

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi phối hợp điều trị khô mắt và tổn thương tuyến Meibomius. Theo dõi sau 12 tuần cho thấy: triệu chứng cơ năng, thời gian vỡ phim nước mắt và tổn thương kết giác mạc giảm sau 4 tuần; mức độ tổn thương tuyến Meibomius và chiều cao liềm nước mắt cải thiện sau 8 tuần. Giá trị test Schirmer I cải thiện sau 12 tuần điều trị. Mức độ mất diện tích tuyến Meibomius sau 12 tuần điều trị không thay đổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, et al.** TFOS DEWS II Definition and Classification Report. The ocular surface 2017;15(3):276-283.
2. **Jie Y, Xu L, Wu YY, Jonas JB.** Prevalence of dry eye among adult Chinese in the Beijing Eye study. Eye (Lond). 2009;23(3): 688-693.
3. **Tan LL, Morgan P, Cai ZQ, Straughan RA.** Prevalence of and risk factor for symptomatic dry eye disease in Singapore. Clin Exp Optom. 2015;98(1):45-53.
4. **Belmonte C, Nichols JJ, Cox SM, et al.** TFOS DEWS II pain and sensation report. Ocul Surf. 2017;15(3):404-437.
5. **Nguyễn Tiến Đạt.** Đánh giá hiệu quả của Diquafosol sodium 3% trong điều trị khô mắt vừa và nặng. Luận văn thạc sĩ y học, nhãn khoa, Đại học Y Hà Nội. 2017.
6. **Kamiya, K., Nakanishi, M., Ishii, R., Kobashi, H., Igarashi, A., Sato, N., Shimizu, K.** "Clinical evaluation of the additive effect of diquafosol tetrasodium on sodium hyaluronate monotherapy in patients with dry eye syndrome: a prospective, randomized, multicenter study". Eye (Lond). 2012;26(10): p. 1363-8.
7. **Trần Thị Hương Trà.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị khô mắt trên bệnh nhân mắc hội chứng Sjogren nguyên phát. Luận văn thạc sĩ y học, nhãn khoa, Đại học Y Hà Nội. 2021.
8. **Phạm Thị Phương.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị khô mắt liên quan đến viêm khớp dạng thấp. Luận văn thạc sĩ y học, nhãn khoa, Đại học Y Hà Nội. 2023
9. **Giacomo De Benedetti, Agostino S Vaiano.** "Oral azithromycin and oral doxycycline for the treatment of Meibomian gland dysfunction: A 9-month comparative case series". Indian Journal of Ophthalmology. 2019;67(4):p 464-471.
10. **Kashkouli MB, Fazel AJ, Kiavash V, Nojomi M, Ghiasian L.** "Oral azithromycin versus doxycycline in meibomian gland dysfunction: a randomised double-masked open-label clinical trial". Br J Ophthalmol. 2015;99(2):199-204

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ THUỐC ỨC CHẾ CDK4/6 KẾT HỢP NỘI TIẾT TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT, DI CĂN, THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH

Đặng Văn Mạnh¹, Lê Thị Yến^{1,2}, Đồng Chí Kiên¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Nghiên cứu đánh giá tỷ lệ đáp ứng với phác đồ thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết điều trị bước một và nhận xét một số tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn, thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, chưa điều trị nội tiết trước đó cho giai đoạn di căn tại bệnh viện K. Chúng tôi đánh giá đặc điểm lâm sàng, tỉ lệ đáp ứng và độc tính. **Kết quả:** Có 27 bệnh nhân được tuyển vào nghiên cứu, 63% bệnh nhân đã mãn kinh. Đa số các trường hợp (92,6%) có thể trạng tốt ECOG 0. Tuổi <65 chiếm 64,7%. Mô bệnh học: 96,3% là carcinoma thể ống xâm nhập, 81,5% độ mô học 2. Có 7,4% thể bệnh luminal HER2+ chuyển dạng thành HER2- sau khi sinh thiết lại tổn thương tái phát di căn. Có 74,1% bệnh đáp ứng một phần, 3,7% bệnh đáp ứng hoàn toàn,

