

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư hay gặp nhất ở phụ nữ và là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau ung thư phổi tại các nước trên thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2012, trên toàn thế giới có 1.677.000 trường hợp UTV mới mắc (chiếm 25% trong tổng số tất cả các loại ung thư ở nữ) và 522.000 trường hợp tử vong do UTV [1]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020 cho thấy UTV là bệnh có tỷ lệ mới mắc cao nhất trong các ung thư ở nữ giới. Tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi năm 2010 ước tính là 28,1/100.000 phụ nữ [2]. Mặc dù tỷ lệ mắc UTV có xu hướng tăng trong những năm gần đây nhưng tỷ lệ tử vong do bệnh vẫn từng bước được cải thiện nhờ các thành tựu đạt được trong phòng bệnh, phát hiện bệnh sớm, chẩn đoán và điều trị. Hiện nay, với các tiến bộ về nghiên cứu sinh học phân tử bệnh UTV được chia thành các phân nhóm có tiên lượng khác nhau bao gồm nhóm Luminal A, Luminal B, nhóm dạng đáy, nhóm Her 2 neu và một số nhóm nhỏ khác. Trong số các phân nhóm đó, nhóm Her 2 neu dương tính và nhóm dạng đáy (bộ ba âm tính) có tiên lượng xấu nhất [3].

Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì ở người Her 2 neu là một thụ thể tyrosine kinase, khuếch đại gen ERBB2 (gen mã hóa cho protein Her 2 neu) xuất hiện trong khoảng 20-25% bệnh nhân UTV. Khi gen ERBB2 bị khuếch đại, thụ thể Her 2 neu bộc lộ quá mức dẫn đến thúc đẩy sự phát triển của các tế bào, ức chế quá trình chết theo chương trình và tăng cường quá trình sinh mạch của khối u [4],[5],[6]. Trastuzumab là kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ở người gắn trực tiếp với vùng ngoại bào của protein Her 2 neu. Sự gắn kết này tạo nên phức hợp kháng nguyên - kháng thể hoạt hóa quá trình gây độc qua trung gian tế bào phụ thuộc kháng thể qua đó tiêu diệt tế bào ung thư [7].

Vai trò của trastuzumab trong điều trị hỗ trợ UTV đạt được kết quả rất đáng khích lệ qua bốn nghiên cứu lớn: HERA, B-31, N9831, BCIRG 006. Kết quả của các nghiên cứu này đã khẳng định vai trò của trastuzumab trong việc làm tăng đáng kể thời gian sống thêm không bệnh 34%, giảm tỷ lệ tử vong 40% so với nhóm chứng không được điều trị hỗ trợ với trastuzumab, độc tính chủ yếu của thuốc trastuzumab là gây suy tim xung huyết (2,5% so với 0,4% ở nhóm chứng). Trastuzumab không làm tăng độc tính của hóa chất trong các phác đồ điều trị phối hợp [8],[9],[10]. Mặc dù đạt được hiệu quả cao trong điều trị nhưng còn nhiều câu hỏi liên quan đến trastuzumab vẫn đang được nghiên cứu đó là thời gian tối ưu điều trị với trastuzumab, nên dùng đồng thời trastuzumab với hóa chất hay dùng tuần tự, các yếu tố nguy cơ liên quan đến tăng độc tính tim mạch, cơ chế kháng với trastuzumab là gì và hiệu quả khi phối hợp trastuzumab với các thuốc kháng thể đơn dòng khác như thế nào?. Các câu hỏi này đã và đang được nghiên cứu để đưa ra liệu pháp điều trị tối ưu cho các bệnh nhân [11],[12],[13].

Trastuzumab được đưa vào sử dụng tại Việt Nam từ năm 2006, chỉ định cho bệnh nhân ung thư vú có Her 2 neu dương tính ở giai đoạn sớm cũng như tái phát di căn, nhưng trong thực tế số lượng bệnh nhân được điều trị với trastuzumab tại Việt Nam không nhiều do giá thành thuốc cao, thời gian điều trị hỗ trợ kéo dài 1 năm, liên quan đến độc tính tim mạch. Cho đến nay chưa có nghiên cứu về kết quả cũng như độc tính của trastuzumab trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư vú tại Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu:

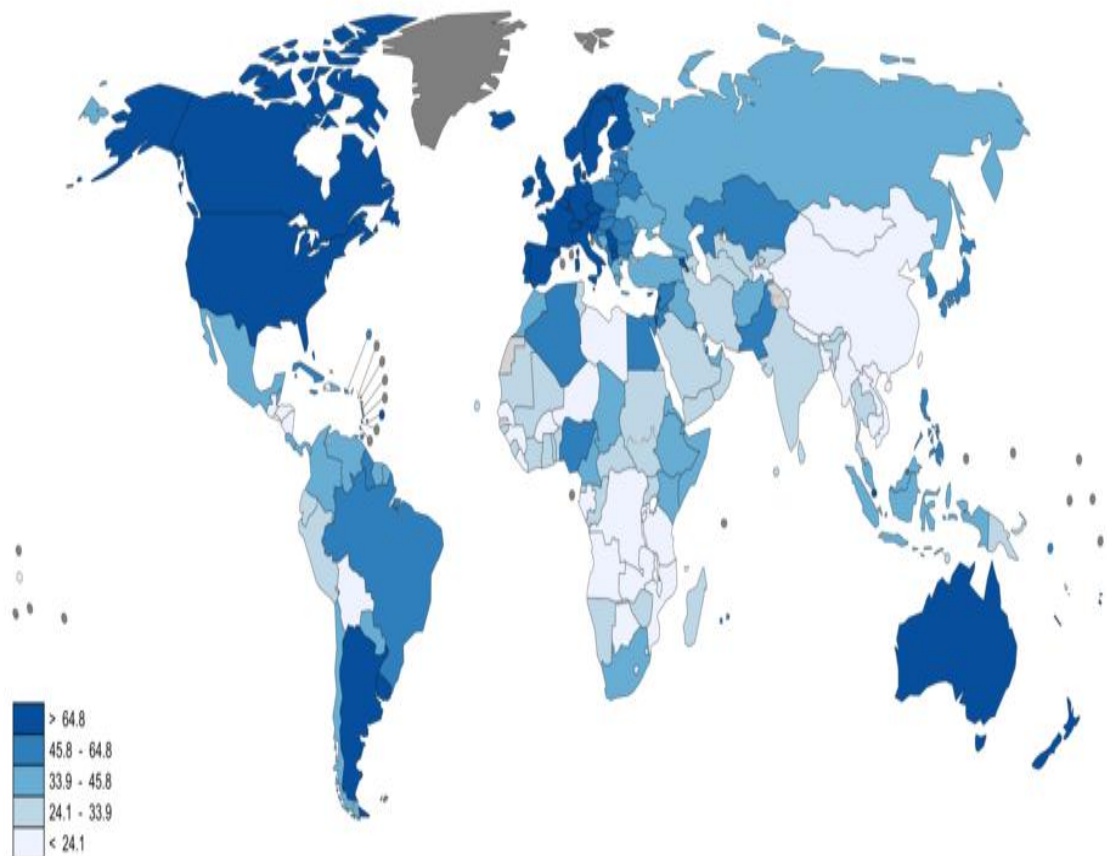
- 1. Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ 4AC+4T kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III có Her 2 neu dương tính.*
- 2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.*

## Chương 1

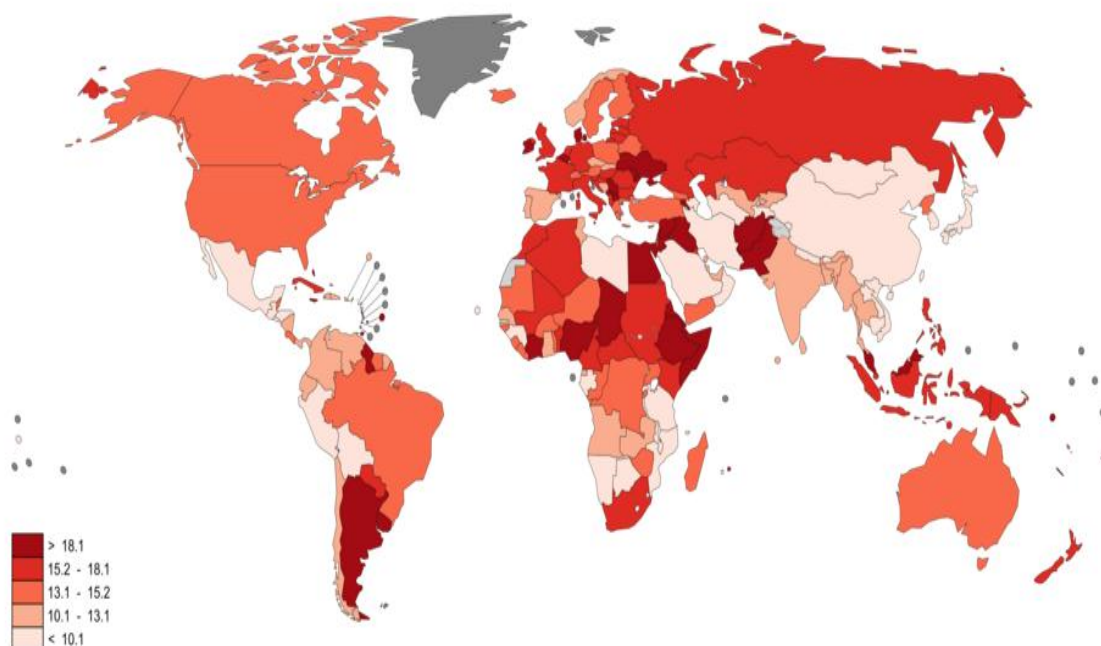
### TỔNG QUAN

#### 1.1. Dịch tễ học

UTV là loại ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất và là nguyên nhân gây tử vong thứ hai sau ung thư phổi ở phụ nữ trên toàn cầu. Tỷ lệ mắc bệnh thay đổi giữa các vùng miền trên thế giới với tỷ lệ mắc cao nhất ở Bắc Mỹ, Tây Âu, Bắc Âu, Australia/New Zealand (trên 80/100.000 dân), trong khi đó Châu Á, Sub-Saharan Africa là nơi có tỷ lệ mắc thấp nhất (dưới 40/100.000 dân) [14].



Hình 1.1. Phân bố tỷ lệ mắc ung thư vú trên thế giới [15].



Hình 1.2. Phân bố tỷ lệ tử vong do ung thư vú trên thế giới [15].

Tại Việt Nam, Bùi Diệu (2011) báo cáo ghi nhận ung thư ở Hà Nội giai đoạn 2005-2008 với tỷ lệ mắc UTV chuẩn theo tuổi là 40,3/100.000 dân, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ [16].

## 1.2. Chẩn đoán ung thư vú

### 1.2.1. Chẩn đoán xác định

Chẩn đoán xác định UTV nhất thiết phải có sự khẳng định bằng mô bệnh học. Trên thực tế, UTV thường được chẩn đoán dựa vào 3 phương pháp: lâm sàng, tế bào học và chụp tuyến vú, nếu một trong ba yếu tố này có nghi ngờ thì bệnh nhân sẽ được tiến hành làm sinh thiết tức thì để chẩn đoán xác định. Ngoài ba phương pháp thông dụng trên, một số các phương pháp khác như sinh thiết kim, sinh thiết mở được áp dụng tùy theo từng trường hợp. Phương pháp sinh thiết ngoài ý nghĩa để chẩn đoán xác định còn có giá trị để đánh giá trình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR) và Her 2 neu nhằm định hướng cho phương pháp điều trị nội tiết, hoá chất, điều trị đích và để tiên lượng bệnh.

### ***1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn (theo hiệp hội ung thư Hoa Kỳ AJCC 2010)***

Xin xem chi tiết phần phụ lục [17].

### ***1.2.3. Chẩn đoán mô học, hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử***

#### ***Phân loại mô học***

Năm 2012, Tổ chức Y tế Thế giới đưa ra bảng phân loại UTV [18]. (Xin xem chi tiết phần phụ lục).

#### ***Độ mô học***

UTBM thể ống xâm nhập chia thành ba độ dựa vào sự kết hợp các đặc điểm về cấu trúc và tế bào và thường sử dụng một hệ thống tính điểm dựa trên ba chỉ số [19].

- Độ biệt hóa cao (độ 1): Các u biệt hóa cao có các tế bào u xâm nhập vào trong mô đệm thành dạng tuyến là chủ yếu. Nhân tế bào u đồng dạng, nhân chia ít hoặc không có nhân chia.

- Độ biệt hóa trung gian (độ 2): Các u biệt hóa trung gian có một số tuyến giảm biệt hóa. Một số tế bào có nhân đa hình và tỉ lệ nhân chia ở mức độ trung bình.

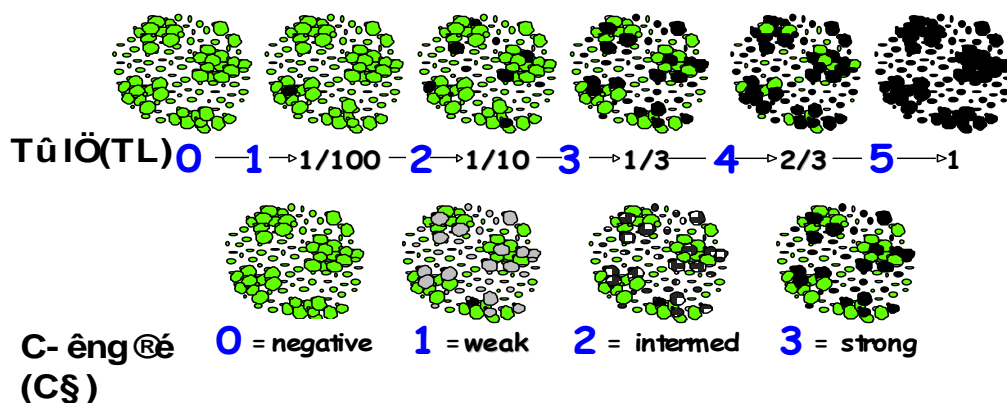
- U kém biệt hóa (độ 3): Các u kém biệt hóa cấu tạo chủ yếu bởi các đám tế bào u không còn hình dạng cấu trúc tuyến. Nhân bất thường rõ và tỉ lệ nhân chia cao.

#### ***Hoá mô miễn dịch và xét nghiệm sinh học phân tử cơ bản ứng dụng trong lâm sàng hiện nay***

Phát hiện các thụ thể nội tiết ER, PR trong nhân tế bào là cơ sở cho phương pháp điều trị nội tiết. Có khoảng 70-80% phụ nữ UTV có TTNT dương tính. Cho đến nay điều trị nội tiết đã khẳng định được vai trò rất lớn trong cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân có TTNT dương tính. Cách đánh giá kết quả ER, PR:

Sử dụng kháng thể đơn dòng ER1D5 và PR88, kháng chuột, nồng độ pha loãng là 1/100. Đánh giá theo tiêu chuẩn của Allred dựa vào tỷ lệ (TL) và cường độ (CĐ).

### C, ch t Ýnh ®i Óm



TL: 0, 1=1/100, 2=1/10, 3=1/3, 4=2/3, 5=1/1

CĐ: 0 = âm tính, 1= yếu, 2= vừa, 3= mạnh

TĐ (tổng điểm) = TL+CĐ (được xếp từ 0 đến 8)

Phản ứng dương tính khi TĐ >0 [20].

Xét nghiệm tình trạng Her 2 neu

Xét nghiệm đánh giá tình trạng bộc lộ Her 2 neu của khối u là một xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán một bệnh phẩm UTV nguyên phát. Bệnh nhân có khối u bộc lộ quá mức Her 2 neu qua xét nghiệm hóa mô miễn dịch (Immunohistochemistry -IHC) hay xét nghiệm gen lai huỳnh quang tại chỗ (Fluorescence in situ hybridization - FISH) liên quan đến tiên lượng bệnh xấu nếu bệnh nhân không được điều trị thuốc kháng Her 2 neu.

*Xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch:* kỹ thuật sử dụng kháng thể đa dòng kháng Her 2 neu. Việc tính điểm theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất Dako được chia từ 0 đến 3 (+) [21]:

- 0: Hoàn toàn không bắt màu.
- 1+: Không nhìn thấy hoặc nhuộm màng bào tương dưới 10% tế bào u.
- 2+: Màng bào tương bắt màu từ yếu đến trung bình được thấy trên 10% tế bào u.
- 3+: Màng bào tương bắt màu toàn bộ với cường độ mạnh được quan sát thấy trên 10% các tế bào u.

*Xét nghiệm khuếch đại gen mã hóa protein Her 2 neu:* tiền gen Her 2 neu nằm trên nhiễm sắc thể 17 (17q21) mã hóa thụ thể yếu tố phát triển biểu bì. Her 2 neu được bộc lộ hoặc khuếch đại khoảng 20-25% các trường hợp UTV xâm nhập. Việc xác định tình trạng Her 2 neu có vai trò quan trọng trong điều trị UTV, đặc biệt trong chỉ định điều trị đích [22].

Cho đến nay, kỹ thuật FISH được cho là “chuẩn vàng” để đánh giá khuếch đại gen Her 2 neu. Tuy nhiên kỹ thuật FISH đòi hỏi các phương tiện đắt tiền và phải có người được đào tạo cơ bản trong việc đánh giá. Một nhược điểm của phương pháp FISH là do đây là phương pháp tại chỗ, hình thái tế bào khó nhận dạng dưới kính hiển vi huỳnh quang. Các tín hiệu huỳnh quang sẽ mất dần theo thời gian vì vậy kết quả phải được ghi nhận ngay và không lưu trữ được. Hiện tại, xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC) được chỉ định thường quy, nếu kết quả IHC 2+, bệnh nhân sẽ được chỉ định xét nghiệm FISH. Các thuốc kháng Her 2 neu được chỉ định khi kết quả IHC 3+ hoặc FISH dương tính.

**Chỉ số tăng sinh Ki67**

Tỉ lệ tăng trưởng là một yếu tố tiên lượng trong UTV. Trước kia, người ta đã sử dụng nhiều phương pháp như đếm nhân chia, tính tỉ số pha S bằng

đo dòng chảy tế bào (flow cytometry) và nhuộm hóa mô miễn dịch sử dụng kháng thể đơn dòng và kháng nguyên để tìm các tế bào đang phân chia. Tuy nhiên, phương pháp sử dụng phổ biến nhất là đánh giá kháng nguyên nhân Ki67 bằng phương pháp nhuộm hóa mô miễn dịch. Ki67 là một protein nhân, chỉ số Ki67 chính là tỷ lệ giữa những tế bào u xâm nhập có Ki67 dương tính với toàn bộ tế bào u. Điểm giới hạn (cut off) Ki67 dương tính để phân biệt nhóm luminal A và Luminal B chưa thực sự thống nhất qua các nghiên cứu, hội nghị St.Gallen 2011 cho rằng có thể lấy điểm giới hạn dương tính là 14%, tuy nhiên đến hội nghị năm 2013 thì đa số các chuyên gia lại cho rằng điểm giới hạn dương tính từ 20-25%. Trong hội nghị đồng thuận St.Gallen năm 2015, các chuyên gia cho rằng giá trị tối thiểu Ki67 để phân biệt nhóm Luminal A và B từ 20-29%, tuy vậy vẫn có tới 20,2% các chuyên gia khuyến cáo không sử dụng Ki67 để phân biệt nhóm Luminal A và B. Như vậy chúng ta cũng chưa có được thống nhất tuyệt đối trong việc lấy giới hạn điểm dương tính của Ki67, chính vì vậy việc phân nhóm Luminal A và B dựa vào chỉ số này cũng chưa thực sự thuyết phục [23],[24].

Một số tác giả đã nghiên cứu mối liên quan giữa tình trạng Ki67 và tiên lượng trên những bệnh nhân UTV giai đoạn sớm. Mặc dù có sự không đồng nhất trong các thử nghiệm lâm sàng và các phương pháp đánh giá Ki67, nhưng người ta đã tìm thấy trong hai nghiên cứu phân tích tổng hợp lớn vai trò là một yếu tố tiên lượng độc lập của Ki67 [25],[26]. Trong một phân tích tổng hợp trên 46 nghiên cứu (với hơn 12.000 bệnh nhân) đã cho thấy rằng tỉ lệ bộc lộ Ki67 cao liên quan với:

- Nguy cơ tái phát cao ở cả hai nhóm hạch dương tính (HR=1,59; 95% CI 1,35 – 1,87) và nhóm hạch âm tính (HR=2,31; 95% CI 1,83 – 2,92).
- Khả năng sống thêm thấp với nhóm hạch dương tính (HR=2,33; 95% CI 1,83 – 2,95) và cả nhóm hạch âm tính (HR=2,54; 95% CI 1,65 – 3,91) [25].



### **Phân loại ung thư vú theo St.Gallen năm 2013**

Dựa vào đặc điểm sinh học của khối u, theo hội nghị St. Gallen năm 2013 chia UTV thành 4 phân nhóm lớn. Đây là phân loại có ý nghĩa giúp các nhà lâm sàng lập kế hoạch điều trị hỗ trợ và tiên lượng bệnh [23].

