

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ BÀNG QUANG KHÔNG XÂM LẤN CƠ BẰNG DOXORUBICIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU ĐÀ NẴNG

Phan Đình Linh¹, Nguyễn Thị Thanh Nga¹, Cao Thị Hải Nghi¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Mô tả một số đặc điểm bệnh nhân và khối u, thời gian sống còn không tái phát trung bình, tỷ lệ tái phát, mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng, nhóm nguy cơ tái phát với tỷ lệ tái phát ung thư bàng quang không xâm lấn cơ, tác dụng phụ của Doxorubicin.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang trên 56 bệnh nhân ung thư bàng quang được phẫu thuật bằng nội soi cắt u qua niệu đạo, kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật xác định không xâm lấn cơ bàng quang, được điều trị với bơm hóa chất Doxorubicin vào bàng quang từ tháng 1/2018 đến tháng 9/2021 tại Khoa Nội 4 Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Kết quả: Tỷ lệ tái phát là 12,5% (ở thời điểm sau phẫu thuật 12 tháng là 3,6%, sau phẫu thuật 24 tháng là 12,5%). Thời gian tái phát trung bình là $15,3 \pm 6,34$ tháng. Thời gian sống còn không tái phát trung bình là $22,9 \pm 3,6$ tháng. Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng là 96,4%, 24 tháng là 87,5%. Có 6,7% bệnh nhân nguy cơ trung bình bị tái phát, 33,3% bệnh nhân nguy cơ cao bị tái phát, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Doxorubicin an toàn, tác dụng

phụ ít: tiểu buốt, tiểu khó (17,9%), tiểu máu đại thể (3,6%), tức vùng hạ vị (14,3%).

Kết luận: Điều trị bơm hóa chất Doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo đã và đang được thực hiện thường quy và đem lại những lợi ích cho bệnh nhân ung thư bàng quang không xâm lấn cơ.

Từ khóa: Ung thư bàng quang không xâm lấn cơ, doxorubicin, tỷ lệ tái phát, tỷ lệ sống còn.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF ADJUVANT TREATMENT OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER WITH DOXORUBICIN AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Background: This study describes patient and tumor characteristics, the average recurrence-free survival time, recurrence rate, and the relationship between prognostic factors and recurrence risk groups in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). It also evaluates the side effects of Doxorubicin.

Methods: A descriptive study was conducted on 56 patients with NMIBC who underwent transurethral endoscopic tumor resection at Da Nang Oncology Hospital from January 2018 to September 2021.

Results: The overall recurrence rate was 12.5% (3.6% at 12 months post-surgery and 12.5% at 24 months post-surgery). The average time to recurrence was 15.3 ± 6.34 months, and the average recurrence-free survival time was 22.9 ± 3.6 months. The recurrence-free survival

¹Khoa Nội 4 – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phan Đình Linh

SĐT: 0974468541

Email: linh.phandinh70@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

rate was 96.4% at 12 months and 87.5% at 24 months. Medium-risk patients exhibited a 6.7% recurrence rate, whereas 33.3% of high-risk patients experienced recurrence, a statistically significant difference. Doxorubicin was generally well-tolerated, with side effects including painful urination (17.9%), gross hematuria (5.0%), and hypogastric area pain (14.3%).

Conclusions: The administration of intravesical Doxorubicin post-transurethral endoscopic tumor resection is routinely practiced and beneficial for patients with NMIBC.

Keywords: Non-muscle invasive bladder cancer, Doxorubicin, recurrence, survival rate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư bàng quang là một tình trạng bệnh lý ác tính đường tiết niệu đứng thứ 10 trong các loại ung thư thường gặp trên thế giới, hàng năm có khoảng hơn 570.000 trường hợp mới mắc [1]. Ở Việt Nam, ung thư bàng quang chiếm vị trí hàng đầu trong các bệnh lý ung thư đường tiết niệu. Ung thư bàng quang không xâm lấn cơ (UTBQKXLC) là loại ung thư mà thương tổn còn giới hạn ở lớp niêm mạc hoặc màng đáy, chưa xâm lấn xuống lớp cơ, gồm các giai đoạn Ta, Tis, T1. Tại Mỹ và Châu Âu, ở lần khám đầu tiên khoảng 60-80% là u bàng quang không xâm lấn cơ. Ở Việt nam, bệnh nhân thường đến khám muộn nên tỷ lệ u xâm lấn thường cao hơn [2].

