗi người, sự sắp xếp các thùy, các túi bình thường cũng thay đổi tùy người, tùy tuổi. Vú thay đổi theo CKKN và thay đổi suốt từ khi còn bào thai, khi mới sinh, đến tuổi dậy thì, thời kỳ thai nghén, khi sinh đẻ cho đến lúc mãn kinh. Bệnh lý của tuyến vú nói chung và UTV nói riêng thường xuất hiện từ thời kỳ sinh đẻ đến sau khi mãn kinh.

1.2. Chẩn đoán ung thư vú

Chẩn đoán xác định UTV nhất thiết phải có sự khẳng định của tế bào học và/hoặc giải phẫu bệnh học. Trên thực tế lâm sàng UTV thường được chẩn đoán dựa vào 3 PP: lâm sàng, tế bào học và chụp tuyến vú, nếu một trong ba yếu tố này còn nghi ngờ thì BN sẽ được tiến hành làm sinh thiết tức thì để chẩn đoán xác định. Ngoài 3 PP thông dụng trên một số PP khác như sinh thiết kim, sinh thiết mở, sinh thiết 48 giờ được áp dụng tùy theo từng trường hợp.

1.3. Chỉ định điều trị ung thư vú

Điều trị UTV là diễn hình của nguyên tắc phối hợp đa mô thức trong ĐT ung thư. PT là PP cơ bản nhất trong ĐT UTV, phẫu thuật

ĐT UTV bao gồm cắt tuyến vú (hoặc một phần tuyến vú) và nạo vét hạch nách, PT còn được sử dụng để cắt buồng trứng trong những trường hợp UTV có thụ thể nội tiết dương tính. Hóa trị có thể được ĐT tân bổ trợ hoặc bổ trợ sau PT. Xạ trị được áp dụng trong ĐT bảo tồn hoặc đối với các trường hợp u to để phòng ngừa tái phát. Điều trị nội tiết trong UTV bao gồm việc loại bỏ chức năng của buồng trứng (trong trường hợp BN còn kinh nguyệt) và sử dụng các thuốc như tamoxifen hay nhóm ức chế men aromatase.

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm các BN UTV còn kinh nguyệt giai đoạn II, III điều trị tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ 1992 đến 2002.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Loại hình nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên có đối chứng.

2.2.2. Qui trình nghiên cứu

- Các BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn, được bắt thăm ngẫu nhiên để chia làm hai nhóm:

- + Nhóm A: cắt buồng trứng kết hợp dùng tamoxifen.
- + Nhóm B: Theo dõi, không cắt buồng trứng, không dùng tamoxifen, khi tái phát mới cắt buồng trứng và dùng tamoxifen.

- Kế hoạch ĐT cụ thể:

+ Sau khi bắt thăm, BN được kí vào bản cam đoan cắt buồng trứng kết hợp dùng tamoxifen ở nhóm A hoặc nhóm B nếu có tái phát.

nếu được PT ở pha hoàng thể sẽ có STKB tốt hơn ($p=0,04$) và STTB tốt hơn ($p=0,02$) so với PT ở pha nang (Hình 3.10 và Bảng 3.7).

Độ tuổi ≤ 44 , đối với các BN nhóm B thì phẫu thuật ở các pha khác nhau cũng không đem lại sự khác biệt về STKB và STTB (tương ứng $p=0,54$ và $p=0,76$) (Hình 3.11), trong khi đó với phân nhóm 3, kết quả STKB và STTB của nhóm PT ở pha hoàng thể tốt hơn so với pha nang (tương ứng $p = 0,001$ và $p = 0,005$) (Hình 3.12 và Bảng 3.7). Cách tiếp cận với thời điểm phẫu thuật trong chu kỳ kinh của NC này khác với một số NC trước đây. Trong NC này, cơ chế tác động có thể là do sự giảm đột ngột của nồng độ estrogen cao và đặc biệt nồng độ progesterone, là kết quả của PT cắt buồng trứng tại thời điểm PT UTV. Nếu như tình trạng quanh thời điểm cắt tuyến vú là quan trọng thì kết quả của NC này ủng hộ cho giả thuyết của Badwe và CS. Tuy nhiên, dường như tác động của PT cắt buồng trứng bị ảnh hưởng bởi thời điểm PT trong pha của CKKN. Ở mô tuyến vú bình thường, sự tăng sinh của các tế bào biểu mô và sự biểu hiện của các thụ thể prolactin tăng lên trong pha hoàng thể của chu kỳ kinh. Nếu sự tăng đó cũng xuất hiện ở vi di căn thì sự giảm đột ngột nồng độ hormone bằng PT cắt buồng trứng ở pha hoàng thể có thể gây ra hiệu quả diệt tế bào theo nhiều cơ chế khác nhau.

