

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN RỐI LOẠN NHỊP TIM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐƯỢC HÓA TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ CÓ ANTHRACYCLINE

Nguyễn Đình Việt^{1*}, Trần Văn Đông², Vũ Học Huân³
Nguyễn Thị Hiền¹, Nguyễn Đức Thuận⁴

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến rối loạn nhịp tim ở bệnh nhân (BN) ung thư vú được điều trị bằng phác đồ hóa trị có chứa anthracycline.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang được tiến hành trên 52 BN ung thư vú khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 8/2021 - 9/2022. Các thông tin về đặc điểm lâm sàng, phác đồ điều trị, giai đoạn bệnh và biểu hiện rối loạn nhịp tim được thu thập và phân tích thống kê.

Kết quả: Nhóm BN < 50 tuổi có tỷ lệ rối loạn nhịp tim cao hơn nhóm ≥ 50 tuổi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nhịp nhanh xoang là dạng rối loạn nhịp phổ biến nhất và thường gặp ở BN < 50 tuổi, sử dụng phác đồ ACT liều cao và thuộc giai đoạn bệnh muộn (III, IV) so với các nhóm còn lại ($p < 0,05$). **Kết luận:** Rối loạn nhịp tim ở BN ung thư vú điều trị bằng anthracycline có liên quan đến tuổi, loại phác đồ và giai đoạn bệnh. Cần chú trọng theo dõi tim mạch ở những BN có yếu tố nguy cơ cao nhằm hạn chế biến chứng và nâng cao hiệu quả điều trị toàn diện.

Từ khóa: Ung thư vú; Anthracycline; Rối loạn nhịp tim; Nhịp nhanh xoang; Hóa trị.

FACTORS RELATED TO ARRHYTHMIA IN BREAST CANCER PATIENTS RECEIVING CHEMOTHERAPY WITH AN ANTHRACYCLINE REGIMEN

Abstract

Objectives: To investigate several factors associated with arrhythmia in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy regimens. **Methods:** A respective, cross-sectional descriptive study was conducted on 52 breast cancer

¹Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

²Bệnh viện Bạch Mai

³Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Hải Phòng

⁴Học viện Quân y

*Tác giả liên hệ: Nguyễn Đình Việt (drdinhhviet@gmail.com)

Ngày nhận bài: 01/5/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 23/10/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i9.1326>

patients treated at Phu Tho Provincial General Hospital from August 2021 to September 2022. Clinical characteristics, treatment regimens, cancer stages, and manifestations of arrhythmias were collected and statistically analyzed. **Results:** Patients < 50 years of age had a significantly higher rate of arrhythmia compared to those aged ≥ 50 ($p < 0.05$). Sinus tachycardia was the most common type of arrhythmia, more prevalent in patients < 50 years, those receiving high-dose ACT regimens, and those at advanced cancer stages (III, IV) compared to other groups ($p < 0.05$). **Conclusion:** Arrhythmia in breast cancer patients treated with anthracycline is associated with age, chemotherapy regimen, and cancer stage. Cardiac monitoring should be emphasized in high-risk groups to minimize complications and improve overall treatment effectiveness.

Keywords: Breast cancer; Anthracycline; Arrhythmia; Sinus tachycardia; Chemotherapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Rối loạn nhịp tim liên quan đến điều trị ung thư (cancer therapy-induced arrhythmia - CTIA) là hội chứng phức tạp, bắt nguồn từ nhiều cơ chế bệnh sinh khác nhau. Về mặt phân loại, CTIA có thể chia thành hai dạng chính gồm nguyên phát (do tác động trực tiếp của các thuốc điều trị ung thư lên các đường truyền tín hiệu phân tử đặc hiệu của tim) và thứ phát (xảy ra gián tiếp thông qua tổn thương cấu trúc tim như nội tâm mạc, cơ tim hoặc màng ngoài tim). Các tổn thương này có thể xuất phát từ tình trạng thiếu máu cục bộ, phản ứng viêm hoặc ảnh hưởng từ xạ trị, trong đó rối loạn nhịp tim là hệ quả thứ phát.

Thực tế lâm sàng cho thấy dạng CTIA thứ phát có tần suất cao hơn. Tuy nhiên, ranh giới phân định giữa hai dạng này còn thiếu tính rõ ràng do sự chồng lấn cơ chế và ảnh hưởng của nhiều yếu

tổ gây nhiễu. Thêm vào đó, cơ chế tác động cụ thể của một số thuốc hóa trị đối với hệ thống dẫn truyền điện tim vẫn đang được nghiên cứu và chưa hoàn toàn sáng tỏ.

