

**MỘT SỐ YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ  
BÀNG QUANG NÔNG BẰNG EPIRUBICIN NỘI BÀNG QUANG  
TẠI BỆNH VIỆN K**

*Đỗ Anh Tú<sup>1\*</sup>, Nguyễn Quỳnh Hương<sup>1</sup>*

**Tóm tắt**

**Mục tiêu:** Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tái phát (RFS: Recurrence-free survival) của bệnh nhân (BN) ung thư bàng quang nông (UTBQN) điều trị bằng Epirubicin tại Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 133 BN UTBQN mới chẩn đoán, được phẫu thuật nội soi cắt u bàng quang qua đường niệu đạo và điều trị hỗ trợ bằng Epirubicin nội bàng quang tại Bệnh viện K từ tháng 01/2016 - 6/2023. Ước tính RFS theo phương pháp Kaplan - Meier. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến RFS theo phương pháp hồi quy Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ). **Kết quả:** RFS trung vị là 31,3 tháng. RFS trung vị của nhóm nguy cơ thấp chưa xác định được, nhóm nguy cơ trung bình là 24,0 tháng, nhóm nguy cơ cao là 14,2 tháng ( $p < 0,05$ ). Số lượng u, kích thước u, độ mô học và giai đoạn u là những yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến RFS. **Kết luận:** Số lượng u, kích thước u, độ mô học và giai đoạn u là những yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến RFS.

**Từ khóa:** Ung thư bàng quang nông; Epirubicin nội bàng quang; Thời gian sống thêm bệnh không tái phát; Một số yếu tố tiên lượng

**PROGNOSTIC FACTORS OF PATIENTS WITH NON-MUSCLE-INVASIVE  
BLADDER CANCER TREATED WITH EPIRUBICIN  
AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL**

**Abstract**

**Objectives:** To evaluate recurrence characteristics and recurrence-free survival (RFS) time in patients with non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) treated with Epirubicin at Vietnam National Cancer Hospital. **Methods:** A cross-sectional descriptive study was conducted on 133 newly diagnosed NMIBC patients who

---

<sup>1</sup>Bệnh viện K

\*Tác giả liên hệ: Đỗ Anh Tú (doanhtu.bvk@gmail.com)

Ngày nhận bài: 16/01/2024

Ngày được chấp nhận đăng: 30/01/2024

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v49i2.707>

underwent transurethral resection of bladder tumors (TURBT) and received adjuvant intravesical Epirubicin therapy at Vietnam National Cancer Hospital from January 2016 to June 2023. RFS time was estimated according to the Kaplan-Meier method. Factors affecting RFS were analyzed with the Cox regression method with 95% confidence ( $p = 0.05$ ). **Results:** The median RFS was 31,3 months. The median RFS of the low-risk group has not been reached; the medium-risk group was 24,0 months, and the high-risk group was 14,2 months ( $p < 0,05$ ). The number of tumors, tumor size, histological grade, and tumor stage were independent factors of prognostic value affecting RFS. **Conclusion:** The number of tumors, tumor size, histological grade, and tumor stage were independent factors of prognostic value affecting RFS.

**Keywords:** Non-muscle-invasive bladder cancer; Intravesical Epirubicin; Recurrence-free survival time; Prognostic factors.

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Khoảng > 90% ung thư bàng quang (UTBQ) là ung thư biểu mô đường niệu, 6 - 8% là ung thư biểu mô vảy, ngoài ra là các thể giải phẫu bệnh hiếm gặp hơn. Do triệu chứng của bệnh thường biểu hiện rõ như tiểu máu nhưng không đau, xuất hiện đột ngột, toàn bãi, thay đổi thói quen tiểu tiện nên bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn sớm. Khoảng 70 - 75% UTBQ được chẩn đoán ở giai đoạn chưa xâm nhập lớp cơ (UTBQN hay ung thư bàng quang không xâm lấn cơ) là loại ung thư có 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. Điều trị bệnh ở giai đoạn này bằng phẫu thuật cắt u tại

chỗ qua nội soi bàng quang đóng vai trò chủ yếu. Tuy nhiên, UTBQ có tỷ lệ tái phát rất cao. Các nghiên cứu cho thấy, khoảng 40 - 80% UTBQ tái phát tại chỗ trong vòng 6 - 12 tháng sau phẫu thuật đơn thuần và khoảng 10 - 25% sẽ có nguy cơ tiến triển xâm lấn cơ [1]. Do đó, điều trị bổ trợ trong UTBQN là rất cần thiết và giữ vai trò quan trọng trong điều trị bệnh với mục đích giảm tái phát và tiến triển bệnh. Điều trị hóa chất nội bàng quang có thể làm giảm tỷ lệ tái phát trong 3 năm lên tới 70% so với phẫu thuật cắt u bàng quang nội soi đơn thuần [2].