Tóm lại: NC không phát hiện được bằng chứng nào về tác động của thời điểm PT đến kết quả ĐT ở BN UTV nhóm B. Ngược lại, điều trị bổ trợ bằng PT cắt buồng trứng đồng thời với cắt tuyến vú trong pha hoàng thể sẽ có kết quả sống thêm tốt hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với những BN được PT ở pha nang, và những BN được cắt tuyến vú, cắt buồng trứng và tamoxifen ở pha nang có sự cải thiện chưa rõ ràng về kết quả sau ĐT nội tiết bổ trợ.

ở pha hoàng thể của CKKN (tỷ lệ nguy cơ RR=0,45; 95% CI = 0,28-0,73; p=0,001), so với những BN được ĐT cắt buồng trứng và tamoxifen ở pha nang, những BN được ĐT tương tự ở pha hoàng thể có ưu thế hơn về STKB (RR = 0,54; 95% CI = 0,32-0,96; p = 0,02) và về STTB (RR = 0,53; 95% CI = 0,30-0,95; p = 0,03) (Bảng 3.7).

Phân tích sâu hơn về mối liên hệ giữa pha của CKKN và đáp ứng với PT cắt buồng trứng hỗ trợ, kết quả cho thấy trong số những BN cắt tuyến vú đơn thuần, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về STTB và STKB giữa các BN được PT ở pha nang và pha hoàng thể. Kết quả NC cũng tương đồng với kết quả của Grant C.S. và Ingle J.N. Các tác giả này cho rằng PT cắt tuyến vú đơn thuần không có sự khác biệt về lợi ích khi được tiến hành tại các pha khác nhau của chu kỳ kinh: STKB 5 năm là 82,7% ở pha nang và 82,1% ở pha hoàng thể, còn STTB tương ứng là 91,9% và 92,2%.

Những BN được PT ở pha hoàng thể trong nhóm BN được PT cắt buồng trứng và tamoxifen có kết quả STKB tốt hơn so với những BN được PT ở pha hoàng thể nhưng không PT cắt buồng trứng và tamoxifen, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với p = 0,001. Tương tự, nếu PT được thực hiện ở pha nang thì nhóm BN cắt buồng trứng và tamoxifen có kết quả STKB tốt hơn so với nhóm không được ĐT hỗ trợ (p=0,016). Ước tính theo PP Kaplan-Meier cho thấy trong số những BN được PT cắt buồng trứng và tamoxifen, những BN được PT ở pha hoàng thể có kết quả sống thêm tốt hơn so với những BN được PT ở pha nang (p=0,02 với STKB; p=0,03 với STTB) (Hình 3.8).

Trong phân nhóm 1, cắt buồng trứng và tamoxifen nếu được PT ở pha hoàng thể sẽ có STKB tốt hơn so với PT ở pha nang (p=0,04) (Hình 3.10 và Bảng 3.7). Ở phân nhóm 2, cắt buồng trứng và tamoxifen

+ Nhóm A: Cắt buồng trứng được thực hiện trong vòng 7 ngày tính từ ngày bắt thăm.

Dùng viên Tamoxifen 10mg, uống ngày 2 viên, bắt đầu từ ngày thứ 7 sau cắt buồng trứng.

+ Nhóm B: Được theo dõi từ thời điểm bắt thăm.

+ Thời gian ĐT: duy trì theo chế độ ĐT (Tamoxifen hoặc placebo) trong 5 năm hoặc tới khi tái phát hay bệnh tiến triển. BN nhóm B khi tái phát hoặc bệnh tiến triển được chuyển sang dùng Tamoxifen kết hợp cắt buồng trứng.

Các phân tích được thực hiện tại các thời điểm 5 năm, 12 năm.

2.2.3. Theo dõi bệnh nhân sau điều trị

Thời gian theo dõi định kỳ là 3 tháng/lần trong 5 năm đầu, sau đó là 6 tháng/lần. Mỗi lần đến khám, BN được đánh giá tại chỗ và toàn trạng, các tác dụng phụ; thông tin được ghi chép vào phiếu riêng.

2.2.4. Các qui trình và tiêu chí đánh giá

2.2.4.1. Xét nghiệm mô bệnh học

a. Chẩn đoán xác định:

Bằng mô bệnh học thông qua nhuộm Hematoxinilin-Eosin.

b. Loại mô học và độ mô học:

Loại mô học xếp theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới. Độ mô học xếp theo hệ thống phân độ Scarff-Bloom-Richardson được sửa đổi bởi Elston và Ellis.

c. Tình trạng thụ thể nội tiết ER và PR:

Đánh giá bằng nhuộm hoá mô miễn dịch trên các lát cắt khối nén.

2.2.4.2. Đánh giá tác dụng phụ

- Các BN được ghi nhận theo mẫu qua khám định kỳ có hay không có triệu chứng: phù, buồn nôn, ngứa bộ phận sinh dục, mức độ và tần số cơn nóng toàn thân, chảy máu âm đạo, chán ăn, suy nhược.

- Nếu xuất hiện độc tính ở độ 3 hoặc 4, BN được dừng thuốc.

