Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 63, No 6 (2022) 49-55

# EFFECTS OF CYCLOPHOSPHAMIDE ON BLADDER AND RENAL FUNCTION IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Bui Dang Minh Tri[1,*], Bui Dang Phuong Chi[1], Doan Thanh Truc[2], Tran Minh Sang[3]

[1]*Pham Ngoc Thach University of Medicine - No.2 Duong Quang Trung, 12 ward, 10 district, Ho Chi Minh City, Vietnam*
[2]*Tay Do University - 68 Tran Chien, Le Binh, Cai Rang, Can Tho city, Vietnam*
[3]*Thu Duc Hospital - 29 Phu Chau, Tam Phu, Thu Duc city, HCMC, Vietnam*

Received 20/08/2022
Revised 15/09/2022; Accepted 25/10/2022

**ABSTRACT**

**Objective:** To investigate the effect of Cyclophosphomid on bladder and renal function in breast cancer patients.

**Subjects and methods:** Descriptive-prospective cohort study, longitudinal follow-up on 68 breast cancer patients at Thu Duc City Hospital who were treated with a regimen containing Cyclophosphamide for 4-6 cycles.

**Results:** Common clinical adverse effects of Cyclophosphamide on renal and bladder function were hypogastric pain (13.24%), hematuria (16.17%). Less common manifestations were urinary frequency (10.29%), painful urination (8.82%), cloudy urine (5.88%) and dysuria (4.41%). In the urine before and after treatment with Cyclophosphamide, there was a change in Microalbumin (from 5.24±0.64 to 16.21±2.01mg/dl). The results of cystoscopy showed that 19.05% of patients had lesions. In which, 14.29% of bladder mucosal inflammation, 4.76% had ulceration and necrosis, there was not a bladder atrophy case. The rate of patients with bladder toxicity was 13.2%, the rate of patients without bladder toxicity was 86.8%.

**Conclusion:** Common clinical side effects of Cyclophosphamide on renal and bladder function were hypogastric pain, hematuria. In the urine before and after treatment with Cyclophosphamide there was a change in Microalbumin. Cystoscopy showed 14.29% of bladder mucosal inflammation, 4.76% had ulceration and necrosis. The proportion of patients with bladder toxicity was 13.2%.

*Keywords:* Cyclophosphamide, bladder and renal function, breast cancer.

*Corressponding author
Email address: drtribui1@gmail.com
Phone number: (+84) 914 186 944
https://doi.org/10.52163/yhc.v63i6.452

# ẢNH HƯỞNG CỦA CYCLOPHOSPHAMID VỚI CHỨC NĂNG BÀNG QUANG VÀ THẬN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ

Bùi Đặng Minh Trí[1,*], Bùi Đặng Phương Chi[1], Đoàn Thanh Trúc[2], Trần Minh Sang[3]

[1]*Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch - 2 Dương Quang Trung, P.12, Q.10, TP.HCM, Việt Nam*
[2]*Trường Đại học Tây Đô - 68 Trần Chiên, Lê Bình, Cái Răng, Cần Thơ, Việt Nam*
[3]*Bệnh viện thành phố Thủ Đức - 29 Phú Châu, Tam Phú, thành phố Thủ Đức, Thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam*

Ngày nhận bài: 20 tháng 08 năm 2022
Chỉnh sửa ngày: 15 tháng 09 năm 2022; Ngày duyệt đăng: 25 tháng 10 năm 2022

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát ảnh hưởng của Cyclophosphomid với chức năng bàng quang và thận ở bệnh nhân ung thư vú.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu thuần tập tiến cứu mô tả, theo dõi dọc trên 68 bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện Thành phố Thủ Đức được điều trị bằng phác đồ có Cyclophosphamid từ 4 -6 chu kỳ.