Phẫu thuật cắt đốt nội soi u bàng quang qua niệu đạo (TUR) là phương thức điều trị chính khi khối u còn chưa xâm lấn cơ. Nhưng nguy cơ tái phát sau phẫu thuật đơn thuần là khá cao; tỷ lệ tái phát sau 1 năm từ 15% đến 61%, sau 5 năm từ 31% đến 78% [3]. Để giảm tỉ lệ tái phát và xâm lấn, vai trò của liệu pháp bổ trợ sau TUR là hết sức cần thiết và quan trọng. Liệu pháp bổ trợ tại chỗ

trong bàng quang đã được nghiên cứu từ lâu với nhiều tác nhân như hóa chất nội bàng quang (mitomycin C, epirubicin, doxorubicin, gemcitabin...) và miễn dịch trị liệu như BCG. Tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, hóa chất Doxorubicin được sử dụng một cách thường quy cho hầu hết các bệnh nhân UTBQKXLC sau TUR và mang lại kết quả đáng khích lệ. Tuy nhiên cho đến thời điểm này vẫn chưa có nghiên cứu nào cụ thể về vấn đề này. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư bàng quang không xâm lấn cơ.*

2. *Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ ung thư bàng quang bằng bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 56 bệnh nhân UTBQKXLC được bơm hóa chất bàng quang bằng Doxorubicin từ tháng 1/2018 đến tháng 9/2021 tại Khoa Nội 4 Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân ung thư bàng quang được phẫu thuật bằng nội soi cắt u qua niệu đạo, kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật xác định u không xâm lấn cơ bàng quang, bao gồm các giai đoạn: pTa, pTis, pT1. Bệnh nhân được bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật theo đúng phác đồ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu được ghi nhận các đặc điểm chung bao gồm tuổi, giới, xuất độ tái phát; các đặc điểm bệnh lý bao gồm số lượng, kích thước, vị trí khối u, giai đoạn u, độ biệt hóa tế bào u, phân nhóm nguy cơ tái

phát theo Hội niệu khoa Mỹ (AUA); đánh giá tình trạng ở các thời điểm 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng: Thời điểm sau phẫu thuật 3 tháng bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm máu, xét nghiệm nước tiểu, soi

bàng quang, siêu âm. Các thời điểm khác theo dõi triệu chứng lâm sàng, siêu âm ổ bụng. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của Doxorubicin.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 8. Đặc điểm tuổi và giới tính

Nhóm tuổi \ Giới tính	Nam	Nữ	Tổng số (n)	Tỷ lệ (%)
< 51	7	4	11	19,6
51 - 70	23	12	35	62,5
> 70	8	2	10	17,9
Tổng (%)	38(67,8%)	18(32,8%)	56	100%

Nhận xét: Nhóm tuổi 51 – 70 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất (62,5%). Tỷ lệ nam/nữ là 2,11. Tuổi trung bình: $60,64 \pm 12,54$ tuổi; thấp nhất là 28 tuổi, cao nhất là 88 tuổi.

Bảng 9. Đặc điểm khối u

Tiêu chí	Phân loại	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng u	1	36	64,3
	2 - 7	20	35,7
	≥ 8	0	0
Kích thước u	< 3cm	43	76,8
	≥ 3 cm	13	23,2
Tần suất tái phát	Lần đầu	46	82,1
	≤ 1 lần/năm	10	17,9
Giai đoạn u	Ta	31	55,4
	T1	25	44,6
Độ mô học u	Grad thấp	38	67,9
	Grad cao	18	32,1
Tổng		56	100

Nhận xét: Khoảng 64,3% bệnh nhân có 1 khối u. Chủ yếu bệnh nhân có khối u với kích thước < 3cm, chiếm tỷ lệ 76,8%. Có 10/56 bệnh nhân (17,9%) tái phát ≤ 1 lần/năm. Khối u ở giai đoạn Ta chiếm tỷ lệ 55,4%, giai đoạn T1 chiếm tỷ lệ 44,6%. Chủ yếu bệnh nhân có khối u độ mô học thấp Grad thấp (67,9%).