2.2.4.3. Đánh giá hiệu quả của điều trị bổ trợ

Tiêu chí so sánh: tỷ lệ tái phát, thời gian sống thêm không tái phát, thời gian STTB.

2.2.5. Phân tích hiệu quả điều trị theo pha của chu kỳ kinh nguyệt

Trong số đối tượng NC, chọn ra các BN có dữ liệu về CKKN trước mổ để xác định BN ở pha nào của CKKN tại thời điểm PT. Để ước lượng pha của CKKN được chính xác, NC chỉ chọn các BN có vòng kinh ≤ 42 ngày. Pha nang được xác định trong vòng 14 ngày tính từ ngày đầu tiên sạch kinh. Pha hoàng thể được xác định từ ngày 15 trở đi. Phân tích trên 3 phân nhóm BN: phân nhóm 1: BN có ER(+), phân nhóm 2: BN có ER(-), phân nhóm 3: BN ≤ 44 tuổi.

Các tiêu chí so sánh bao gồm: STTB và STKB của các phân nhóm BN.

2.2.6. Thống kê

Số liệu được ghi nhận theo mẫu thống nhất định sẵn và được xử lý bằng chương trình EPI-INFO và Stata. Số liệu về sống thêm được phân tích theo PP Kaplan-Meier.

Trong NC này, các phân tích ở thời điểm 9 năm và 12 năm cũng cho thấy ưu thế sống thêm nghiêng về nhóm A: trong phân tích sống thêm 9 năm $p=0,003$ với STKB và $p=0,0047$ với STTB; trong phân tích sống thêm 12 năm $p=0,0003$ với STKB và $p=0,0002$ với STTB. Đặc biệt với nhóm BN có thụ thể nội tiết dương tính, STKB và STTB, sự khác biệt giữa hai nhóm được ĐT bổ trợ và nhóm chứng càng rõ ràng tương ứng với $p = 0,001$ và $p = 0,002$.

Các kết quả thu được là hoàn toàn đáng tin cậy và chứng minh hiệu quả to lớn khi áp dụng vào thực tế Việt Nam.

4.1.3. Về tác động của thời điểm phẫu thuật theo pha của chu kỳ kinh nguyệt tới kết quả điều trị

Trong NC, các BN được phân bố ngẫu nhiên vào 2 nhóm cắt buồng trứng và tamoxifen hoặc không ĐT sau PT cắt tuyến vú. Trong số 709 BN tham gia vào NC, có 89 BN bị loại bỏ khỏi các phân tích ban đầu do không có thông tin về độ dài của vòng kinh. Trong số 611 BN còn lại, 46 BN (7,5%) có CKKN > 42 ngày không được đưa vào phân tích. Mẫu NC chính có 565 BN, các BN được phân bố ngẫu nhiên vào nhóm ĐT cắt buồng trứng và tamoxifen chia làm 3 phân nhóm: phân nhóm I gồm 98 BN có ER(+), phân nhóm II gồm 90 BN có ER(-), phân nhóm III gồm 180 BN < 45 tuổi và ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối trong vòng 36 ngày trước PT. Phân nhóm III được kỳ vọng có tỷ lệ vòng kinh không rụng trứng rất thấp. Thời gian theo dõi trung bình là 5,6 năm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các yếu tố tiên lượng giữa 565 BN được phân tích.

So sánh với những BN trong nhóm không ĐT bổ trợ, những BN được cắt buồng trứng và tamoxifen có kết quả tốt hơn; tuy nhiên mức độ cải thiện về STKB chỉ có ý nghĩa thống kê với những BN được ĐT

Theo Love và Koroltchouk, tamoxifen có thể mang lại cuộc sống cho 6 trong 100 BN UTV nếu chỉ được ĐT bằng các PP tại chỗ. Luan và CS (1988) NC trên 30.000 phụ nữ UTV ở Thượng Hải (Trung Quốc) đã kết luận tamoxifen có khả năng kéo dài thời gian sống thêm cho BN UTV giai đoạn sớm. Sau khi hoàn tất ĐT bằng các PP tại chỗ, BN được chia thành nhóm ĐT bổ trợ bằng tamoxifen 20 mg/ngày trong 2 năm và nhóm chứng. 77,5% số BN dùng thuốc sống sau 5 năm so với 73,9% ở nhóm chứng. Tỷ lệ sống sau 10 năm tương ứng là 58,8% và 52,6%. Tamoxifen phát huy tác dụng cao hơn ở BN đã di căn hạch nách và có thụ thể hormone dương tính so với BN chưa di căn hạch nách và thụ thể hormone âm tính.

Trong phạm vi NC này, từ số liệu tổng kết các trường hợp có đủ điều kiện theo dõi trong 5 năm đã công bố tại luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, tôi nhận thấy tỷ lệ STTB cũng như tỷ lệ sống thêm không tái phát di căn trong các năm ở nhóm A đều cao hơn so với nhóm không được ĐT bổ trợ và có khuynh hướng tăng dần tỷ lệ sống thêm ở nhóm ĐT so với nhóm chứng. Số lượng hạch nách di căn trung bình ở nhóm A (2,35%) cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không được ĐT (1,57%) với $p=0,02$. Kết quả này khẳng định thêm hiệu quả của PP ĐT tamoxifen và cắt buồng trứng ở phụ nữ UTV chưa mãn kinh ở giai đoạn mổ được.