- *Nhóm Luminal A*: Điều trị nội tiết đơn thuần được chỉ định cho hầu hết các bệnh nhân thuộc nhóm này. Tuy nhiên, hóa chất hỗ trợ cũng có thể được chỉ định trong các trường hợp xuất hiện yếu tố nguy cơ cao ở phân tích 21 gen và 70 gen, độ mô học khối u cao (độ mô học 3), các trường hợp  $\geq 4$  hạch nách dương tính. Chưa thống nhất được tiêu chuẩn kích thước u lớn để chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ trong phân nhóm này.
- *Nhóm Luminal B – Her 2 neu (-)*: Chỉ định điều trị hệ thống hỗ trợ cho nhóm này là nội tiết, kết hợp với điều trị hóa chất.
- *Nhóm Luminal B – Her 2 neu (+)*: Chỉ định điều trị hệ thống là hóa chất kết hợp với kháng thể đơn dòng kháng Her 2 neu và điều trị nội tiết.
- *Nhóm Her 2 neu dương tính không thuộc Luminal B*: Hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng kháng Her 2 neu.
- *Nhóm dạng đáy (basal like)*: Chỉ định điều trị hóa chất

Bảng 1.1. Phân loại ung thư vú theo St.Gallen 2013

| Phân loại                  |                      | Tiêu chuẩn   |
|----------------------------|----------------------|--|
| Nhóm Luminal A             |                      | Đáp ứng tất cả các tiêu chuẩn sau<br>ER và PR đều (+) $\geq 20\%$<br>Her 2 neu âm tính<br>Ki67 $\leq 20\%$<br>Yếu tố nguy cơ thấp dựa trên xét nghiệm bộc lộ gen |
| Nhóm Luminal B             | Her 2 neu âm tính    | ER (+)<br>Và ít nhất có một trong các tiêu chuẩn<br>Ki67 cao $>20\%$<br>PR(-) hoặc (+) dưới 20%<br>Yếu tố nguy cơ cao dựa trên xét nghiệm bộc lộ gen             |
|                            | Her 2 neu dương tính | ER (+)<br>Ki67 bất kỳ<br>PR bất kỳ   |
| Nhóm Her 2 neu dương tính  |                      | Her 2 neu dương tính<br>ER và PR đều (-)   |
| Nhóm Basal-like (dạng đáy) |                      | ER và PR đều (-)<br>Her 2 neu âm tính  |

Xét nghiệm sinh học phân tử trong ung thư vú:

Gần đây, ba tập hợp các yếu tố tiên lượng về phân tử hay được sử dụng nhất đó là tính điểm tái phát 21 gen (the 21-gene Recurrence Score), xét nghiệm từ Oncotype DX, tập hợp 70 gen Amsterdam (the Amsterdam 70-gene profile (Mamaprint)), và tính điểm nguy cơ tái phát (the Risk of

Recurrence score (phương pháp PAM50)). Các xét nghiệm gen này giúp đánh giá tiên lượng bệnh, chia các nhóm nguy cơ từ đó khuyến cáo về vai trò của các phương pháp điều trị toàn thân đối với từng nhóm đối tượng [27],[28],[29],[30].

### **1.3. Điều trị ung thư vú**

#### ***1.3.1. Điều trị ung thư vú giai đoạn 0***

- Ung thư thể tiểu thùy tại chỗ: Nhìn chung, việc lựa chọn phương pháp điều trị dựa vào xem xét các yếu tố nguy cơ ở từng trường hợp cụ thể. Các bệnh nhân có thể được điều trị phẫu thuật cắt tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn tuyến vú kết hợp với xạ trị hậu phẫu và điều trị nội tiết khi TTNT dương tính.

- Ung thư vú thể ống tại chỗ: Phẫu thuật bảo tồn kết hợp với tia xạ hậu phẫu được coi là phương pháp điều trị chuẩn mực cho ung thư vú thể này [31],[32].

#### ***1.3.2. Điều trị ung thư vú giai đoạn I***

Phương pháp phẫu thuật được áp dụng cho bệnh nhân này là phẫu thuật bảo tồn hoặc phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn cải biên (phẫu thuật Patey). Xạ trị hậu phẫu được chỉ định tuyệt đối cho các trường hợp phẫu thuật bảo tồn.

Việc điều trị bổ trợ bằng hoá chất ở giai đoạn này được cân nhắc dựa trên các yếu tố tuổi, tình trạng thụ thể nội tiết, độ mô học, tình trạng Her 2 neu. Điều trị nội tiết được chỉ định cho các bệnh nhân có TTNT dương tính [31],[32].

#### ***1.3.3. Điều trị ung thư vú giai đoạn II***

Điều trị UTV giai đoạn này về cơ bản được áp dụng như giai đoạn I. Tuy nhiên ở giai đoạn này tỷ lệ điều trị phẫu thuật bảo tồn được áp dụng với tỷ lệ nhỏ hơn [31],[32]. Xạ trị chỉ định cho các trường hợp phẫu thuật bảo tồn, di căn từ 1 hạch nách trở lên, khối u từ T3 trở lên, diện cắt dương tính. Điều trị

nội tiết được chỉ định cho các trường hợp có TTNT dương tính. Lựa chọn các phương pháp điều trị nội tiết tùy thuộc vào tình trạng mãn kinh và các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân. Đối với bệnh nhân còn kinh nguyệt, có thể điều trị tamoxifen đơn thuần hoặc kết hợp với cắt hoặc ức chế buồng trứng. Nghiên cứu TEXT (Tamoxifen and Exemestane Trial) kết luận exemestane đem lại hiệu quả cao hơn tamoxifen khi phối hợp với cắt hoặc ức chế buồng trứng ở bệnh nhân UTV chưa mãn kinh có TTNT dương tính [33]. Tổng hợp kết quả nghiên cứu SOFT (Suppression of Ovarian Function Trial) và TEXT cho thấy việc kết hợp thêm cắt hoặc ức chế buồng trứng không làm tăng thêm hiệu quả của tamoxifen trên bệnh nhân UTV trong nhóm nghiên cứu nói chung, nhưng khi phân tích dưới nhóm thì việc phối hợp đem lại hiệu quả cao hơn điều trị tamoxifen đơn thuần ở những bệnh nhân có nguy cơ cao có chỉ định hóa chất, bệnh nhân dưới 35 tuổi, bệnh nhân còn kinh nguyệt sau điều trị hóa chất [34]. Như vậy việc điều trị nội tiết trên bệnh nhân còn kinh nguyệt tùy thuộc vào đặc điểm, mong muốn của mỗi bệnh nhân. Các bác sỹ cùng bệnh nhân bàn bạc để đưa ra phương án điều trị tối ưu trên từng người bệnh. Đối với bệnh nhân đã mãn kinh, có thể điều trị nội tiết AI (aromatase inhibitor) ngay từ đầu, tamoxifen 2-3 năm sau đó chuyển sang AI hoặc dùng tamoxifen đơn thuần. Thời gian điều trị nội tiết hỗ trợ có thể là 5 năm hoặc 10 năm tùy phác đồ điều trị nội tiết cụ thể, có thể điều trị 10 năm tamoxifen hoặc 5 năm tamoxifen + 5 năm AI. Các bác sỹ cân nhắc lợi ích, độc tính trên từng người bệnh để lựa chọn phác đồ điều trị tối ưu. Chỉ định hóa chất hỗ trợ đối với khối u kích thước từ 1 cm trở lên, cân nhắc lựa chọn phác đồ hóa chất hỗ trợ dựa trên các yếu tố nguy cơ (kích thước u, di căn hạch, độ mô học, tình trạng TTNT, Her 2 neu), tuổi, thể trạng, bệnh kèm theo và mong muốn của bệnh nhân. Các trường hợp có Her 2 neu dương tính có chỉ định kết hợp hóa chất với điều trị đích trastuzumab [35],[36],[37],[38],[39],[40],[41],[42],[43].

#### ***1.3.4. Điều trị ung thư vú giai đoạn III***

Ung thư vú giai đoạn này được chia làm 2 loại chính: Loại mô được ngay và không mô được. Đối với các trường hợp u chưa dính sát vào thành ngực, hạch nách còn di động chưa dính vào các tổ chức xung quanh nên tiến hành phẫu thuật trước sau đó tiếp tục điều trị bằng hoá chất, xạ trị diện thành ngực, hạch bên có u và điều trị nội tiết được áp dụng đối với các trường hợp có TTNT dương tính. Các trường hợp không thể tiến hành mổ ngay do u đã dính vào thành ngực, hạch nách dính nhau và dính vào các tổ chức xung quanh, bệnh nhân được điều trị hoá chất hỗ trợ trước từ 6-8 đợt tùy phác đồ. Nếu bệnh đáp ứng với hoá chất sẽ chuyển bệnh từ giai đoạn không mô được sang giai đoạn mô được. Bệnh nhân được phẫu thuật sau hoá chất hỗ trợ trước. Tia xạ được áp dụng sau phẫu thuật. Trong trường hợp bệnh không đáp ứng với hoá chất có thể chuyển sang xạ trị hoặc chuyển phác đồ hóa chất khác nhằm giảm kích thước và mức độ xâm lấn của u và hạch sau đó tiến hành phẫu thuật. Các trường hợp có Her 2 neu dương tính có thể được điều trị bổ sung kháng thể đơn dòng trastuzumab trong thời gian 1 năm [31],[32].

#### ***1.3.5. Điều trị ung thư vú giai đoạn IV, tái phát di căn***

Bệnh nhân tái phát tại chỗ, nếu phẫu thuật được nên phẫu thuật lấy khối u tái phát, nếu bệnh nhân chưa xạ trị trước đó có thể điều trị bổ sung bằng tia xạ. Trường hợp không thể áp dụng các phương pháp tại chỗ, tại vùng sẽ có chỉ định điều trị toàn thân.

Đối với UTV tái phát di căn xa, điều trị hệ thống bằng hoá chất, nội tiết, sinh học đóng vai trò chủ đạo. Bệnh nhân giai đoạn này được chia làm 2 nhóm chính là nhóm nguy cơ thấp; nhóm nguy cơ trung bình và cao.

*Nhóm nguy cơ thấp:*

Nhóm nguy cơ thấp bao gồm các bệnh nhân tái phát di căn sau một khoảng thời gian dài sau điều trị, có thụ thể nội tiết dương tính, chỉ có di căn xương đơn độc và chưa di căn vào nội tạng.

Điều trị bệnh nhân nhóm này nên khởi đầu bằng nội tiết trị liệu. Các trường hợp kháng với điều trị nội tiết có thể điều trị bằng hoá chất phác đồ FAC (5-FU, adriamycin và cyclophosphamide), TA (docetaxel, adriamycin), hoặc dùng taxan, gemcitabine, navelbine, capecitabine... đơn thuần. Việc lựa chọn phác đồ tùy thuộc vào hóa chất đã sử dụng trước đó, thể trạng bệnh nhân, khối lượng u tái phát...

*Nhóm nguy cơ trung bình và cao:*

Nhóm này bao gồm các trường hợp tiến triển nhanh, hoặc có di căn vào nội tạng, hoặc kháng với điều trị hệ thống trước đó.

Các trường hợp này được ưu tiên dùng hoá chất. Phác đồ được lựa chọn ban đầu là phác đồ có anthracycline như FAC, AC, EC, TA, TE nếu bệnh nhân chưa được điều trị với anthracycline trước đó. Các trường hợp tái phát sau khi dùng phác đồ này được khuyến cáo chuyển sang phác đồ phối hợp có taxan, gemcitabine, navelbine....

Bệnh nhân tái phát di căn xương được điều trị với các thuốc biphosphonate, xạ trị giảm đau, chống chèn ép khi có chỉ định [31],[32].

Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã chính thức cho phép sử dụng kháng thể đơn dòng trastuzumab kết hợp hóa chất cho điều trị UTV di căn có biểu lộ quá mức yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu từ năm 1998, trastuzumab thường được phối hợp với các đơn hóa chất trong điều trị UTV di căn [44].

## **1.4. Điều trị đích trong ung thư vú**

Nhờ có các tiến bộ trong nghiên cứu phân tử về biến đổi ác tính và phát triển của các tế bào ung thư đã mở ra một phương pháp mới đó là điều trị đích với các thuốc nhằm tác động trực tiếp vào các thay đổi này. Đối với UTV, ứng dụng điều trị đích đầu tiên với các thuốc kháng thể đơn dòng trastuzumab kháng Her 2 neu ở những bệnh nhân có bộc lộ quá mức Her 2 neu, thuốc kháng sinh mạch được sử dụng nhưng kém phổ biến hơn đó là bevacizumab. Ngoài ra còn một số thuốc điều trị đích mới tác động đến con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào, tác động đến các thụ thể đích không phải tyrosine kinase, tác động đến cơ chế sửa chữa AND, chết theo chương trình...

### **1.4.1. Điều trị đích bổ trợ ung thư vú**

#### **1.4.1.1. Vai trò của trastuzumab trong điều trị bổ trợ ung thư vú có Her 2 neu dương tính**

Trastuzumab được chỉ định trong điều trị bổ trợ cho các bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính, trastuzumab có thể phối hợp với phác đồ có anthracycline hoặc không anthracycline. Phối hợp trastuzumab với một số thuốc điều trị đích khác đã có trong một số thử nghiệm lâm sàng nhưng cho đến hiện tại chưa có thuốc điều trị đích nào khác phối hợp với trastuzumab đem lại kết quả vượt trội so với trastuzumab đơn thuần. Pertuzumab được NCCN khuyến cáo trong phác đồ điều trị bổ trợ kết hợp với hóa chất + trastuzumab (4-6 đợt) mặc dù cho đến nay chưa có kết quả thử nghiệm lâm sàng khẳng định vai trò của pertuzumab trong điều trị bổ trợ được báo cáo [43].

Có 6 thử nghiệm lâm sàng lớn về nghiên cứu điều trị bổ trợ UTV với trastuzumab, các bệnh nhân có Her 2 neu dương tính sẽ được đưa vào thử nghiệm lâm sàng sau khi phẫu thuật. Đối tượng được lựa chọn là những bệnh nhân có hạch nách dương tính hoặc hạch nách âm tính có nguy cơ cao. Các bệnh nhân này đều được điều trị hoá chất, xạ trị, nội tiết khi có chỉ định.

Trong các nghiên cứu trên, bệnh nhân được xác định Her 2 neu dương tính khi kết quả IHC 3+ hoặc FISH dương tính ngoại trừ trong nghiên cứu Finnish Herceptin (FinHer), xét nghiệm CISH (chromogenic in situ hybridization) được sử dụng.

Nghiên cứu HERceptin Adjuvant (HERA) là một nghiên cứu quốc tế, đa trung tâm, ngẫu nhiên, có đối chứng so sánh hiệu quả điều trị bổ trợ trastuzumab 1 năm hoặc 2 năm so với nhóm chứng không điều trị gì [45]. Trastuzumab được điều trị 3 tuần/1 lần. Các bệnh nhân được đưa vào thử nghiệm phải đã hoàn tất xong việc điều trị tại chỗ. Mục tiêu đầu tiên của thử nghiệm này đó là đánh giá thời gian sống thêm không bệnh (disease free survival - DFS). Mục tiêu thứ hai là đánh giá độc tính trên tim mạch, thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm cho đến khi tái phát di căn xa. Với 5.102 bệnh nhân được lựa chọn nghiên cứu, có 3.401 bệnh nhân có đầy đủ tiêu chuẩn để đưa vào phân tích trong đó có 1.703 bệnh nhân trong nhóm điều trị bổ trợ với trastuzumab trong 1 năm và 1.698 bệnh nhân trong nhóm theo dõi. Phân tích với thời gian theo dõi trung bình 23,5 tháng, có tổng cộng 539 trường hợp tái phát và 149 trường hợp tử vong. Tỷ suất nguy cơ tử vong không hiệu chỉnh giữa nhóm được điều trị với trastuzumab và nhóm được theo dõi đơn thuần là 0,66 (0,47 - 0,91) với  $p = 0,0115$ . Tỷ lệ khác biệt tuyệt đối về thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 2,7%.

Nghiên cứu NSABP B-31 (The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project) so sánh phác đồ hoá chất 4 AC (doxorubicine + cyclophosphamide) sau đó kết hợp với 4 đợt paclitaxel (chu kỳ 3 tuần) (nhóm 1) với phác đồ hoá chất tương tự có kết hợp với 52 tuần trastuzumab bắt đầu từ khi điều trị với paclitaxel (nhóm 2).

Nghiên cứu Intergroup N9831 nghiên cứu ngẫu nhiên với 3 nhóm:



- Nhóm A: 4 AC kết hợp với 12 tuần paclitaxel.
- Nhóm B: Phác đồ hoá chất tương tự như nhóm A sau đó kết hợp với 52 tuần trastuzumab.
- Nhóm C: Phác đồ điều trị như nhóm B tuy nhiên trastuzumab được điều trị đồng thời với paclitaxel.

Vì có sự tương đồng giữa nhóm 1, 2 trong nghiên cứu NSABP B-31 và nhóm A, nhóm C trong nghiên cứu Intergroup N9831, viện Ung thư quốc gia (NCI) và FDA đã cho phép phân tích gộp hiệu quả 2 thử nghiệm lâm sàng này (ngoại trừ nhóm B trong nghiên cứu Intergroup N9831), độc tính cũng được phân tích gộp trên các bệnh nhân trong hai nghiên cứu này trong các phân tích về sau [10],[46]. Mục tiêu đầu tiên trong phân tích nghiên cứu đó là đánh giá sống thêm không bệnh, mục tiêu thứ hai là đánh giá sống thêm toàn bộ, thời gian đến khi tái phát di căn xa, tử vong do UTV, UTV đối bên và ung thư nguyên phát thứ hai.

Trong phân tích thử nghiệm trên 3.968 bệnh nhân trong đó 1.989 bệnh nhân điều trị với trastuzumab và 1.979 bệnh nhân điều trị ở nhóm chứng, với thời gian theo dõi trung bình 2,9 năm. Kết quả bệnh nhân được điều trị với trastuzumab giảm được 52% nguy cơ tái phát (HR=0,48; CI 0,41-0,57;  $p < 0,00001$ ), tỷ lệ này tương đồng với tăng tuyệt đối tỷ lệ sống thêm không bệnh 13% tại thời điểm 4 năm. Đồng thời ở những bệnh nhân điều trị với trastuzumab giảm được 35% nguy cơ tử vong (HR=0,35; CI 0,51-0,84;  $p=0,0007$ ), phản ánh sự khác biệt tuyệt đối về sống thêm toàn bộ là 3,2% tại thời điểm 4 năm.

Nghiên cứu BCIRG (The Breast Cancer International Research Group) 006 đánh giá hiệu quả của việc phối hợp trastuzumab với một trong 2 phác đồ hoá chất, một phác đồ có anthracycline, một phác đồ không có anthracycline với mục tiêu làm tăng hiệu quả điều trị và làm giảm thiểu

độc tính tới tim [47]. Phác đồ thứ nhất 4AC + 4D (chu kỳ 3 tuần) (phác đồ AC-D), phác đồ phối hợp với trastuzumab AC+ DH (1 năm điều trị với trastuzumab). Phác đồ thứ hai điều trị với 6 đợt docetaxel kết hợp với carboplatin (DCb) kết hợp với 1 năm điều trị với trastuzumab (DCbH). Mục tiêu thứ nhất là đánh giá thời gian sống thêm không bệnh, mục tiêu thứ hai là đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ, độc tính, đánh giá một số yếu tố giải phẫu bệnh, phân tử liên quan đến tiên lượng đáp ứng với điều trị. Phân tích hiệu quả điều trị sau thời gian theo dõi 36 tháng, có 462 sự kiện liên quan đến thời gian sống thêm không tái phát và 185 bệnh nhân tử vong trong số 3.222 bệnh nhân được phân tích. Tỷ xuất chênh HR cho DFS là 0,61 (CI 0,48-0,76);  $p < 0,0001$ ) cho nhóm điều trị với phác đồ AC-DH và HR=0,67 (CI 0,54-0,83;  $p = 0,000003$ ) đối với nhóm điều trị với DCbH so sánh với nhóm điều trị với hoá chất đơn thuần AC-D và lợi ích tuyệt đối về DFS ở 2 nhóm điều trị với trastuzumab tương ứng là 6% và 5%. HR đối với thời gian sống thêm toàn bộ OS là 0,59 (CI 0,42-0,85;  $p=0,004$ ) đối với nhóm AC-DH và 0,66 (CI 0,47-0,93;  $p=0,017$ ) đối với nhóm DCbH so với nhóm AC-D. Độc tính tim mạch phác đồ DCbH thấp hơn phác đồ AC-DH (được trình bày cụ thể độc tính trong phần bàn luận về độc tính tim).

Trong nghiên cứu FinHer, có 1.010 bệnh nhân được lấy ngẫu nhiên vào 2 nhóm. Nhóm thứ nhất được điều trị với 3 đợt docetaxel (chu kỳ 3 tuần) hoặc 8 tuần vinorelbine liên tiếp sau đó bệnh nhân ở 2 nhóm được điều trị tiếp 3 đợt hoá chất FEC. Đối với 232 bệnh nhân có Her 2 neu dương tính được chia tiếp thành 2 nhóm, nhóm 1 được điều trị với 9 tuần trastuzumab ( $n=116$ ) đồng thời với thời điểm điều trị với docetaxel hoặc vinorelbine, nhóm thứ 2 không được điều trị gì thêm ( $n=116$ ) [48]. Mục tiêu thứ nhất của nghiên cứu là đánh giá thời gian sống thêm không tái phát, mục tiêu thứ hai là đánh giá tác dụng không mong muốn, độc tính trên tim, thời gian tái phát

di căn xa và thời gian sống thêm toàn bộ. Với thời gian theo dõi trung bình 3 năm cho thấy phác đồ phối hợp có trastuzumab làm giảm có ý nghĩa tỷ lệ tái phát di căn xa (HR=0,29; CI 0,13-0,64; p=0,002), cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm không bệnh 3 năm tuy nhiên không có xu hướng cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm toàn bộ.

Trong hội nghị ung thư vú San Antonio 2007, báo cáo kết quả nghiên cứu PACS 04 cho thấy việc điều trị bổ sung trastuzumab vào phác đồ điều trị hoá chất hỗ trợ cho bệnh nhân UTV có hạch nách di căn không đem lại lợi ích [49]. Trong nghiên cứu này có 3.010 bệnh nhân được phân bổ vào các nhóm điều trị như sau: Điều trị hoá chất 6 đợt FEC (epirubicine 100mg/m<sup>2</sup>) hoặc docetaxel kết hợp với epirubicin (liều mỗi thuốc 75mg/m<sup>2</sup>). Trong số các bệnh nhân trên, 260 bệnh nhân có Her 2 neu dương tính được điều trị hỗ trợ với trastuzumab 1 năm, 268 bệnh nhân có Her 2 neu dương tính không được điều trị với trastuzumab. Tình trạng Her 2 neu trong xét nghiệm này được đánh giá bằng IHC 3+ (87% bệnh nhân) hoặc FISH nếu IHC 2+ (13% bệnh nhân). Mục tiêu của đánh giá hiệu quả điều trị hỗ trợ với trastuzumab đó là đánh giá thời gian sống thêm không bệnh 3 năm. Với thời gian theo dõi trung bình 48 tháng, 70 sự kiện xuất hiện ở nhóm quan sát và 59 sự kiện ở nhóm điều trị với trastuzumab thì kết quả không chứng minh được hiệu quả rõ ràng cải thiện thời gian sống thêm không bệnh 3 năm của nhóm điều trị với trastuzumab so với nhóm chứng (HR=0,86; 95% CI 0,61-1,22; p=0,41). Thời gian sống thêm toàn bộ (HR=1,27; CI 0,68-2,38, không cung cấp giá trị p). Thời gian sống thêm không bệnh 4 năm là 72,2% ở nhóm điều trị với trastuzumab trong khi đó ở nhóm chứng tỷ lệ này là 73,2%. Thời gian sống thêm toàn bộ 4 năm là 91,5% ở nhóm được điều trị với trastuzumab so với 93% ở nhóm chứng.