Nhiều phác đồ hóa chất nội bàng quang đã được nghiên cứu như Gemcitabine, Mitomycin C, Thiotepa... Trong đó, Epirubicin là một dẫn xuất

của Doxorubicin thuộc nhóm hóa chất Anthracycline, cũng đã chứng minh được tính an toàn và có hiệu quả trên UTBQN [3]. Sau đó, nhiều nghiên cứu đã được tiến hành nhằm xác định liều và phác đồ bơm bàng quang với Epirubicin hiệu quả nhất. Tỷ lệ tái phát ở thời điểm 2 năm trong nghiên cứu của Kuroda khoảng 48 - 60%, tỷ lệ khác nhau giữa các nhóm sử dụng liều và thời gian bơm điều trị. Nhóm sử dụng liều cao trong thời gian ngắn cho hiệu quả tốt nhất nhưng đồng thời cũng tăng tác dụng không mong muốn [4]. Phần lớn các tác dụng không mong muốn ở mức độ chấp nhận được và < 10% các BN phải trì hoãn hoặc ngừng điều trị do tác dụng không mong muốn [5]. Epirubicin nội bàng quang đã được chấp thuận sử dụng phổ biến tại châu Âu và Nhật Bản. Tại Việt Nam, Epirubicin cũng đã được đưa vào sử dụng ở một số BN và cho thấy hiệu quả điều trị cao. Tuy nhiên, đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị hỗ trợ Epirubicin nội bàng quang trên BN UTBQN tại Việt Nam. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tái phát của BN UTBQN điều trị bằng Epirubicin tại Bệnh viện K.*

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Đối tượng nghiên cứu

133 BN UTBQN mới chẩn đoán đã được phẫu thuật nội soi cắt u, được điều trị hỗ trợ bằng Epirubicin nội bàng quang tại Bệnh viện K từ tháng 01/2016 - 6/2023.

\* *Tiêu chuẩn lựa chọn*: BN mới được chẩn đoán xác định là UTBQN, đã phẫu thuật nội soi cắt u qua đường niệu đạo và hỗ trợ bằng Epirubicin nội bàng quang, mô bệnh học là ung thư biểu mô đường niệu.

\* *Tiêu chuẩn loại trừ*: BN có kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật không có lớp cơ trên bệnh phẩm, có bệnh ung thư thứ 2, kể cả ung thư đường niệu trên. BN có các bệnh mạn tính nặng (suy tim, suy thận...).

### 2. Phương pháp nghiên cứu

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

\* *Cỡ mẫu nghiên cứu*: Chọn mẫu thuận tiện.

\* *Thu thập số liệu*: Hồi cứu thông tin từ hồ sơ bệnh án

\* *Quy trình nghiên cứu*: BN chọn theo tiêu chuẩn, sau phẫu thuật 3 - 4 tuần.

Bơm Epirubicin bàng quang 1 lần/tuần, vào một ngày cố định, trong

6 tuần liên tiếp. Duy trì 1 năm đối với BN có nguy cơ trung bình, 2 năm với BN có nguy cơ cao.

- Các trường hợp UTBQN nguy cơ trung bình: Điều trị duy trì 1 năm Epirubicin vào các tháng 1, 3, 6 và 12.

- Các trường hợp UTBQN nguy cơ cao: Điều trị duy trì 2 năm Epirubicin vào các tháng 1, 3, 6, 12, 18, 24.

- Tháng thứ 1 điều trị 1 lần/tuần, vào một ngày cố định, trong 6 tuần liên tiếp. Các tháng thứ 3, 6, 12, 18, 24 điều trị 1 lần/tuần, vào một ngày cố định, trong 3 tuần liên tiếp.

Pha 50mg Epirubicin với 50mL NaCl 0,9%, bơm vào bằng quang của BN, BN thay đổi tư thế, nằm sấp, nằm ngửa, nghiêng trái, nghiêng phải, đi lại trong phòng để hóa chất có thể đến toàn bộ bề mặt bằng quang, lưu sonde giữ trong 2 tiếng. Nếu BN nhin tiểu được thì nhin tiểu để giữ thuốc tại bằng quang trong 2 tiếng.