Mặc dù CTIA có thể gây ảnh hưởng đáng kể đến tiên lượng BN ung thư, nhưng cho đến gần đây, vấn đề này vẫn chưa nhận được sự quan tâm đầy đủ từ giới nghiên cứu lâm sàng. Xuất phát từ thực tế trên, nghiên cứu này được tiến hành nhằm: *Phân tích một số yếu tố liên quan đến sự xuất hiện rối loạn nhịp tim ở BN ung thư vú được điều trị bằng các phác đồ hóa trị có chứa anthracycline.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 52 BN đến khám và điều trị tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ từ tháng 8/2021 - 9/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN nữ được chẩn đoán xác định ung thư vú theo mô bệnh học và đang điều trị hóa chất bằng phác đồ có chứa anthracycline; BN không có chỉ định sử dụng kết hợp các thuốc hóa trị khác ngoài phác đồ trên trong giai đoạn nghiên cứu nhằm hạn chế ảnh hưởng của các thuốc khác đến chức năng tim; BN đồng ý tham gia nghiên cứu trên cơ sở tự nguyện, sau khi được giải thích đầy đủ về mục tiêu, phương pháp nghiên cứu và quyền lợi của người tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có bằng chứng suy giảm chức năng tâm thu thất trái trước điều trị với phân suất tống máu (EF) < 50%; BN có tiền sử hoặc đang điều trị các bệnh lý nội tiết (cường giáp, suy giáp), rối loạn điện giải (hạ kali máu, hạ natri máu), hoặc mắc bệnh nhiễm trùng cấp tính tại thời điểm tham gia; BN có bệnh lý tim mạch nền (nhồi máu cơ tim, suy tim, block nhĩ - thất, rung nhĩ...) hoặc các bệnh lý mạn tính khác có thể ảnh hưởng đến nhịp tim như bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD), bệnh gan mạn, suy thận mạn.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu*: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang.

* *Cỡ mẫu nghiên cứu*:

Cỡ mẫu được tính theo công thức tính cỡ mẫu của nghiên cứu với một mẫu, xác định 1 tỷ lệ:

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

Trong đó, α : Mức ý nghĩa thống kê ($\alpha = 0,05$); Z: Giá trị thu được từ bản Z ứng với giá trị α và β được chọn, với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2}^2 = 1,96$; p: Tỷ lệ các cá thể có rối loạn nhịp tim được ước lượng trong nhóm ung thư vú; d: Sai số tuyệt đối, lấy $d = 0,1$; n: Cỡ mẫu nghiên cứu; tỷ lệ rối loạn nhịp tim ở BN có sử dụng doxorubicin trong các nghiên cứu là 11 - 65%, lấy $p = 0,15$.

Cỡ mẫu tối thiểu tính được là 49 đối tượng. Thực tế thu thập được 52 đối tượng.

* *Cách tiến hành*:

Các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng như phác đồ hóa trị cụ thể, tuổi, tình trạng hôn, mức độ thiếu máu, giai đoạn bệnh, kích thước khối u... được thu thập từ hồ sơ bệnh án và qua thăm khám lâm sàng tại thời điểm trước và trong quá trình điều trị.

Tất cả BN được theo dõi rối loạn nhịp tim bằng Holter điện tâm đồ 24 giờ 2 lần:

(1) Lần thứ nhất: Trước khi bắt đầu chu kỳ hóa trị đầu tiên (nhằm đánh giá tình trạng nền).

(2) Lần thứ hai: Sau khi hoàn tất chu kỳ hóa trị cuối cùng (thường là sau 6 chu kỳ), cụ thể là sau 7 - 10 ngày kể từ lần dùng thuốc anthracycline cuối cùng, khi BN đã qua giai đoạn ảnh hưởng cấp tính của hóa chất.

Rối loạn nhịp tim được xác định khi có ít nhất một trong các biểu hiện: Nhịp nhanh xoang, nhịp chậm xoang, ngừng xoang, block nhĩ - thất, nhịp nhanh trên thất, rung nhĩ, ngoại tâm thu nhĩ, ngoại tâm thu thất hoặc nhịp nhanh thất.

Các bất thường này được ghi nhận thông qua Holter điện tâm đồ 24 giờ và được phân tích, đánh giá theo tiêu chuẩn chẩn đoán của Remipillier.

