

# KẾT QUẢ BAN ĐẦU ĐIỀU TRỊ RIBOCICLIB KẾT HỢP NỘI TIẾT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT, DI CĂN CÓ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH

Nguyễn Thị Hòa<sup>1,2,✉</sup>, Lê Văn Quảng<sup>1,2</sup>, Phùng Thị Huyền<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Nghiên cứu nhằm đánh giá hiệu quả điều trị của ribociclib kết hợp thuốc nội tiết kháng men aromatase (AI) trên bệnh nhân ung thư vú (UTV) tái phát, di căn và một số tác dụng không mong muốn. Đây là nghiên cứu nghiên cứu mô tả trên 57 bệnh nhân UTV có thụ thể nội tiết dương tính, Her-2/neu âm tính từ 5/2021 - 8/2023. Tuổi trung bình là  $51,5 \pm 12,1$ . Có 61,4% bệnh nhân điều trị bước một và 38,6% ở bước sau. Thời gian điều trị trung bình là  $12,1 \pm 5,3$  tháng, dài nhất là 23,5 tháng. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh giữ nguyên và bệnh tiến triển lần lượt là 1,8%; 43,8%; 50,8% và 3,6%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 16,9 tháng, liên quan có ý nghĩa thống kê với đáp ứng điều trị,  $p = 0,006$ . Tác dụng phụ thường gặp là hạ bạch cầu hạt (75,3%), tăng men gan (50,9%), hạ tiểu cầu (45,5%), mệt mỏi (33,3%). Phác đồ ribociclib kết hợp AI có hiệu quả, độc tính chấp nhận được, không có bệnh nhân tử vong vì độc tính của phác đồ.

**Từ khóa:** Ung thư vú di căn, ribociclib, điều trị nội tiết.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh phổ biến nhất ở nữ giới và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở nữ. Theo GLOBOCAN 2020, trên toàn thế giới có hơn 2.261.419 trường hợp ung thư vú được chẩn đoán mới và hơn 534.996 trường hợp tử vong, tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 47,3/100.000 phụ nữ. Tại Việt Nam, ung thư vú là ung thư hay gặp nhất ở nữ giới đứng thứ 4 trong số các nguyên nhân tử vong do ung thư và có xu hướng tăng. Tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 26,4/100.000 phụ nữ.<sup>1,2</sup>

Khoảng 5% bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán ở giai đoạn IV đã di căn và khoảng 30% bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tại chỗ, tại vùng sẽ tái phát, di căn trong vòng 5 năm kể từ thời điểm chẩn đoán ban đầu.<sup>3</sup> Sự tiến bộ của

các phương pháp điều trị giúp tăng thời gian sống thêm cho các bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn.<sup>4</sup> Thời gian sống thêm trung bình của các bệnh nhân giai đoạn này là 18 - 24 tháng khi được điều trị đầy đủ và có khoảng 5 - 20% sống thêm được sau 5 năm.<sup>5</sup> Trong những năm gần đây, sống thêm trung bình tăng lên khoảng 36 tháng nhờ các tiến bộ vượt bậc của các phương pháp chẩn đoán và điều trị mới.

Điều trị nội tiết là lựa chọn ưu tiên hàng đầu đối với ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, Her-2/neu âm tính với hiệu quả cao và độc tính thấp hơn so với điều trị hóa chất.<sup>6,7</sup> Ribociclib là một thuốc kháng CKD 4/6 đã chứng minh được hiệu quả tăng sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ và dung nạp tốt khi điều trị kết hợp nội tiết trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính, Her-2/neu âm tính.<sup>8,9</sup> Tại Việt Nam, phác đồ ribociclib kết hợp nội tiết đang được áp dụng điều trị cho bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, tuy nhiên chưa có nhiều

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hòa

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthihoa.bvk@gmail.com

Ngày nhận: 20/05/2024

Ngày được chấp nhận: 06/06/2024

ngiên cứu về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu đánh giá hiệu quả và độc tính của ribociclib kết hợp thuốc nội tiết trên ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

57 bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, Her-2/neu âm tính tái phát, di căn được điều trị ribociclib kết hợp thuốc nội tiết kháng men aromatase tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 5/2021 đến tháng 9/2023.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân**

- Bệnh nhân nữ đã được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng xét nghiệm mô bệnh học.