Đánh giá kết quả điều trị: Dựa vào kết quả siêu âm, nội soi bàng quang, chụp cắt lớp vi tính, chụp MRI, tế bào học nước tiểu để xác định tái phát, di căn.

- Hai năm đầu: Theo dõi định kì 3 tháng/lần: Các triệu chứng lâm sàng; nội soi bàng quang đánh giá tái phát;

tế bào học nước tiểu kiểm tra có máu hay tế bào ung thư; siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp MRI bụng tiểu khung đánh giá tái phát, di căn.

- Ba năm sau: Khám định kì 6 tháng/lần.

- Ngoài 5 năm: Khám định kì 1 năm/lần

\* *Xử lý số liệu:* Bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0. Ước tính thời gian sống thêm bệnh không tái phát theo phương pháp Kaplan - Meier. Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống bệnh không tái phát theo phương pháp hồi quy Cox với độ tin cậy 95% ( $p = 0,05$ ).

### **3. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu tiến hành hồi cứu thông tin bệnh án với sự tuân thủ về mặt y đức. Các thông tin thu thập chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không sử dụng cho mục đích khác và hoàn toàn được giữ bí mật, không ảnh hưởng đến sức khỏe và lợi ích của đối tượng nghiên cứu. Chúng tôi cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu khoa học.

### **KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

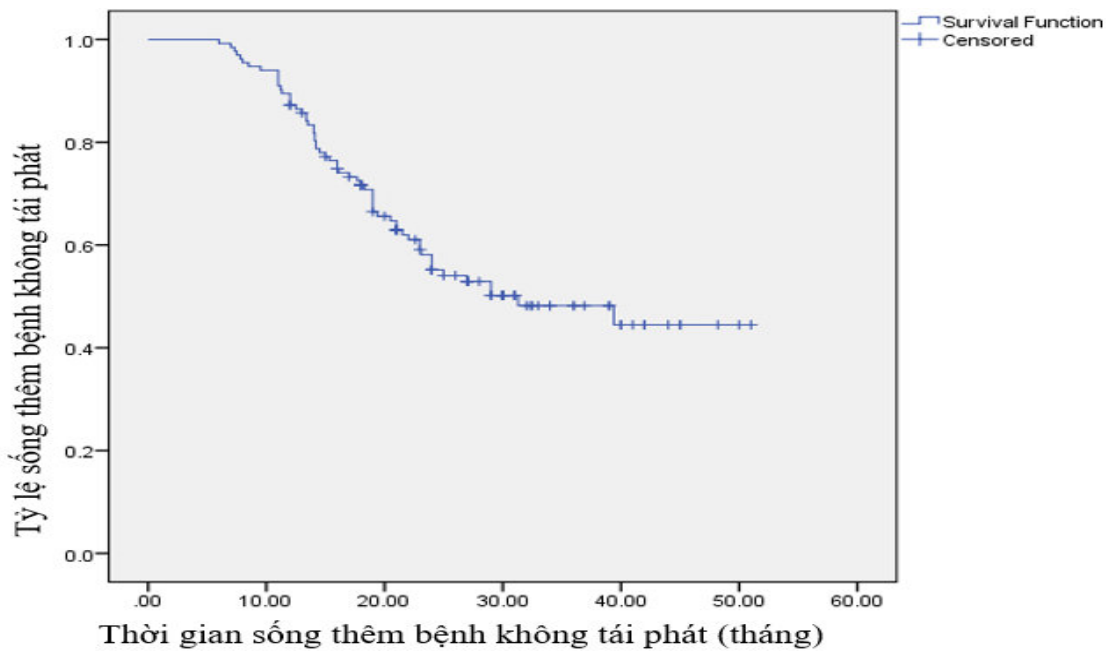
Tuổi trung bình chung của nhóm đối tượng nghiên cứu là  $58,53 \pm 12,18$ ; phần lớn đối tượng là nam giới (113/133) chiếm 85,0%; nữ giới chiếm

## CHÀO MỪNG 75 NĂM NGÀY TRUYỀN THỐNG HỌC VIỆN QUÂN Y

15,0%. BN có một u chiếm chủ yếu 78,2%. 14,3% BN có kích thước u > 3cm. Vị trí u hay gặp nhất là thành phải bàng quang (51,9%), ít gặp nhất là lỗ niệu quản phải (1,5%). Phần lớn đối tượng có độ mô học thấp (60,2%). Chủ yếu ở giai đoạn Ta (69,2%); 29,3% T1, 1,5% Tis. Tỷ lệ đối tượng phân loại nguy cơ theo AUA trung bình là cao nhất (37,6%); 33,8% nguy cơ thấp; 28,6% nguy cơ cao.