Các đặc điểm lâm sàng của BN như: tuổi, cân nặng, kích thước u..., nhất là tình trạng hạch nách di căn, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết là tương đồng giữa 2 nhóm NC ($p>0,05$). Nhóm ĐT có thụ thể nội tiết ER(+) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm chứng ($p=0,012$). Điều này lại càng khẳng định hiệu quả của việc loại bỏ chức năng của buồng trứng và lợi ích của việc dùng thuốc kháng estrogen trong điều trị BN UTV.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân 2 nhóm

Bảng 3.1: So sánh đặc điểm bệnh nhân hai nhóm qua một số yếu tố tiên lượng chính

| Đặc điểm | Nhóm ĐT bổ trợ (n=356) | Nhóm chứng (n=353) | p |
|-----------------------------|------------------------|--------------------|--------|
| Tuổi (năm) | 41,3 ± 5,4 | 41,3 ± 5,75 | 0,836 |
| Tuổi ≤ 40 | 36% | 35,5% | 0,892 |
| Tuổi > 40 | 64% | 64,4% | |
| Cân nặng (kg) | 48,5 ± 7,07 | 48,12 ± 7,09 | 0,338 |
| Kích thước u trên lâm sàng | 3,9 ± 1,41 | 4,11 ± 2,16 | 0,153 |
| Kích thước u trên GPB | 3,22 ± 1,38 | 3,37 ± 1,28 | 0,0091 |
| Tình trạng hạch nách | | | |
| Không di căn | 43,6% | 46% | 0,611 |
| Di căn | 53,0% | 51,7% | |
| Không rõ | 3,4% | 2,3% | |
| Số hạch dương tính | 4,24 ± 3,57 | 4,17 ± 3,26 | 0,913 |
| Tia xạ hậu phẫu | 70% | 72% | |
| Tình trạng ER được đánh giá | 67,5% | 66,6% | |
| ER(+) | 55,7% | 67,95% | 0,012 |
| Tình trạng PR được đánh giá | 67,2% | 66,3% | |
| PR(+) | 63,1% | 62,1% | 0,812 |
| Độ mô học | | | |
| I | 24,1% | 22,4% | 0,562 |
| II | 63,0% | 67,2% | |
| III | 12,8% | 10,4% | |

Tuổi mắc UTV trong nhóm NC này tương đối trẻ, với độ tuổi trung bình 41, có khoảng 36% BN dưới 40 tuổi. Các yếu tố tiên lượng khá tương đồng giữa 2 nhóm.

3.2. Hiệu quả của phương pháp điều trị hỗ trợ bằng cấy buồng trứng phối hợp với tamoxifen

3.2.1. Kết quả theo dõi tái phát và di căn

3.2.1.1. Tỷ lệ tái phát di căn ở bệnh nhân hai nhóm

Trong số 709 BN được đưa vào NC qua bất thăm ngẫu nhiên: nhóm A (356 BN), nhóm B (353 BN). Tỷ lệ tái phát, di căn ở nhóm A (118 BN - 33,1%) thấp hơn nhiều so với ở nhóm B (160 BN -45,3%). Tỷ số Hazard là 0,51 với $p < 0,002$.

3.2.1.2. Thời gian tái phát, di căn: Thời gian tái phát trung bình ở BN nhóm A (51,1 tháng) xa hơn nhóm B (43 tháng). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$.

3.2.1.3. Tần suất các vị trí tái phát, di căn: Tính chung hai nhóm thì tỷ lệ tái phát, di căn gặp nhiều nhất ở xương, phổi, tại chỗ tại vùng. Tính theo vị trí tái phát, di căn thì tỷ lệ ở nhóm A thấp hơn so với nhóm B.

3.2.2. Kết quả theo dõi thời gian sống thêm

3.2.2.1. Sống thêm 5 năm

a. Sống thêm toàn bộ

Tỷ lệ STTB 5 năm ở nhóm A là 78% so với nhóm B là 71%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

b. Sống thêm không bệnh

Thời gian sống thêm không tái phát di căn ở nhóm A là 74%, cao hơn so với nhóm B là 61%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên IBCSG-93 trên 174 BN UTV có hạch nách dương tính và thụ thể nội tiết dương tính so sánh giữa 2 nhóm cấy buồng trứng và tamoxifen với cấy buồng trứng và hoá trị liệu phác đồ AC (Doxorubicin + Cyclophosphomid) và tamoxifen, qua thời gian theo dõi trung bình 4,4 năm cho thấy 13/89 BN cấy buồng trứng + TAM có di căn và 7 BN tử vong, trong nhóm cấy buồng trứng + TAM + AC có 10 BN di căn và 4 BN tử vong, tỷ lệ STKB tương ứng giữa 2 nhóm là 88% và 87%, STTB tương ứng là 96% và 92%. Không có sự khác biệt khi chỉ định ĐT hoá chất bổ trợ thêm.