18,5% bệnh ổn định. Lợi ích lâm sàng: 96,3%. Độc tính chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (92,5%), Giảm hồng cầu độ 2 gặp 25,9%, Tăng men gan 7,4%. **Kết luận:** Thuốc ức chế CDK4/6 trong điều trị bước một ung thư vú tái phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính cho tỉ lệ đáp ứng, lợi ích lâm sàng cao, với độc tính chủ yếu giảm bạch cầu hạt. Cần có thêm nhiều dữ liệu thực tế lâm sàng trong điều trị.

Từ khóa: ung thư vú tái phát, di căn, thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính thuốc ức chế CDK4/6.

SUMMARY

EVALUATION THE RESULTS OF TREATMENT CDK4/6 INHIBITORS COMBINED WITH ENDOCRINE THERAPY IN FIRSTLINE TREATMENT OF RECURRENT METASTATIC HORMONE RECEPTOR POSITIVE, HER2- NEGATIVE BREAST CANCER

Background: We aimed to assess the response rate to the regimen of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy and first-line treatment and commented on some side effects of CDK4/6 inhibitors combined with endocrine therapy. **Methods:** Retrospective study on patients with metastatic recurrent breast cancer, hormone receptor positive, HER2 negative, without previous endocrine therapy for

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Yến

Email: leyenbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.2.2025

Ngày phản biện khoa học: 18.3.2025

Ngày duyệt bài: 22.4.2025

metastasis at Vietnam National Cancer Hospital. We evaluated clinical characteristics, response rate and toxicities. **Results:** A total of 27 patients were included, 63% of patients were postmenopausal. The majority of cases (92.6%) ECOG 0. Age <65 accounts for 64,7%. Histopathology: 96,3% are invasive ductal carcinoma, 81,5% histological grade 2. There are 7,4% of luminal HER2+ types transformed into HER2-after re-biopsy of metastatic recurrence lesions. There was 74,1% partial response, 3,7% complete response, and 18,5% stable disease. Clinical benefit: 96.3%. The main toxicities are neutropenia (92,5%), grade 2 hypoerythrocytosis in 25.9%, and increased liver enzymes in 7.4%. **Conclusion:** CDK4/6 inhibitors in the first-line treatment of hormone receptor-positive, Her2-negative metastatic recurrent breast cancer provide high response rates and clinical benefits, with mainly granulocytopenic toxicity. We need more real-world clinical data on treatment. **Keywords:** Recurrent, metastatic breast cancer, hormone receptor positive, Her2 negative CDK4/6 inhibitor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh phổ biến nhất ở nữ giới và cũng là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở nữ. Có nhiều phương pháp điều trị UTV di căn như hóa trị, điều trị nội tiết, điều trị đích, điều trị miễn dịch, việc lựa chọn phương pháp nào phụ thuộc vào tình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR), yếu tố phát triển biểu bì người số 2 (HER2), mức độ trầm trọng của bệnh và chỉ số toàn trạng. Những bệnh nhân UTV tái phát di căn, có thụ thể nội tiết dương tính, có 2 phương pháp điều trị cơ bản là điều trị nội tiết và hóa trị. Điều trị nội tiết là nền tảng cơ bản đối với UTV có thụ thể nội tiết dương tính, di căn xương, mô mềm hoặc di căn tạng không có không gian sống. Những năm trước đây đối với bệnh nhân đã mãn kinh, thuốc nội tiết ức chế aromatase (letrozole và anastrozole - AI), thuốc giáng hoá thụ thể estrogen được lựa chọn bước một. Thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết đã được chứng minh hiệu quả khi cải thiện thời gian không bệnh tiến triển một trên bệnh nhân ung thư vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, với bước điều trị muộn hơn. Với điều trị bước một, hiệu quả thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết không những cải thiện tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống không bệnh tiến triển mà còn cả thời gian sống còn toàn bộ. Hiện tại, có ít nghiên cứu về hiệu quả thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết với điều trị bước một đối với bệnh nhân ung thư vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính tại Bệnh viện K. Vì thế chúng tôi thực hiện đề tài này với hai mục tiêu: *Đánh giá tỷ lệ đáp ứng với phác đồ thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết với điều trị bước một và nhận xét*