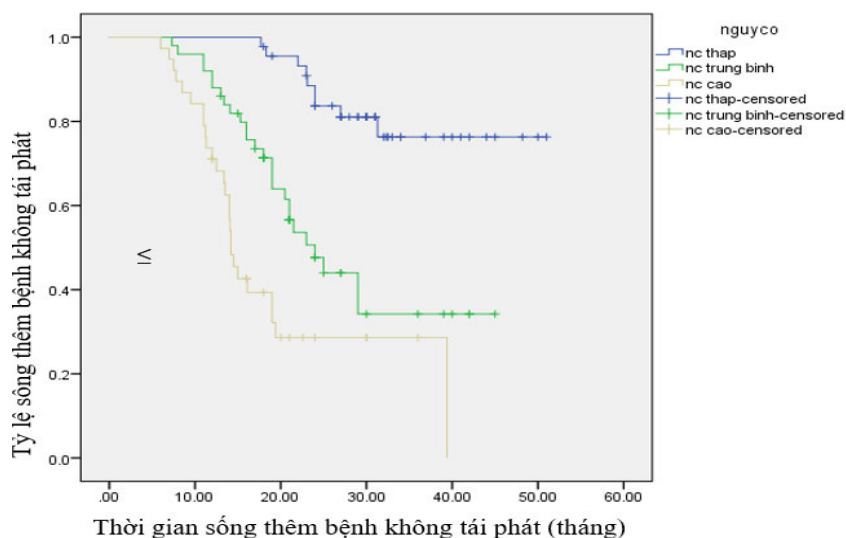
Tất cả các BN trong nhóm nghiên cứu đều được điều trị 6 đợt hóa chất

nội bàng quang cảm ứng. 35 BN được bơm hóa chất nội bàng quang sau 4 tuần kể từ khi phẫu thuật (26,3%). 42% nhóm BN nguy cơ trung bình được điều trị hóa chất nội bàng quang bổ trợ đủ một năm. Trong 38 BN nhóm nguy cơ cao, chỉ 5 trường hợp điều trị đủ 2 năm (13,1%), 11 trường hợp điều trị được > 1 năm (28,9%). Trong thời gian nghiên cứu, ghi nhận được 61 trường hợp BN tái phát, trong đó, 2 trường hợp phát hiện tái phát đã di căn xa (3%).



**Biểu đồ 1.** Thời gian sống thêm bệnh không tái phát.

Sau thời gian theo dõi trung vị 30 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tái phát trung vị là 31,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tái phát ở thời điểm 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 98,5%, 87,2% và 55,2%.



**Biểu đồ 2.** Thời gian sống thêm bệnh không tái phát theo nhóm nguy cơ.

Thời gian sống thêm bệnh không tái phát trung vị của nhóm nguy cơ thấp chưa xác định, nhóm nguy cơ trung bình là 24,0 tháng, nhóm nguy cơ cao là 14,2 tháng ( $p < 0,05$ ). Tỷ lệ sống thêm bệnh không tái phát tại thời điểm 1 năm và 2 năm của nhóm BN nguy cơ thấp lần lượt là 100% và 83,7%; nhóm nguy cơ trung bình lần lượt là 86% và 44%; nhóm nguy cơ cao lần lượt là 68,2% và 28,6%.

**Bảng 1.** Một số yếu tố nguy cơ tái phát theo phân tích hồi quy Cox.

Yếu tố	HR (95% CI)	p
Tuổi: $\leq 60$ , $> 60$	0,67 (0,39 - 1,13)	0,13
Giới tính: Nam, Nữ	1,45 (0,63 - 3,64)	0,43
Số lượng u: Nhiều u, 1 u	2,01 (1,23 - 4,23)	0,03
Kích thước u: $\geq 3\text{cm}$ , $< 3\text{cm}$	5,1 (1,67 - 9,21)	0,045
Giai đoạn u: T1 và Tis, Ta	4,3 (1,43 - 7,91)	0,027
Độ mô học: Độ cao, độ thấp	3,2 (1,88 - 5,6)	$< 0,001$
Trì hoãn điều trị: Có, không	1,98 (0,89 - 4,13)	0,34

Mô hình phân tích hồi quy Cox cho thấy số lượng u (nhiều u với 1 u), kích thước u ( $\geq 3\text{cm}$  so với  $< 3\text{cm}$ ), độ mô học (độ cao so với độ thấp) và giai đoạn u (T1 và Tis so với Ta) là những yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tái phát.