** Nội dung nghiên cứu:*

Nghiên cứu tập trung phân tích mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng với sự xuất hiện rối loạn nhịp tim ở BN ung thư vú được điều trị bằng phác đồ anthracycline. Cụ thể, nội dung nghiên cứu bao gồm:

Đánh giá mối liên quan giữa một số yếu tố (tuổi, phác đồ điều trị, tình trạng thiếu máu, giai đoạn bệnh, kích thước khối u,...) với tình trạng rối loạn nhịp tim nói chung.

Phân tích mối tương quan giữa các yếu tố nêu trên với sự xuất hiện nhịp nhanh xoang - một trong những dạng rối loạn nhịp phổ biến ở nhóm BN nghiên cứu.

** Phân tích số liệu:*

Các biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ phần trăm (%), trong khi các biến định lượng được thể hiện bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) hoặc trung vị kèm khoảng tứ phân vị (IQR), tùy theo đặc điểm phân bố dữ liệu.

So sánh giữa hai nhóm được thực hiện bằng kiểm định T độc lập (Independent Samples T-test) đối với các biến định lượng có phân bố chuẩn và bằng kiểm định Mann-Whitney U trong trường hợp phân bố không chuẩn. Đối với các biến định tính, phân tích so sánh sử dụng kiểm định Chi-bình phương (χ^2 -test) hoặc kiểm định chính xác Fisher (Fisher's exact test) khi điều kiện áp dụng không được đảm bảo.

Mức ý nghĩa thống kê được xác định khi giá trị $p < 0,05$. Toàn bộ dữ liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 16.0.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được Hội đồng Khoa học và Đạo đức Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ phê duyệt theo Quyết định số 26/HĐKHĐĐ ngày 25/7/2021. Số liệu nghiên cứu được Hội đồng Khoa học, Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cho thấy trước điều trị, số lượng BN có rối loạn nhịp tim là 29 BN, chiếm 55,8%. Sau điều trị, số lượng BN có rối loạn nhịp tim là 31 BN, chiếm 59,6%.

1. Mối liên quan giữa một số yếu tố và tình trạng rối loạn nhịp tim nói chung

Bảng 1. Mối liên quan giữa một số yếu tố
và tình trạng rối loạn nhịp tim nói chung.

	Yếu tố	Không RLNT (n)	Có RLNT (n)	p
Phác đồ	ACT	19	20	< 0,05
	ACT liều cao	2	11	OR = 5,225
Tuổi	< 50	4	17	< 0,05
	≥ 50	17	14	OR = 0,194
Tình trạng nôn	Không	7	15	> 0,05
	Có	14	16	
Thiếu máu	Không	7	12	> 0,05
	Có	14	19	
Giai đoạn	I, II	12	18	> 0,05
	III, IV	9	13	
Kích thước khối u	≤ 3cm	13	18	> 0,05
	> 3cm	8	13	
Cân nặng		52,1 ± 5,9	54,1 ± 7,2	> 0,05

(RLNT: Rối loạn nhịp tim)

Phác đồ ACT liều cao có nguy cơ gây rối loạn nhịp tim cao hơn so với phác đồ ACT với OR = 5,225. Nhóm tuổi ≥ 50 có nguy cơ mắc rối loạn nhịp tim thấp hơn nhóm < 50, với OR = 0,194. Trong khi đó, một số yếu tố khác như tình trạng nôn, thiếu máu, giai đoạn bệnh và kích thước khối u không có mối liên hệ tới tình trạng rối loạn nhịp tim nói chung.

Bảng 2. Mối liên quan giữa một số yếu tố và tình trạng rối loạn nhịp tim nói chung phân tích hồi quy đa biến.

Yếu tố	p	OR
Phác đồ	> 0,05	
Tuổi (< 50 và ≥ 50)	< 0,05	0,146
Diện tích da	> 0,05	
Thiếu máu	> 0,05	
Giai đoạn	> 0,05	
Kích thước khối u	> 0,05	

Tuổi là yếu tố độc lập duy nhất có tương quan với tình trạng rối loạn nhịp tim, với nhóm tuổi ≥ 50 có nguy cơ rối loạn nhịp tim thấp hơn nhóm tuổi < 50, với OR = 0,146.

2. Mối liên quan giữa một số yếu tố và tình trạng nhịp nhanh xoang

Bảng 3. Mối liên quan giữa một số yếu tố và tình trạng nhịp nhanh xoang.