**Kết quả:** Tác dụng phụ thường gặp trên lâm sàng của Cyclophosphamide lên chức năng thận và bàng quang đó là đau hạ vị (13,24%), tiểu máu (16,17%). Các biểu hiện ít gặp hơn là tiểu rắt (10,29%), tiểu buốt (8,82%), tiểu đục (5,88%) và tiểu khó (4,41%). Trong nước tiểu trước và sau khi điều trị bằng Cyclophosphamide có sự thay đổi Microalbumin (từ 5,24±0,64 lên 16,21±2,01mg/dl). Kết quả nội soi bàng quang có 19,05% bệnh nhân có tổn thương. Trong đó, 14,29% viêm niêm mạc bàng quang, 4,76% có biểu hiện loét và hoại tử, không có trường hợp nào được ghi nhận là teo bàng quang. Tỉ lệ bệnh nhân có độc tính trên bàng quang là 13,2%, tỉ lệ bệnh nhân không có độc tính trên bàng quang là 86,8%.

**Kết luận:** Tác dụng phụ thường gặp trên lâm sàng của Cyclophosphamide lên chức năng thận và bàng quang là đau hạ vị, tiểu máu. Trong nước tiểu trước và sau khi điều trị bằng Cyclophosphamide có sự thay đổi Microalbumin. Nội soi bàng quang có 14,29% viêm niêm mạc bàng quang, 4,76% có biểu hiện loét và hoại tử. Tỉ lệ bệnh nhân có độc tính trên bàng quang là 13,2%.

*Từ khóa:* Cyclophosphamid, chức năng bàng quang, thận, ung thư vú.

*Tác giả liên hệ
Email: drtribui1@gmail.com
Điện thoại: (+84) 914 186 944
https://doi.org/10.52163/yhc.v63i6.452

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ở các nước phát triển như Hoa Kỳ, khoảng 232.340 nữ được chẩn đoán và 39.620 nữ tử vong do ung thư vú vào năm 2013. Nguy cơ phát triển ung thư vú suốt đời ở phụ nữ Mỹ là 12,38% [1]. Vấn đề đặt ra là điều trị như thế nào, trong đó phác đồ hóa trị kết hợp có chứa Cyclophosphamid được sử dụng trong điều trị ung thư vú đã cho thấy tác dụng chống ung thư của nó. Bên cạnh đó, trên thế giới cũng đã có nhiều báo cáo về tác dụng phụ của Cyclophosphamid đến chức năng thận và bàng quang như viêm bàng quang, hoại tử ống thận, ung thư biểu mô đường tiết niệu,… ở những bệnh nhân ung thư và các bệnh nhân bị bệnh khác được điều trị bằng Cyclophosphamid. Tuy nhiên không có nhiều nghiên cứu khảo sát ảnh hưởng của Cyclophosphamid với chức năng bàng quang và thận ở bệnh nhân ung thư tuyến vú ở trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *"Khảo sát ảnh hưởng của Cyclophosphomid với chức năng bàng quang và thận ở bệnh nhân ung thư vú"*.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 68 bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện Thành phố Thủ Đức được điều trị bằng phác đồ có Cyclophosphamid từ 4 - 6 chu kỳ.

**** Tiêu chuẩn lựa chọn:***

+ Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú và được điều trị bằng Cyclophosphamid

+ Bệnh nhân đủ sức khoẻ tham gia nghiên cứu

+ Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

**** Tiêu chuẩn loại trừ:***

+ Bệnh nhân ung thư vú điều trị bằng Cyclophosphamid nhưng bị rối loạn chức năng thận, bàng quang trước đó

+ Bệnh nhân ung thư vú điều trị bằng Cyclophosphamid nhưng đang sử dụng các thuốc ảnh hường đến chức năng thận, bàng quang

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thuần tập tiến cứu mô tả.

**Chỉ tiêu nghiên cứu:**

- Số lần đổi phác đồ, số đợt điều trị: Tính tỉ lệ bệnh nhân theo số lần đổi phác đồ, số đợt điều trị.

- Tác dụng phụ đến chức năng thận do điều trị Cyclophosphamid: Tính tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ đến chức năng thận khi điều trị.

- Tác dụng phụ đến chức năng bàng quang do điều trị Cyclophosphamid: Tính tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ đến chức năng bàng quang khi điều trị.

- Tính tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ theo tuổi, giới, typ, giai đoạn, số đợt điều trị.

Đạo đức nghiên cứu: nghiên cứu được thực hiện sau khi được thông qua hội đồng y đức của Bệnh viện Thủ Đức, thành phố Hồ Chí Minh.