- Chẩn đoán di căn ngay từ đầu (giai đoạn IV) hoặc tái phát di căn bằng chẩn đoán hình ảnh và/hoặc tế bào học và/hoặc mô bệnh học.

- Có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính, Her-2/neu âm tính ở bệnh phẩm khối u vú và/hoặc tổ chức tái phát di căn.

- Không có chỉ định điều trị tại chỗ, tại vùng cho bệnh tái phát di căn.

- Được điều trị ribociclib kết hợp nội tiết ức chế men aromatase cho bệnh tái phát, di căn ít nhất 2 chu kì.

- Chỉ số toàn trạng ECOG  $\leq 3$ .

- Chức năng gan, thận, tủy xương và tim mạch trong giới hạn cho phép điều trị.

- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ về chẩn đoán và điều trị trước đó.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân đã điều trị kháng CDK4/6 hoặc thuốc kháng men aromatase cho bệnh tái phát, di căn.

- Ung thư vú di căn não tiến triển không kiểm soát được triệu chứng tại não.

- Bệnh nhân mắc ung thư thứ hai đang tiến triển (trừ ung thư giáp điều trị ổn định và ung thư cổ tử cung tại chỗ, ung thư da tế bào vảy hay đáy đã điều trị ổn định).

- Bệnh nhân có bệnh mạn tính nặng có nguy cơ tử vong gần.

- Bệnh nhân có thai, cho con bú hoặc mắc bệnh lý nhiễm trùng nặng cần phải điều trị.

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp

#### **Thiết kế nghiên cứu**

Nghiên cứu mô tả, có theo dõi dọc. Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức ước tính cho một tỉ lệ:

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

Trong đó:

n: số bệnh nhân tối thiểu cần nghiên cứu để đảm bảo số liệu nghiên cứu có đủ độ tin cậy.

p: tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại 12 tháng của phác đồ ribociclib kết hợp letrozole,  $p = 0,728$  theo kết quả nghiên cứu MONALEESA-2;

$\epsilon$ : hệ số chính xác tương đối theo p, thường chọn trong khoảng 0,1 - 0,4, lấy  $\epsilon = 0,2$ .

$\alpha$ : mức ý nghĩa thống kê, chọn  $\alpha = 0,05$ , ứng với độ tin cậy là 95%.

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

Tính được cỡ mẫu cần tối thiểu 36 bệnh nhân.

#### **Thời gian tiến hành nghiên cứu**

Từ tháng 1/2023 đến tháng 1/2024.

#### **Địa điểm nghiên cứu**

Bệnh viện K và Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

#### **Các biến số, chỉ số và các bước tiến hành nghiên cứu:**

Thu thập các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu: tuổi,

giai đoạn bệnh, sống thêm không bệnh (DFS- được định nghĩa từ thời điểm bệnh nhân bắt đầu điều trị nội tiết hỗ trợ cho đến thời điểm ghi nhận tái phát, di căn), tình trạng kinh nguyệt, các đặc điểm về vị trí di căn, thể mô bệnh học, tình trạng thụ thể nội tiết, bước điều trị).

Các biến số liên quan tỉ lệ đáp ứng theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng RECIST phiên bản 1.1 gồm đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng một phần (PR), bệnh giữ nguyên (SD) và bệnh tiến triển (PD). Lợi ích lâm sàng (CB) bao gồm bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, hoặc bệnh giữ nguyên.

Sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): được định nghĩa là thời gian từ lúc bắt đầu điều trị đến lúc bệnh nhân xuất hiện tiến triển hoặc kết thúc nghiên cứu.

Biến số liên quan đến độc tính theo mức độ đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn của WHO (CTCAE phiên bản 5.0).

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được lựa chọn vào nghiên cứu, điều trị ribociclib 600 mg/ngày trong 3 tuần liên tục, 1 tuần nghỉ kết hợp thuốc nội tiết kháng men aromatase

(anastrozole 1mg, letrozole 2,5mg hoặc exemestane 25mg) hàng ngày, chu kì 4 tuần. Bệnh nhân chưa mãn kinh được điều trị kết hợp goserelin 3,6mg mỗi 28 ngày. Khám lâm sàng ghi nhận đáp ứng, độc tính mỗi 2 tuần trong 2 chu kì đầu, sau đó theo mỗi chu kì, đánh giá đáp ứng sau mỗi 2 - 3 chu kì hoặc khi bệnh có dấu hiệu tiến triển. Xử trí độc tính theo hướng dẫn kê toa thuốc. Ghi nhận sự kiện tiến triển, tử vong.