một số tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân UTV tái phát di căn, chưa điều trị nội tiết trước đó cho giai đoạn di căn.
- Bệnh nhân sau mãn kinh; sau mãn kinh được định nghĩa:
 - + Phẫu thuật cắt bỏ 2 buồng trứng trước đó
 - + Tuổi ≥ 60
 - + Tuổi <60 và mất kinh từ 12 tháng trở lên (không hoá trị, tamoxifen, toremifen, hoặc ức chế buồng trứng) và FSH, estradiol trong giới hạn mãn kinh.
 - Chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô (UTBM) tuyến vú xâm nhập bằng MBH theo phân loại WHO 2018 trên sinh thiết kim trước điều trị.
 - Có kết quả nhuộm HMMĐ: ER (+) và/hoặc PR (+), HER2 (-) hoặc (+) hoặc (++) và xác định trên FISH/Dual-CISH âm tính.
 - Bệnh có thể đo lường được (có ít nhất 1 tổn thương có thể đo lường được bằng tiêu chuẩn RECIST 1.1)
 - Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG là 0, 1.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đã sử dụng thuốc ức chế CDK4/6 trước đó

- Mặc các bệnh khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.
- Mặc các bệnh cấp tính về tim mạch, hoặc tiền sử rối loạn nhịp:
 - + Tiền sử đau thắt ngực, viêm màng ngoài tim hoặc nhồi máu cơ tim trong vòng 12 tháng
 - + Tiền sử suy tim sung huyết (phân loại NYHA)
 - + Bệnh cơ tim
 - + Phân suất tống máu thất trái <50%
 - + Tiền sử rối loạn nhịp (rối loạn nhịp thất, trên thất, nút, hoặc dẫn truyền trong vòng 12 tháng)
 - + Khoảng PR >220 mili giây, khoảng QRS >109 mili giây, khoảng QTcF >450 mili giây
- Đang sử dụng những thuốc:
 - + Ức chế CYP3A4
 - + Nguy cơ kéo dài khoảng QT hoặc gây xoắn đỉnh
 - Đang sử dụng corticosteroid toàn thân <2 tuần trước khi thu tuyển.
 - Không tuân thủ liệu trình điều.
 - Bệnh nhân có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác (bệnh tim mạch, rối loạn tâm thần, nhiễm trùng cấp, ung thư khác đang tiến triển).
 - Bệnh nhân bỏ điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 10/2020 đến tháng 10 năm 2023

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội 5, Bệnh viện K

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu

- Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu thuận tiện các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được tuyển vào nghiên cứu

2.4. Phân tích và xử lý số liệu. Nhập và phân tích dữ liệu được thực hiện trên phần mềm SPSS phiên bản 20. So sánh bằng kiểm định Chi-square hoặc kiểm định Fisher exact. Tất cả các so sánh được thực hiện bằng các phép kiểm định hai phía với ý nghĩa thống kê được lấy là giá trị $p < 0,05$.

2.5. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu.