Một số NC khác cũng cho thấy hiệu quả của ĐT hỗ trợ bằng cấy buồng trứng 2 bên ở BN UTV còn kinh nguyệt trong việc phòng tái phát di căn tương đương với tác dụng ĐT hỗ trợ bằng hóa chất, mà phác đồ được so sánh nhiều nhất là phác đồ CMF (Cyclophosphamide Methotrexate, 5-Fluorouracil). Mặc dù hiện tại đây là công trình đầu tiên về ĐT hỗ trợ bằng cấy buồng trứng + Tamoxifen cho BN UTV còn kinh nguyệt ở Việt Nam, kết quả cho thấy tỷ lệ tái phát di căn sau 5 năm giảm tương đối cao (49%) ở nhóm A so với nhóm B. Kết quả này chứng minh được tính ưu việt của PP ĐT hỗ trợ này so với ĐT bằng tamoxifen hoặc cấy buồng trứng đơn thuần.

4.1.2. Về khả năng cải thiện thời gian sống thêm

Thống kê tỷ lệ tử vong qua thời gian theo dõi dài hạn cho thấy tổng số tử vong là 247 trường hợp, trong đó nhóm A 101 BN và nhóm B 146 BN. Có sự cải thiện rõ rệt về sống thêm ở nhóm A so với nhóm B: sống thêm 5 năm toàn bộ ở nhóm A là 78% so với nhóm B là 71% ($p < 0,05$), sống thêm 5 năm không bệnh là 74% so với 61% ($p < 0,05$); sống thêm 10 năm toàn bộ ở nhóm A là 70% so với nhóm B là 52% ($p = 0,0002$), sống thêm 10 năm không bệnh là 62% so với 51% ($p = 0,0003$).

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về hiệu quả của phương pháp điều trị hỗ trợ bằng cắt buồng trứng phối hợp với tamoxifen trên bệnh nhân ung thư vú còn kinh nguyệt ở giai đoạn II, III

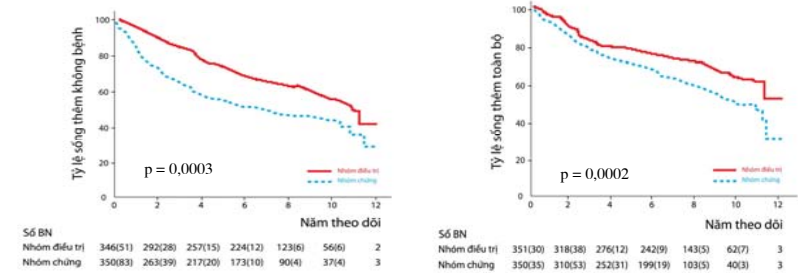
4.1.1. Về khả năng hạn chế tái phát, di căn

Trong NC, tỉ lệ tái phát di căn ở cả hai nhóm chiếm 39,2% (278 BN); nhóm ĐT (356 BN) có 118 trường hợp tái phát, di căn (33,1%), nhóm chứng (353 BN) có 160 trường hợp tái phát, di căn (45,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,002$) với chỉ số Hazard là 0,51. Thời gian theo dõi trung vị 7 năm thì tỷ lệ tích lũy của các biến cố tái phát, di căn gần 40%. Như vậy, nhóm ĐT giảm 49% nguy cơ tái phát, di căn so với nhóm chứng. Bên cạnh tác dụng làm giảm tỉ lệ tái phát, thời gian tái phát ở nhóm ĐT cũng muộn hơn so với nhóm chứng. Tính chung cho cả hai nhóm, thời gian tái phát trung bình (TGTPTB) là 47,5 tháng, trong đó nhóm A có TGTPTB là 51,1 tháng so với 43 tháng ở nhóm B ($p = 0,006$).

NC của Powles (1975-1985) trên 17.000 BN UTV tiền mãn kinh cho thấy tỉ lệ tái phát giảm hàng năm 12% ở nhóm ĐT so với nhóm chứng. Trong số này, những BN có thụ thể hormone dương tính đáp ứng với ĐT nội tiết và mức độ giảm tỉ lệ tái phát cao hơn so với nhóm có thụ thể hormone âm tính (32% so với 13%). NC của nhóm EBCTG về tác dụng của Tamoxifen trên 30.000 BN UTV với 42 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở mọi lứa tuổi, tình trạng hạch và tình trạng thụ thể hormone, tỉ lệ tái phát giảm $16\% \pm 3\%$ nếu dùng Tamoxifen dưới 2 năm, giảm $27\% \pm 2\%$ nếu dùng thuốc 2 năm và giảm $38\% \pm 4\%$ nếu dùng trên 2 năm.