### Xử lý số liệu

Thông tin thu thập theo mẫu bệnh án có sẵn. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0, thời gian sống thêm ước lượng theo Kaplan- Meier.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu là một phần của đề tài đã được chấp thuận của hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học cấp cơ sở của Trường Đại học Y Hà Nội số 918/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN ngày 30 tháng 6 năm 2023.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 1. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân	%
<b>Tuổi</b>		
Tuổi trung bình 51,51 ± 12,10		
< 65	49	86,0
≥ 65	14	14,0
<b>Giai đoạn bệnh</b>		
Tái phát di căn	37	64,9
Denovo*	20	35,1
<b>Đặc điểm sống thêm không bệnh (DFI)</b>		
< 72 tháng	21	36,8
≥ 72 tháng	16	28,1
Chưa điều trị	20	35,1

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân	%
<b>Tình trạng kinh nguyệt</b>		
Mãn kinh	36	63,2
Còn kinh	21	36,8
<b>Vị trí di căn</b>		
Xương	32	42,7
Tại chỗ, vùng	7	12,7
Phổi	17	29,8
Gan	11	19,3
Hạch	18	31,6
Khác**	4	7,0
<b>Số vị trí di căn</b>		
1 vị trí	30	52,6
2 vị trí	19	33,3
> 2 vị trí	8	14,1
<b>Đặc điểm di căn tạng</b>		
Có	27	47,4
Không	30	52,6
<b>Thể mô bệnh học</b>		
Xâm nhập tıp không đặc biệt (NST)	42	73,7
Tiểu thùy xâm nhập	4	7,0
Khác***	11	19,3
<b>Tình trạng ER/PR</b>		
ER dương tính	56	98,2
PR dương tính	49	86,0
<b>Bước điều trị</b>		
Bước 1	35	61,4
Bước sau	22	38,6

\* Ung thư vú di căn tại thời điểm chẩn đoán

\*\* 2 bệnh nhân di căn màng phổi, 1 bệnh nhân di căn phúc mạc, 1 bệnh nhân di căn da

\*\*\* 2 bệnh nhân UTBM nhày, 4 bệnh nhân hỗn hợp UTBM ống và tiểu thùy xâm nhập, 3 bệnh

nhân UTBM vi nhú, 2 bệnh nhân UTBM dị sản

## 2. Kết quả điều trị

Thời gian điều trị trung bình là  $12,1 \pm 5,3$  tháng, bệnh nhân điều trị dài nhất là 23,5 tháng, bệnh nhân điều trị ngắn nhất là 3,5 tháng.

## Tỷ lệ đáp ứng điều trị

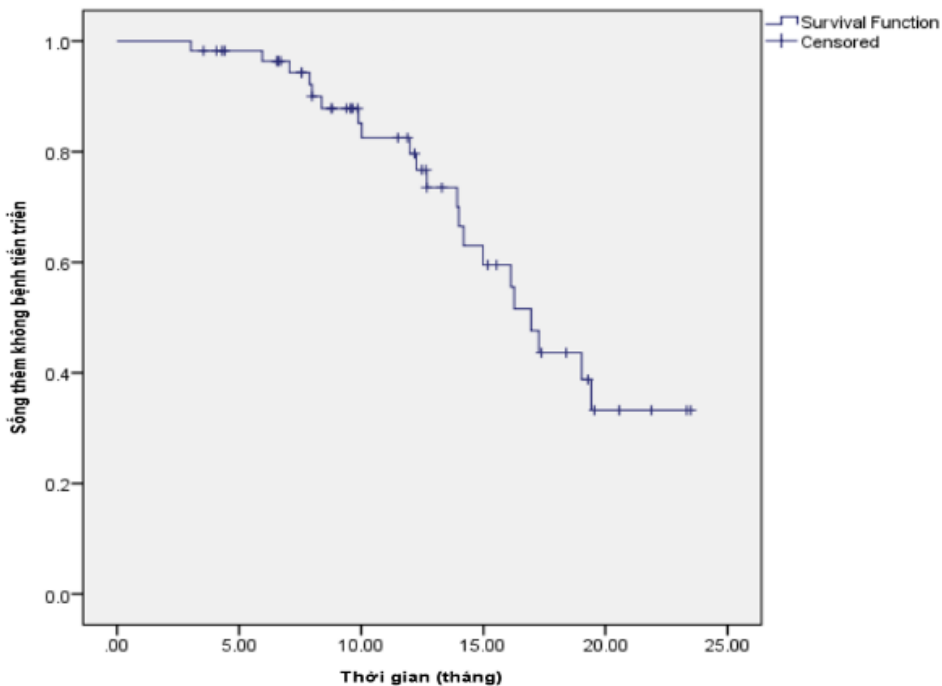
Bảng 2. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Sau 3 chu kì (n, %)	Sau 6 chu kì (n, %)
Đáp ứng hoàn toàn	1 (1,8)	3 (6,2)
Đáp ứng một phần	25 (43,8)	18 (36,7)
Bệnh giữ nguyên	29 (50,8)	24 (50,0)
Bệnh tiến triển	2 (3,6)	4 (8,1)
Tổng	57	49