*1.4.1.2. Vai trò của một số thuốc điều trị đích khác trong điều trị hỗ trợ ung thư vú có Her 2 neu dương tính*

Lapatinib - chất ức chế thụ thể tyrosine kinase có tác động kép lên cả EGFR (Her 1) và ERBB2 (Her 2). Lapatinib (L) đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân UTV tái phát di căn sau khi thất bại với trastuzumab (T), lapatinib được đánh giá có độc tính tim mạch thấp hơn so với trastuzumab. Với những kết quả trên, lapatinib đã được nghiên cứu đánh giá trong điều trị hỗ trợ với thiết kế nghiên cứu ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation), đây là nghiên cứu pha III có 4 nhóm đánh giá hiệu quả của lapatinib điều trị đơn thuần hoặc tuần tự, hoặc phối hợp với trastuzumab. Với 8.000 bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính được lựa chọn vào trong các nhóm điều trị sau: Lapatinib điều trị trong 52 tuần, trastuzumab điều trị trong 52 tuần, trastuzumab điều trị trong 12 tuần, nghỉ 6 tuần và sau đó điều trị tiếp 34 tuần lapatinib hoặc nhóm khác kết hợp trastuzumab và lapatinib trong 52 tuần. Thử nghiệm này có 2 thiết kế nghiên cứu, một thiết kế tiến hành điều trị đồng thời paclitaxel (12 tuần) với thuốc điều trị đích, một thiết kế không điều trị đồng thời hoá chất với các thuốc điều trị đích.

Martine và cộng sự đã báo cáo kết quả bước đầu thử nghiệm pha III ALTTO tại hội nghị ASCO 2014 [50]. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 4 năm ở nhóm điều trị kết hợp L+T so với T tương ứng là 88% và 86%, với  $p=0,048$  (với  $p \leq 0,025$  được coi là có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 4 năm ở nhóm T → L so với nhóm điều trị với T tương ứng là 87% và 86%,  $p= 0,610$ . Như vậy kết quả ban đầu cho thấy phối hợp thêm L không cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm không bệnh 4 năm so với T đơn thuần. Tỷ lệ các tác dụng phụ ở nhóm điều trị với T+L so với T: Ỉa chảy 75% và 20%; ban 55% và 20%; tác dụng phụ trên gan mật 23% và 16%. Năm

2011, trong phân tích ban đầu với thời gian theo dõi trung bình 1,98 năm cho thấy hiệu quả sống thêm không bệnh nhóm L thấp hơn nhóm T, do vậy nhánh nghiên cứu dùng L đơn thuần đã đóng sau đó. Các phân tích về sau chỉ so sánh 3 nhóm còn lại. Kết quả cập nhật nghiên cứu này vào tháng 11 năm 2015, với thời gian theo dõi trung bình 4,5 năm cho thấy phối hợp T +L không cải thiện thời gian sống thêm không bệnh có ý nghĩa so với T đơn thuần nhưng độc tính của phác đồ phối hợp lại cao hơn. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 4 năm ở các nhóm T+L; T→ L; T tương ứng là 95%; 95%; 94% (khác biệt không có ý nghĩa thống kê) [51].

Nghiên cứu điều trị kết hợp bevacizumab với trastuzumab trong UTV được tiến hành với thử nghiệm BERH (Bevacizumab with Trastuzumab Adjuvant Therapy in HER + Breast Cancer) [52]. Đây là nghiên cứu pha III, với 3.509 bệnh nhân. Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân UTV sau phẫu thuật có hạch nách dương tính hoặc hạch nách âm tính nhưng có nguy cơ cao (bệnh nhân có nguy cơ cao được định nghĩa trong nghiên cứu khi có ít nhất một trong các tiêu chuẩn sau: Khối u đường kính > 2cm, thụ thể ER và PR âm tính, độ mô học 2 hoặc 3, tuổi < 35), có Her 2 neu dương tính. Trong nghiên cứu này có 3.231 bệnh nhân (nhóm 1) được điều trị hỗ trợ với phác đồ hóa chất không anthracycline (TCH) và 278 bệnh nhân được điều trị với phác đồ có anthracycline (nhóm 2).

Nhóm 1: Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên theo hai nhánh, phân tầng theo số lượng hạch di căn, tình trạng thụ thể nội tiết âm tính hay dương tính, khu vực địa lý. Nhánh 1 gồm 1.617 bệnh nhân được điều trị phác đồ TCH (docetaxel 75mg/m<sup>2</sup> - carboplatin AUC=6, trastuzumab liều tải 8mg/kg → 6mg/kg) sau đó duy trì trastuzumab đủ thời gian trastuzumab 1 năm, nhánh 2 gồm 1.614 bệnh nhân được điều trị TCHB (liều tương tự với TCH,

bevacizumab 15mg/kg chu kỳ mỗi 3 tuần) sau đó duy trì HB (trastuzumab + bevacizumab) đủ thời gian BH 1 năm.

Nhóm 2: Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên 2 nhánh, nhánh 1 được điều trị với phác đồ TH (docetaxel 100mg/m<sup>2</sup>, trastuzumab liều tải 8mg/kg sau đó 6mg/kg) x 3 đợt. Tiếp theo bệnh nhân được điều trị hóa chất 3 đợt FEC (600mg/90mg/600mg/m<sup>2</sup>) không kết hợp trastuzumab sau đó tiếp tục điều trị với trastuzumab 6mg/kg chu kỳ 3 tuần đến khi đủ thời gian trastuzumab 1 năm. Nhánh 2 bệnh nhân được điều trị phác đồ như nhánh 1 và thêm bevacizumab 15mg/kg vào các chu kỳ điều trị với trastuzumab.

Kết quả của nghiên cứu BETH:

- Thêm 1 năm điều trị bevacizumab phối hợp với phác đồ hóa chất-trastuzumab không làm thay đổi thời gian sống thêm không bệnh trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính (HR=0,99; 95% CI 0,79-1,25, p=0,9610).
- Bệnh nhân điều trị với bevacizumab xuất hiện nhiều độc tính hơn: Cao huyết áp, protein niệu... Nhiều bệnh nhân phải ngừng điều trị do độc tính ở nhóm có điều trị với bevacizumab.
- Không xuất hiện tác dụng không mong muốn mới so với các nghiên cứu bevacizumab trước đó.

#### ***1.4.2. Điều trị đích trong ung thư vú di căn có Her 2 neu dương tính***

##### ***1.4.2.1. Vai trò của trastuzumab trong điều trị ung thư vú di căn có Her 2 neu dương tính***

Bệnh nhân UTV di căn có Her 2 neu dương tính khuyến cáo dùng liệu pháp hướng Her 2 neu như một phần của điều trị, phần lớn là kết hợp với hóa trị. Tuy nhiên những bệnh nhân có TTNT dương tính có thể kết hợp với điều trị nội tiết, đặc biệt nếu bệnh tiến triển chậm hoặc không có triệu

chúng, hoặc không có di căn tạng (được trình bày cụ thể hơn trong phần bàn luận) [53].

#### *1.4.2.2. Vai trò của các thuốc điều trị đích khác trong ung thư vú di căn có Her 2 neu dương tính*

##### *Thuốc ức chế thụ thể tyrosine kinase (lapatinib):*

Có rất ít nghiên cứu lâm sàng về tác dụng đơn chất của lapatinib, một số nghiên cứu nỗ lực đánh giá hiệu quả của phác đồ kết hợp lapatinib với các thuốc hoá chất chuẩn. Trong một nghiên cứu pha III trên bệnh nhân UTV di căn đã điều trị với nhiều loại hoá chất trước đó bao gồm taxan, anthracycline, trastuzumab. Bệnh nhân được điều trị với capecitabine 1250mg/m<sup>2</sup> x 2 lần/ngày x 14 ngày, chu kỳ 21 ngày, có phối hợp hay không phối hợp với lapatinib liều 1250mg uống hàng ngày từ ngày 1 đến ngày 21. Kết quả phân tích ban đầu cho thấy có 49 sự kiện xuất hiện ở nhóm điều trị phối hợp trong đó có 72 sự kiện xuất hiện ở nhóm dùng đơn chất (HR=0,49; p <0,001). Thời gian sống thêm không tiến triển là 4,4 tháng ở nhóm điều trị với capecitabine đơn thuần và ở nhóm phối hợp là 8,8 tháng. Tỷ lệ đáp ứng khách quan ở nhóm điều trị đơn chất là 12% so với 22% ở nhóm phối hợp tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,09. Ngược với các nghiên cứu với trastuzumab, không có các biến cố tim mạch có triệu chứng trong nghiên cứu liên quan đến lapatinib. Lapatinib phối hợp với capecitabine có hiệu quả nhất định trên bệnh nhân ung thư vú di căn não (so sánh với bệnh nhân chỉ điều trị với capecitabine đơn thuần) [54].

##### *Ado-trastuzumab emtansine:*

Hiện tại ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) được chỉ định trên bệnh nhân UTV di căn trước đó đã được điều trị với trastuzumab. Vai trò của ado-trastuzumab emtansine được khẳng định trong nghiên cứu pha II trên 137 bệnh nhân, phân ngẫu nhiên điều trị với ado-trastuzumab emtansine hoặc

trastuzumab kết hợp với docetaxel [55]. Kết quả ado-trastuzumab emtansine đem lại lợi ích:

- Thời gian sống thêm không tiến triển dài hơn (14 tháng so với 9 tháng, HR= 0,59; 95% CI 0,36-0,97). Không báo cáo về sống thêm toàn bộ.
- Tỷ lệ đáp ứng cao hơn (64% so với 58%).
- Ít tác dụng phụ nghiêm trọng hơn (độ 3; 4): Hạ bạch cầu trung tính (6% so với 62%), hạ bạch cầu có sốt (0% so với 24%).
- Tỷ lệ viêm phổi nặng cao hơn (6% so với 0%), tăng men gan thường gặp hơn (9% so với 0%).

*Pertuzumab:*

Baselga tiến hành nghiên cứu pha III trên 808 bệnh nhân UTV di căn có Her 2 neu dương tính, được điều trị với trastuzumab 8mg/kg liều tải sau đó 6mg/kg kết hợp docetaxel 75mg/m<sup>2</sup>, phân ngẫu nhiên có kết hợp hoặc không kết hợp với pertuzumab 840mg liều tải, sau đó 420mg, chu kỳ 3 tuần [56]. Bệnh nhân được điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc đến khi độc tính không chấp nhận được. Trong số bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có khoảng 10% bệnh nhân trước đó đã được điều trị với trastuzumab trong phác đồ hỗ trợ hoặc hỗ trợ trước. Với thời gian theo dõi trung bình 19 tháng, việc thêm pertuzumab vào phác đồ phối hợp trastuzumab và docetaxel mang lại lợi ích:

- Cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển (19 tháng so với 12 tháng, HR= 0,62; 95% CI 0,51-0,75).
- Cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ (69 bệnh nhân so với 96 bệnh nhân ở nhóm dùng giả dược tử vong, HR=0,64; 95% CI 0,47-0,88).
- Cải thiện được tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (80% so với 69%).

Mặc dù cải thiện được về đáp ứng, sống thêm, phác đồ có pertuzumab cũng làm tăng độc tính như tỷ lệ ỉa chảy (67% so với 46%), hạ bạch cầu đa nhân trung tính (53% so với 50%), ban (34% so với 24%), viêm niêm mạc



(27% so với 20%), khô da (10% so với 4%), hạ bạch cầu độ 3;4 (14% so với 8%). Không quan sát thấy tăng độc tính tim (giảm chức năng thất trái), tỷ lệ này thấp ở cả hai nhánh (1% so với 2%).

### 1.5. Nghiên cứu điều trị đích trong ung thư vú tại Việt Nam

Tại Việt Nam, nghiên cứu hiệu quả của trastuzumab phối hợp với hóa chất trong điều trị UTV di căn được thực hiện trong đề tài cấp nhà nước KC 10-06, tuy nhiên với số lượng bệnh nhân còn hạn chế (5 bệnh nhân) nên kết quả mới dừng lại ở việc phân tích hiệu quả, tác dụng không mong muốn trên từng cá thể [57].

T.V. Thuận (2015) nghiên cứu hiệu quả điều trị trastuzumab hỗ trợ trên 40 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III so với nhóm chứng không được điều trị hỗ trợ trastuzumab, bước đầu phân tích cho thấy trastuzumab đem lại hiệu quả và độc tính ở mức độ chấp nhận được (kết quả cụ thể được trình bày rõ hơn trong phần bàn luận) [58].

### 1.6. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu

#### 1.6.1. Doxorubicine

Doxorubicine hàm lượng 50mg, 10mg. Nhà sản xuất: Ebewe, Áo



Cơ chế tác dụng: Gián tiếp phá vỡ chuỗi ADN bởi tác dụng của anthracycline trên topoisomerase II, xen vào giữa ADN, ức chế men trùng hợp ADN.

Được động học: Doxorubicine chuyển hoá chủ yếu ở gan, tạo thành chất có hoạt tính. Trong huyết tương khoảng 70% doxorubicine liên kết với protein. Doxorubicine qua hàng rào máu não rất ít, nhưng thuốc qua được hàng rào nhau thai. Doxorubicine thải trừ chủ yếu qua phân, trong vòng 5 ngày dùng thuốc, khoảng 5% liều đào thải qua thận; trong vòng 7 ngày, khoảng 40-50% thải trừ qua mật. Nếu chức năng gan giảm, thải trừ chậm hơn, cần giảm liều dùng.

Chỉ định:

- Ung thư vú, bàng quang, gan, dạ dày và tuyến giáp.
- Sarcom xương và phần mềm.
- U lympho ác tính Hodgkin và không Hodgkin.
- Các bệnh bạch cầu cấp.
- U Wilm, u nguyên bào thần kinh, sarcom cơ vân trẻ em.

Liều lượng và cách sử dụng: Liều lượng thay đổi theo các phác đồ hóa chất được áp dụng cho từng bệnh.

Chú ý:

- Thuốc gây hoại tử mạnh nếu có hiện tượng thoát mạch.
- Không sử dụng thuốc nếu bệnh nhân suy tim, đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim hoặc có nhồi máu cơ tim ở gần với thời điểm điều trị.
- Không dùng quá liều tích lũy 550mg/m<sup>2</sup> (450mg/m<sup>2</sup> khi bệnh nhân đã được xạ trị vùng ngực hoặc dùng cyclophosphamide đồng thời).
- Giảm liều nếu bệnh nhân có suy chức năng gan: Đối với bilirubin huyết 1,2-3mg/dl thì dùng 1/2 liều thông thường, đối với bilirubin huyết >3mg/dl thì dùng 1/4 liều thông thường.
- Độc tính:
  - +Ức chế tủy xương: Điểm thấp nhất của số lượng bạch cầu và tiểu cầu xuất hiện vào ngày thứ 10-14, hồi phục vào ngày thứ 21.

- + Buồn nôn và nôn: Mức độ từ nhẹ đến vừa ở 50% bệnh nhân.
- + Da và niêm mạc: Viêm niêm mạc miệng tùy thuộc vào liều lượng thuốc dùng. Rụng tóc bắt đầu trong khoảng 2-5 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị và hồi phục dần sau khi ngừng điều trị. Tổn thương tổ chức tại chỗ có thể gây loét và hoại tử da nếu thoát mạch dưới da. Tăng sắc tố da trên vùng tĩnh mạch tiêm thuốc, viêm tĩnh mạch hay gặp.
- + Tim: Suy tim ứ huyết không hồi phục có thể xuất hiện do tổn thương cơ tim. Tỷ lệ mắc tùy thuộc vào liều tích lũy thuốc.
- + Các độc tính khác: Nước tiểu đỏ do thuốc và các chất chuyển hóa của thuốc. Viêm và xơ các tĩnh mạch được tiêm thuốc nhiều lần. Sốt, rét run, nổi mào đay ít gặp [59],[60].

### 1.6.2. Cyclophosphamide

Endoxan hàm lượng 500mg, 200mg dạng truyền tĩnh mạch. Nhà sản xuất: Baxter Oncology GmbH.

Cơ chế tác dụng: Ngăn cản sự tách và sao chép phân tử ADN do tạo nên các cầu alkyl giữa 2 mạch của phân tử.



Dược động học: Nồng độ các chất chuyển hoá của cyclophosphamide đạt được tối đa khoảng 2-3 giờ sau tiêm tĩnh mạch. Cyclophosphamide được phân

bộ khắp cơ thể, bao gồm não và dịch não tủy, đi qua nhau thai và vào sữa mẹ. Dưới 10% cyclophosphamide gắn với protein huyết tương, tuy nhiên sản phẩm chuyển hoá lại liên kết ở mức lớn hơn 60%. Cyclophosphamide sau khi vào cơ thể được chuyển hoá ở gan tạo thành các sản phẩm có hoạt tính. Cyclophosphamide thải trừ chủ yếu qua nước tiểu, khoảng 36-99% liều đào thải trong vòng 48 giờ.

#### Chỉ định:

- Ung thư vú, phổi, buồng trứng, tinh hoàn, bàng quang.
- Sarcom phân mềm, sarcom xương.
- U lympho Hodgkin và không Hodgkin.
- Bệnh cầu cấp lympho cấp và mạn.
- U nguyên bào thần kinh và u Wilms ở trẻ em.

Liều lượng và cách sử dụng: Liều lượng thay đổi theo các phác đồ hóa chất được áp dụng cho từng bệnh.

#### Độc tính:

- Úc chế tủy: Giảm bạch cầu hạt thường xảy ra, giảm tiểu cầu ít gặp. Số lượng thấp nhất là khoảng 10-14 ngày sau khi truyền thuốc, hồi phục vào ngày thứ 21.
- Buồn nôn, nôn: Thường xảy ra khi truyền tĩnh mạch liều cao. Các triệu chứng này xuất hiện sau vài giờ điều trị và thường kéo dài qua ngày tiếp theo.
- Da và niêm mạc: Rụng tóc thường gặp, xuất hiện sau khi dùng thuốc 2-3 tuần, da và móng có thể xạm màu, viêm niêm mạc miệng ít gặp.
- Tổn thương bàng quang: Viêm bàng quang có hoặc không có chảy máu xuất hiện ở 5-10% bệnh nhân, thường hồi phục khi dùng thuốc

nhưng cũng có thể kéo dài và dẫn đến xơ hóa bàng quang. Phòng ngừa bằng cách bồi phụ đủ dịch và dùng thuốc vào buổi sáng.

- Các tác dụng phụ khác: Mất kinh và mất tinh trùng hay gặp, gây ung thư thứ phát. Khi dùng liều cao có thể gây nhiễm độc tim cấp và nặng, các tổn thương khác bao gồm: tràn dịch màng tim, suy tim ứ huyết, giảm điện thế trên điện tim đồ, vi huyết khối trong mao mạch tim cùng với tổn thương nội mô và chảy máu [59],[60].

### ***1.6.3. Paclitaxel***

Anzatax hàm lượng 150mg, 100mg, 30mg dạng truyền tĩnh mạch. Nhà sản xuất Hospira, Úc



Cơ chế tác dụng: Làm tăng sự hình thành và ổn định các vi quản, tác dụng chống u đạt được bởi việc hình thành các vi quản không chức năng. Sự phân bào bị ngừng lại do polyme hóa các vi quản.

Dược động học: Paclitaxel được chuyển hoá tại gan tạo ra chất chuyển hoá. Nồng độ thuốc trong huyết tương tỷ lệ thuận với liều được truyền vào tĩnh

mạch. Tỷ lệ gắn với protein là 89% đến 98%. Paclitaxel đào thải chủ yếu qua phân (khoảng 70%), còn lại thải trừ qua thận.

Chỉ định:

- Ung thư biểu mô buồng trứng, vú, phổi, ung thư vùng đầu cổ, bàng quang và cổ tử cung và một số bệnh khác.
- U hắc tố ác tính.
- Sarcom Kaposi ở những bệnh nhân AIDS.

Liều lượng và cách sử dụng: Truyền tĩnh mạch, liều lượng thay đổi theo các phác đồ hóa chất được áp dụng cho từng bệnh.

Lưu ý: Phản ứng phản vệ có thể xảy ra với các triệu chứng khó thở, tụt huyết áp, co thắt phế quản, mề đay. Phản ứng như trên hiếm gặp nhưng có thể dự phòng bằng các thuốc kháng histamin, corticoid.

Phác đồ chuẩn bị:

- Dexamethason, 20 mg uống 12 giờ và 6 giờ trước khi điều trị hoặc dexamethason 20mg tiêm tĩnh mạch 30-60 phút trước khi truyền hóa chất.
- Cimetidin 300mg tiêm tĩnh mạch 30-60 phút trước khi truyền hóa chất.
- Diphenhydramine 50mg tiêm tĩnh mạch 30-60 phút trước khi truyền hóa chất.

Độc tính:

- Úc chế tủy xương: Hay gặp giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, đôi khi có thiếu máu.
- Buồn nôn và nôn hay gặp nhưng nhẹ.
- Da và niêm mạc: Rụng tóc và viêm niêm mạc hay gặp.
- Phản ứng quá mẫn.

- Các tác dụng phụ khác: Rối loạn cảm giác, đôi khi gây ỉa chảy, đau cơ khớp [59],[60].