Yếu tố		Không nhanh (n)	Nhanh xoang (n)	p
Tình trạng thiếu máu	Không	15	4	> 0,05
	Có	21	12	
Tuổi	≥ 50	25	6	< 0,05
	< 50	11	10	OR = 3,8
Phác đồ	ACT	31	8	< 0,05
	ACT liều cao	5	8	OR = 6,2
Giai đoạn	I, II	25	5	< 0,05
	III, IV	11	11	OR = 5
Kích thước khối u	≤ 3cm	23	8	> 0,05
	> 3cm	13	8	
Vị trí khối u	Phải	23	8	> 0,05
	Trái	13	8	

Nhóm tuổi < 50 có tỷ lệ bị nhịp nhanh xoang cao hơn nhóm tuổi ≥ 50 với OR = 3,8. Phác đồ ACT liều cao dễ gặp nhịp nhanh xoang hơn phác đồ ACT với OR = 6,2. Giai đoạn muộn (III, IV) có tỷ lệ BN nhịp nhanh xoang cao hơn giai đoạn sớm (I, II) với OR = 5.

Bảng 4. Mối liên quan giữa một số yếu tố và tình trạng nhịp nhanh xoang phân tích hồi quy đa biến.

Yếu tố	p	OR
Phác đồ	< 0,05	33
Tuổi (< 50 và ≥ 50)	< 0,05	6,25
Diện tích da	> 0,05	
Thiếu máu	> 0,05	
Giai đoạn	< 0,05	7,4
Kích thước khối u	> 0,05	

Như vậy, các yếu tố như phác đồ sử dụng, tuổi và giai đoạn bệnh vẫn là những yếu tố độc lập có tương quan với tình trạng nhịp nhanh xoang.

BÀN LUẬN

1. Mối liên quan giữa một số yếu tố với tần suất rối loạn nhịp tim nói chung

Nghiên cứu của chúng tôi với phân tích ban đầu cho thấy có hai yếu tố liên quan đến tần suất rối loạn nhịp tim sau điều trị là tuổi và phác đồ, tuổi < 50 có nguy cơ rối loạn nhịp tim cao hơn so với tuổi ≥ 50 và phác đồ ACT liều cao có tỷ lệ rối loạn nhịp tim cao hơn. Tuy nhiên, khi phân tích hồi quy đa biến, chỉ có một yếu tố là yếu tố tuổi có liên quan đến tần suất rối loạn nhịp tim. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ngược lại với nhận định ban đầu khi cho rằng nguy cơ rối loạn nhịp tim sẽ biến đổi tuyến tính theo tuổi của BN. Nghiên cứu của Von Hoff và CS cho thấy độc tính của

Doxorubicin lên cơ tim thay đổi theo lứa tuổi, với tuổi càng cao, nguy cơ nhiễm độc càng lớn [1]. Nghiên cứu của Kilickap và CS lại không cho thấy mối liên hệ giữa tuổi và tình trạng rối loạn nhịp tim. Tuy nhiên, nghiên cứu của Kilickap và CS được tiến hành với nhiều dạng bệnh ung thư khác nhau được điều trị với Doxorubicin nên có thể có nhiều sự khác biệt so với nghiên cứu của chúng tôi [2]. Xét về phác đồ điều trị, phác đồ ACT liều cao được chứng minh là có thể cải thiện được tiên lượng sống và giảm nguy cơ tái phát bệnh so với phác đồ thường, cho dù một số tác dụng phụ như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, tăng men gan gặp với tỷ lệ cao hơn [3, 4]. Hiện tại, chưa có nghiên

cứu nào chứng minh phác đồ ACT liều cao làm tăng thêm biến cố tim mạch so với phác đồ truyền thống [5], đặc biệt là biến cố rối loạn nhịp tim, kể cả loại rối loạn nhịp tim thường gặp như rung nhĩ [6]. Một số yếu tố khác như tình trạng thiếu máu, nôn, giai đoạn bệnh hay kích thích khối u không làm thay đổi tỷ lệ rối loạn nhịp tim. Những trường hợp có cân nặng cao, béo phì cũng là một trong những yếu tố làm tăng nguy cơ nhiễm độc cơ tim và tăng nguy cơ rối loạn nhịp tim do trên những BN này, sự thải trừ thuốc và chuyển hóa thuốc giảm đi dẫn tới tăng nồng độ thuốc trong cơ thể [7]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận BN nào có tình trạng béo phì và chúng tôi cũng không tìm được mối liên quan giữa cân nặng và tình trạng rối loạn nhịp tim.