**2.3. Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu thu thập được nhập và xử lý trên phần mềm thống kê y sinh học SPSS 22.0.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

***Bảng 1. Ảnh hưởng trên lâm sàng của Cyclophosphamide lên chức năng bàng quang và thận (n=68)***

| Triệu chứng lâm sàng | | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---|---|---|---|
| Đau | Đau hố thắt lưng | 0 | 0 |
| | Đau hạ vị | 9 | 13,24 |
| Rối loạn tiểu tiện | Tiểu buốt | 6 | 8,82 |
| | Tiểu rắt | 7 | 10,29 |
| | Tiểu khó | 3 | 4,41 |
| | Bí tiểu | 0 | 0 |
| Thay đổi thành phần nước tiểu | Tiểu máu | 11 | 16,17 |
| | Tiểu đục | 4 | 5,88 |

*Nhận xét:*

- Tác dụng phụ thường gặp trên lâm sàng của Cyclophosphamide lên chức năng thận và bàng quang đó là đau hạ vị (13,24%), tiểu máu (16,17%).

- Các biểu hiện ít gặp hơn là tiểu rắt (10,29%), tiểu buốt (8,82%), tiểu đục (5,88%) và tiểu khó (4,41%).

***Bảng 2. Các chỉ số sinh hóa máu trước và sau điều trị Cyclophophosphamide (n=68)***

| Chỉ số | Trước điều trị | Sau điều trị 24h | p |
|---|---|---|---|
| Creatinin (mg/dl) | 0,65±0,04 | 0,60±0,02 | 0,24 |
| GFR (mg/phút) | 91,23±5,77 | 90,10±7,23 | 0,34 |
| Ure (mmol/L) | 3,26±0,47 | 3,74±0,18 | 0,09 |
| Na (mmol/L) | 136 ± 0,96 | 140±0,69 | 0,125 |
| K | 3,75±0,05 | 3,84±0,08 | 0,10 |
| Cl | 102,91±1,48 | 99,54±1,64 | 0,23 |

*Nhận xét:*

Trước và sau điều trị các chỉ số hóa sinh trong máu thay đổi không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

***Bảng 3. Thông số nước tiểu trước và sau điều trị Cyclophosphamide (n=68)***

| Chỉ số | Trước điều trị | Sau điều trị | p |
|---|---|---|---|
| Micro albumin (mg/dl) | 5,24±0,64 | 16,21±2,01 | **0,001** |
| Tỷ trọng nước tiểu | 1,0192±0,00417 | 1,0190±0,00481 | 0,839 |
| pH nước tiểu | 6,61±0,70 | 6,74±0,56 | 0,264 |

*Nhận xét:*

- Trong nước tiểu trước và sau khi điều trị bằng Cyclophosphamide có sự thay đổi Microalbumin (từ 5,24±0,64 lên 16,21±2,01mg/dl).

- Tỷ trọng và pH nước tiểu thay đổi trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê, với p>0,05.

***Bảng 4. Kết quả nội soi bàng quang bệnh nhân điều trị bằng Cyclophosphamide***

| Hình ảnh | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|---|---|---|
| Niêm mạc bình thường | 22 | 52,38 |
| Niêm mạc phù nề xung huyết | 12 | 28,57 |
| Viêm niêm mạc bàng quang | 6 | 14,29 |
| Loét và hoại tử | 2 | 4,76 |
| Teo bàng quang | 0 | 0 |
| Tổng | 42 | 100 |

*Nhận xét:*

- Trong số 68 bệnh nhân, có 42 bệnh nhân được soi bàng quang nhóm nghiên cứu sau khi điều trị bằng Cyclophosphamide có 19,05% bệnh nhân có tổn thương.

- Trong đó, 14,29% viêm niêm mạc bàng quang, 4,76% có biểu hiện loét và hoại tử, không có trường hợp nào được ghi nhận là teo bàng quang.

***Bảng 5. Độc tính trên bàng quang***

| Xuất hiện độc tính trên bàng quang | Số lượng | Tỷ lệ (%) |
|---|---|---|
| Có | 9 | 13,2 |
| Không | 59 | 86,8 |
| Tổng | 68 | 100 |

*Nhận xét:*

Tỉ lệ bệnh nhân có độc tính trên bàng quang là 13,2%, tỉ lệ bệnh nhân không có độc tính trên bàng quang là 86,8%.