3.2.2.2. Sống thêm 10 năm

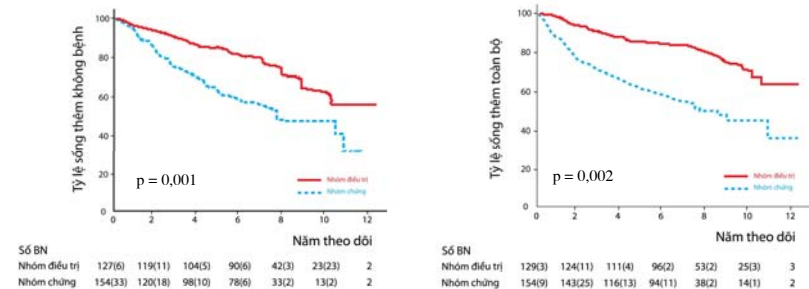
a. Sống thêm của toàn bộ BN



Hình 3.6: Đồ thị khả năng sống thêm qua 12 năm theo dõi của từng nhóm

Sống thêm giữa 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê với ưu thế thuộc về nhóm cắt buồng trứng và tamoxifen: STKB 74% so với 61% ($p=0,0003$) và STTB là 78% so với 71% ($p=0,0002$).

b. Sống thêm của những BN có ER(+)



Hình 3.7: Đồ thị khả năng sống thêm 12 năm của bệnh nhân có ER(+)

STKB và STTB giữa 2 nhóm khác biệt có ý nghĩa thống kê với ưu thế thuộc về nhóm cắt buồng trứng và tamoxifen.

3.2.2.3. Tổng hợp về kết quả sống thêm

Bảng 3.5. Tổng hợp về kết quả sống thêm

| Tỷ lệ sống thêm | | Nhóm A | Nhóm B |
|-----------------|------------|--------|--------|
| 5 năm | Toàn bộ | 78% | 71% |
| | Không bệnh | 74% | 61% |
| 10 năm | Toàn bộ | 70% | 52% |
| | Không bệnh | 62% | 51% |

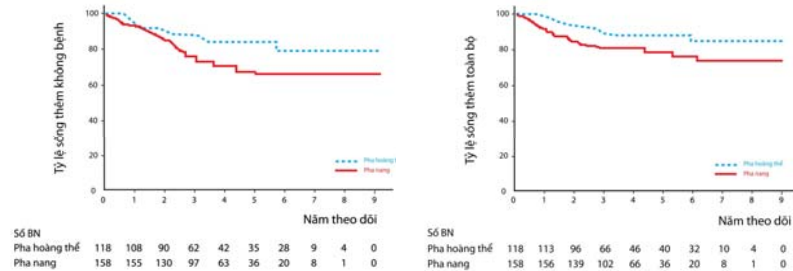
Điều trị bổ trợ đem lại sự khác biệt về STTB và STKB, sự khác biệt này càng rõ hơn theo thời gian.

3.2.3. Kết quả phát sinh và hướng nghiên cứu mới

3.2.3.1. Mô tả các phân nhóm bệnh nhân

565 BN có vòng kính ≤ 42 ngày, phân nhóm 1 có 98 BN, phân nhóm 2 có 90 BN, phân nhóm 3 có 180 BN.

3.2.3.2. Sống thêm của nhóm A



Hình 3.8: Đồ thị khả năng sống thêm của nhóm A theo pha của CKKN

PT ở pha hoàng thể có kết quả sống thêm tốt hơn pha nang, $p=0,02$ với STKB, $p=0,03$ với STTB.

Độ 1: Cảm giác ấm

Độ 3: Ra mồ hôi ẩm quần áo

Độ 2: Ra mồ hôi

Độ 4: Ra mồ hôi ướt quần áo

Cũng như tần số nóng, cường độ nóng và ra mồ hôi thường thấy hơn ở BN nhóm A, hiếm thấy xuất hiện ở nhóm B (chỉ có 9,5%).

So với triệu chứng nóng và ra mồ hôi, tỉ lệ chảy dịch âm đạo hiếm gặp hơn ở nhóm BN được ĐT, chỉ có 6,7% ở độ 1 (<1 lần/tuần), 2,9% ở độ 2 (>1 lần/tuần) và 4,6% ở mức độ nặng chảy dịch âm đạo hàng ngày.

8,4% số BN nhóm A có triệu chứng ngứa bộ phận sinh dục so với 2,4% ở nhóm B. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,02$.