Nghiên cứu này đã được thông qua bởi Hội đồng khoa học của Bệnh viện K, chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác. Tất cả thông tin về tình trạng bệnh tật của người bệnh được bảo mật trong suốt quá trình nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm lâm sàng và bệnh học của bệnh nhân****Bảng 1. Phân tích các đặc điểm lâm sàng**

Đặc điểm	n	%
Tuổi		
Trung vị (khoảng)	56	(khoảng 35-79 tuổi)
<65 tuổi	18	64,7
≥ 65 tuổi	9	34,3
Tình trạng kinh nguyệt		
Sau mãn kinh	17	63%
Trước mãn kinh	10	37%
ECOG PS		
0	25	92,6%
1	2	7,4%
Bệnh kèm theo		
Tăng huyết áp	7	25,9%
Đái tháo đường	1	3,7%
Viêm gan B	1	3,7%
GD bệnh tại thời điểm chẩn đoán		
I	1	3,7%
II	13	48,1%
III	3	11,1%
IV (de novo)	10	37%

Nhận xét: 63,3% bệnh nhân đã mãn kinh. Đa số các trường hợp (92,6%) có thể trạng tốt ECOG 0. Các bệnh kèm theo gặp trong loạt nghiên cứu gồm: tăng huyết áp (25,9%), đái tháo đường (3,7%), viêm gan siêu vi B (4,4%).

Bảng 2. Phân tích các đặc điểm bệnh học

Đặc điểm	n	%
Loại giải phẫu bệnh		
Carcinoma ống xâm nhập	26	96,3%
Carinoma thể tiểu thùy xâm nhập	1	3,7%
Độ mô học		
1	1	3,7%
2	22	81,5%
3	4	14,8%
Phân nhóm sinh học		
Lòng ống A	6	22,2%
Lòng ống HER2-	19	70,4%
Lòng ống HER2+ (chuyển dạng HER2- sau sinh thiết lại khi TPDC)	2	7,4%

Nhận xét: 96,3% là carcinoma thể ống xâm nhập, 81,5% độ mô học 2. Có 7,4% thể bệnh luminal HER2+ chuyển dạng thành HER2- sau khi sinh thiết lại tổn thương tái phát di căn

Bảng 3. Đặc điểm tái phát di căn

Đặc điểm	n	%
Vị trí tái phát di căn		
Phổi	12	44,6%
Gan	9	33,9%
Não	3	11,1%
Xương	20	74,1%
Tủy xương	2	7,4%
Hạch	15	55,6%

Nhận xét: Vị trí tái phát di căn gồm: hạch (55,6%), phổi (44,6%), gan (33,9%), xương 74,1%. Có 11,1% bệnh nhân di căn não, 7,4% bệnh nhân di căn tủy xương.

3.2. Điều trị**Bảng 4. Đặc điểm điều trị trong giai đoạn tái phát di căn**

Đặc điểm	n	%
Điều trị giai đoạn tái phát di căn		
Phẫu thuật	1	3,7%
Xạ trị	3	7,4%
Hóa trị	22	81,5%

Nhận xét: Có 81,5% bệnh nhân được hóa trị trong giai đoạn tái phát di căn, 3,7% bệnh nhân được phẫu thuật triệu chứng.

3.3. Kết quả**3.3.1. Tỷ lệ đáp ứng****Bảng 5. Đánh giá đáp ứng**

Đánh giá đáp ứng	N	Tỷ lệ (%)
Bệnh tiến triển/tử vong	1	3,7%
Đáp ứng một phần	20	74,1%
Đáp ứng hoàn toàn	1	3,7%
Bệnh giữ nguyên	5	18,5%
Tổng số	27	100%

Nhận xét: Có 74,1% bệnh đáp ứng một phần, 3,7% bệnh đáp ứng hoàn toàn, 18,5% bệnh ổn định. Lợi ích lâm sàng: 96,3%

3.3.2. Đánh giá kết quả thuốc ức chế CDK4/6 theo vị trí di căn

Bảng 6. Đánh giá đáp ứng theo vị trí di căn

	PD	PR	CR	SD	Tổng	p
Vị trí di căn						0,023
Chỉ xương	0	0	0	2 (100%)	2 (100%)	
Ngoài xương	1 (4%)	20 (80%)	1 (4%)	3 (12%)	25 (100%)	
Xương và tạng						0,539
Cổ	0	10 (76,9%)	1 (7,7%)	2 (15,4%)	13 (100%)	
Không	1	10 (71,4%)	0	3 (28,6%)	14 (100%)	