Đánh giá đáp ứng sau 3 chu kì, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 1,8%, đáp ứng một phần là 43,8%, bệnh giữ nguyên là 50,8%, lợi ích lâm sàng là 94,6%. Sau 6 chu kì điều trị, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 6,2%, đáp

ứng một phần là 36,7%, lợi ích lâm sàng đạt được trên 91,9% bệnh nhân.

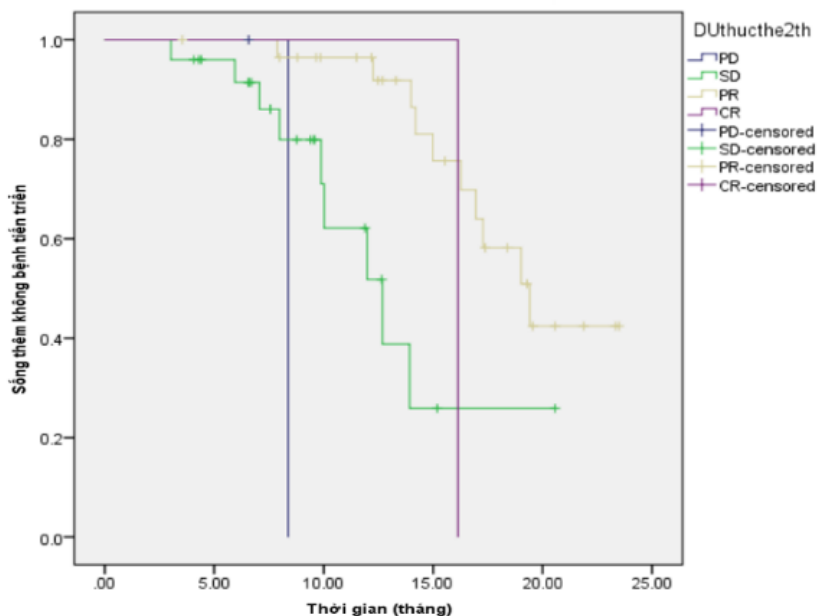
**Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)**



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

PFS trung vị là 16,9 tháng, PFS tại 12 tháng là 45,6%.