Ở nhóm ĐT, cơn nóng xuất hiện chủ yếu ở 12 tháng đầu (độ 1, độ 2) và có xu hướng giảm dần theo thời gian. So với nhóm B cơn nóng ít xuất hiện hơn nhiều, xu hướng rải rác ở các năm. Sự khác biệt trong các năm thứ 1, 2, 3 có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.13: Mức độ cơn nóng theo dõi trong 3 năm ở BN 2 nhóm

| Thời gian (tháng) | 3 | | 6 | | 12 | | 18 | | 24 | | 30 | | 36 | |
|-------------------|--------|----|--------|---|--------|---|-------|---|-------|---|--------|---|--------|---|
| | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| Tần số nóng | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 | 2 |
| A: % | 52 | 7 | 52 | 2 | 25 | 4 | 13 | 3 | 11 | 3 | 14 | 3 | 18 | 5 |
| Số ca | 118 | 16 | 108 | 4 | 44 | 7 | 18 | 5 | 14 | 4 | 14 | 3 | 13 | 4 |
| B: % | 4 | 0 | 3 | 0 | 5 | 1 | 3 | 1 | 4 | 2 | 6 | 1 | 3 | 0 |
| Số ca | 9 | 1 | 6 | | 8 | 1 | 4 | 1 | 5 | 2 | 5 | 1 | 2 | 0 |
| Giá trị p | 0,0001 | | 0,0001 | | 0,0001 | | 0,012 | | 0,059 | | 0,0063 | | 0,0008 | |

Cơn nóng xuất hiện ở cả 2 nhóm, chủ yếu là cảm giác ấm và ra mồ hôi; nhóm A cơn nóng xuất hiện có xu hướng giảm dần theo thời gian, nhóm B xuất hiện ít hơn và rải rác trong các năm 1, 2, 3. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

PT cắt buồng trứng ở pha hàng thể có lợi hơn ở pha nang trên những BN có thụ thể nội tiết dương tính và đặc biệt là ở BN trẻ. Với nhóm chứng, PT ở 2 pha sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3. Kết quả nghiên cứu tác dụng phụ

Trong số 482 BN được đưa vào NC tác dụng phụ, nhóm A có 239 BN, nhóm B có 243 BN.

Bảng 3.8: Tần số cơn bốc hỏa xuất hiện trong 12 tháng đầu

| Nhóm BN | Độ | | | | | Tổng số |
|-----------|----------------|---------------|----------------|-------------|-------------|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | |
| Nhóm B | 220 (90,5%) | 20 (8,2%) | 3 (1,2%) | 0 | 0 | 243 (100%) |
| p = 0,001 | | | | | | |
| Nhóm A | 54 (22,6%) | 79 (33,1%) | 101 (42,3%) | 1 (0,4%) | 4 (1,7%) | 239 (100%) |

Độ 0: Không có cơn nóng Độ 3: 6-9 cơn nóng/ngày
 Độ 1: 1-2 cơn nóng/ngày Độ 4: ≥ 10 cơn nóng/ngày.
 Độ 2: 3-5 cơn nóng/ngày

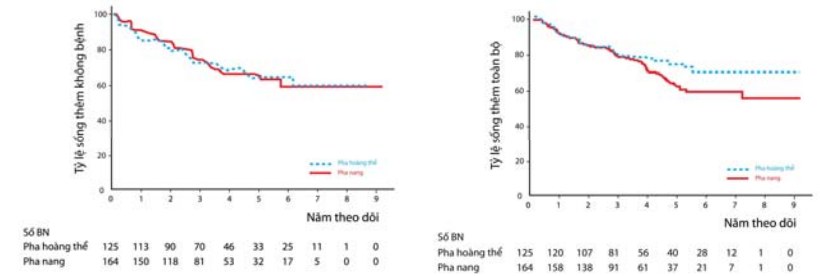
Cơn nóng xuất hiện chủ yếu ở nhóm A, độ 1, 2; nhóm B cơn nóng xuất hiện không đáng kể chỉ có 8,2% độ 1 và 1,2% độ 2.

Bảng 3.9: Cường độ nóng và ra mồ hôi (trong 12 tháng đầu)

| Nhóm BN | Độ | | | | |
|-----------|----------------|----------------|---------------|-------------|-------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Nhóm B | 220 (90,6%) | 22 (9,1%) | 1 (0,4%) | 0 | 0 |
| p = 0,001 | | | | | |
| Nhóm A | 54 (22,6%) | 138 (57,7%) | 41 (17,1%) | 2 (0,8%) | 4 (1,7%) |

Độ 0: Không nóng và không ra mồ hôi

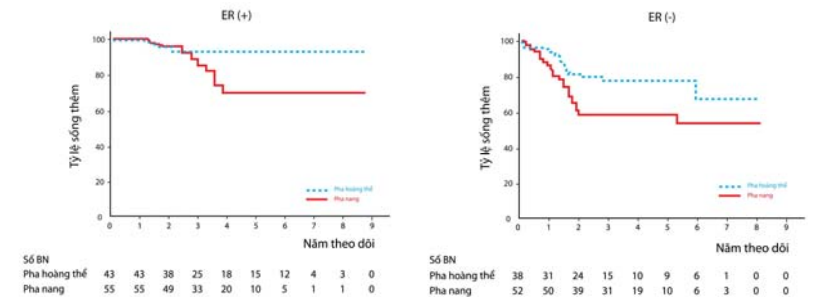
3.2.3.3. Sống thêm của nhóm B



Hình 3.9: Đồ thị khả năng sống thêm của nhóm B theo pha của CKKN

Sống thêm khác biệt không ý nghĩa trên BN cắt vú đơn thuần theo 2 pha của CKKN: $p > 0,05$ cho cả STTB và STKB.