#### **1.6.4. Trastuzumab**

Herceptin, hàm lượng 150mg nhà sản xuất F. Hoffmann La Roche Ltd, Thụy Sĩ.

Cơ chế tác dụng: Là kháng thể đơn dòng tác động tới thụ thể yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu.

Dược động học: Nửa đời của trastuzumab rất thay đổi. Tăng liều liên quan chặt chẽ với thời gian nửa đời: 1,7 ngày sau tiêm 10mg, 12 ngày sau tiêm 500mg. Nửa đời của trastuzumab theo phác đồ hàng tuần (4mg/kg sau đó 2mg/kg/ tuần) là 6 ngày, nửa đời của liều theo phác đồ 3 tuần (8mg/kg sau đó 6mg/kg mỗi 3 tuần) là 16 ngày (từ 11-23 ngày). Trastuzumab rất ít qua hàng rào máu não.

Chỉ định: Ung thư biểu mô tuyến vú, ung thư dạ dày/thực quản có bộc lộ quá mức Her 2 neu.



Liều lượng và cách sử dụng:

8mg/kg truyền tĩnh mạch liều ban đầu, sau đó duy trì 6mg/kg truyền tĩnh mạch cứ mỗi 3 tuần hoặc 4mg/kg truyền tĩnh mạch liều ban đầu sau đó duy trì 2mg/kg truyền tĩnh mạch hàng tuần.

Lưu ý:

Ở lần truyền đầu tiên và đôi khi ở lần truyền sau xảy ra các triệu chứng phức tạp tương tự như với các kháng thể đơn dòng khác. Các triệu chứng gồm rét run mức độ nhẹ tới trung bình, sốt, mệt, đau đầu, buồn nôn và nôn. Những triệu chứng này có thể kiểm soát bằng cách tạm thời giảm tốc độ truyền hoặc ngừng truyền, sử dụng acetaminophen và diphenhydramin.

Độc tính:

- Hiếm khi gây ức chế tủy xương.
- Buồn nôn và nôn: Hay gặp ở đợt điều trị đầu.
- Da và niêm mạc: Ngứa, nổi rát hoặc mào đay có thể gặp.
- Rối loạn chức năng tim: Suy tim xung huyết hoặc giảm chỉ số tổng máu thất trái, đặc biệt khi điều trị đồng thời với anthracycline. Cần theo dõi chặt chẽ chỉ số tổng máu thất trái trong quá trình điều trị [59],[60].



## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 63 bệnh nhân có đầy đủ tất cả các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sau đây:

- **Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- + Bệnh nhân nữ,  $18 \leq \text{tuổi} \leq 70$ .
- + Được chẩn đoán xác định UTV nguyên phát bằng mô bệnh học.
- + Giai đoạn II, III theo tiêu chuẩn AJCC năm 2010.
- + Được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biên đôi (Patey) hoặc phẫu thuật bảo tồn.
- + Thể mô bệnh học thuộc loại ung thư biểu mô xâm lấn.
- + Có kết quả xét nghiệm thụ thể nội tiết ER, PR.
- + Her 2 neu dương tính xác định bằng IHC (3+) hoặc FISH (+).
- + Được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ 4AC + 4 paclitaxel kết hợp trastuzumab 1 năm.
- + Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn bình thường.
- + Chỉ số tổng máu thất trái trước điều trị LVEF  $\geq 55\%$ .
- + Có đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.
- + Có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần khám lại.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

- + Các bệnh nhân đã được phẫu thuật không có chẩn đoán chính xác giai đoạn, UTV tái phát.
- + Bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.
- + Bệnh nhân mắc các bệnh: suy tim, nhồi máu cơ tim, rối loạn nhịp tim, tăng huyết áp không kiểm soát được, tràn dịch màng tim.

- + Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.
- + Bệnh nhân ngừng điều trị không phải vì lý do chuyên môn

## **2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu**

- Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1/2009 và theo dõi bệnh nhân đến tháng 2/2016. Bệnh nhân nghiên cứu gồm các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được tuyển chọn từ tháng 1 năm 2009 đến tháng 12 năm 2014 (thời điểm bệnh nhân đầu tiên và bệnh nhân cuối cùng bắt đầu vào nghiên cứu).

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh nhân được điều trị tại Khoa Nội 2 - Bệnh viện K.

## **2.3. Phương pháp nghiên cứu**

**2.3.1. Phương pháp nghiên cứu:** Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

**Cỡ mẫu:** Được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times PQ}{d^2}$$

Trong đó: n: Cỡ mẫu dự kiến.

P: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 4 năm của nhóm điều trị AC-TH trong nghiên cứu B-31/N9831, p=0,857 [61].

Q = 1-P                      d: Độ chính xác mong muốn (d=0,1).

Z: Sai lầm loại 1 ở mức 1- $\alpha/2$  (Z=1,96).

Theo tính toán, cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu 46. Lấy mẫu n = 63 bệnh nhân.

## **2.3.2. Phương pháp tiến hành**

Bệnh nhân được chẩn đoán UTV đủ tiêu chuẩn nghiên cứu trên sẽ được tiến hành:

### **2.3.2.1. Thu thập các thông tin về đặc điểm bệnh nhân**

- Tuổi: chia thành các khoảng tuổi:  $\leq 30$  tuổi, 31-39 tuổi, 40-49 tuổi, 50-59 tuổi,  $\geq 60$  tuổi.
- Tiền sử gia đình mắc ung thư vú, ung thư buồng trứng.

- Bệnh mạn tính kèm theo: Cao huyết áp, đái tháo đường, bệnh khác (ghi nhận nếu có).
- Chẩn đoán giai đoạn TNM trước mổ: Ghi nhận kích thước u, tình trạng hạch nách trước mổ, xếp giai đoạn trước mổ theo thông tin đã được ghi nhận (theo phân loại giai đoạn AJCC 2010).
- Loại hình phẫu thuật: Phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi (phẫu thuật Patey) hay phẫu thuật bảo tồn.
- Ngày phẫu thuật cắt tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn
- Kích thước u sau mổ, số lượng hạch vét được, số lượng hạch nách di căn.
- Xếp giai đoạn TNM sau mổ dựa vào kích thước u và tình trạng hạch nách di căn sau mổ.
- Tình trạng thụ thể nội tiết: ER âm tính, dương tính. PR âm tính, dương tính. Tình trạng thụ thể nội tiết dương tính (ER và/hoặc PR dương tính), thụ thể nội tiết âm tính (cả ER và PR âm tính).
- Xét nghiệm yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu: Bệnh nhân được làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC) hay xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) hoặc làm cả hai khi IHC 2+.
- Loại mô học: Ung thư biểu mô thể ống xâm lấn, ung thư biểu mô thể tiểu thùy, ung thư biểu mô thể tủy, ung thư biểu mô thể ống trở thành phần nội ống, thể nhày, trứng cá...
- Độ mô học khối u: Các khối u loại ung thư thể ống xâm nhập ghi nhận phân độ mô học: độ 1, độ 2, độ 3.

#### 2.3.2.2. Chuẩn bị bệnh nhân trước điều trị

- Thông báo cho bệnh nhân kế hoạch điều trị:

Hóa trị bắt đầu ngay sau khi hậu phẫu ổn định, sau mổ 2-3 tuần.

+ Điều trị hóa chất 4 đợt AC kết hợp 4 đợt TH sau đó duy trì trastuzumab đủ 1 năm. Khoảng cách giữa các đợt điều trị là 3 tuần, tổng số

đợt điều trị hóa chất 8 đợt.

+ Bệnh nhân có TTNT dương tính có chỉ định điều trị nội tiết. Điều trị nội tiết sau khi kết thúc 8 đợt hóa trị.

+ Bệnh nhân có chỉ định xạ trị sẽ được xạ trị sau kết thúc 8 đợt hóa trị.

+ Bệnh nhân sẽ được đánh giá tổng thể tình trạng bệnh (bao gồm khám lâm sàng, siêu âm, chụp phổi, CA 15.3) sau 4 đợt, 8 đợt hóa chất và sau mỗi 3 tháng trong thời gian điều trị với trastuzumab hoặc khi bệnh nhân có dấu hiệu bệnh bất thường cần đánh giá.

+ Bệnh nhân trong nghiên cứu không tham gia thử nghiệm lâm sàng với các thuốc nghiên cứu khác.

- Chuẩn bị trước khi bắt đầu điều trị hóa chất:

+ Khám lâm sàng đánh giá kỹ tình trạng sức khỏe chung của bệnh nhân, kiểm soát tình trạng bệnh toàn thân nếu có (tăng huyết áp, đái tháo đường), bệnh nhân cần được khám và điều trị chuyên khoa các bệnh mạn tính nếu có.

+ Làm các xét nghiệm cơ bản: Công thức máu, sinh hóa đánh giá chức năng gan, thận, điện tim, siêu âm tim đánh giá chức năng tim (đo chỉ số tổng máu thất trái).

+ Làm lại các xét nghiệm siêu âm, chụp phổi, CA 15.3 nếu các xét nghiệm trước mổ làm trên 1 tháng. Xạ hình xương khi bệnh nhân có triệu chứng đau xương hoặc bệnh nhân giai đoạn III.

#### 2.3.2.3. Tiến hành điều trị

Lấy thông tin chiều cao, cân nặng. Tính diện tích da theo công thức.

Thuốc điều trị:

#### **4 đợt hóa chất AC (4AC):**

Doxorubicine 60mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1

Cyclophosphamide 600mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1

Chu kỳ 21 ngày x 4 đợt

Bệnh nhân được điều trị với các thuốc chống nôn odansetron 8mg/ống, 3 ống/ngày trước và sau truyền hóa chất hoặc palonosetron 0,25mg x 1 ống tiêm tĩnh mạch trước truyền hóa chất 30 phút. Tùy theo mức độ nôn của bệnh nhân có thể bổ sung thêm thuốc chống nôn, thuốc an thần khi cần thiết. Bệnh nhân được truyền hỗ trợ thêm các thuốc bổ gan, truyền bổ sung dịch đậm, điện giải khi nôn nhiều hoặc thể trạng yếu, ăn uống kém.

Doxorubicine, cyclophosphamide được pha trong 200 ml đường glucose 5% hoặc natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch trong 30 phút.

#### ***4 đợt paclitaxel kết hợp trastuzumab (4TH):***

+ Thuốc chuẩn bị trước truyền hóa chất bao gồm dexamethason 20mg, diphenhydramin 50mg, cimetidin 400mg. Tiêm tĩnh mạch trước truyền 30 phút. Bệnh nhân được sử dụng thuốc chống nôn odansetron 8mg/ống, tiêm tĩnh mạch 3 ống/ngày trước và sau truyền hóa chất.

+ Paclitaxel 175mg/m<sup>2</sup> truyền tĩnh mạch ngày 1 phối hợp với trastuzumab (liều khởi đầu 8mg/kg sau đó liều duy trì liều 6mg/kg) chu kỳ 3 tuần x 4 đợt.

+ Paclitaxel được truyền vào ngày 1. Paclitaxel pha trong dung dịch glucose 5% hoặc natriclorua 0,9%, truyền tĩnh mạch trong thời gian 3 giờ.

+ Trastuzumab được pha trong 250ml natriclorua 0,9% truyền tĩnh mạch ngày 1, liều đầu tiên được truyền trong thời gian khoảng 90 phút, nếu lần truyền đầu tiên được dung nạp tốt thì các đợt truyền kế tiếp thời gian truyền khoảng 30 phút.

#### ***2.3.2.4. Đánh giá và theo dõi trong quá trình điều trị 4AC + 4TH***

- Trước mỗi đợt điều trị bệnh nhân được khám lâm sàng: Đánh giá tình trạng sức khỏe chung (chỉ số toàn trạng), khám phát hiện các tổn thương ngoại vi nếu có như thành ngực hoặc vú bên phẫu thuật, vú còn lại, hạch nách, hạch thượng đòn 2 bên, hạch cổ và các vị trí khác khi có dấu hiệu lâm

sàng nghi ngờ. Khám tim mạch (nghe tim) đánh giá nhịp tim và các triệu chứng liên quan đến tim mạch.

- Bệnh nhân được hỏi và ghi nhận các tác dụng không mong muốn của chu kỳ điều trị hóa chất trước, ghi nhận các độc tính qua đó đánh giá khả năng dung nạp thuốc để quyết định duy trì phác đồ điều trị hay phải thay đổi liều hoặc thuốc điều trị.

- Bệnh nhân khi có tác dụng phụ hạ bạch cầu, sốt, tiêu chảy... được xử trí thuốc tăng bạch cầu, kháng sinh, thuốc làm giảm tiêu chảy, bù nước điện giải theo phác đồ. Bệnh nhân có phản ứng khi truyền paclitaxel hoặc trastuzumab được xử lý theo mức độ phản ứng. Nếu bệnh nhân có phản ứng nhẹ như cảm giác nôn, buồn nôn, nóng mặt, hồi hộp... tạm ngừng truyền thuốc, sử dụng thuốc kháng histamine, corticoid và theo dõi, bệnh nhân hết triệu chứng có thể bắt đầu truyền lại thuốc với tốc độ chậm và theo dõi sát. Nếu bệnh nhân có biểu hiện sốc thuốc (mạch nhanh, huyết áp tụt, khó thở...), ngừng ngay việc truyền thuốc và điều trị theo phác đồ hướng dẫn cấp cứu sốc phản vệ.

- Điều chỉnh liều đối với phác đồ AC [62]:

+ Độc tính lên hệ tạo huyết:

Hạ bạch cầu: Bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 3; 4 ở chu kỳ trước được tiêm tăng bạch cầu dự phòng cho các đợt tiếp theo và không giảm liều. Nếu bệnh nhân đã sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng rồi (sử dụng 2 lọ tăng bạch cầu vào ngày thứ 5, thứ 6 sau truyền hóa chất) bạch cầu vẫn hạ độ 3; 4 sẽ giảm liều cả hai thuốc 20% cho đợt tiếp theo.

Hạ tiểu cầu: Tiểu cầu dưới  $50 \times 10^9/L$  giảm 20% liều cả hai thuốc cho các đợt tiếp theo.

+ Độc tính thận:

30ml/phút < creatinin < 50ml/phút: Giảm liều cyclophosphamide 20%

Creatinin < 30ml/phút: Giảm liều cyclophosphamide 50%

- Điều chỉnh liều đối với paclitaxel [62]: Đối với độc tính hệ tạo huyết, nguyên tắc điều chỉnh liều tương tự như trên. Độc tính trên thận không cần chỉnh liều.

- Điều chỉnh liều với trastuzumab [62]:

Không điều chỉnh liều với trastuzumab. Khi độc tính tim mạch xuất hiện, tuân thủ hướng dẫn thực hành đối với các trường hợp này.

Khuyến cáo theo dõi độc tính trên tim mạch đối với bệnh nhân được điều trị với trastuzumab, chúng tôi theo khuyến cáo trong nghiên cứu B-31 và N9831.

Điều trị trastuzumab được tạm ngừng khi nằm trong các bệnh cảnh sau [46]:

+ Giảm trên 16% giá trị LVEF so với giá trị LVEF trước khi điều trị.

+ LVEF thấp ở dưới mức giới hạn bình thường cho phép và giảm trên 10% giá trị LVEF trước khi điều trị.

Trastuzumab có thể được sử dụng lại sau khi ngừng điều trị khoảng 4-8 tuần khi LVEF trở về mức giới hạn bình thường và mức giảm tuyệt đối LVEF bằng hoặc dưới 15%. Ngừng vĩnh viễn trastuzumab khi LVEF không thể hồi phục sau trên 8 tuần hoặc khi bệnh nhân phải ngừng điều trị trastuzumab vì lý do tim mạch từ 3 lần trở lên. Nếu bệnh nhân ngừng điều trị trastuzumab quá 07 ngày, khi sử dụng lại trastuzumab phải tải lại liều 8mg/kg.

- Đánh giá tổng thể sau 4, 8 đợt hóa chất: Các xét nghiệm bao gồm siêu âm, chụp Xquang phổi, chỉ điểm u CA 15.3 và các xét nghiệm khác khi có chỉ định. Đánh giá chức năng tim (chỉ số tổng máu thất trái - LVEF) trước và sau khi điều trị 4TH.

#### 2.3.2.5. *Đánh giá và theo dõi trong quá trình điều trị duy trì trastuzumab*

- Sau khi kết thúc 4AC-4TH, bệnh nhân được điều trị duy trì trastuzumab 6mg/kg chu kỳ 3 tuần đến khi đủ 1 năm điều trị trastuzumab.

- Bệnh nhân được khám lâm sàng đánh giá tình trạng bệnh sau mỗi chu

kỳ điều trị

- Đánh giá tình trạng tim mạch: Theo dõi nhịp tim, các bất thường khác về tim trên lâm sàng và siêu âm đánh giá chức năng tim mỗi 3 tháng trong suốt quá trình điều trị với trastuzumab. Bệnh nhân có độc tính tim mạch sẽ được điều trị theo chuyên khoa tim mạch và theo dõi chức năng tim đến khi trở về bình thường.

- Xét nghiệm đánh giá tổng thể như siêu âm, chụp phổi, CA 15.3 được làm 3 tháng/lần. Các xét nghiệm khác được làm khi có chỉ định.

#### 2.3.2.6. Điều trị hỗ trợ khác

##### - **Điều trị nội tiết:**

Áp dụng cho các bệnh nhân có TTNT dương tính, các chỉ định điều trị nội tiết có thể là tamoxifen đơn thuần (có thể áp dụng cho bệnh nhân chưa mãn kinh hoặc đã mãn kinh), tamoxifen phối hợp với cắt/hoặc ức chế buồng trứng (đối với bệnh nhân trẻ <40 tuổi, việc cắt hoặc ức chế buồng trứng do bệnh nhân quyết định sau khi bàn bạc với bác sỹ điều trị), ưu tiên điều trị với thuốc nội tiết bậc 2 ngay từ đầu đối với bệnh nhân đã mãn kinh. Có thể lựa chọn điều trị nội tiết tamoxifen 2-3 năm sau đó chuyển sang 3-2 năm thuốc kháng aromatase nếu sau 2-3 năm điều trị tamoxifen bệnh nhân mãn kinh. Điều trị nội tiết bắt đầu sau khi kết thúc hóa trị, có thể điều trị nội tiết trong thời gian xạ trị và điều trị duy trì trastuzumab. Thời gian điều trị nội tiết khuyến cáo là 5 năm, điều trị nội tiết có thể kéo dài đến 10 năm (10 năm tamoxifen hoặc 5 năm tamoxifen sau đó 5 năm AI) tùy theo cập nhật các khuyến cáo điều trị nội tiết ở mỗi thời điểm, sự cân nhắc lợi ích và tác dụng không mong muốn trên từng người bệnh. Phác đồ điều trị nội tiết khác nhau giữa các bệnh nhân, phụ thuộc vào đặc điểm và mong muốn của từng người bệnh (không có phác đồ chung cho tất cả các bệnh nhân)



- **Xạ trị:**

Chỉ định xạ trị bổ trợ khi có một trong số tiêu chuẩn sau: Khối u từ T3 trở lên, diện cắt tiếp cận, có hạch nách dương tính, phẫu thuật bảo tồn.

Liều xạ: Xạ trị với nhịp độ 5 ngày/ tuần, với phân liều 2Gy/ ngày. Tổng liều điều trị 50 Gy cho thành ngực và diện hạch. Nâng liều xạ trị tại diện u thêm 16Gy trong trường hợp phẫu thuật bảo tồn.

*2.3.2.7. Điều trị tái phát di căn sau điều trị bổ trợ*

- Theo dõi sau điều trị bổ trợ: Bệnh nhân được theo dõi 3 tháng/lần trong 2 năm đầu, 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp theo và 1 năm/lần trong những năm sau đó. Theo dõi bằng khám lâm sàng, siêu âm, chụp phổi, xét nghiệm CA 15.3 và các xét nghiệm khác tùy thuộc vào triệu chứng và kết quả khám lâm sàng, xét nghiệm cơ bản.

- Chẩn đoán tái phát: Chẩn đoán tái phát dựa trên bằng chứng có tổn thương được khẳng định bằng xét nghiệm tế bào học hoặc mô bệnh học hoặc các tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh như chụp cắt lớp, cộng hưởng từ, xạ hình xương, PET/CT.

- Điều trị tái phát tại chỗ: Phẫu thuật lấy khối tái phát nếu khối u có thể phẫu thuật được, trường hợp trước đó phẫu thuật bảo tồn tái phát có thể tiến hành phẫu thuật cắt tuyến vú. Trong trường hợp khối u, hạch tái phát tại chỗ không thể phẫu thuật được, có thể xạ trị nếu trước đó bệnh nhân chưa xạ trị hoặc có thể xin ý kiến các bác sỹ xạ trị trong trường hợp có thể xạ bổ sung vào diện u hoặc hạch tái phát. Nếu không thể tiến hành phẫu thuật, xạ trị bệnh nhân sẽ được điều trị toàn thân với trastuzumab kết hợp hóa chất hoặc hóa chất đơn thuần khi bệnh nhân không có điều kiện kinh tế tiếp tục dùng trastuzumab. Có thể phối hợp trastuzumab với thuốc nội tiết bậc 2 nếu bệnh nhân trước đó điều trị với tamoxifen, nếu bệnh nhân không thể điều trị với trastuzumab thì có thể điều trị với thuốc nội tiết bậc 2 đơn thuần. Điều trị tái

phát cũng tùy thuộc vào đặc điểm của từng người bệnh, không có phác đồ chung cho tất cả các bệnh nhân tái phát.

- Điều trị tái phát di căn xa: Bệnh nhân tái phát sau kết thúc điều trị hỗ trợ trastuzumab > 6 tháng được điều trị lại với trastuzumab nếu bệnh nhân có điều kiện chi trả thuốc. Đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 đợt, nếu bệnh đáp ứng tiếp tục điều trị, điều trị hóa chất thông thường đến 4-6 tháng sau đó ngừng hóa chất và duy trì với trastuzumab đơn thuần đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Nếu sau 3 đợt bệnh không đáp ứng, chuyển điều trị hóa chất đơn thuần hoặc điều trị triệu chứng tùy đặc điểm mỗi bệnh nhân. Nếu bệnh nhân không đủ điều kiện điều trị tiếp trastuzumab, lựa chọn điều trị hóa chất đơn thuần hoặc nội tiết với các phác đồ điều trị UTV tái phát di căn như các thể khác. Bệnh nhân tiến triển hoặc tái phát dưới 6 tháng sau điều trị hỗ trợ trastuzumab cân nhắc hiệu quả, độc tính và kinh tế để lựa chọn phác đồ phù hợp.