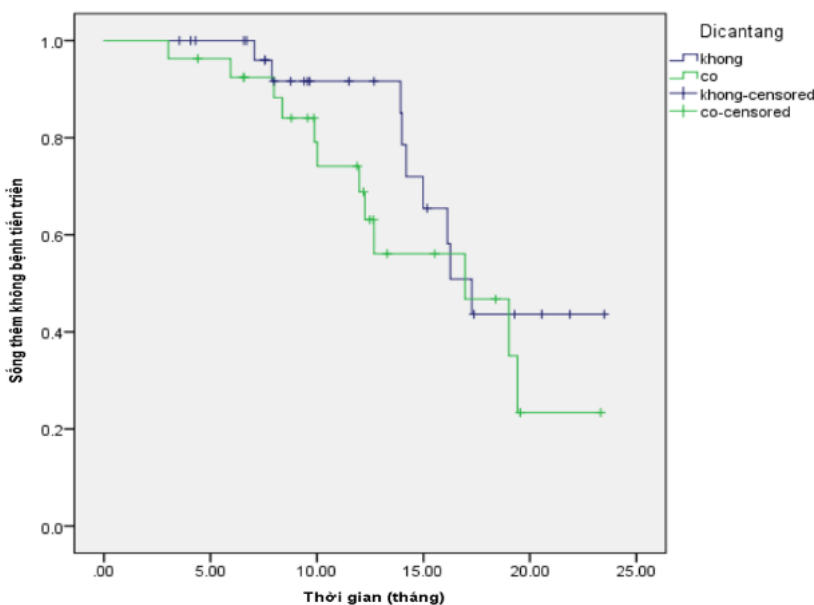
**Sống thêm bệnh không tiến triển liên quan với một số yếu tố**



**Biểu đồ 2. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển với tình trạng đáp ứng**

Có sự khác biệt PFS ở nhóm đạt đáp ứng điều trị so với nhóm không đáp ứng,  $p = 0,006$ .

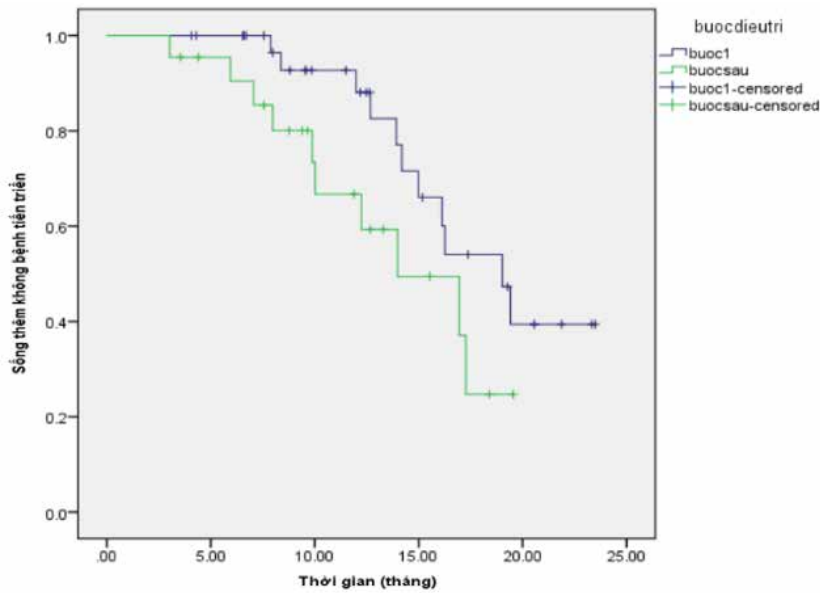
PFS nhóm PR là 18,2 tháng, nhóm SD 14,7 tháng, nhóm PD 8,3 tháng.



**Biểu đồ 3. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển với tình trạng di căn tạng**

PFS ở nhóm bệnh nhân không có di căn tạng là 18,2 tháng, nhóm bệnh nhân có di căn

tạng là 15,4 tháng,  $p = 0,302$ .



**Biểu đồ 4. Liên quan sống thêm bệnh không tiến triển với bước điều trị**

PFS ở nhóm điều trị bước đầu là 19,0 tháng, so với nhóm điều trị bước sau là 13,9 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,085$ .

**Một số tác dụng không mong muốn**

Chúng tôi ghi nhận một số tác dụng không mong muốn như sau:

**Bảng 3. Một số tác dụng không mong muốn**

Độc tính	Số bệnh nhân n (%)					Tổng n (%)
	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Hạ bạch cầu hạt	14 (24,7)	12 (21,0)	7 (12,3)	21 (36,8)	3 (5,2)	57 (100)
Hạ tiểu cầu	31 (54,5)	13 (22,8)	9 (15,8)	3 (5,2)	1 (1,7)	57 (100)
Thiếu máu	45 (78,9)	10 (17,5)	1 (1,7)	1 (1,7)	0 (0)	57 (100)
Mệt mỏi	38 (66,7)	10 (17,5)	9 (15,8)	0 (0)	0 (0)	57 (100)
Bốc hoả	40 (70,2)	12 (21,0)	5 (8,8)	0 (0)	0 (0)	57 (100)
Nôn, buồn nôn	50 (87,7)	6 (10,5)	1 (1,8)	0 (0)	0 (0)	57 (100)
Đau cơ, xương	24 (42,1)	27 (47,4)	6 (10,4)	1 (1,8)	0 (0)	57 (100)
Viêm miệng	44 (77,2)	6 (10,5)	4 (7,0)	3 (5,3)	0 (0)	57 (100)
Tiêu chảy	50 (87,7)	2 (3,5)	3 (5,2)	1 (1,8)	1 (1,8)	57 (100)
Rụng tóc	42 (73,7)	12 (21,1)	3 (5,2)	0 (0)	0 (0)	57 (100)
Tăng AST/ALT	28 (49,1)	15 (26,3)	5 (8,8)	7 (12,3)	2 (3,5)	57 (100)
Kéo dài QT	57 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	57 (100)

Tỉ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu hạt các mức độ là 75,3%, trong đó độ 3,4 là 42,0%. Tỉ lệ bệnh

nhân hạ tiểu cầu độ 3,4 là 6,9%, tăng AST/ALT độ 3,4 gặp ở 15,8% bệnh nhân.

**Bảng 4. Tỷ lệ giảm liều và dừng điều trị vì độc tính**

Biến cố	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giữ nguyên liều	36	63,1
Giảm liều mức 1	15	26,3
Giảm liều mức 2	5	8,8
Dừng điều trị vì độc tính	1	1,8

Tỷ lệ bệnh nhân phải trì hoãn vì độc tính chiếm 52,7%. Tỷ lệ bệnh nhân phải giảm liều các mức độ vì độc tính chiếm 35,1%, 1 bệnh nhân dừng điều trị vì độc tính, chiếm tỷ lệ 1,8%.

#### IV. BÀN LUẬN

Phác đồ Ribociclib kết hợp kháng men aromatase đã chứng minh được hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng trên bệnh nhân ung thư vú và được điều trị tại Việt Nam từ tháng 5/2021. Tuy nhiên, chưa nhiều bệnh nhân tiếp cận được phương pháp điều trị trên liên quan đến chi phí điều trị. Trong nghiên cứu chúng tôi tiến hành đánh giá kết quả điều trị trên 57 bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, Her-2/neu âm tính được điều trị phác đồ trên từ tháng 5/2021 đến tháng 9/2023.

Về đáp ứng điều trị (bảng 2): Phác đồ ribociclib kết hợp nội tiết kháng định được hiệu quả về lợi ích lâm sàng và sống thêm trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi đánh giá tại thời điểm 3 chu kỳ sau khi bắt đầu điều trị cho thấy 1,8% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, 43,8% bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, lợi ích lâm sàng đạt được trên 96,4% bệnh nhân. Tại thời điểm 6 tháng, có 3 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn chiếm 6,2% và 36,7% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, lợi ích lâm sàng đạt được trên 91,9% bệnh nhân. Đánh giá lợi ích lâm sàng, bao gồm bệnh nhân đạt được đáp ứng sau điều trị hoặc bệnh giữ nguyên là một chỉ số quan trọng đánh giá hiệu quả điều trị

đặc biệt với ung thư vú tái phát di căn, mục đích điều trị là kéo dài thời gian sống và đảm bảo chất lượng sống cho bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi cho kết quả tương tự về tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu MONALESSA-7 nghiên cứu hiệu quả của điều trị bước một ribociclib kết hợp letrozole trên các bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn tại thời điểm 6 tháng là 41% và lợi ích lâm sàng đạt được là 79%.<sup>9</sup> Tác giả Phan Thị Hồng Đức và CS khi nghiên cứu hiệu quả của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp thuốc nội tiết trong điều trị ung thư vú tái phát di căn cả bước 1 và bước sau cho thấy tỷ lệ đáp ứng một phần đạt được 22,9%, lợi ích lâm sàng đạt được là 74,9%.<sup>10</sup>