3.3.3. Tác dụng không mong muốn**Bảng 7. Tác dụng không mong muốn điều trị thuốc ức chế CDK4/6 + nội tiết**

TDKMM	n	%
Giảm bạch cầu	20	92,5%
Độ 2	14	
Độ 3	6	
Giảm Hb độ 2/3	7	25,9%
Giảm tiểu cầu độ 1/2	3	11,1%
QTc kéo dài	0	0
Tăng men gan độ 1/2	2	7,4%
Tiêu chảy	0	0

Nhận xét: Các tác dụng không mong muốn chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (92,5%), trong đó giảm bạch cầu độ 2 gặp 14 trường hợp, độ 3 gặp 6 trường hợp. Giảm hồng cầu độ 2-3 gặp 25,9%, có 3 trường hợp giảm tiểu cầu chủ yếu là độ 1-2. Tăng men gan gặp 7,4% trường hợp.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình trong nghiên cứu (NC) của chúng tôi là 56±12,1; trẻ nhất là 35 tuổi, cao nhất là 79 tuổi, độ tuổi ≥ 65 tuổi chiếm 34,3%. Tuổi trung bình trong NC PALOMA-2 là 62 tuổi, bệnh nhân trẻ tuổi nhất 32 tuổi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất 90 tuổi, độ tuổi ≥ 65 tuổi chiếm 40,8%, NC MONALEESA-2 độ tuổi trung bình là 62 tuổi¹. Đa số các bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn II, III (59,2%), có 37,3% bệnh nhân mới chẩn đoán ở giai đoạn IV (de novo). Tỷ lệ bệnh nhân ung thư vú de novo tương tự tác giả Richard S.Fin, Hortobagyi và CS lần lượt là 31,1%, 34,1%^{1,2}. Trong NC của chúng tôi 100% bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER dương tính, 92,6% bệnh nhân có thụ thể nội tiết PR dương tính. Theo Hortobagyi và CS, 99,4% bệnh nhân trong NC có thụ thể ER dương tính, 81,1% bệnh nhân có thụ thể PR dương tính¹. Trong NC của John Robertson tỷ lệ bệnh nhân có ER dương tính và PR dương tính là 76%, ER dương tính và PR âm tính là 19%, ER dương tính, PR không xác định được chiếm 4%, ER âm tính và PR dương tính chiếm tỷ lệ 1%³. Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất 65%-80% các thể giải phẫu bệnh của ung thư vú và là yếu tố tiên lượng xấu hơn so với ung thư tiểu thùy xâm

nhập. Trong NC của chúng tôi ung thư thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ 96,3%, và ung thư thể tiểu thùy xâm nhập là 3,7%. NC của Phùng Thị Huyền (2017) ung thư biểu mô ống xâm nhập là 72%⁴. Xương là vị trí di căn thường gặp nhất trong ung thư vú. Trong NC của chúng tôi, 74,1% bệnh nhân có di căn xương, tiếp đến là di căn phổi và gan chiếm tỉ lệ 44,6% và 33,9%. Nếu chỉ tính quần thể bệnh nhân di căn tạng trong NC của chúng tôi tỷ lệ di căn căn tạng chiếm 66,7%. Tỷ lệ di căn tạng trong NC MOLALEESA-2 là 59%, NC PALOMA-2 là 48,2%, NC MORNACH-3 là 52,9%^{1,2}. Theo NC của tác giả John Robertson, tỷ lệ di căn tạng là 59%³. Trong NC của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân di căn 2 vị trí trở lên chiếm tỉ lệ 85,1%. Kết quả này tương đương kết quả với tác giả Phùng Thị Huyền di căn 2 vị trí trở lên chiếm tỷ lệ 84%, tác giả Nguyễn Thị Hòa 67,7%^{4,5}. So sánh với tác giả Richard S.Fin, Hortobagyi và CS tỷ lệ này lần lượt là 25,3% và 36,4%^{1,2}. Đa số các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 0, chiếm 92,6%, NC của tác giả Richard S.Fin là 61,4% ECOG 0; 38,6% bệnh nhân ECOG 1².

Thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết đã khẳng định vai trò về hiệu quả điều trị, lợi ích lâm sàng, sống thêm trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn. Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn 3,7%, đáp ứng một phần là 74,1%, bệnh giữ nguyên là 18,5%, bệnh tiến triển là 3,7%⁶. Lợi ích lâm sàng là 96,3%. Như vậy hầu hết các bệnh nhân đều nhận được lợi ích từ việc điều trị thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết. Theo tác giả Hortobagyi tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 3,1%, đáp ứng một phần 49,6%, bệnh ổn định là 37,1%, lợi ích lâm sàng 80,1%¹. NC của Richard S.Fin trên những bệnh nhân điều trị bước một bằng thuốc ức chế CDK4/6 cho lợi ích lâm sàng 84,3%². Một NC khác sử dụng thuốc ức chế CDK4/6 (abemaciclib) trong điều trị bước một cho tỷ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn 3,4%, đáp ứng một phần 57,7%, bệnh giữ nguyên 28,5%, lợi ích lâm sàng 89,6%⁶. Trong NC của Phan Thị Hồng Đức và CS năm 2022 cho thấy tỷ lệ bệnh đáp ứng một phần 24,4%, bệnh giữ nguyên 42,2%, lợi ích lâm sàng

đạt được 66,6%⁷. Trong NC của chúng tôi thu tuyển những bệnh nhân điều trị bước một là những bệnh nhân chưa nhận được lợi ích từ điều trị nội tiết cho giai đoạn tái phát di căn, tương tự quần thể bệnh nhân NC của Hortobagyi và Richard S.Fin do vậy tỷ lệ đáp ứng và lâm sàng có thể tương đương nhau. NC Phan Thị Hồng Đức và CS thu tuyển những bệnh nhân ở bước hai hoặc muộn hơn đã nhận được nhiều liệu pháp điều trị trước đó do vậy lợi ích lâm sàng có thể hạn chế hơn. NC của Nguyễn Thị Hòa cho thấy tỷ lệ đáp ứng một phần 29%, bệnh giữ nguyên 51,8%, bệnh tiến triển 12,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 80,1%⁵. Như vậy việc kết hợp sớm thuốc nội tiết và thuốc ức chế CDK4/6 trong điều trị bước một là một cách tiếp cận hợp lý, tăng tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh, lợi ích lâm sàng. Với dưới nhóm chỉ có di căn xương và ngoài xương, thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết cho thấy hiệu quả với $p=0.023$ có ý nghĩa thống kê. Kết quả NC của chúng tôi tương tự tác giả Richard S.Fin khi kết hợp palbociclib với nội tiết cải thiện hiệu quả ở nhóm chỉ di căn xương với HR (95%CI; 0,36 (0,22-0,59))².