Các thuốc điều trị triệu chứng như bisphosphonate, thuốc giảm đau, xạ trị triệu chứng (giảm đau, chống chèn ép) được áp dụng trong quá trình điều trị khi có chỉ định.

## **2.4. Một số tiêu chuẩn, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu**

### **2.4.1. Phân loại giai đoạn TNM trong ung thư vú (theo AJCC 2010)**

Chẩn đoán TNM và giai đoạn (theo Hội ung thư Hoa Kỳ AJCC 2010) [17].

Giai đoạn IIA: T0,1 N1 M0; T2 N0 M0

Giai đoạn IIB: T2 N1 M0; T3 N0 M0

Giai đoạn IIIA: T0,1,2 N2 M0; T3 N1,2 M0

Giai đoạn IIIB: T4 N0,1,2 M0

Giai đoạn IIIC: Mọi T N3 M0

(Xin xem chi tiết phần phụ lục)

### **2.4.2. Đánh giá mức độ bộc lộ Her 2 neu**

Khi đối chiếu tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân có Her 2 neu dương tính,

chúng tôi xem xét kỹ các kết quả nhuộm IHC, nhuộm FISH để khẳng định chắc chắn chỉ những bệnh nhân có kết quả IHC 3+ hoặc FISH dương tính mới lấy vào nghiên cứu. Các bệnh nhân có kết quả nhuộm IHC 3 + sẽ được lựa chọn mà không cần làm thêm xét nghiệm khác khẳng định tình trạng Her 2 neu, đối với bệnh nhân có kết quả IHC 2+, chúng tôi giải thích cho bệnh nhân làm xét nghiệm FISH, nếu kết quả FISH dương tính chúng tôi sẽ chọn lựa vào nghiên cứu. Theo hướng dẫn của ASCO, tình trạng Her 2 neu (ERBB2) cần phải khẳng định rõ ràng đó là dương tính, nghi ngờ hay âm tính dựa vào các dấu hiệu sau [63]:

- ERBB2 dương tính: IHC 3+; kết quả FISH > 6,0 bản sao gen ERBB2 trên 1 nhân hoặc FISH ratio > 2,2.
- ERBB2 âm tính: IHC 0, 1+; kết quả FISH < 4,0 bản sao gen ERBB2 trên 1 nhân hoặc FISH ratio < 1,8.
- ERBB2 nghi ngờ: IHC 2+; 4,0 bản sao gen ERBB2 < kết quả FISH < 6,0 bản sao gen ERBB2 trên 1 nhân hoặc 1,8 < FISH ratio < 2,2.

***Her 2 neu được coi là dương tính khi kết quả IHC 3+ hoặc FISH (+).***

#### ***2.4.3. Tiêu chuẩn đánh giá độc tính theo CTCAE năm 2010***

*Tiêu chuẩn đánh giá độc tính theo CTCAE phiên bản 4 năm 2010 [64].*

Bảng 2.1. Bảng đánh giá độc tính hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn CTCAE 2010

| <b>Độc tính</b>                            | <b>Độ 0</b> | <b>Độ 1</b> | <b>Độ 2</b> | <b>Độ 3</b> | <b>Độ 4</b>  |
|--|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Bạch cầu ( $\times 10^3$ )                 | $\geq 4$    | 3 - 3,9     | 2 - 2,9     | 1-1,9       | < 1          |
| Bạch cầu hạt ( $\times 10^3$ )             | $\geq 2$    | 1,5 - 1,9   | 1 - 1,4     | 0,5-0,9     | < 0,5        |
| Huyết sắc tố (g/L)                         | $\geq 125$  | 100-124,9   | 80- 99,9    | 65-79,9     | < 65         |
| Tiểu cầu ( $\times 10^3$ )                 | 150-450     | 75 – 149    | 50- 74,9    | 25-49,9     | < 25         |
| SGOT và/hoặc SGPT<br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | $\leq 40$   | 40,1-100    | 100,1-200   | 200,1-800   | $\geq 800,1$ |
| Creatinin (mmol/L)                         | $\leq 120$  | 120,1-180   | 180,1-360   | 360,1-720   | $\geq 720,1$ |

Bảng 2.2. Đánh giá độc tính ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn CTCAE 2010

| <b>Độc tính</b> | <b>Độ 0</b> | <b>Độ 1</b>                              | <b>Độ 2</b>  | <b>Độ 3</b>  | <b>Độ 4</b>                       |
|-----------------|-------------|--|--|--|-----------------------------------|
| Đau cơ, khớp    | Không       | Đau nhẹ, không ảnh hưởng chức năng       | Đau vừa, ảnh hưởng nhẹ đến chức năng nhưng không ảnh hưởng sinh hoạt | Đau nặng, ảnh hưởng tới sinh hoạt                            | Mất chức năng                     |
| Phù             | Không       | Không có triệu chứng, không cần điều trị | Có triệu chứng, cần điều trị   | Có triệu chứng gây rối loạn chức năng không đáp ứng điều trị | Phù toàn thân                     |
| Viêm miệng      | Không       | Nổi ban, chọt, loét nhẹ                  | Nổi ban, phù nề, loét còn ăn được                                    | Loét, phù nề, không ăn được, cần nuôi dưỡng tĩnh mạch        | Loét nặng, cần đặt ống nuôi dưỡng |
| Tiêu chảy       | Không       | <4lần/ ngày                              | 4-6 lần/ngày   | ≥7 lần/ngày  | Đe dọa tính mạng                  |
| RLTK ngoại vi   | Không       | -  | Nhẹ, không ảnh hưởng sinh hoạt                                       | Nặng, ảnh hưởng tới sinh hoạt                                | Mất chức năng                     |

#### **2.4.4. Đánh giá độc tính tim**

##### **2.4.4.1. Thay đổi chức năng tổng máu thất trái (LVEF)**

Biên đổi LVEF =  $LVEF$  tại các thời điểm đánh giá –  $LVEF$  trước điều trị trastuzumab (base line) /  $LVEF$  trước điều trị trastuzumab x 100%.

LVEF giá trị âm: Khi LVEF sau điều trị thấp hơn LVEF trước điều trị.

Ghi nhận giá trị LVEF trước điều trị trastuzumab, các thời điểm sau 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng. Tính biên đổi LVEF tại các thời điểm trên, đối chiếu với các tiêu chuẩn tạm ngừng, ngừng điều trị trastuzumab để quyết định điều trị tiếp.

##### **2.4.4.2. Rối loạn nhịp tim**

Nhịp tim nhanh được ghi nhận khi bệnh nhân có nhịp nhanh xoang trên 100 lần/phút, không ghi nhận các bất thường tim mạch khác kèm theo, không sốt, đặc biệt bệnh nhân có nhịp tim bình thường ở các chu kỳ điều trị trước. Nhịp tim được đo khi bệnh nhân nghỉ ngơi, không vận động [65]. Đếm nhịp tim trước mỗi chu kỳ điều trị hoặc khi bệnh nhân có dấu hiệu bất thường như hồi hộp, đánh trống ngực, khó thở...

##### **2.4.4.3. Tiêu chuẩn đánh giá mức độ suy tim theo NYHA (NEW YORK HEART ASSOCIATION)**

- Độ 1: Bệnh nhân có bệnh tim mạch nhưng không hạn chế hoạt động, vận động thể lực thông thường không gây mệt, khó thở hoặc hồi hộp.
- Độ 2: Bệnh nhân có bệnh tim mạch, hạn chế nhẹ vận động thể lực. Bệnh nhân khỏe mạnh khi nghỉ ngơi. Vận động thể lực thông thường dẫn đến mệt, hồi hộp, khó thở hoặc đau ngực.
- Độ 3: Bệnh nhân có bệnh tim mạch, hạn chế vận động thể lực nhiều. Mặc dù bệnh nhân khỏe khi nghỉ ngơi nhưng chỉ cần vận động nhẹ đã có triệu chứng cơ năng.

- Độ 4: Bệnh nhân có bệnh tim mạch, không vận động thể lực nào mà không gây khó chịu. Triệu chứng suy tim xảy ra ngay khi nghỉ ngơi [65],[66].

## 2.5. Phương pháp phân tích xử lý kết quả

Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được thu thập thông tin theo mẫu nghiên cứu lập trước.

Sử dụng phần mềm tin học SPSS 16.0 để phân tích số liệu thống kê.

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

- Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn.
- So sánh tỷ lệ: Test  $X^2$  ( $p < 0,05$ ) hoặc Fisher's exact test.
- Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm: Kaplan-Meier:
  - + Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ khi bắt đầu điều trị (ngày phẫu thuật) tới lúc tử vong.
  - + Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi bắt đầu điều trị (ngày phẫu thuật) tới lúc bệnh tái phát.

Các kết quả cần tính:

- Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu: Tuổi trung bình, tỷ lệ % các bệnh mạn tính kèm theo, giai đoạn bệnh, loại mô học, độ mô học, tình trạng TTNT, các phương pháp phẫu thuật, phương pháp xét nghiệm tình trạng Her 2 neu.
- Thời gian sống thêm: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh, tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm. Liên quan sống thêm với một số yếu tố như tuổi, giai đoạn bệnh, độ mô học.
- Độc tính của phác đồ: Tính tỷ lệ các độc tính trên hệ tạo huyết như hạ bạch cầu, hạ bạch cầu đa nhân trung tính, hạ bạch cầu đa nhân có

sốt, hạ huyết sắc tố, hạ tiểu cầu. Tính tỷ lệ độc tính ngoài hệ tạo huyết như nôn buồn nôn, rối loạn thần kinh ngoại vi, đau cơ khớp, rối loạn tiêu hóa (đi ngoài phân lỏng), độc tính trên gan, thận. Tính tỷ lệ xuất hiện độc tính trên tổng số chu kỳ điều trị và trên tổng số bệnh nhân điều trị. Tính tỷ lệ độc tính trên 4 chu kỳ truyền AC và 4 chu kỳ truyền TH.

- Độc tính tim: Tính tỷ lệ suy tim, tỷ lệ bệnh nhân có rối loạn nhịp tim (nhịp tim nhanh), tính tỷ lệ biến đổi chức năng tổng máu thất trái trên qua các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng so với thời điểm bắt đầu truyền trastuzumab. Tính mối liên quan biến đổi chức năng tổng máu thất trái ở các nhóm tuổi  $\leq 50$  và  $> 50$  tuổi, biến đổi chức năng tổng máu thất trái ở các bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính (cao huyết áp, đái tháo đường) và nhóm không mắc các bệnh mạn tính kèm theo.

## **2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

Trước khi vào nghiên cứu, bệnh nhân được chúng tôi giải thích đầy đủ về mục đích, yêu cầu và nội dung của nghiên cứu. Nếu bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu, tuân thủ các nguyên tắc khám, điều trị, theo dõi chúng tôi sẽ lấy vào nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân được đảm bảo bí mật.

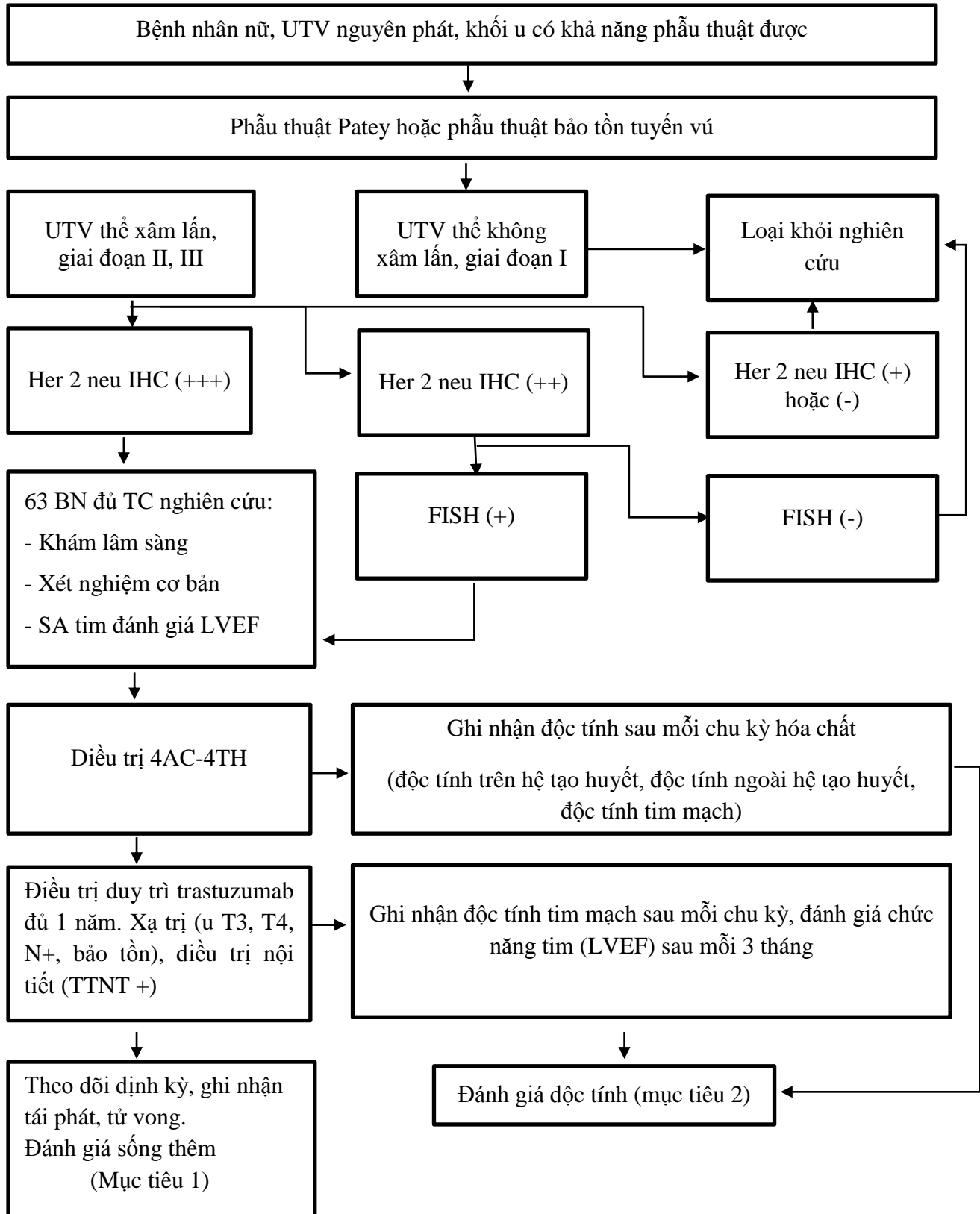
Các công trình nghiên cứu lớn trên thế giới đã khẳng định vai trò của trastuzumab trong điều trị bổ trợ, phác đồ AC-TH là phác đồ chuẩn đã được áp dụng trong điều trị tại nhiều nước cho bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính. Ngoài việc điều trị hóa chất kết hợp trastuzumab, bệnh nhân được điều trị xạ trị, nội tiết bổ trợ khi có chỉ định. Bệnh nhân được theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị, xử lý kịp thời, đúng phác đồ khi có biến chứng xảy ra.

Khi bệnh tái phát di căn, bệnh nhân được điều trị phác đồ tái phát di căn theo đúng hướng dẫn thực hành như các bệnh nhân UTV khác không tham gia đề tài.

Như vậy có thể khẳng định việc tiến hành nghiên cứu đề tài là chấp nhận được về mặt y đức.



## SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU



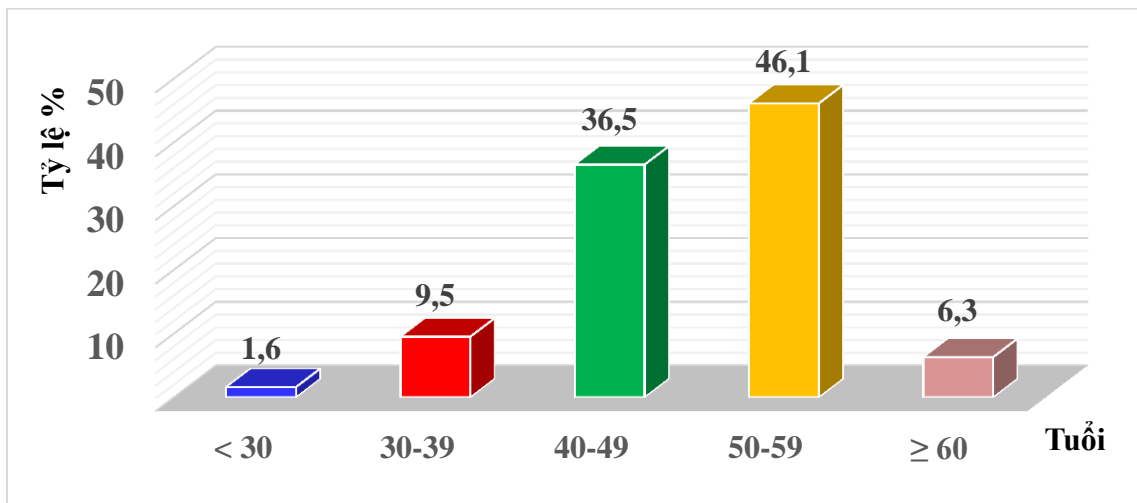
### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 63 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, đủ thông tin để phân tích số liệu.

### 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.1.1. Tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi

Nhận xét: Tuổi bệnh nhân thấp nhất là 27 tuổi, tuổi cao nhất là 66 tuổi, tuổi trung bình là 49. Có 4 bệnh nhân > 60 tuổi chiếm 6,3%.

#### 3.1.2. Tiền sử gia đình

Bảng 3.1. Tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng

| Tiền sử gia đình mắc UTV,<br>ung thư buồng trứng | Số lượng (N) | Tỷ lệ (%) |
|--|--------------|-----------|
| Có   | 3            | 4,8       |
| Không  | 60           | 95,2      |
| Tổng   | 63           | 100       |

Nhận xét: Có 2 trường hợp có tiền sử gia đình mắc ung thư buồng trứng, một trường hợp có tiền sử gia đình mắc UTV.

### 3.1.3. Tình trạng mắc bệnh mạn tính kèm theo

Bảng 3.2. Tình trạng mắc một số bệnh mạn tính kèm theo

| Loại bệnh                        | Số lượng (N) | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------------|--------------|-----------|
| Cao huyết áp                     | 6            | 9,5       |
| Đái tháo đường                   | 2            | 3,2       |
| Không mắc bệnh mạn tính kèm theo | 55           | 87,3      |
| Tổng                             | 63           | 100       |

Nhận xét: Có 8 bệnh nhân mắc các bệnh kèm theo như cao huyết áp, đái tháo đường chiếm 12,7%. Không có bệnh nhân nào vừa mắc cao huyết áp vừa mắc đái tháo đường trong nghiên cứu.

### 3.1.4. Vị trí u

Bảng 3.3. Vị trí u

| Vị trí u                      | Số lượng (N) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------------|--------------|-----------|
| Một phần tư trên trong        | 12           | 19        |
| <b>Một phần tư trên ngoài</b> | <b>34</b>    | <b>54</b> |
| Một phần tư dưới trong        | 3            | 4,8       |
| Một phần tư dưới ngoài        | 7            | 11,1      |
| Trung tâm                     | 6            | 9,5       |
| Đa ổ                          | 1            | 1,6       |
| Tổng                          | 63           | 100       |

Nhận xét: Vị trí một phần tư trên ngoài thường gặp nhất, chiếm 54%, có 1 trường hợp UTV 2 ổ chiếm tỷ lệ 1,6%. Có 35 bệnh nhân vú trái chiếm tỷ lệ 55,6%.

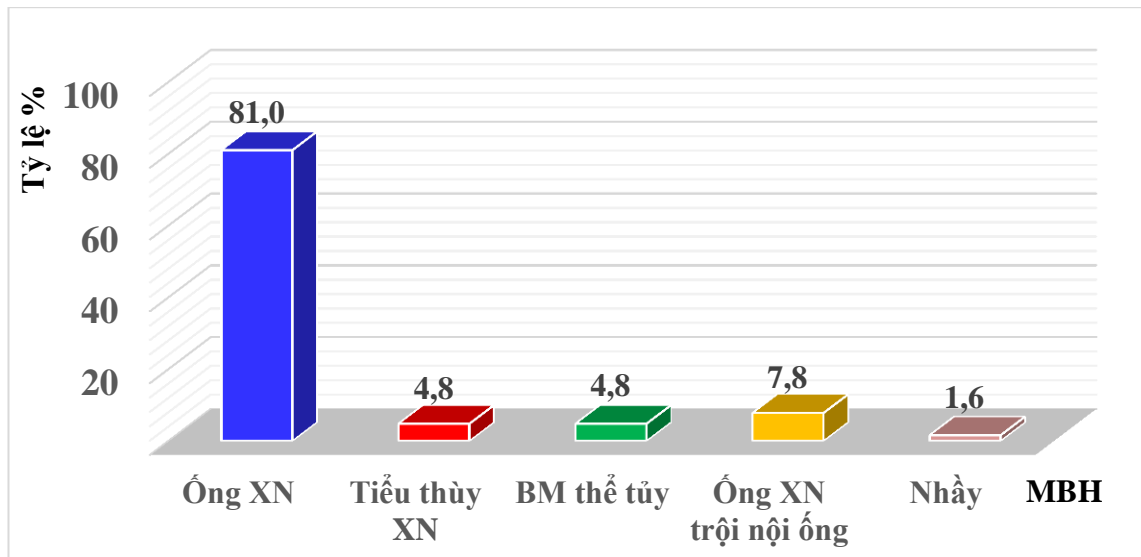
### 3.1.5. Độ mô học.