Về kết quả sống thêm bệnh không tiến triển (biểu đồ 1): Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là chỉ số quan trọng đánh giá hiệu quả của một thuốc trong điều trị ung thư tái phát, di căn. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) của nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi trung vị là 16,9 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn của nghiên cứu MONALESSA-7 khi nghiên cứu này cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt 23,8 tháng, có thể giải thích bởi trong nghiên cứu này chỉ áp dụng phác đồ trên trong điều trị bước một.<sup>9</sup> Tác giả Phan Thị Hồng Đức và CS khi nghiên cứu hiệu quả của các loại thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp thuốc nội tiết trong điều trị bước 1 hoặc bước sau trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn với trung vị thời gian sống thêm là 20,9 tháng.<sup>10</sup>



Phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển với một số yếu tố liên quan cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm có đáp ứng điều trị là cao hơn có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân bệnh giữ nguyên hay tiến triển, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê  $p = 0,006$  (biểu đồ 2), liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng di căn hạch và bước điều trị. Di căn tạng là một yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú tái phát di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về PFS ở nhóm bệnh nhân có di căn tạng hay không có di căn tạng với  $p = 0,302$  (biểu đồ 3). Trong nghiên cứu MONALESSA-7 có sự khác biệt về hai nhóm này có ý nghĩa thống kê.<sup>9</sup> Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu nhỏ, cần các nghiên cứu cỡ mẫu lớn hơn khẳng định vấn đề này. Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân được điều trị ribociclib kết hợp thuốc nội tiết kháng men aromatase ngay từ bước 1 cao hơn so với nhóm bệnh nhân được điều trị từ bước 2 với 19,0 tháng so với 13,9 tháng, tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,085$  (biểu đồ 4). Trong nghiên cứu của tác giả Elena Fountzilas ghi nhận, trên 365 bệnh nhân điều trị thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết nội tiết cũng cho kết quả tương tự: trung vị PFS cho điều trị bước 1, 2, 3 lần lượt là 18,7 tháng, 12 tháng và 7,4 tháng.<sup>11</sup>

Về tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị (bảng 3 và bảng 4): độc tính được ghi nhận là độc tính độ cao nhất trên một bệnh nhân qua các chu kỳ điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính thường gặp nhất là hạ bạch cầu hạt chiếm tỉ lệ 75,3%, trong đó hạ bạch cầu hạt độ 3,4 là 42,0%. Không ghi nhận bệnh nhân sốt hạ bạch cầu. Tăng men gan và hạ tiểu cầu thường gặp, chủ yếu ở mức độ 1, 2. Các độc tính khác như thiếu máu, nôn, buồn nôn, đau cơ xương, viêm miệng, ỉa lỏng, rụng tóc đa số ở mức độ 1. Không ghi nhận

bệnh nhân có biến cố kéo dài khoảng QT trong nghiên cứu. Độc tính ghi nhận được cao hơn một số nghiên cứu khác, có thể do chúng tôi ghi nhận độc tính gặp ở mức độ cao nhất trên một bệnh nhân và cơ mẫu trong nghiên cứu còn nhỏ. Tuy nhiên, các độc tính ghi nhận ở mức độ nhẹ và không có bệnh nhân tử vong liên quan đến độc tính được báo cáo. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 54,5% bệnh nhân ít nhất có một lần ngưng điều trị liên quan đến độc tính độ 3, 4. Có 21 bệnh nhân phải giảm liều hoặc ngưng điều trị liên quan đến độc tính, trong đó giảm liều ở mức 1 xuống 400 mg/ngày gặp ở 15 bệnh nhân, mức độ 2 xuống 200 mg/ngày gặp ở 5 bệnh nhân và 1 bệnh nhân dừng điều trị vì độc tính. Tác giả Phan Thị Hồng Đức và cộng sự báo cáo kết quả của các CDK4/6 kết hợp nội tiết nói chung cho thấy tỉ lệ bệnh nhân phải giảm liều vì độc tính là 26,7%, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

## V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 57 bệnh nhân được điều trị từ tháng 5/2021 đến tháng 9/2023 chúng tôi có một số kết luận: Thời gian điều trị trung bình  $12,1 \pm 5,3$  tháng. Bệnh nhân có lợi ích lâm sàng sau điều trị chiếm tỉ lệ cao là 96,4%, trong đó 43,8% bệnh nhân bệnh đáp ứng một phần. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 16,9 tháng, liên quan có ý nghĩa thống kê với yếu tố có đáp ứng hay không, liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng đáp ứng với điều trị nội tiết hỗ trợ, di căn tạng hay không, bước điều trị. Độc tính thường gặp là hạ bạch cầu, tăng men gan, hạ tiểu cầu. Tuy nhiên đa số bệnh nhân tiếp tục điều trị được khi tạm ngưng điều trị và chỉnh liều. Không có bệnh nhân tử vong liên quan đến điều trị. Phác đồ thuốc ribociclib kết hợp điều trị nội tiết đạt được hiệu quả điều trị và dung nạp tốt trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính.