Trong NC của chúng tôi: các tác dụng phụ chủ yếu là giảm bạch cầu hạt (92,6%), trong đó 14 ca giảm bạch cầu hạt độ 2 và 6 ca giảm bạch cầu hạt độ 3. Không có trường hợp nào sốt giảm bạch cầu cũng như cần phải sử dụng thuốc tăng sinh dòng bạch cầu hạt, các trường hợp giảm bạch cầu độ 3 trì hoãn điều trị dưới 1 tuần và có thể tiếp tục điều trị. Mặc dù có khoảng 81,5% bệnh nhân đã nhận được hóa trị trước đó tuy nhiên các độc tính trên hệ tạo huyết khi sử dụng thuốc ức chế CDK4/6 là ít gặp. Có 22,2% bệnh nhân cần trì hoãn liệu điều trị dưới một tuần. Theo tác giả Hortobagyi giảm bạch cầu trung tính là phản ứng bất lợi của thuốc thường gặp nhất được báo cáo (73,7%) và số lượng bạch cầu trung tính giảm độ 3 (49,7%) hoặc 4 (9,7%) đã được báo cáo ở bệnh nhân dùng ribociclib¹. Theo tác giả Richard S Fin giảm bạch cầu trung tính 82,1%, giảm bạch cầu trung tính độ 3 (57,3%), độ 4 (11,1%)². Hầu hết các độc tính giảm bạch cầu hoặc bạch cầu trung tính đều xảy ra ở những chu kỳ đầu tiên và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân. Trong NC của chúng tôi có 4,3% trường hợp giảm hồng cầu độ 2, 3, có 1 trường hợp (2,2%) giảm tiểu cầu độ 1, 2. Tăng men gan có trong 7,4% các trường hợp. Theo tác giả Richard S Fin, Hortobagyi, Matthew tỷ lệ tăng men gan gặp 10,6%, 23,2%, 17,4%^{1,2,8} Tỷ lệ này có thể gặp

do nhiều nguyên nhân như bệnh kèm theo viêm gan B, các bệnh béo phì, rối loạn chuyển hóa ở người nước ngoài cũng hay gặp hơn. Tần xuất các xuất hiện các biến cố bất lợi (độ 3 – 4) trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn quan sát được ở quần thể châu Á trong nghiên cứu Richard S.Fin và Nicholas Tunner^{2,6}. Tương tự, tần xuất các biến cố ngoài huyết học khác (chủ yếu mệt mỏi, rụng tóc và viêm niêm mạc) chưa quan sát được trong NC của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Thuốc ức chế CDK4/6 trong điều trị bước một ung thư vú tái phát di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính cho tỷ lệ đáp ứng, lợi ích lâm sàng cao, độc tính chủ yếu giảm bạch cầu hạt. Cần có thêm nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả điều trị trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gabriel Hortobagyi**, Overall Survival with Ribociclib plus letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022; 386:942-950
2. **Richard S.Fin et al**, Overall survival (OS) with first-line palbociclib plus letrozole (PAL+LET) versus placebo plus letrozole (PBO+LET) in women with estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer (ER+/HER2- ABC): Analyses from PALOMA-2/bociclib and Letrozole in advanced breast cancer. *JCO* 40, no 17 suppl LBA1003-LBA003
3. **Robertson JF, Bondarenko IM**. Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;388 (10063):2997
4. **Phùng Thị Huyền**, "Đánh giá hiệu quả của everolimus kết hợp exemestane trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn", Tạp chí ung thư học Việt Nam, số 3-2018, 207-216
5. **Nguyễn Thị Hòa**, Kết quả điều trị fulvestrant bước một trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính, Luận văn Thạc sĩ y học ĐHY Hà Nội, 2021
6. **Matthew et al**, MONARCH 3: Abemaciclib As Initial Therapy for Advanced Breast Cancer, *J Clin Onc* 35:3638-3646
7. **Phan Thị Hồng Đức và CS**, Bước đầu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc ức chế CDK4/6 trên bệnh nhân ung thư vú di căn HR+ HER2- tại BV Ung bướu TP Hồ Chí Minh, Tạp chí UT học Việt Nam
8. **Stephen Jonhson et al**, PALOMA-3, Phase III Trial of Fulvestrant With or Without Palbociclib in Premenopausal and Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer That Progressed on Prior Endocrine Therapy-Safety and Efficacy in Asian Patients, *Journal of Global Oncology* 3 no. 4 (2017) 289-303.