Bảng 3.4. Độ mô học

| Độ mô học      | Số lượng (N) | Tỷ lệ (%) |
|----------------|--------------|-----------|
| Độ 1           | 1            | 1,6       |
| Độ 2           | 37           | 58,7      |
| Độ 3           | 13           | 20,6      |
| Không xếp loại | 12           | 19,1      |
| Tổng           | 63           | 100       |

Nhận xét: Có 51 trường hợp ung thư biểu mô thể ống xâm nhập được đánh giá độ mô học, độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 72,5%, độ 3 chiếm tỷ lệ 25,5%, có 1 bệnh nhân có độ mô học 1 chiếm tỷ lệ 2%.

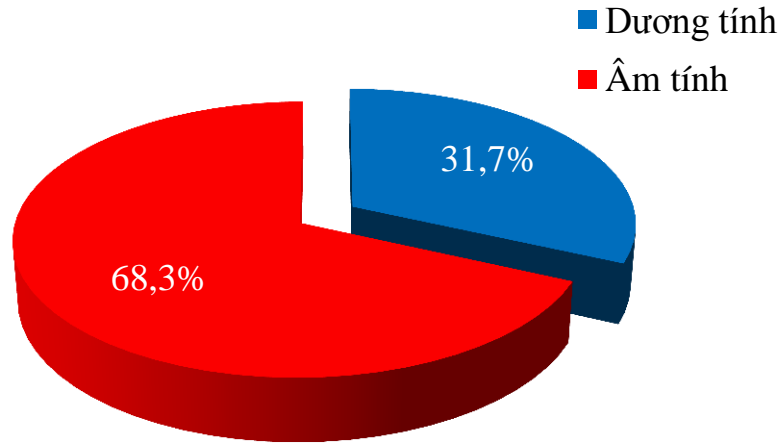
### 3.1.6. Thể mô bệnh học



Biểu đồ 3.2. Thể mô bệnh học

Nhận xét: Thể ống xâm nhập thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 81%. Các thể khác như thể tiểu thùy, thể tủy, thể nhầy ít gặp.

### 3.1.7. Tình trạng thụ thể nội tiết



Biểu đồ 3.3. Tình trạng thụ thể nội tiết

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính (cả ER và PR đều âm tính) cao, chiếm 68,3%. Có 12 bệnh nhân có ER, PR đều dương tính, 5 bệnh nhân có ER dương tính, PR âm tính, 3 bệnh nhân có ER âm tính, PR dương tính.

### 3.1.8. Loại hình phẫu thuật

Bảng 3.5. Loại hình phẫu thuật

| Loại hình phẫu thuật                    | Số lượng (N) | Tỷ lệ (%) |
|---|--------------|-----------|
| Cắt tuyến vú triệt căn biến đổi (Patey) | 59           | 93,7      |
| Phẫu thuật bảo tồn                      | 4            | 6,3       |
| Tổng                                    | 63           | 100       |

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi, chiếm 93,7%.

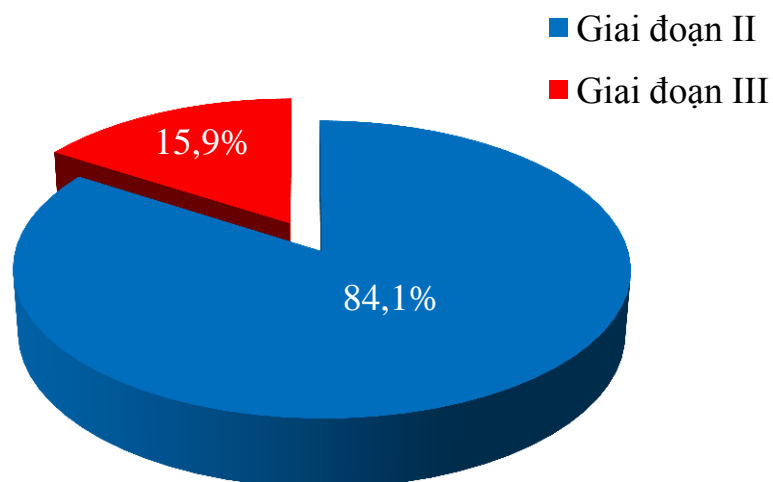
### 3.1.9. Giai đoạn TNM sau mổ

Bảng 3.6. Giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N

| Giai đoạn sau mổ (T, N) | Số lượng (N) | Tỷ lệ (%) |
|-------------------------|--------------|-----------|
| T2N0                    | 36           | 57,1      |
| T3N0                    | 2            | 3,2       |
| T1N1                    | 5            | 7,9       |
| T2N1                    | 11           | 17,4      |
| T3N1                    | 2            | 3,2       |
| T1N2                    | 2            | 3,2       |
| T2N2                    | 4            | 6,4       |
| T2N3                    | 1            | 1,6       |
| Tổng                    | 63           | 100       |

Nhận xét: Có 25/63 bệnh nhân có hạch nách dương tính, chiếm 39,7%

Có 53 bệnh nhân giai đoạn II, 10 bệnh nhân giai đoạn III theo hệ thống phân loại AJCC 2010.



Biểu đồ 3.4. Giai đoạn bệnh sau mổ

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn II, chiếm 84,1%.

### 3.1.10. Xét nghiệm tình trạng yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu

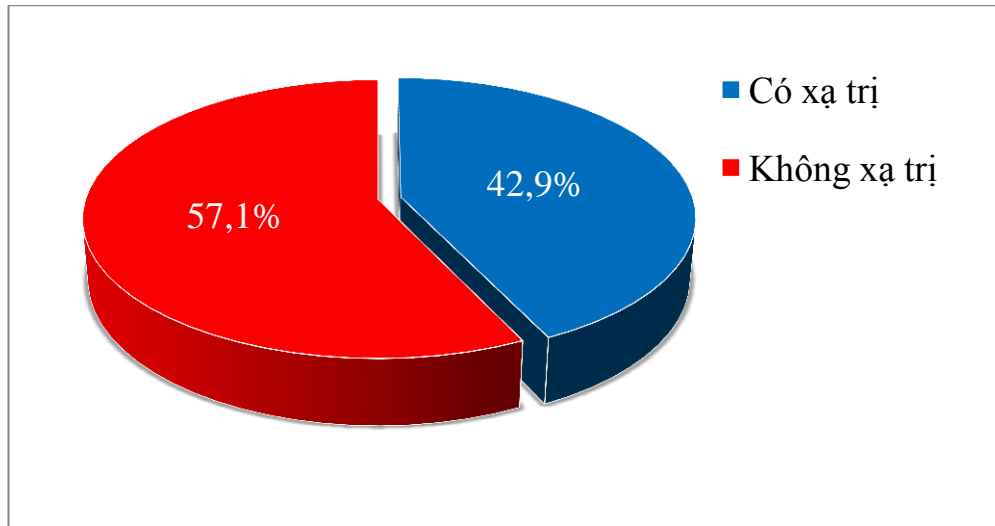
Bảng 3.7. Xét nghiệm tình trạng yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu

| Loại xét nghiệm                           | Số lượng (N) | Tỷ lệ (%) |
|---|--------------|-----------|
| Xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC)         | 54           | 85,7      |
| Xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH) | 9            | 14,3      |
| Tổng                                      | 63           | 100       |

Nhận xét: Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu được xét nghiệm thụ thể Her 2 neu bằng hóa mô miễn dịch, có 9 bệnh nhân kết quả xét nghiệm Her 2 neu 2+, xét nghiệm FISH dương tính.

### 3.1.11. Điều trị bổ trợ khác

Các bệnh nhân được chỉ định điều trị xạ trị, nội tiết bổ trợ theo đúng phác đồ



Biểu đồ 3.5. Chỉ định xạ trị bổ trợ

Nhận xét: Có 27 bệnh nhân được xạ trị bổ trợ, bao gồm 4 bệnh nhân có u T3, 26 bệnh nhân hạch nách dương tính, 4 bệnh nhân phẫu thuật bảo tồn. 11 bệnh nhân vú trái có xạ trị.

Có 20 bệnh nhân được điều trị nội tiết bổ trợ, bao gồm 14 bệnh nhân điều trị tamoxifen đơn thuần, 2 bệnh nhân điều trị với tamoxifen kết hợp cắt hoặc ức chế buồng trứng, 4 bệnh nhân điều trị với thuốc ức chế aromatase (anastrozole, letrozole, exemestane).

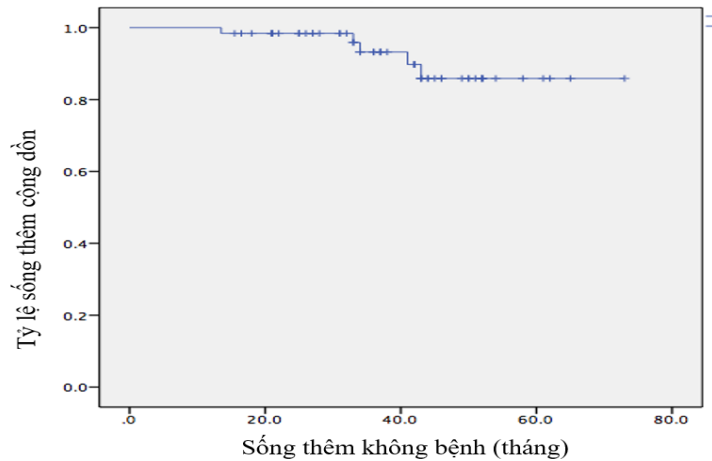
## 3.2. Kết quả điều trị

### 3.2.1. Sống thêm không bệnh

Thời gian theo dõi trung bình 38 tháng, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất 15 tháng, dài nhất 85 tháng (tính từ thời điểm phẫu thuật). Tất cả 63 bệnh nhân đều được theo dõi sát, không bệnh nhân nào bị mất thông tin theo dõi. Tính đến thời điểm tháng 2 năm 2016 có 5/63 bệnh nhân tái phát. Thời gian từ lúc



phẫu thuật đến khi tái phát của 5 bệnh nhân lần lượt là: 15 tháng, 24 tháng, 33 tháng, 40 tháng và 43 tháng.

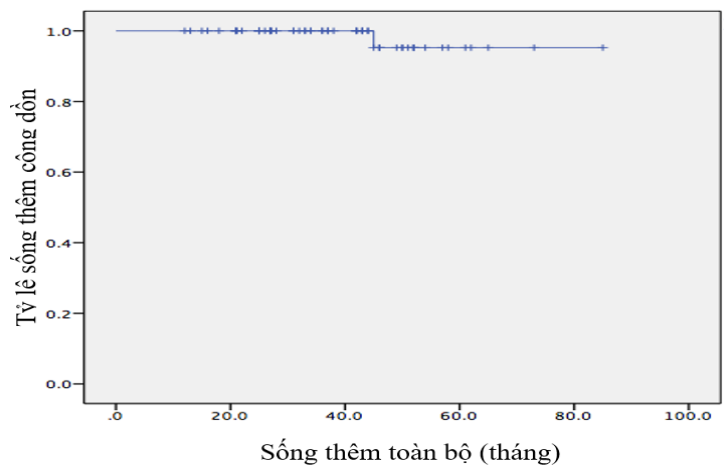


Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ sống thêm không bệnh

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier: 67,7 tháng (95% CI 63,3-72,1). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 100%; 98,4%; 95,2%; 92,1%; 92,1%.

### 3.2.2. Sống thêm toàn bộ

Tính đến tháng 2 năm 2016, có 1 bệnh nhân tử vong tại thời điểm 47 tháng

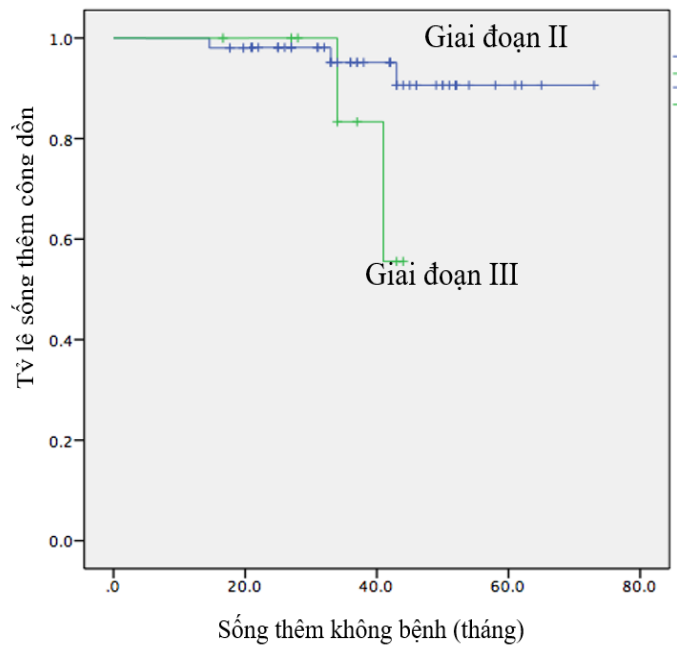


Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 83,1 tháng (95% CI 79,5-86,7). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 100%; 100%; 100%; 98,4%; 98,4%.

### 3.2.3. Liên quan sống thêm với một số yếu tố

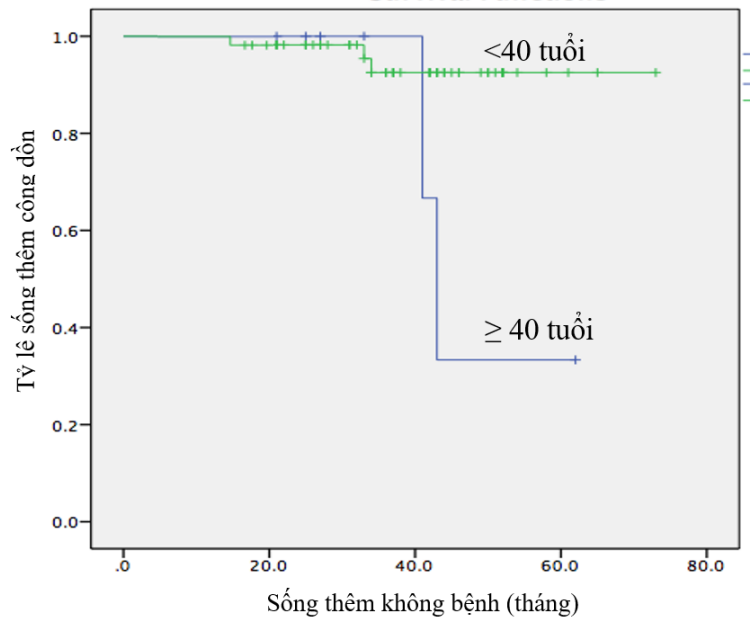
#### 3.2.3.1. Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh



Biểu đồ 3.8. Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn II là 69,3 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn III là 41,5 tháng. Khác biệt về thời gian sống thêm theo giai đoạn có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,033$ .

### 3.2.3.3. Liên quan sống thêm không bệnh với tuổi

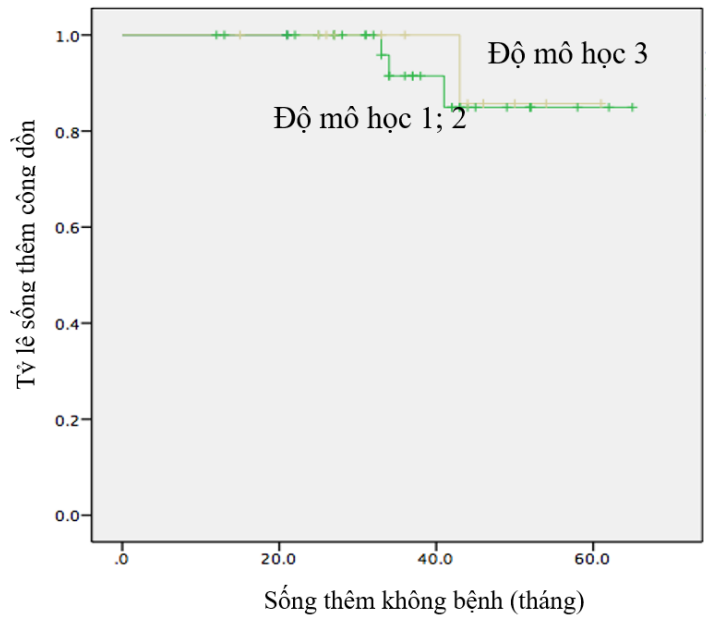


Biểu đồ 3.9. Liên quan sống thêm không bệnh với tuổi

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 70 tháng, nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 49 tháng, sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh ở hai nhóm tuổi trên và dưới 40 có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,024$ .

### 3.2.3.4. Liên quan sống thêm không bệnh với độ mô học

Độ mô học 1 không có bệnh nhân nào tái phát (0/1), độ mô học 2 có 3 bệnh nhân tái phát (3/37), độ mô học 3 có 1 bệnh nhân tái phát (1/13). Một bệnh nhân thể tiểu thùy xâm nhập tái phát không xếp độ mô học. Chúng tôi phân tích sống thêm liên quan đến độ mô học trên 51 bệnh nhân thể ống xâm nhập có phân độ mô học.



Biểu đồ 3.10. Liên quan sống thêm không bệnh với độ mô học

Nhận xét: Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh liên quan với độ mô học ( $p=0,56$ ).

### 3.2.3.5. Liên quan sống thêm toàn bộ với một số yếu tố

Cho đến thời điểm phân tích số liệu có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu tử vong, vì vậy chúng tôi không phân tích liên quan sống thêm toàn bộ với các yếu tố liên quan do sự kiện tử vong ít.

### 3.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị

Một số tác dụng không mong muốn được ghi nhận như phản ứng thuốc khi truyền hóa chất, trastuzumab, các độc tính trên hệ tạo huyết, độc tính ngoài hệ tạo huyết và độc tính trên tim mạch.

Có 1 bệnh nhân có phản ứng thuốc trastuzumab ở chu kỳ đầu tiên (chiếm 1,6%), mức độ phản ứng nhẹ (nóng bừng mặt, hồi hộp, cảm giác khó thở, mạch huyết áp bình thường).

Liều điều trị phác đồ AC và paclitaxel cho 63 bệnh nhân từ 98%-100% liều chuẩn. Không bệnh nhân nào phải giảm liều hóa chất, 23/63 bệnh nhân được sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng theo khuyến cáo khi chu kỳ hóa chất trước xuất hiện hạ bạch cầu độ 3;4.

### 3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Bảng 3.8. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị

| Độ                | Hạ BC<br>N (%) | Hạ BCDNTT<br>N (%) | Hạ BC có sốt<br>N (%) | Hạ tiểu cầu<br>N (%) | Hạ Hb<br>N (%) |
|-------------------|----------------|--------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| 0                 | 437(86,7)      | 415(82,3)          | 480(95,2)             | 499(99)              | 393(78)        |
| 1                 | 43(8,6)        | 34(6,7)            | 2(0,4)                | 3(0,6)               | 87(17,3)       |
| 2                 | 16 (3,2)       | 32(6,3)            | 8(1,6)                | 2(0,4)               | 19(3,7)        |
| 3                 | <b>8(1,6)</b>  | <b>16(3,2)</b>     | <b>7(1,4)</b>         | <b>0(0)</b>          | <b>5(1)</b>    |
| 4                 | <b>0(0)</b>    | <b>7(1,4)</b>      | <b>7(1,4)</b>         | <b>0(0)</b>          | <b>0(0)</b>    |
| Tổng số<br>chu kỳ | 504            | 504                | 504                   | 504                  | 504            |

(BC: Bạch cầu, BCDNTT: Bạch cầu đa nhân trung tính, Hb: Hemoglobin)

- Tỷ lệ hạ bạch cầu, hạ BCDNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 3 ở các chu kỳ truyền 4AC/4TH tương ứng là 2,4/0,8; 4,4/2; 2/0,8; 0/0 và 0/2 (%).

- Tỷ lệ hạ bạch cầu, hạ BCDNTT, hạ BC có sốt, hạ tiểu cầu, hạ Hb độ 4 ở các chu kỳ truyền 4AC/4TH tương ứng là 0/0; 1,6/1,2; 1,6/1,2; 0/0 và 0/0 (%).

Nhận xét: Tất cả 63 bệnh nhân đều hoàn thành 8 đợt điều trị hóa chất, tổng số 504 chu kỳ điều trị hóa chất được ghi nhận. Hạ bạch cầu gặp nhiều hơn ở các

chu kỳ truyền AC, ít gặp hơn ở các chu kỳ truyền paclitaxel kết hợp trastuzumab.

Độc tính trên mỗi bệnh nhân được tính là độc tính cao nhất trong 8 chu kỳ điều trị hóa chất.

Bảng 3.9. Độc tính trên hệ tạo huyết /tổng số bệnh nhân

| Độ                   | Hạ BC<br>N (%) | Hạ<br>BCĐNTT<br>N (%) | Hạ BC có sốt<br>N (%) | Hạ tiểu cầu<br>N (%) | Hạ Hb<br>N (%) |
|----------------------|----------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|----------------|
| 0                    | 30(47,6)       | 24(38,1)              | 50(79,3)              | 58(92,1)             | 32(50,8)       |
| 1                    | 23(36,5)       | 9(14,4)               | 1(1,6)                | 3(4,8)               | 20(31,7)       |
| 2                    | 6(9,5)         | 15(23,8)              | 2(3,1)                | 2(3,1)               | 8(12,7)        |
| 3                    | <b>4(6,4)</b>  | <b>10(15,8)</b>       | <b>5(8)</b>           | <b>0(0)</b>          | <b>3(4,8)</b>  |
| 4                    | <b>0(0)</b>    | <b>5(7,9)</b>         | <b>5(8)</b>           | <b>0(0)</b>          | <b>0(0)</b>    |
| Tổng số<br>bệnh nhân | 63             | 63                    | 63                    | 63                   | 63             |

Nhận xét: Độc tính hạ bạch cầu thường gặp, chủ yếu độ 1, độ 2. Độc tính hạ tiểu cầu, hạ huyết sắc tố ít gặp.