## 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: A Cancer Journal for Clinicians*. 2021; 71(3): 209-249. doi:10.3322/caac.21660.
2. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn (2012). Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XVI tháng 10/2012*. 13-19.
3. Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, et al. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer*. 2007; 110(5): 973-979. doi:10.1002/cncr.22867.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005; 365(9472): 1687-1717. doi:10.1016/S0140-6736(05)66544-0.
5. Gennari A, Conte P, Rosso R, Orlandini C, Bruzzi P. Survival of metastatic breast carcinoma patients over a 20-year period: a retrospective analysis based on individual patient data from six consecutive studies. *Cancer*. 2005; 104(8): 1742-1750. doi:10.1002/cncr.21359.
6. Fossati R, Confalonieri C, Torri V, et al. Cytotoxic and hormonal treatment for metastatic breast cancer: a systematic review of published randomized trials involving 31,510 women. *J Clin Oncol*. 1998; 16(10): 3439-3460. doi:10.1200/JCO.1998.16.10.3439.
7. Staff TAP. First-Line Ribociclib Plus Endocrine Therapy May Be More Effective Than Combination Chemotherapy in Patients With Aggressive Breast Cancer - The ASCO Post. Accessed November 26, 2023. <https://ascopost.com/news/december-2022/first-line-ribociclib-plus-endocrine-therapy-may-be-more-effective-than-combination-chemotherapy-in-patients-with-aggressive-breast-cancer/>.
8. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase III trial of first-line ribociclib plus letrozole versus placebo plus letrozole in hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *Ann Oncol*. 2018; 29(7): 1541-1547. doi:10.1093/annonc/mdy155.
9. Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018; 19(7): 904-915. doi:10.1016/S1470-2045(18)30292-4.
10. Phan Thị Hồng Đức, Lê Thị Hồng Vân, Nguyễn Hoàng Quý, Lương Hoàng Tiên. Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc ức chế CDK4/6 kết hợp nội tiết trong điều trị ung thư vú di căn thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư TP Hồ Chí Minh lần thứ 26 tháng 12/2023*. 178-193.
11. Davie A, Cuyun Carter G, Rider A, et al. Real-world clinical profile, treatment patterns and patient-reported outcomes in a subset of HR+/HER2- advanced breast cancer patients with poor prognostic factors: data from an international study. *ESMO Open*. 2021; 6(4): 100226. doi:10.1016/j.esmoop.2021.100226.

## Summary

# EARLY OUTCOME OF RIBOCICLIB COMBINED WITH ENDOCRINE THERAPY IN RECURRENT AND METASTATIC HORMONE POSITIVE BREAST CANCER

The study aims to evaluate the therapeutic efficacy of ribociclib combined with aromatase inhibitors (AI) in patients with recurrent and metastatic breast cancer (mBC) and its side effects. This is a retrospective study involving 57 mBC patients with hormone receptors positive and Her-2/neu negative from May 2021 to August 2023. The average age was  $51.5 \pm 12.1$ . 61.4% of patients were in the first line of treatment and 38.6% were in subsequent lines. The average treatment duration was  $12.1 \pm 5.3$  months, with the longest being 23.5 months. The rates of complete response, partial response, stable disease, and progressive disease were 1.8%; 43.8%; 50.8%, and 3.6%, respectively. The median progression-free survival (PFS) was 16.9 months, significantly associated with treatment response ( $p = 0.006$ ). Common side effects included neutropenia (75.3%), elevated liver enzymes (50.9%), thrombocytopenia (45.5%), and fatigue (33.3%). The ribociclib combined with AI regimen was effective, had acceptable toxicity, and there were no patient death due to the regimen's toxicity.

**Keywords:** Metastatic breast cancer, ribociclib, endocrine therapy.