3.2. Kết quả điều trị bổ trợ UTBQKXLC bằng bơm Doxorubicin sau TUR

3.2.1. Tỷ lệ tái phát bệnh (tính lần tái phát đầu tiên)

Có 7/56 bệnh nhân tái phát, chiếm tỷ lệ 12,5%.

Bảng 10. Số lần tái phát và thời gian tái phát

Số lần tái phát	Số BN tái phát (n = 7)	Tỷ lệ (%) (n=56)
1 lần	6	10,7
2 lần	1	1,8
3 lần	0	0
Thời gian tái phát	Trung bình: $15,3 \pm 6,34$ tháng	
≤ 6 tháng	1	1,8
> 6 tháng đến 12 tháng	1	1,8
> 12 tháng đến 18 tháng	3	5,3
> 18 tháng đến 24 tháng	2	3,6
Tổng	7/56	12,5

Nhận xét: Trong 7/56 BN tái phát có 6 BN tái phát 1 lần, 1 BN tái phát 2 lần. Thời gian tái phát trung bình là: $15,3 \pm 6,34$ tháng. Trước 12 tháng có 3,6% bệnh nhân tái phát, sau 12 tháng có 8,9% bệnh nhân tái phát.

3.2.2. Đánh giá sống còn không tái phát (tính đến lần tái phát đầu tiên)

Bảng 11. Thời gian sống còn không tái phát bệnh

Thời gian sống còn không tái phát (tháng)	Số BN tái phát (n = 7)	Tỷ lệ (%)
12 tháng	2	96,4
18 tháng	5	91,1
24 tháng	7	87,5
Tổng	7/56	12,5

Nhận xét: Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng tương ứng là 96,4%, 91,1%, 87,5%.

Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống còn không tái phát theo thời gian (biểu đồ Kaplan-Meier)

Nhận xét: Thời gian sống còn không tái phát trung bình là $22,9 \pm 3,6$ tháng.

3.2.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn**Bảng 12. Triệu chứng tại chỗ sau khi bơm doxorubicin bằng quang**

Tác dụng không mong muốn	Số lượng BN (n=56)	Tỷ lệ (%)
Tiểu buốt, tiểu khó	10	17,9
Tiểu máu đại thể	2	3,6
Tức vùng hạ vị	8	14,3

Nhận xét: Có 17,9% bệnh nhân có triệu chứng tiểu buốt, tiểu khó.

3.2.4. Đánh giá mối liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ tái phát**Bảng 13. Mối liên quan giữa một số đặc điểm của u với tỷ lệ tái phát**

Tiêu chí		Kết quả	Không tái phát	Tái phát	Tổng	p
Kích thước u	u < 3cm		41	2(4,6%)	43	0.01
	u ≥ 3cm		8	5(38,4%)	13	
Số lượng	1 u		32	4(11,1%)	36	0,391
	2-7 u		17	3(15%)	20	
Giai đoạn u	Ta		30	1 (3,2%)	31	0.019
	T1		19	6 (24%)	25	
Độ mô học	Grad thấp		36	2 (5,2%)	38	0.017
	Grad cao		13	5 (27,8%)	18	
Hình dạng u	Có cuống		14	1 (6,7%)	15	0.434
	Không có cuống		35	6 (14,6%)	41	
Xuất độ tái phát	U lần đầu		43	3(6,5%)	46	0,003
	U tái phát <1 lần/ năm		6	4(40%)	10	
Nhóm nguy cơ theo AUA	Thấp		11	0	11	0,007
	Trung bình		28	2 (6,7%)	30	
	Cao		10	5 (33,3%)	15	