### 3.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.10. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị (1)

| Độ                | Nôn, buồn nôn<br>N (%) | Viêm miệng<br>N (%) | Ỉa chảy<br>N (%) | Phù ngoại vi<br>N (%) |
|-------------------|------------------------|---------------------|------------------|-----------------------|
| 0                 | 239(47,4)              | 469(93)             | 467(92,7)        | 452(89,7)             |
| 1                 | 241(47,8)              | 31(6,2)             | 27(5,3)          | 52(10,3)              |
| 2                 | <b>24(4,8)</b>         | <b>4(0,8)</b>       | <b>10(2)</b>     | <b>0(0)</b>           |
| Tổng số<br>chu kỳ | 504                    | 504                 | 504              | 504                   |

- Độc tính nôn, viêm miệng, ỉa chảy, phù ngoại vi độ 2 trong các chu kỳ 4AC/4TH tương ứng là 8,7/0,9; 0,8/0,8; 2/2, 0/0 (%). Không có chu kỳ nào xuất hiện các độc tính này độ 3; 4.

Nhận xét: độc tính nôn, buồn nôn thường gặp hơn ở các chu kỳ AC.

Bảng 3.11. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị (2)

| Độ                | Đau cơ<br>N (%) | RLTK ngoại vi<br>N (%) | Tăng men gan<br>N (%) | Độc tính thận<br>N (%) |
|-------------------|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 0                 | 309(61,3)       | 359(71,2)              | 444(88,1)             | 503(99,8)              |
| 1                 | 178(35,3)       | -                      | 47(9,3)               | <b>0(0)</b>            |
| 2                 | <b>15(3)</b>    | <b>145(28,8)</b>       | <b>6(1,2)</b>         | <b>1(0,2)</b>          |
| 3                 | <b>2(0,4)</b>   | <b>0(0)</b>            | <b>6(1,2)</b>         | <b>0(0)</b>            |
| 4                 | <b>0(0)</b>     | <b>0(0)</b>            | <b>1(0,2)</b>         | <b>0(0)</b>            |
| Tổng số<br>chu kỳ | 504             | 504                    | 504                   | 504                    |

(RLTK: Rối loạn thần kinh)

- Độc tính đau cơ, RLTK ngoại vi, tăng men gan, độc tính thận độ 2 trong các chu kỳ 4AC/4TH tương ứng là 0,4/5,6; 12/45,6; 0/2,4; 0,4/0 (%). Không có chu kỳ AC nào xuất hiện độc tính này độ 3; 4. Có 2,4% số chu kỳ điều trị TH tăng men gan độ 3; 0,4% số chu kỳ TH tăng men gan độ 4.

Nhận xét: Đau cơ, RLTK ngoại vi thường gặp ở các chu kỳ điều trị với TH.

Bảng 3.12. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân (1)

| Độ                | Nôn, buồn nôn<br>N (%) | Viêm miệng<br>N (%) | Ỉa chảy<br>N (%) | Phù ngoại vi<br>N (%) |
|-------------------|------------------------|---------------------|------------------|-----------------------|
| 0                 | 6 (9,5)                | 46 (73)             | 40 (63,5)        | 40 (63,5)             |
| 1                 | 41 (65,1)              | 15 (23,8)           | 15 (23,8)        | 23 (36,5)             |
| 2                 | <b>16 (25,4)</b>       | <b>2 (3,2)</b>      | <b>8 (12,7)</b>  | <b>0(0)</b>           |
| Tổng số bệnh nhân | 63                     | 63                  | 63               | 63                    |

Nhận xét: nôn, viêm miệng, ỉa chảy chủ yếu gặp mức độ nhẹ. Không bệnh nhân nào gặp các độc tính này độ 3; 4.

Bảng 3.13. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân (2)

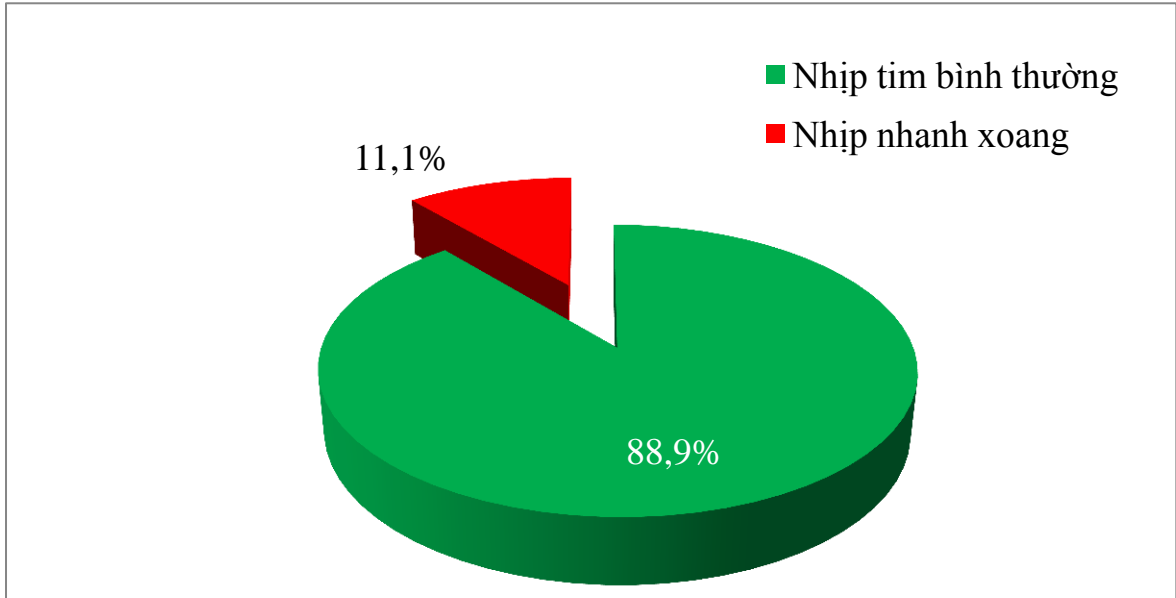
| Độ         | Đau cơ<br>N (%) | RLTK ngoại vi<br>N (%) | Tăng men gan<br>N (%) | Độc tính thận<br>N (%) |
|------------|-----------------|------------------------|-----------------------|------------------------|
| 0          | 8(12,7)         | 16(25,4)               | 39(61,9)              | 62(98,4)               |
| 1          | 47(74,6)        | -                      | 18(28,5)              | <b>0(0)</b>            |
| 2          | <b>7(11,1)</b>  | <b>47(74,6)</b>        | <b>3(4,8)</b>         | <b>1(1,6)</b>          |
| 3          | <b>1(1,6)</b>   | <b>0(0)</b>            | <b>2(3,2)</b>         | <b>0(0)</b>            |
| 4          | <b>0(0)</b>     | <b>0(0)</b>            | <b>1(1,6)</b>         | <b>0(0)</b>            |
| Tổng số BN | 63              | 63                     | 63                    | 63                     |

Nhận xét: Các độc tính RLTK kinh ngoại vi và đau cơ gặp ở đa số các bệnh nhân nhưng ở mức độ nhẹ.



### 3.3.3. Độ tính tim mạch

#### 3.3.3.1. Nhịp tim nhanh



Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ nhịp nhanh xoang

Nhận xét: Có 7 bệnh nhân có biểu hiện nhịp tim nhanh trên 100 lần/phút, trong số đó có 1 bệnh nhân có 5 chu kỳ biểu hiện nhịp tim nhanh.

#### 3.3.3.2. Suy tim

Phân tích trên 63 bệnh nhân không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì lý do độ tính tim mạch.

Có 1 bệnh nhân suy tim độ II có triệu chứng (theo tiêu chuẩn NYHA), chiếm 1,6% trong tổng số 63 bệnh nhân.

### 3.3.3.2. Biến đổi chức năng tổng máu thất trái qua các thời điểm điều trị

Bảng 3.14. Thay đổi hệ số tổng máu thất trái (LVEF) qua các thời điểm đánh giá so với giá trị ban đầu (baseline)

| Thay đổi LVEF (%) | Sau 3 tháng | Sau 6 tháng | Sau 9 tháng | Sau 12 tháng | Tổng số lần SÂ |
|-------------------|-------------|-------------|-------------|--------------|----------------|
| <-16              | 0           | 0           | 1           | 0            | 1              |
| -15,9 → -10       | 2           | 3           | 2           | 1            | 8              |
| -9,9 → 0          | 33          | 30          | 28          | 26           | 117            |
| Không giảm        | 28          | 30          | 32          | 36           | 126            |
| Tổng số BN        | 63 BN       | 63 BN       | 63 BN       | 63 BN        | 252 SÂ         |

(SÂ: Siêu âm; BN: Bệnh nhân; Giá trị âm: Giảm LVEF so với giá trị ban đầu)

Nhận xét: Có 1 bệnh nhân giảm LVEF 16% ở 1 lần siêu âm tim, chiếm 0,4% trong tổng số 252 lần siêu âm tim. Đối chiếu với tiêu chuẩn NYHA bệnh nhân này có suy tim độ II, chiếm 1,6% trong tổng số 63 bệnh nhân.

### 3.3.3.3. Liên quan biến đổi chức năng tổng máu thất trái với một số yếu tố

Bảng 3.15. Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 3 tháng

| Tuổi      | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 3 tháng |                |
|-----------|---|----------------|
|           | Giảm (N)  | Không giảm (N) |
| ≥ 50 tuổi | 19  | 14             |
| <50 tuổi  | 16  | 14             |
| P=0,93    |   |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi tổng máu thất trái ở nhóm trên 50 và dưới 50 tuổi tại thời điểm 3 tháng.

Bảng 3.16. Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 6 tháng

| Tuổi       | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 6 tháng |                |
|------------|---|----------------|
|            | Giảm (N)  | Không giảm (N) |
| ≥ 50 tuổi  | 17  | 16             |
| <50 tuổi   | 16  | 14             |
| P = 0,9999 |   |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi tổng máu thất trái ở nhóm trên 50 và dưới 50 tuổi tại thời điểm 6 tháng.

Bảng 3.17. Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 9 tháng

| Tuổi       | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 9 tháng |                |
|------------|---|----------------|
|            | Giảm (N)  | Không giảm (N) |
| ≥ 50 tuổi  | 17  | 16             |
| < 50 tuổi  | 14  | 16             |
| P = 0,9999 |   |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi tổng máu thất trái ở nhóm trên 50 và dưới 50 tuổi tại thời điểm 9 tháng.

Bảng 3.18. Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 12 tháng

| Tuổi      | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 12 tháng |                |
|-----------|--|----------------|
|           | Giảm (N)   | Không giảm (N) |
| ≥ 50 tuổi | 16   | 17             |
| <50 tuổi  | 11   | 19             |
| P = 0,49  |  |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi tổng máu thất trái ở nhóm trên 50 và dưới 50 tuổi tại thời điểm 12 tháng.

Bảng 3.19. Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 3 tháng

| Tình trạng bệnh kèm theo   | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 3 tháng |                |
|----------------------------|---|----------------|
|                            | Giảm (N)  | Không giảm (N) |
| Không có THA, ĐTD kèm theo | 30  | 25             |
| Có THA hoặc ĐTD kèm theo   | 5   | 3              |
| P = 0,72                   |   |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi chức năng tổng máu thất trái liên quan đến các bệnh THA, ĐTD kèm theo tại thời điểm 3 tháng.

Bảng 3.20. Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 6 tháng

| Tình trạng bệnh kèm theo   | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 6 tháng |                |
|----------------------------|---|----------------|
|                            | Giảm (N)  | Không giảm (N) |
| Không có THA, ĐTD kèm theo | 28  | 27             |
| Có THA hoặc ĐTD kèm theo   | 5   | 3              |
| P = 0,71                   |   |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi chức năng tổng máu thất trái liên quan đến các bệnh THA, ĐTD kèm theo tại thời điểm 6 tháng.

Bảng 3.21. Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 9 tháng

| Tình trạng bệnh kèm theo   | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 9 tháng |                |
|----------------------------|---|----------------|
|                            | Giảm (N)  | Không giảm (N) |
| Không có THA, ĐTD kèm theo | 26  | 29             |
| Có THA hoặc ĐTD kèm theo   | 5   | 3              |
| P = 0,47                   |   |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi chức năng tổng máu thất trái liên quan đến các bệnh THA, ĐTD kèm theo tại thời điểm 9 tháng.

Bảng 3.22. Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 12 tháng

| Tình trạng bệnh kèm theo | Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 12 tháng |                |
|--------------------------|--|----------------|
|                          | Giảm (N)   | Không giảm (N) |
| Không có THA, ĐTD        | 23   | 32             |
| Có THA hoặc ĐTD          | 4  | 4              |
| $P = 0,72$               |  |                |

Nhận xét: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thay đổi chức năng tổng máu thất trái liên quan đến các bệnh THA, ĐTD kèm theo tại thời điểm 12 tháng.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1. Đặc điểm bệnh nhân

##### 4.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 49 tuổi, thấp nhất là 27 tuổi, cao nhất là 66 tuổi. Tuổi trung bình tương đương với các nghiên cứu trong nước đã công bố. Theo tác giả Đ.T.K. Anh nghiên cứu điều trị hóa chất hỗ trợ 4AC-4T trên 54 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III không kể tình trạng Her 2 neu cho thấy tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 45,7 tuổi [67]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân trẻ 27 tuổi, khoảng tuổi hay gặp nhất từ 51 đến 60 tuổi chiếm tỷ lệ 46%.

Tuổi cao được cho là có liên quan đến các biến cố tim mạch khi điều trị với trastuzumab. Trong nghiên cứu này giới hạn tuổi để lựa chọn vào nghiên cứu là 70 tuổi tuy nhiên số lượng bệnh nhân trên 60 tuổi không nhiều, chỉ có 4 trường hợp chiếm tỷ lệ 6,3%.

Nghiên cứu B-31, N9831 là hai nghiên cứu lớn đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất hỗ trợ với phác đồ nghiên cứu tương tự (AC-TH) trên 4.000 bệnh nhân [68]. Phân bố tuổi trong hai nghiên cứu đó như sau:

Bảng 4.1. Phân bố tuổi trong nghiên cứu B-31 và N9831 [68]

| Tuổi  | B-31       |      |             |             | N9831      |      |             |             |
|-------|------------|------|-------------|-------------|------------|------|-------------|-------------|
|       | Nhóm chứng |      | Trastuzumab |             | Nhóm chứng |      | Trastuzumab |             |
|       | N          | %    | N           | %           | N          | %    | N           | %           |
| 18-39 | 170        | 16,3 | 172         | 16,3        | 163        | 16,8 | 150         | 15,4        |
| 40-49 | 351        | 33,6 | 367         | 34,8        | 324        | 33,4 | 329         | 33,8        |
| 50-59 | 355        | 33,9 | 343         | 32,5        | 328        | 33,8 | 310         | 31,9        |
| ≥ 60  | 170        | 16,3 | 173         | <b>16,4</b> | 156        | 16,1 | 184         | <b>18,9</b> |

Như vậy tỷ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với tỷ lệ này trong nghiên cứu B-31 và N9831 (tương ứng là 16,3% và 18,9%). Trong nghiên cứu HERA, tỷ lệ bệnh nhân trên 60 tuổi là 16,2%, trong đó tuổi trung bình là 49 tuổi, dao động từ 21 đến 79 tuổi [45]. Với tỷ lệ bệnh nhân cao tuổi thấp như vậy, liệu các biến cố tim mạch có thấp hơn trong các nghiên cứu B-31, N9831, HERA không, chúng tôi sẽ bàn luận trong phần độc tính tim của phác đồ.

Tuổi được coi là yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV, trong nhiều nghiên cứu bệnh nhân UTV dưới 40 tuổi có nguy cơ tái phát, tử vong cao hơn so với nhóm tuổi trên 40. Các chỉ định hóa chất hỗ trợ, điều trị nội tiết thường cân nhắc đến yếu tố tuổi, các mốc lứa tuổi được cân nhắc là dưới 40 hoặc dưới 35 theo các nghiên cứu khác nhau [33],[69],[70],[71],[72]. Trong nghiên cứu này tuổi có ảnh hưởng đến kết quả sống thêm hay không chúng tôi sẽ bàn luận trong phần liên quan sống thêm với các nhóm tuổi.

#### ***4.1.2. Tiền sử gia đình và các bệnh lý mạn tính kèm theo***

Ung thư vú là bệnh có 10% mang tính chất gia đình. Phụ nữ có mẹ, chị em gái mắc UTV sẽ có nguy cơ mắc UTV cao gấp 2-3 lần so với phụ nữ không có tiền sử gia đình. Các hội chứng BRCA1 và BRCA2 là các hội chứng di truyền gen trội trên NST thường, liên quan đến tăng khả năng mắc UTV và buồng trứng do đột biến các gen BRCA1 và BRCA2. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp trên 8.139 bệnh nhân qua 22 thử nghiệm lâm sàng cho thấy nguy cơ mắc UTV, ung thư buồng trứng đến khi 70 tuổi ở những người mang đột biến BRCA1 tương ứng là 65% và 39%, ở người mang đột biến BRCA2 tương ứng là 45% và 11% [73],[74]. Các bệnh nhân UTV có bộ ba âm tính hoặc nhóm dạng đáy thường có liên quan nhiều hơn với các đột biến này, nhóm bệnh nhân có Her 2 dương tính không kể đến tình trạng thụ thể nội tiết âm tính hay dương tính thì ít liên quan đến các đột biến BRCA1



hoặc BRCA2. Hiện tại xét nghiệm BRCA1, BRCA2 chưa được làm nhiều, giá thành rất đắt. Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 3 trường hợp có tiền sử gia đình liên quan đến UTV, ung thư buồng trứng. Cụ thể có 2 trường hợp mẹ - chị gái mắc ung thư buồng trứng, 1 trường hợp chị mắc UTV chiếm tỷ lệ 4,8% trong tổng số 63 bệnh nhân nghiên cứu. Hiện tại chưa có phát hiện nào về đột biến gen ở nhóm bệnh nhân có Her 2 neu dương tính, do vậy các điều trị đích liên quan đến nhóm bệnh nhân này vẫn là các thuốc nhắm vào đích protein Her 2 neu trên bề mặt tế bào.

Tình trạng mắc một số bệnh mạn tính như THA, ĐTĐ, béo phì được xem là các yếu tố nguy cơ làm gia tăng các biến cố tim mạch khi bệnh nhân được điều trị với trastuzumab, tuy nhiên đây không phải là các chống chỉ định nên bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ này vẫn được lựa chọn vào nghiên cứu. Có 8 bệnh nhân mắc các bệnh mạn tính kèm theo trong đó có 6 bệnh nhân mắc THA, 2 bệnh nhân mắc ĐTĐ typ II. Tất cả 8 bệnh nhân này đều được gửi đi khám và điều trị chuyên khoa tim mạch và nội tiết. Các biến cố tim mạch có xuất hiện trên những bệnh nhân này không chúng tôi sẽ bàn luận trong phần độc tính tim mạch.

#### **4.1.3. Vị trí u**

Khối u ở vị trí 1/4 trên ngoài thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ 54%, tiếp đến là 1/4 trên trong chiếm tỷ lệ 19%, có 6 trường hợp ở vị trí trung tâm sát núm vú và có 1 trường hợp đa ổ. Hay gặp vị trí 1/4 trên ngoài do thể tích mô vú ở vùng này cao nhất. Về phân bố vị trí u tương tự như trong các nghiên cứu khác. Vú trái gặp với tỷ lệ cao hơn (55,6%), không có sự khác biệt so với các nghiên cứu khác. Chúng tôi quan tâm theo dõi đến các biến cố tim mạch ở các bệnh nhân ung thư vú trái và có chỉ định xạ trị trên những bệnh nhân truyền trastuzumab.

#### **4.1.4. Phân loại mô bệnh học và độ mô học**

*Loại mô học:* Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ 81%, tiếp theo là thể tiêu thụ xâm nhập, thể tủy (chiếm 4,8%), các trường hợp còn lại là thể ống xâm lấn trội nội ống, thể nhầy chiếm 9,5%. Nhìn chung về tỷ lệ phân bố loại mô học không có sự khác biệt so với các nghiên cứu trong và ngoài nước trong quần thể bệnh nhân ung thư vú nói chung.

Kết quả nghiên cứu của T.V. Tờ, phân bố loại mô học trên 2.207 bệnh nhân UTV thì tỷ lệ UTBM thể ống xâm nhập chiếm 79%, thể tiêu thụ xâm nhập 2,9%; thể nhầy 2,3%; UTBM thành phần nội ống trội 6,9% và một số loại hiếm gặp khác [75].

*Độ mô học:* Trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu gặp ung thư thể ống xâm nhập độ 2 chiếm 58,7% trong khi đó tỷ lệ độ mô học 3 là 20,6%. Độ mô học 1 chỉ gặp một trường hợp chiếm 1,6%. Có 12 trường hợp không phân độ mô học đó là các ung thư thể tiêu thụ, thể ống trội nội ống và thể nhầy. Theo T.V. Tờ, phân bố độ mô học trên 1.744 bệnh nhân UTV thể ống xâm nhập như sau: Độ 1 (12,5%), độ 2 (71,4%), độ 3 (16,4%) [4].

N.V. Chủ nghiên cứu trên 463 bệnh nhân UTV, liên quan giữa độ mô học và các phân nhóm UTV cho thấy tỷ lệ độ mô học 1; 2; 3 ở nhóm bệnh nhân Her 2 dương tính là 12%; 48,9%; 39,1% [75].

P.T. Huyền và CS nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên 190 bệnh nhân UTV bộ ba âm tính cho thấy tỷ lệ phân bố độ mô học 1; 2; 3; không xếp loại tương ứng là: 5,8%; 64,2%; 12,6% và 17,4% [76].

T.V. Thuần nghiên cứu trên 346 bệnh nhân UTV có TTNT dương tính, tỷ lệ phân bố độ mô học 1; 2; 3 tương ứng là 7%; 78% và 14% [77].

So sánh với các nghiên cứu trong nước trên bệnh nhân UTV nói chung cho thấy tỷ lệ bệnh nhân độ mô học 1 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp

hơn, tỷ lệ độ mô học 3 cao hơn. Trong các phân nhóm UTV, tỷ lệ độ mô học 3 cao hơn ở nhóm bệnh nhân bộ ba âm tính và bệnh nhân có Her 2 neu dương tính qua các nghiên cứu.