***Bảng 6. Mối liên quan giữa xuất hiện microalbumin niệu với giai đoạn bệnh***

| | Microalbumin niệu(+) | Microalbumin niệu(-) | p |
|---|---|---|---|
| Giai đoạn I | 11 (16,18) | 10 (14,71) | p>0.05 |
| Giai đoạn II | 9 (13,24) | 8 (11,76) | |
| Giai đoạn III | 22 (32,35) | 23 (33,82) | |
| Giai đoạn IV | 26 (38,24) | 27 (39,71) | |

*Nhận xét:*

Không có sự khác biệt có ý nghĩa về sự xuất hiện Microalbumin giữa các giai đoạn của ung thư vú.

***Bảng 7. Mối liên quan giữa độc tính trên bàng quang và giai đoạn bệnh***

| | Có độc tính | Không có độc tính | p |
|---|---|---|---|
| Giai đoạn I | 2 (10,00) | 18 (90,00) | p>0.05 |
| Giai đoạn II | 3 (18,75) | 13 (81,25) | |
| Giai đoạn III | 2 (8,33) | 22 (91,67) | |
| Giai đoạn IV | 2 (25,00) | 6 (75,00) | |

*Nhận xét:*

Không có sự khác biệt đáng kể sự xuất hiện độc tính trên bàng quang giữa các giai đoạn bệnh.

## 4. BÀN LUẬN

Kết quả của nghiên cứu hiện tại cho thấy rằng sau 24 giờ điều trị với cyclophosphamide, không có sự khác biệt đáng kể về nồng độ creatinin và ure trong huyết thanh và giá trị trung bình của GFR.

Trong khi đó, một sự gia tăng đáng kể đã được ghi nhận trong mức độ MALB và KIM-1 trong nước tiểu. Bệnh

thận ADR là một mô hình được thiết lập tốt cho bệnh xơ hóa mô kẽ, đặc trưng bởi sự phát triển dần dần của protein niệu, do độc tính trực tiếp trên cấu trúc cầu thận gây ra những thay đổi trong cầu thận tính thấm do oxy gốc tự do [2]. Sự tái hấp thu các protein bị rò rỉ được theo sau bởi quá trình hoạt hóa ống đặc trưng bởi việc sản xuất các yếu tố tăng trưởng và các cytokine. Điều này có thể dẫn đến tổn thương ống dẫn đặc trưng bởi tăng sinh, apoptosis, viêm và tăng sản xuất chất nền ngoại bào [3]. Lysosome đóng một vai trò quan trọng trong chết tế bào và tổn thương mô do thuốc và chất độc [4]. Rối loạn chức năng Lysosome có thể dẫn đến thiếu tiêu hóa protein thường xuyên bị phân hủy bởi các lysosome ở đó, dẫn đến tăng thời gian bán hủy của protein và gây ra tích tụ số lượng protein bất thường trong tế bào [5].

Han et al. [6] đã chứng minh sự biểu hiện rõ rệt của KIM-1 trong thận mẫu sinh thiết từ sáu bệnh nhân bị hoại tử ống thận cấp tính, và phát hiện thấy mức KIM-1 trong nước tiểu tăng cao sau lần khám ban đầu thiếu máu cục bộ thận xúc phạm, trước khi xuất hiện phôi trong nước tiểu.

Các chất điện giải trong chất lỏng cơ thể xảy ra dưới dạng các ion tự do hoặc một phần liên kết với các protein. Việc duy trì nồng độ chất điện giải chính xác trong dịch cơ thể là rất quan trọng và làm rối loạn cân bằng điện giải, dùng để chẩn đoán những thay đổi trong chức năng thận và chuyển hóa. Một loạt các bệnh thận và rối loạn điện giải có thể kết quả của các loại thuốc đã được sử dụng để điều trị bệnh ác tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả của những bệnh nhân được điều trị cho thấy không có ý nghĩa thay đổi nồng độ natri, kali và clorua trong huyết thanh.