Nhận xét: Các đặc điểm có liên quan đến tỷ lệ tái phát là kích thước u, giai đoạn u, độ mô học, xuất độ tái phát và phân nhóm nguy cơ theo AUA ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu có 56 bệnh nhân với tuổi trung bình là $60,64 \pm 12,54$ tuổi; tuổi thấp nhất là 28 tuổi, tuổi cao nhất là 88 tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 51 tuổi đến 70 tuổi chiếm tỷ lệ 62,5%. Đặc điểm khối u: chủ yếu bệnh nhân chỉ có 1 khối u chiếm tỷ lệ 64,3%; đa số bệnh nhân có khối u với kích thước < 3cm (76,8%); có 10/56 bệnh nhân (17,9%)

tái phát ≤ 1 lần/năm; khối u ở giai đoạn Ta là 55,4%, ở giai đoạn T1 là 44,6%; chủ yếu bệnh nhân có khối u độ mô học thấp Grad thấp (67,9%). Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu và đặc điểm khối u trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả trong nước [4], [5], [9].

Tái phát là một trong những đặc điểm đặc trưng của UTBQKXLC. Trong 56 bệnh nhân nghiên cứu, tính đến thời điểm kết thúc theo dõi có 7 bệnh nhân bị tái phát, chiếm tỷ lệ 12,5%. Trong khi đó tỷ lệ tái phát của bệnh nhân sau TUR đơn thuần theo Vũ Văn Lại (2007), Hứa Văn Đức (2015) lần lượt là

48,94% và 33,33% [4], [5]. Một số nghiên cứu về doxorubicin đều có hiệu quả làm giảm tỷ lệ tái phát. Theo Kurth K (1997), tỷ lệ tái phát sau 3 năm là 52% [6]. Theo một nghiên cứu gần đây Fukukaya W (2019), cho thấy dùng doxorubicin sau TUR giảm tỷ lệ tái phát 32% so với TUR đơn thuần [7]. Ở nước ta, theo Lê Đình Khánh (2012), dùng 1 liều duy nhất doxorubicin sau TUR, tỷ lệ tái phát là 6,1% với thời gian theo dõi 15 tháng [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian tái phát trung bình là $15,3 \pm 6,34$ tháng, bệnh nhân bị tái phát sớm nhất là 4,2 tháng, dài nhất là 23,5 tháng. Tỷ lệ tái phát trước 12 tháng 3,6%. So sánh kết quả này với nhóm không dùng liệu pháp hỗ trợ sau TUR trong nghiên cứu của Vũ Văn Lại (2007) có tới 73,9% bệnh nhân tái phát trước 12 tháng, còn ở nghiên cứu của Hứa Văn Đức (2015) thì tỷ lệ tái phát trước 12 tháng là 100%. Điều này cho thấy rõ ràng liệu pháp hỗ trợ sau TUR có hiệu quả trong việc kéo dài thời gian tái phát của bệnh nhân [4], [5].

Thời gian sống còn không tái phát là thời gian tính từ thời điểm phẫu thuật đến khi xuất hiện lần tái phát đầu tiên. Trong nghiên cứu này, thời gian sống còn không tái phát trung bình là $22,9 \pm 3,6$ tháng. Theo Hà Mạnh Cường (2021) thời gian sống còn không tái phát trung bình là $34,47 \pm 8,62$ tháng [9]. Theo Sylvester R.J (2006), thời gian sống còn không tái phát trung bình là 2,7 năm [10]. Theo Vũ Văn Lại (2007), thời gian sống còn không tái phát trung bình của nhóm BCG sau TUR là 25,889 tháng, của nhóm TUR đơn thuần là 16,84 tháng [4]. Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng tương ứng là 96,6%, 91,1%, 87,5%. Theo Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời

điểm 27,9 tháng là 84,7% đối với nhóm dùng BCG sau TUR, còn ở nhóm TUR đơn thuần thì tỷ lệ sống còn không tái phát chỉ còn 51,1% ở thời điểm 26,4 tháng sau phẫu thuật [4].