2. Những yếu tố có liên quan tới rối loạn nhịp tim nhanh xoang

Nhịp nhanh xoang có thể do nhiều yếu tố như thuốc, hóa chất, thiếu máu, nôn, tiêu chảy hoặc yếu tố tâm lý. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ba yếu tố liên quan đến nhịp nhanh xoang gồm nhóm tuổi, phác đồ điều trị và giai đoạn bệnh. Nhóm < 50 tuổi có nguy cơ cao hơn nhóm ≥ 50 tuổi (OR = 3,8); phác đồ ACT liều cao dễ gây nhịp nhanh xoang hơn phác đồ ACT thường (OR = 6,2); giai đoạn muộn (III, IV) có tỷ lệ nhịp

nhịp nhanh cao hơn giai đoạn sớm (OR = 5). Trong khi đó, thiếu máu và kích thích khối u không liên quan đến nhịp nhanh xoang. Nhóm tuổi trẻ có thể nhạy cảm hơn với điều trị và dễ tăng nhịp tim, nhưng cần thêm nghiên cứu để khẳng định. Chưa có bằng chứng rõ ràng về mối liên hệ giữa giai đoạn ung thư vú và tần số tim. Nghiên cứu của Anker và CS cũng cho thấy không có sự khác biệt về nhịp tim giữa BN ung thư di căn và chưa di căn [8]. Phác đồ ACT liều cao có thể ảnh hưởng đến nút xoang do truyền thuốc dồn dập. Mặc dù thiếu máu thường làm tăng nhịp tim, nhưng không tìm thấy mối liên hệ, có thể do Cyclophosphamid gây rối loạn hoạt động nút xoang. Điều này làm mất tính tỷ lệ nghịch giữa thiếu máu và nhịp nhanh xoang trong một số trường hợp.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ BN thiếu máu chiếm gần 50%. Thiếu máu có thể là yếu tố làm tăng nhịp tim sinh lý để bù trừ lượng oxy, đặc biệt thể hiện qua tình trạng nhịp nhanh xoang. Điều này có thể làm tăng nguy cơ ghi nhận rối loạn nhịp tim nếu không kiểm soát. Tuy nhiên, để đánh giá toàn diện các yếu tố ảnh hưởng đến rối loạn nhịp tim trong điều trị hóa chất, chúng tôi vẫn giữ yếu tố thiếu máu trong phân tích và đã kiểm soát yếu tố này trong hồi quy đa biến. Việc này giúp phân biệt rõ ràng giữa tác động trực tiếp của hóa chất và ảnh hưởng gián tiếp do tình trạng huyết học nền của BN.

KẾT LUẬN

Tuổi < 50 có tỷ lệ BN có rối loạn nhịp tim cao hơn tuổi ≥ 50 ($p < 0,05$). Các nhóm tuổi < 50, dùng phác đồ ACT liều cao và ung thư vú giai đoạn muộn (III, IV) có tỷ lệ BN nhịp nhanh xoang cao hơn các nhóm tuổi ≥ 50 , dùng phác đồ ACT và ung thư vú giai đoạn I, II ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, Davis HL Jr, Von Hoff AL, Rozencweig M, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Annals of Internal Medicine*. 1979; 91(5):710-717.
2. Kilickap S, Barista I, Akgul E, Aytemir K, Aksoy S, Tekuzman G. Early and late arrhythmogenic effects of doxorubicin. *Southern Medical Journal*. 2007; 100(3):262-265.
3. Zhou W, Chen S, Xu F, Zeng X. Survival benefit of pure dose-dense chemotherapy in breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *World Journal of Surgical Oncology*. 2018; 16(1):144.
4. Blondeaux E, Lambertini M, Michelotti A, Conte B, Benasso M, Dellepiane C, et al. Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: 15-year results of the Phase 3 Mammella InterGruppo (MIG)-1 study. *Br J Cancer*. 2020; 122(11):1611-1617.
5. Dang C, Fornier M, Sugarman S, Troso-Sandoval T, Lake D, D'Andrea G, et al. The safety of dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel with trastuzumab in HER-2/neu overexpressed/amplified breast cancer. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2008; 26(8):1216-1222.
6. Mauro E, Lucà F, Tetta C, Parise O, Parrini I, Parise G, et al. Breast cancer and atrial fibrillation. *Journal of Clinical Medicine*. 2022; 11(5).
7. Rawat PS, Jaiswal A, Khurana A, Bhatti JS, Navik U. Doxorubicin-induced cardiotoxicity: An update on the molecular mechanism and novel therapeutic strategies for effective management. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021; 139:111708.
8. Anker MS, Frey MK, Goliash G, Bartko PE, Prausmüller S, Gisslinger H, et al. Increased resting heart rate and prognosis in treatment-naïve unselected cancer patients: Results from a prospective observational study. *European Journal of Heart Failure*. 2020; 22(7):1230-1238.