Viêm bàng quang xuất huyết cấp tính là một biến chứng phiền toái khi sử dụng Cyclophosphamide liều cao. Viêm bàng quang cấp tính, dạng nhiễm độc bàng quang phổ biến nhất, được đặc trưng bởi khó tiểu tiểu nhiều lần, tiểu ra máu, không có vi khuẩn niệu. Viêm bàng quang thường phát triển trong vòng 24 đến 48 giờ sau khi tiếp xúc với thuốc và kéo dài 5-7 ngày [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng phụ thường gặp trên lâm sàng của Cyclophosphamide lên chức năng thận và bàng quang đó là đau hạ vị (13,24%), tiểu máu (16,17%). Các biểu hiện ít gặp hơn là tiểu rắt (10,29%), tiểu buốt (8,82%), tiểu đục (5,88%) và tiểu khó (4,41%). Điều này phù hợp với các báo cáo trên thế giới rằng độc tính trên bàng quang được tìm thấy ở 4 – 36% bệnh nhân sử dụng thuốc này [8].

Các trường hợp nặng biểu hiện bằng chứng đái ra máu, có cục máu đông dẫn đến tắc nghẽn niệu quản. PP Varma đã báo cáo trường hợp cậu bé 15 tuổi biểu hiện khó tiểu và tiểu ra máu sau 10 ngày dùng liều thứ 2 của Cyclophosphomide, soi bàng quang cho thấy niêm mạc bàng quang tăng tiết lan toả với nhiều vùng tổn thương ban xuất huyết có kích thước từ 1 đến 5 mm đang chảy máu tích cực [9]

Viêm bàng quang cấp tính xảy ra ở 30% bệnh nhân sử dụng Cyclophosphamide liều cao, độc tính có lẽ liên quan đến liều lượng vì hầu hết các báo cáo về viêm bàng quang xuất huyết đều sau khi sử dụng Cyclophosphamide liều cao hoặc kéo dài. Tổn thương bàng quang do acrolein, một chất chuyển hóa của Cyclophosphamide, có tác dụng gây độc trực tiếp lên niêm mạc. Mặc dù viêm bàng quang xảy ra trong vòng 24-48 giờ, nhưng có trường hợp xuất hiện đến một tháng sau khi ngừng thuốc không phải là hiếm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán viêm bàng quang xuất huyết sau khi sử dụng Cyclophosphamide trong phác đồ hóa trị điều trị ung thư vú là 13,2%, thấp hơn nhiều so với các báo cáo trên thế giới. Điều này được lý giải là do các chiến lược lâm sàng khi đối mặt với phản ứng có hại do Cyclophosphamide gây ra đối với hệ tiết niệu, bao gồm tăng cường hydrat hóa cho bệnh nhân và sử dụng Mesna và Furosemide. Trong các trường hợp bệnh nhân bị suy thận nặng, tốt hơn nê dùng Mesna thay thế cho quá trình Hydrat hóa. Mesna được sử dụng với liều tương đương 60% Cyclophosphamide chia làm 3 liều: 15 phút trước khi sử dụng Cyclophosphamide, sau khi sử dụng Cyclophosphamide và 4 hoặc 8 giờ sau Cyclophosphamide. Mesna làm giảm sự lắng đọng của acrolein (một chất chuyển hóa của cyclophosphamide), do đó ngăn ngừa viêm bàng quang xuất huyết. Để giảm sự tiếp xúc của đường tiết niệu với acrolein, bệnh nhân nên được bổ sung nước đầy đủ trước, trong và sau khi sử dụng Cyclophosphamide, do đó, tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân dược truyền 1 lít dịch trước khi sử dụng Cyclophosphamide đường tĩnh mạch. Cyclophosphamide có thể được sử dụng bất cứ lúc nào. Đổi lại, việc truyền mesna phụ thuộc vào việc sử dụng cyclophosphamide. Mesna có thể được sử dụng bằng đường uống hoặc đường tiêm (tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch).