Về tác dụng phụ của Doxorubicin, có 17,9% bị tiểu buốt, tiểu khó, 3,6% bị tiểu máu đại thể, 14,3% có triệu chứng tức vùng hạ vị. Các bệnh nhân chủ yếu triệu chứng nhẹ, thoáng qua, không có bệnh nhân trì hoãn bơm bàng quang.

Các yếu tố tiên lượng khả năng tái phát của UTBQKXLC bao gồm: Số lượng khối u, kích thước khối u, xuất độ tái phát khối u, giai đoạn khối u, sự hiện diện của CIS, độ biệt hóa tế bào khối u [10]. Theo bảng 6, trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy các yếu tố có mối liên quan tới tỷ lệ tái phát u là kích thước khối u, giai đoạn u, độ mô học, xuất độ tái phát u và phân nhóm nguy cơ tái phát (theo AUA). Kết quả này khá tương đồng với một số tác giả khác [4], [5], [9]. Chúng tôi nhận thấy nguy cơ tái phát phụ thuộc vào nhiều yếu tố chứ không riêng một yếu tố nào, và vai trò tiên lượng của các yếu tố là khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tái phát là 12,5% (ở thời điểm sau phẫu thuật 12 tháng là 3,6%, sau phẫu thuật 24 tháng là 12,5%). Thời gian tái phát trung bình: $15,3 \pm 6,34$ tháng. Thời gian sống còn không tái phát trung bình: $22,9 \pm 3,6$ tháng. Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng là 96,4%, 24 tháng là 87,5%. Doxorubicin an toàn, tác dụng phụ ít. Các yếu tố có liên quan tới tỷ lệ tái phát u là kích thước khối u, giai đoạn u, độ mô học, xuất độ tái phát u và phân nhóm nguy cơ tái phát theo AUA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jung S.J, Chang H.S, Park C.H et al**, Effectiveness of an Immediate Mitomycin C Instillation in Patients with Superficial Bladder Cancer. Receiving Periodic Mitomycin C Instillation. Korean J Urol (2011)., 52(5), 323- 326.
2. **Gandomani H.S, Tarazoj A.A, Siri F.H et al**, Essentials of bladder cancer worldwide: incidence, mortality rate and risk factors. Biomed Res Ther (2017), 4(9), 1638-1655.
3. **Nguyễn Phước Bảo Quân**, Hệ thống tiết niệu dưới. Siêu âm bụng tổng quát, Nhà xuất bản Đại học Huế, (2015), 11, 613-633.
4. **Vũ Văn Lại**, Nghiên cứu điều trị ung thư bàng quang không xâm lấn cơ bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo kết hợp với bơm BCG vào bàng quang, Luận án Tiến sĩ y học, (2007), Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Hứa Văn Đức**, Đánh giá kết quả điều trị ung thư bàng quang không xâm lấn cơ bằng phẫu thuật nội soi qua đường niệu đạo, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú (2015), Trường Đại học Thái Nguyên. 3-94.
6. **Kurth K, Tunn U, Ay R et al**, Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Long-term results of A European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing Doxorubicin, Ethoglucid and transurethral resection alone. J Urol (1997), 158, 378-384.
7. **Fukuokaya W, Kimura T, Miki J**, Effectiveness of Intravesical Doxorubicin Immediately Following Resection of Primary Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. Clinical Genitourinary Cancer (2019), 18(2), e55-e61.11
8. **Lê Đình Khánh, Hoàng Văn Tùng, Đoàn Quốc Huy và cộng sự**, Đánh giá kết quả sớm điều trị u bàng quang không xâm lấn cơ bằng cắt đốt nội soi kết hợp Doxorubicin một liều duy nhất sau mổ, Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, (2012), 16(3), 283-288.
9. **Hà mạnh Cường**, Đánh giá kết quả điều trị Ung thư bàng quang không xâm lấn cơ bằng Phẫu thuật nội soi kết hợp bơm Doxorubicin tại bệnh viện Việt Đức, Luận án tiên sĩ (2021), Trường Đại Học Y Dược Hà Nội.
10. **Sylvester R.J, Van der Meijden A.P.M, Oosterlinck W et al**, Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol (2006), 49, 466-477.