## BÀN LUẬN

### 1. Thời gian sống thêm bệnh không tái phát

Nghiên cứu của Kees Hendricksen và CS tiến hành trên 829 BN < 85 tuổi, thể giải phẫu bệnh pT1 đơn ổ hoặc đa ổ hoặc T1 tái phát hoặc Ta độ mô học 1 - 3, loại trừ trường hợp u Ta đơn ổ, Cis, u xâm nhập lớp cơ. Nghiên cứu cũng sử dụng liều 50mg Epirubicin pha với 50mL nước muối sinh lý và thuốc được giữ tại bằng quang trong vòng một giờ. Sau thời gian theo dõi trung vị 2,07 năm, thời gian sống thêm không tái phát trung vị của cả ba nhóm là 38,4 tháng [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm bệnh không tái phát trung vị là 31,3 tháng thấp hơn so với kết quả của Kees Hendricksen và CS. Khác biệt này có thể do thời gian điều trị của chúng tôi dài hơn, các BN tuân thủ điều trị sẽ phát hiện được tái phát qua các lần đánh giá trước điều trị, đồng thời, các yếu tố khác như thời gian gián đoạn, trì hoãn điều trị hay kỹ thuật phẫu thuật cũng là các yếu tố có thể cân nhắc ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

### 2. Thời gian sống thêm bệnh không tái phát theo nhóm nguy cơ

Theo phân loại của AUA, nhóm nguy cơ thấp có tiên lượng tốt nhất với thời gian sống thêm bệnh không tái

phát trung vị của nhóm nguy cơ thấp chưa đạt được, nhóm nguy cơ trung bình là 24,0 tháng, nhóm nguy cơ cao là 14,2 tháng. Ba đường Kaplan Meier có sự tách biệt rõ rệt và sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tái phát giữa ba nhóm nguy cơ có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, 1 BN thuộc nhóm nguy cơ thấp vẫn được theo dõi điều trị đến 51 tháng mà chưa xác định tái phát. Ở thời điểm 1 năm, không có BN nào trong nhóm nguy cơ thấp tái phát, trong khi đó tỷ lệ RFS của nhóm nguy cơ trung bình là 86,0% và nhóm nguy cơ cao là 68,2%. Con số này ở thời điểm 2 năm lần lượt là 83,7% ở nhóm nguy cơ thấp, 44,0% ở nhóm nguy cơ trung bình và 28,6% ở nhóm nguy cơ cao. Hầu hết các BN tái phát trong vòng 2 năm đầu. BN thuộc nhóm nguy cơ thấp nhưng tỷ lệ tái phát vẫn có nên vẫn cần tuyên truyền BN theo dõi và tái khám định kỳ. AUA khuyến cáo các BN nếu sau khi đánh giá soi bàng quang lần đầu không phát hiện u, có thể theo dõi sau mỗi 6 - 9 tháng sau và cũng có thể cân nhắc không cần theo dõi bằng chẩn đoán hình ảnh để tầm soát ung thư đường niệu trên. Với trường hợp các BN thuộc nhóm nguy cơ trung bình, nên được theo dõi bằng soi bàng quang và tế bào học nước tiểu mỗi 3 - 6 tháng trong 2 năm đầu và sau

đó 6 - 12 tháng trong 3 - 4 năm tiếp sau và hàng năm sau 5 năm. Với nhóm nguy cơ cao, thời gian theo dõi ngắn hơn trong 2 năm đầu là mỗi 3 - 4 tháng, sau đó mỗi 6 tháng trong 3 - 4 năm tiếp theo và sau đó là hàng năm [6].