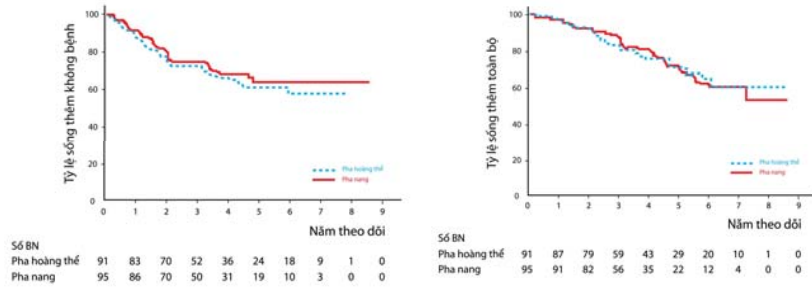
3.2.3.4. Sống thêm không bệnh nhóm A có ER(+) và ER(-)



Hình 3.10: Đồ thị khả năng sống thêm không bệnh theo tình trạng ER

Khác biệt về sống thêm biểu hiện rất rõ ở những BN có ER(+) ($p = 0,04$), trong khi đó nhóm ER(-) có giá trị $p = 0,09$.

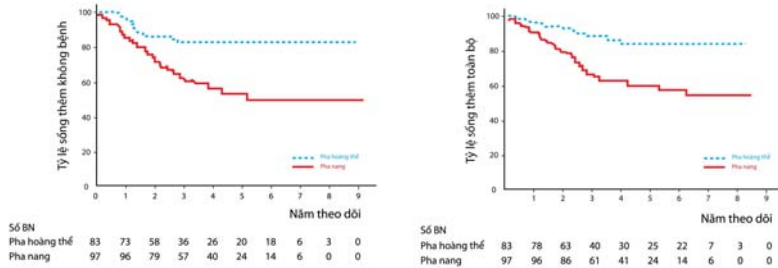
3.2.3.5. Sống thêm của bệnh nhân nhóm B dưới 45 tuổi



Hình 3.11: Đồ thị khả năng sống thêm của BN nhóm B dưới 45 tuổi

Những BN dưới 45 tuổi ở nhóm B cũng không cho thấy khác biệt về sống thêm khi PT ở các pha khác nhau của CKKN: p=0,54 với STKB và p=0,76 với STTB.

3.2.3.6. Sống thêm của bệnh nhân nhóm A dưới 45 tuổi



Hình 3.12: Đồ thị khả năng sống thêm của BN nhóm A dưới 45 tuổi

Trên những BN dưới 45 tuổi nhóm A, PT ở pha hoàng thể cho kết quả sống thêm vượt trội so với pha nang: p=0,001 với STKB và p=0,005 với STTB.

3.2.3.7. Tính toán tỉ số nguy cơ

Bảng 3.7: So sánh tỉ số nguy cơ giữa các nhóm

| Can thiệp | Pha của CKKN | n | STKB | | STTB | |
|-------------------------------|--------------|-----|---------------------|-------|---------------------|-------|
| | | | RR (95% CI) | p | RR (95% CI) | p |
| <i>Mẫu NC chính</i> | | | | | | |
| Không | Nang | 125 | 1 | | 1 | |
| Không | Hoàng thể | 164 | 0,94 (0,63-1,41) | 0,77 | 0,83 (0,51-1,34) | 0,44 |
| Không | Nang | 125 | 1 | | 1 | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Nang | 118 | 0,78 (0,5-1,20) | 0,29 | 0,88 (0,53-1,46) | 0,63 |
| Không | Hoàng thể | 164 | 1 | | 1 | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Hoàng thể | 158 | 0,45 (0,28-0,73) | 0,001 | 0,58 (0,33-1,01) | 0,06 |
| Cắt buồng trứng + TAM | Nang | 118 | 1 | | | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Hoàng thể | 158 | 0,54 (0,32-0,96) | 0,02 | 0,53 (0,30-0,95) | 0,03 |
| <i>Phân nhóm 1: ER(+)</i> | | | | | | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Nang | 43 | 1 | | | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Hoàng thể | 55 | 0,32 (0,10-1,01) | 0,05 | 0,51 (0,12-2,16) | 0,36 |
| <i>Phân nhóm 2: ER(-)</i> | | | | | | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Nang | 38 | 1 | | | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Hoàng thể | 52 | 0,53 (0,26-1,11) | 0,09 | 0,39 (0,18-0,86) | 0,02 |
| <i>Phân nhóm 3: tuổi ≤ 44</i> | | | | | | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Nang | 83 | 1 | | | |
| Cắt buồng trứng + TAM | Hoàng thể | 97 | 0,36 (0,20-0,65) | 0,008 | 0,37 (0,19-0,72) | 0,003 |