Các biến chứng bên cạnh viêm bàng quang xuất huyết cấp tính bao gồm xơ hóa bàng quang và ung

thư biểu mô, ung thư thận. Cũng đã có hai nghiên cứu bệnh chứng về ung thư bàng quang liên quan đến cyclophosphamide. Kaldor và cộng sự (1995) đã điều tra 63 trường hợp ung thư bàng quang sau ung thư buồng trứng, và phát hiện ra rằng so với phẫu thuật đơn thuần, nguy cơ tương đối liên quan đến hóa trị liệu có chứa cyclophosphamide là tác nhân duy nhất gây ung thư bàng quang là 4,2 ($P$ = 0,025) nếu không của xạ trị, và 3,2 ($P$ = 0,08) với xạ trị [10]. Travis và cộng sự (1995) đã nghiên cứu 31 trường hợp ung thư bàng quang và 17 trường hợp ung thư thận cũng như các đối chứng phù hợp trong một nhóm thuần tập gồm những người sống sót sau 2 năm mắc bệnh ung thư hạch không Hodgkin. Nguy cơ tương đối liên quan đến điều trị bằng cyclophosphamide là 4,5 ($P$ <0,05) đối với ung thư bàng quang và 1,3 đối với ung thư thận. Các biến chứng này thường xuất hiện sau thời gian dài, thường là một vài năm hoặc lâu hơn, trong giới hạn thời gian của nghiên cứu, chúng tôi có khảo sát nhưng không thấy bất kì triệu chứng nào của các biến chứng được đề cập ở trên. Điều này nhấn mạnh rằng, các biến chứng trên có thể xuất hiện ngay cả khi không dùng liều lượng cao Cyclophosphamide.

Trong các đối tượng nghiên cứu, có 42/68 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có kết quả nội soi bàng quang. Kết quả nội soi bàng quang của 42 bệnh nhân nhóm nghiên cứu sau khi điều trị bằng Cyclophosphamide có 19,05% bệnh nhân có tổn thương. Trong đó, 14,29% viêm niêm mạc bàng quang, 4,76% có biểu hiện loét và hoại tử, không có trường hợp nào được ghi nhận là teo bàng quang.

## 5. KẾT LUẬN

Tác dụng phụ thường gặp trên lâm sàng của Cyclophosphamide lên chức năng thận và bàng quang đó là đau hạ vị (13,24%), tiểu máu (16,17%). Trong nước tiểu trước và sau khi điều trị bằng Cyclophosphamide có sự thay đổi Microalbumin (từ 5,24±0,64 lên 16,21±2,01mg/dl).

Kết quả nội soi bàng quang của 42 bệnh nhân nhóm nghiên cứu sau khi điều trị bằng Cyclophosphamide có 19,05% bệnh nhân có tổn thương. Trong đó, 14,29% viêm niêm mạc bàng quang, 4,76% có biểu hiện loét và hoại tử, không có trường hợp nào được ghi nhận là teo bàng quang. Tỉ lệ bệnh nhân có độc tính trên bàng quang là 13,2%, tỉ lệ bệnh nhân không có độc tính trên bàng quang là 86,8%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Siegel R, Naishadham D, Jemal A, Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin, 63(1): 11-30, 2013.

[2] Cserni G, The new TNM-based staging of breast cancer. Virchows Arch, 472(5): 697-703, 2018.

[3] Ferlay J, Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer, 136(5): E359-E386, 2015.

[4] Khokher S, Clinicopathologic profile of breast cancer patients in Pakistan: ten years data of a local cancer hospital. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 13(2): 693-698, 2012.

[5] Moore MA, Cancer epidemiology in mainland South-East Asia-past, present and future. Asian Pac J Cancer Prev, 11(Suppl 2): 67-80, 2010.

[6] Han SJ, Prognostic significance of interactions between ER alpha and ER beta and lymph node status in breast cancer cases. Asian Pac J Cancer Prev, 14(10): 6081-4, 2013.

[7] George P, Haemorrhagic cystitis and cyclophosphamide. Lancet, 2(7314): 942, 1963.

[8] Plotz PH, Bladder complications in patients receiving cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. Ann Intern Med, 91(2): 221-3, 1979.

[9] Varma PP, Subba DB, Madhoosudanan P, Cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis (a case report). Med J Armed Forces India, 54(1): 59-60, 1998.

[10] Kaldor JM, Day NE, Kittelmann B et al., Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. Int J Cancer, 63(1): 1-6, 1995.