### 3. Phân tích một số các yếu tố nguy cơ tái phát

Phân tích các yếu tố nguy cơ bằng mô hình hồi quy Cox cho thấy, một số yếu tố nguy cơ liên quan đến nguy cơ tái phát bao gồm số lượng u (đa ổ so với đơn ổ), kích thước u ( $> 3\text{cm}$  so với  $< 3\text{cm}$ ), độ mô học (cao so với thấp), giai đoạn u (T1, Tis so với Ta) là các yếu tố tiên lượng độc lập. Cụ thể, số lượng u càng nhiều càng tăng nguy cơ tái phát (HR = 2,01; 95%CI: 1,23 - 4,23;  $p = 0,03$ ). Kích thước u  $> 3\text{cm}$  tăng nguy cơ tái phát (HR = 5,1; 95%CI: 1,67 - 9,21;  $p = 0,045$ ). Độ mô học cao tăng nguy cơ tái phát với HR = 3,2; 95%CI 1,88 - 5,6;  $p < 0,001$ . Giai đoạn u càng cao (T1, Tis) càng tăng nguy cơ tái phát so với Ta (HR = 4,3; 95%CI: 1,43 - 7,91;  $p = 0,027$ ). Các yếu tố như tuổi, giới tính, thời gian điều trị chưa cho kết quả có ảnh hưởng đến nguy cơ tái phát hay không. Các yếu tố trên đều là các yếu tố ảnh hưởng đến phân nhóm nguy cơ. Nghiên cứu của Ali-eld-dein B và CS cũng phân tích các yếu tố có thể liên quan đến tái phát

bao gồm số lượng u, kích thước u, giai đoạn u, độ mô học và tình trạng DNA, tuy nhiên, chỉ nhóm độ mô học cao có liên quan đến tỷ lệ tái phát cao hơn có ý nghĩa [7]. Phân tích đa biến trong nghiên cứu của Koga và CS cho thấy các yếu tố có thể làm tăng nguy cơ tái phát là tổn thương đa ổ (HR 0,39; 95%CI: 0,18 - 0,83;  $p = 0,0154$ ), giai đoạn u (HR 0,32; 95%CI: 0,19 - 0,77;  $p = 0,0088$ ). Các yếu tố về tuổi và giới tính cũng không tạo sự khác biệt trong nghiên cứu này [8].

### KẾT LUẬN

Số lượng u (nhiều u so với 1 u), kích thước u ( $\geq 3\text{cm}$  so với  $< 3\text{cm}$ ), độ mô học (độ cao so với độ thấp) và giai đoạn u (T1 và Tis so với Ta) là những yếu tố có giá trị tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tái phát.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology: 9781608313525: *Medicine & Health science books*.
2. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on the recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: Results of a meta-analysis. *Anticancer Res*. 2001; 21(1B):765-769.



3. Oosterlinck W, Kurth KH, Schröder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European organization for research and treatment of cancer genitourinary group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol.* 1993; 149(4):749-752. Doi:10.1016/s0022-5347(17)36198-0
4. Kuroda M, Niijima T, Kotake T, Akaza H, Hinotsu S. 6<sup>th</sup> trial of the Japanese urological cancer research group. Effect of prophylactic treatment with intravesical epirubicin on recurrence of superficial bladder cancer - the 6<sup>th</sup> trial of the Japanese urological cancer research group (JUCRG): A randomized trial of intravesical epirubicin at dose of 20mg/40mL, 30mg/40mL, 40mg/40mL. *Eur Urol.* 2004; 45(5):600-605. Doi:10.1016/j.eururo.2003.12.010
5. Hendricksen K, Witjes WPJ, Idema JG, et al. Comparison of three schedules of intravesical epirubicin in patients with non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol.* 2008; 53(5):984-991. Doi:10.1016/j.eururo.2007.12.033
6. Chang SS, Boorjian SA, Chou R, et al. Diagnosis and treatment of non-muscle invasive bladder cancer: AUA/SUO Guideline. *J Urol.* 2016; 196(4):1021-1029. Doi:10.1016/j.juro.2016.06.049
7. Ali-el-Dein B, Nabeeh A, el-Baz M, Shamaa S, Ashamalla A. Single-dose versus multiple instillations of epirubicin as prophylaxis for recurrence after transurethral resection of pTa and pT1 transitional-cell bladder tumors: A prospective, randomized controlled study. *Br J Urol.* 1997;79(5):731-735. Doi:10.1046/j.1464-410x.1997.00142.x
8. Koga H, Kuroiwa K, Yamaguchi A, Osada Y, Tsuneyoshi M, Naito S. A Randomized Controlled Trial of Short-Term Versus Long-Term Prophylactic Intravesical Instillation Chemotherapy for Recurrence After Transurethral Resection of Ta/T1 Transitional Cell Carcinoma of the Bladder. *Journal of Urology.* 2004; 171(1):153-157. Doi:10.1097/01.ju.0000100386.07370.0a