T.V. Thuần nghiên cứu trên 80 bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính, tỷ lệ độ mô học 1; 2; 3 ở nhóm chúng điều trị với AC-T là 2,5%; 67,5%, và 15% (15% không xếp loại), tỷ lệ độ mô học 1;2;3 ở nhóm điều trị với trastuzumab là 2,5%; 65%; 20% (12,5% không xếp loại). Như vậy, về phân bố độ mô học trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như trong nghiên cứu của này của tác giả T.V. Thuần [58]. Tuy nhiên, so sánh với tỷ lệ phân bố độ mô học trong các nghiên cứu nước ngoài trên bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính có sự khác biệt.

Trong nghiên cứu B-31 và N9831, tỷ lệ độ mô học 3 tương ứng là 68,6% và 70,3%. Tỷ lệ độ mô học 2 tương ứng là 27,4% và 26,6%. Như vậy tỷ lệ độ mô học 3 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả ghi nhận trong các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài trên bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính [68].

Bảng 4.2. Phân bố độ mô học trong nghiên cứu B-31 và N9831 [68]

| Độ mô học      | B-31       |      |             |             | N9831      |      |             |             |
|----------------|------------|------|-------------|-------------|------------|------|-------------|-------------|
|                | Nhóm chúng |      | Trastuzumab |             | Nhóm chúng |      | Trastuzumab |             |
|                | N          | %    | N           | %           | N          | %    | N           | %           |
| 1              | 29         | 2,8  | 23          | 2,2         | 10         | 1,0  | 14          | 1,4         |
| 2              | 311        | 29,7 | 289         | 27,4        | 256        | 26,4 | 259         | 26,6        |
| 3              | 683        | 65,3 | 724         | <b>68,6</b> | 693        | 71,4 | 684         | <b>70,3</b> |
| Không xác định | 23         | 2,2  | 19          | 1,8         | 12         | 1,2  | 16          | 1,6         |

Chúng tôi không lấy được thông tin về hệ thống phân loại độ mô học được sử dụng trong các nghiên cứu B-31 và N9831. Hệ thống phân loại độ mô học đang áp dụng tại Bệnh viện K theo cách phân độ của Scarff - Bloom – Richardson, được sửa đổi bởi Elston và Ellis, áp dụng cho ung thư biểu mô ống xâm nhập. Phân độ này dựa vào sự hình thành ống nhỏ, mức đa hình thái nhân và hoạt động nhân chia. Mỗi yếu tố được cho từ 1 đến 3 điểm như sau [78]:

- Sự hình thành ống nhỏ:
  - + 1 điểm: Phần lớn tổn thương có hình thành ống nhỏ (>75%)
  - + 2 điểm: Có những vùng ống tuyến rõ xen lẫn các đám tế bào không có cấu trúc ống tuyến (10-75% ống nhỏ)
  - + 3 điểm: Không có hình thành ống tuyến hoặc rất ít (<10%)
- Hoạt động nhân chia (quan sát ở độ phóng đại 400 lần trên 10 vi trường liên tiếp):
  - + 1 điểm: 0-5 nhân chia
  - + 2 điểm: 6-10 nhân chia
  - + 3 điểm: Trên 11 nhân chia
- Mức đa hình thái của nhân:
  - +1 điểm: Kích thước nhân tế bào u tương đối đồng đều, hình dạng ít thay đổi
  - +2 điểm: Mức độ trung gian
  - +3 điểm: Kích thước và hình dạng nhân thay đổi nhiều, đặc biệt có nhân quái, hạt nhân rõ

***Độ mô học được tính như sau:***

- + Độ 1: Biệt hoá rõ: 3-5 điểm
- + Độ 2: Biệt hoá vừa: 6-7 điểm
- + Độ 3: Biệt hoá kém: 8-9 điểm

Kết quả tỷ lệ về phân bố độ mô học trên nhóm Her 2 neu dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi lại khác biệt so với kết quả nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, chúng tôi sẽ tiếp tục nghiên cứu thêm với số lượng bệnh nhân lớn hơn cho nhóm đối tượng Her 2 neu dương tính và tìm hiểu thêm về các phương pháp đánh giá độ mô học trong các nghiên cứu của nước ngoài để tìm hiểu lý do sự khác biệt này.

#### ***4.1.5. Tình trạng thụ thể nội tiết***

Tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính là 31,7%, TTNT âm tính là 68,3%. Theo kết quả nghiên cứu của T.V. Thuần tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính ở nhóm điều trị AC-T và AC-TH tương ứng là 27,5% và 35%, tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [58]. Tỷ lệ TTNT dương tính trên bệnh nhân Her 2 dương tính ngược với tỷ lệ TTNT dương tính trong quần thể bệnh nhân UTV nói chung (với tỷ lệ TTNT dương tính khoảng 70%).

Theo T.V. Tờ nghiên cứu trên 2.207 trường hợp UTV, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính (ER hoặc PR dương tính) là 63,3%; TTNT âm tính là 36,6%. Cũng trong nghiên cứu này tác giả đánh giá được tỷ lệ Her 2 neu dương tính trên bệnh nhân có ER dương tính hoặc âm tính và kết quả cho thấy bệnh nhân có ER âm tính thì tỷ lệ Her 2 neu dương tính cao hơn ở bệnh nhân có ER dương tính (48,5% so với 26,1%). Tác giả không đánh giá tỷ lệ TTNT dương tính, âm tính trên nhóm bệnh nhân Her 2 neu dương tính [75]. Tình trạng TTNT là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV, bệnh nhân UTV có TTNT âm tính liên quan đến tiên lượng xấu, nhóm bệnh nhân có Her 2 dương tính có tỷ lệ TTNT âm tính cao.

Bảng 4.3. Tình trạng thụ thể nội tiết trong nghiên cứu B-31 và N9831 [68]

| Tình trạng<br>TTNT | B-31       |      |             |             | N9831      |    |             |             |
|--------------------|------------|------|-------------|-------------|------------|----|-------------|-------------|
|                    | Nhóm chứng |      | Trastuzumab |             | Nhóm chứng |    | Trastuzumab |             |
| N,%                | N          | %    | N           | %           | N          | %  | N           | %           |
| Âm tính            | 464        | 44,2 | 468         | 44,4        | 447        | 46 | 449         | 46,2        |
| Dương tính         | 581        | 55,5 | 586         | <b>55,6</b> | 524        | 54 | 524         | <b>54,8</b> |
| Không rõ           | 2          | 0,2  | 1           | 0,1         | 0          | 0  | 0           | 0           |

Trong nghiên cứu HERA, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính đều là 50% ở cả nhóm chứng theo dõi đơn thuần sau hóa trị bổ trợ (1.703 bệnh nhân) và nhóm điều trị bổ trợ 1 năm với trastuzumab sau khi kết thúc hóa trị bổ trợ (1.698 bệnh nhân) [45].

Trong nghiên cứu BCIRG 006, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính cả 3 nhóm: nhóm chứng, nhóm điều trị AC-TH, nhóm điều trị TCH đều là 54% [47]. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính trong các nghiên cứu nước ngoài cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

#### **4.1.6. Xét nghiệm Her 2 neu**

Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu là một thụ thể tyrosine kinase, dương tính trong khoảng 20-25% bệnh nhân UTV. Her 2 neu dương tính liên quan đến bệnh có tiên lượng xấu và là yếu tố quyết định đến việc điều trị với các thuốc điều trị đích liên quan đến thụ thể này. Hiện tại có nhiều thuốc được nghiên cứu áp dụng điều trị kháng Her 2 neu tuy nhiên từ những thử nghiệm ban đầu, các thuốc này chỉ có hiệu quả trên bệnh nhân có kết quả Her 2 neu dương tính. Các thuốc điều trị đích rất đắt tiền, do vậy việc xác định tình trạng Her 2 neu có thực sự dương tính không rất quan trọng cho các bác sỹ lâm sàng đưa ra hướng điều trị. Trên thế giới hiện tại có nhiều phương

pháp đánh giá tình trạng Her 2 neu như xét nghiệm nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) xác định mức độ bộc lộ protein Her 2 neu trên bề mặt tế bào, các xét nghiệm xác định khuếch đại gen ERBB2 (gen mã hóa cho protein Her 2 neu) như xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH), nhuộm huỳnh quang tại chỗ chất nhuộm sắc (Chromogenic in situ hybridization - CISH), phương pháp xác định thời gian thực phản ứng chuỗi polymerase (Reverse transcription polymerase THAin reaction - RTPCR)...

Hiện tại ở Việt Nam và nhiều nước trên thế giới, xét nghiệm IHC và xét nghiệm FISH được sử dụng chủ yếu. Xét nghiệm hóa mô miễn dịch là phương pháp bán định lượng đánh giá mức độ bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì qua thang điểm (0, 1+, 2+, 3+). Nhuộm hóa mô miễn dịch được thực hiện trên các khối paraffin, đây là phương pháp đánh giá không tốn nhiều thời gian, chi phí thấp, tuy nhiên kết quả của phương pháp này có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như quy trình cố định bệnh phẩm, phương pháp đánh giá, các kháng thể được chọn lọc sử dụng cũng như hệ thống tính điểm. FISH là phương pháp định lượng, đo được số lượng bản sao chép gen ERBB2 trên mỗi tế bào ung thư, kết quả của FISH đọc là dương tính hoặc âm tính, phương pháp này được coi là có độ chính xác cao hơn nhưng mất nhiều thời gian để đánh giá hơn, chi phí tốn kém hơn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 63 bệnh nhân đều được làm xét nghiệm IHC xác định tình trạng Her 2 neu, 54 bệnh nhân có kết quả IHC 3+, có 9 bệnh nhân có kết quả IHC 2+, bệnh nhân được xác định tình trạng Her 2 neu bằng xét nghiệm FISH dương tính. Các xét nghiệm IHC được làm tại khoa Giải phẫu bệnh - Bệnh viện K, xét nghiệm FISH được làm tại Bệnh viện K hoặc Trường Đại học Y Hà Nội. Bệnh nhân có kết quả IHC 3+ hoặc FISH dương tính sẽ có chỉ định điều trị với trastuzumab và các thuốc kháng Her 2 neu khác.

Các nghiên cứu về thử nghiệm vai trò của trastuzumab trong điều trị hỗ trợ như nghiên cứu B-31, N9831, HERA, BRICG 006 đều lựa chọn phương pháp xét nghiệm IHC hoặc FISH. Riêng nghiên cứu FinHer xác định tình trạng Her 2 neu bằng xét nghiệm FISH [45],[46],[47],[48].

#### **4.1.7. Giai đoạn bệnh**

Có 2 bệnh nhân được điều trị từ năm 2009 nhưng chúng tôi sử dụng phân loại giai đoạn theo AJCC 2010 (phiên bản lần thứ 7) cho tất cả các bệnh nhân khi lấy thông tin và xử lý số liệu vì 2 bệnh nhân này xếp giai đoạn không thay đổi so với phiên bản năm 2010.

Hiện tại các nghiên cứu đều khẳng định trastuzumab có hiệu quả trên các bệnh nhân có kích thước u từ 1 cm trở lên hoặc có hạch nách dương tính, như vậy về chỉ định điều trị chúng ta có thể điều trị đích cho bệnh nhân ở giai đoạn u còn rất bé. Trong nghiên cứu này chúng tôi chủ động lựa chọn bệnh nhân từ giai đoạn II vào nghiên cứu vì số lượng bệnh nhân T1N0M0 không nhiều tại thời điểm tiến hành nghiên cứu (năm 2009).

Nghiên cứu trên 63 bệnh nhân, kích thước u trung bình là 2,99 cm, u bé nhất có kích thước 1 cm nhưng đã có di căn hạch nách, u lớn nhất có kích thước 8 cm. Số hạch nách vét được trung bình là 8,8 hạch, có 1 bệnh nhân vét được 4 hạch, số hạch nách vét được nhiều nhất là 22 hạch.

Số hạch nách di căn trung bình là 1,13 hạch, số hạch nách di căn ít nhất là 0 hạch và nhiều nhất là 10 hạch, tỷ lệ hạch nách dương tính trong nghiên cứu là 39,7%.

Trong nghiên cứu B-31 đối tượng lựa chọn là những bệnh nhân có hạch nách dương tính, trong nghiên cứu N9831 tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch nách chiếm 84,6% và 86,3% tương ứng ở nhóm chứng và nhóm điều trị với trastuzumab [68]. Nghiên cứu HERA, tỷ lệ bệnh nhân có hạch nách dương



tính là 57%, âm tính là 32% và có 11% không đánh giá tình trạng hạch do bệnh nhân được điều trị hóa trị hỗ trợ trước [45].

Bảng 4.4. Đặc điểm u và hạch trong nghiên cứu BCIRG 006 [47]

| Phác đồ điều trị          |           | AC→T (%)<br>N=1.073 | AC→TH (%)<br>N=1.074 | TCH (%)<br>N=1.075 |
|---------------------------|-----------|---------------------|----------------------|--------------------|
| Số lượng<br>hạch di căn   | 0         | 29                  | 29                   | 29                 |
|                           | 1-3       | 38                  | 38                   | 39                 |
|                           | 4-10      | 22                  | 24                   | 23                 |
|                           | > 10      | 11                  | 9                    | 10                 |
| Kích thước<br>khối u (cm) | ≤ 2       | 41                  | 38                   | 40                 |
|                           | >2 và ≤ 5 | 53                  | 55                   | 54                 |
|                           | >5        | 6                   | 7                    | 6                  |

Như vậy trong nghiên cứu BCIRG 006, tỷ lệ bệnh nhân di căn hạch nách chiếm tỷ lệ 71% ở cả 3 nhóm chứng AC-T, AC-TH và TCH [47].

Theo bảng 3.6 tỷ lệ giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N thì giai đoạn T2N0 chiếm tỷ lệ cao với 57,1%. Giai đoạn II chiếm 84,1% và giai đoạn III chỉ chiếm 15,9%. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng được lựa chọn điều trị có giai đoạn bệnh sớm hơn tất cả các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như B-31, N9831, HERA, BCIRG 006 vì trong các nghiên cứu này tác giả chủ yếu chọn những bệnh nhân có hạch dương tính.

#### **4.1.8. Điều trị bổ trợ khác**

Các bệnh nhân được chỉ định xạ trị, điều trị nội tiết theo hướng dẫn thực hành chung. Bệnh nhân được xạ trị trong tất cả các trường hợp phẫu thuật bảo tồn, hoặc hạch nách dương tính, hoặc u từ T3 trở lên. Có 27/63 bệnh nhân được xạ trị bổ trợ. Có 20 bệnh nhân được điều trị nội tiết bổ trợ, các bệnh nhân đã mãn kinh ưu tiên lựa chọn các thuốc kháng aromatase (anastrozole, letrozole hoặc exemestane), các bệnh nhân chưa mãn kinh có thể điều trị tamoxifen đơn thuần hoặc kết hợp với cắt hoặc ức chế buồng trứng ở bệnh nhân trẻ dưới 40. Việc thực hiện điều trị bổ trợ xạ trị, nội tiết theo hướng dẫn thực hành chung của bệnh viện K và hướng dẫn thực hành NCCN cập nhật theo thời gian [43],[79].

### **4.2. Kết quả điều trị**

#### **4.2.1. Kết quả sống thêm không bệnh**

Sự ra đời của thuốc trastuzumab đã đem lại hy vọng cho rất nhiều bệnh nhân UTV, trastuzumab đã được FDA phê duyệt trong điều trị UTV di căn có Her 2 neu dương tính từ năm 1998, các nghiên cứu điều trị bổ trợ bắt đầu từ những năm 2000, tuy vậy cho đến nay vẫn còn nhiều câu hỏi liên quan đến việc ứng dụng thuốc điều trị đích này trong thực hành lâm sàng:

- Chỉ định trastuzumab cho bệnh nhân ở giai đoạn nào ?, các khối u có kích thước nhỏ (<2cm) có lợi ích với liệu pháp điều trị đích trastuzumab không khi chi phí điều trị cao, thời gian điều trị dài và độc tính tim mạch đã được báo cáo trước đó.

- Phác đồ hóa chất nào phối hợp với trastuzumab đem lại hiệu quả tốt hơn?, phác đồ nào ít gây độc tính tim mạch hơn ?.

- Chi phí thuốc điều trị lớn, vậy thời gian điều trị ngắn hơn (dưới 1 năm

theo khuyến cáo) có đem lại hiệu quả không ?.

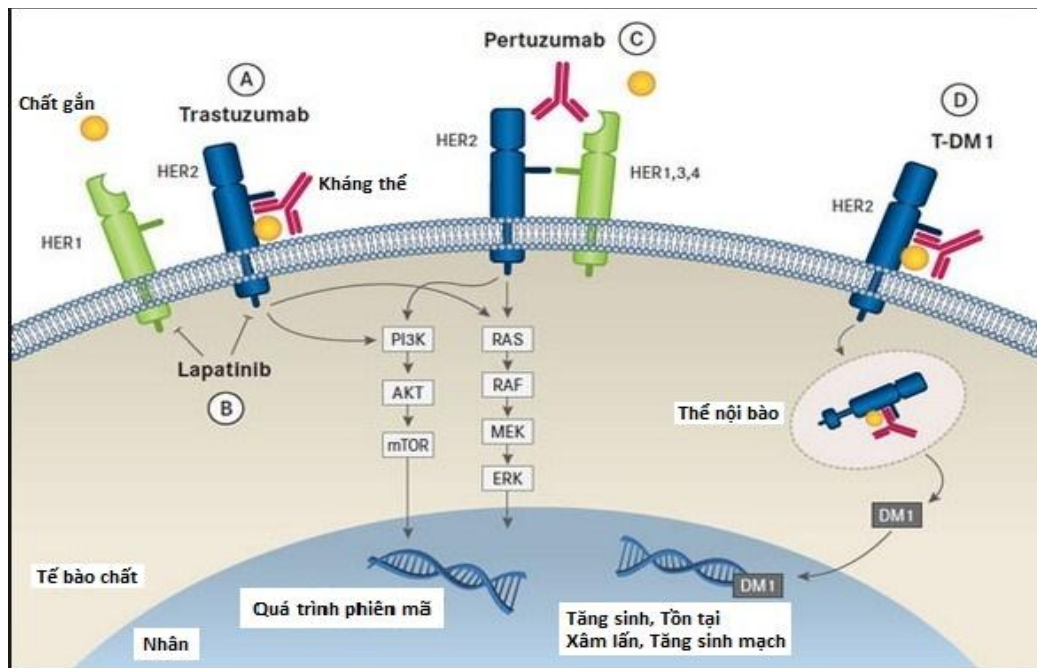
- Mặc dù bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính được điều trị với trastuzumab nhưng vẫn có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân tái phát, kháng thuốc. Vậy phối hợp trastuzumab với các thuốc điều trị đích khác có làm giảm tỷ lệ tái phát không ?.

Các câu hỏi này cho đến nay vẫn đang được nghiên cứu và cập nhật liên tục qua các năm, chúng tôi xin được bàn luận các vấn đề này trước khi bàn luận về kết quả điều trị để thấy được giá trị sử dụng của phác đồ AC-TH tại thời điểm hiện nay, nếu kết quả điều trị cao, bệnh nhân dung nạp tốt thì phác đồ AC-TH vẫn giữ được giá trị áp dụng trong thực hành cho đến khi có những nghiên cứu mới với thuốc mới hoặc cách phối hợp mới đem lại kết quả tốt hơn.

#### *4.2.1.1. Bàn luận về chỉ định điều trị hỗ trợ ung thư vú có Her 2 neu dương tính*

Sản phẩm của gen Her 2 neu là một loại glycoprotein thuộc màng tế bào trong họ thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì, được tổng hợp từ proto-oncogen Her 2 neu nằm tại vị trí 21 trên nhánh dài nhiễm sắc thể 17 (ký hiệu 17q21). Nhiều nghiên cứu cho rằng EGF và EGFR được tìm thấy trong mô tuyến vú và có vai trò điều hòa nhiều cơ chế như phân bào, tồn tại, và biệt hoá cho nhiều loại tế bào tại tuyến vú. Protein Her 2 neu có trọng lượng phân tử 185kd, được bộc lộ ở mức độ thấp ở các tế bào biểu mô và cơ biểu mô của mô tuyến vú bình thường. Tỷ lệ bộc lộ quá mức protein Her 2 neu ở khoảng 20-25% bệnh nhân UTV. Bên cạnh chức năng là một thụ thể của yếu tố phát triển biểu bì, Her 2 neu còn có vai trò quan trọng trong các cơ chế biệt hoá tế bào, sự kết dính và di chuyển của tế bào, vì vậy có thể góp phần vào khả năng xâm lấn và di căn của tế bào ung thư [7],[80],[81].

Một số thuốc kháng Her 2 neu theo các cơ chế khác nhau đã được nghiên cứu và đưa vào sử dụng.



Hình 4.1. Minh họa một số thuốc điều trị đích tác động đến protein Her 2 neu [82]

- Trastuzumab: Kháng thể đơn dòng gắn vào phần ngoài tế bào của Her 2 neu.
- Pertuzumab: Kháng thể đơn dòng gắn vào phần nhị trùng ngoài tế bào của Her 2 neu, ngăn cản các phần này gắn với nhau và gắn với các thành viên khác của họ EGFR. Pertuzumab được sử dụng kết hợp với trastuzumab hơn là dùng đơn thuần trong điều trị UTV có Her 2 neu dương tính trong các nghiên cứu.
- Ado-trastuzumab emtansin (T-DM1): Là thuốc kết hợp trastuzumab và thuốc ức chế phân bào DM1.
- Lapatinib: Là một TKI kháng EGFR1 và Her 2 neu dẫn đến ức chế con đường dẫn truyền tín hiệu Her 2 neu.

Trastuzumab được FDA phê duyệt chỉ định trong điều trị UTV tái phát di căn ngày 25/7/1998. Nghiên cứu hiệu quả của trastuzumab trong điều trị hỗ trợ được thực hiện từ năm 2000, các kết quả đầu tiên được công bố năm 2005 qua các nghiên cứu lớn HERA, B-31, N9831, BRICG 006 và liên tục được cập nhật kết quả lâu dài cho đến nay.

Chỉ định điều trị bổ trợ trastuzumab:

Cho đến thời điểm hiện tại các chuyên gia điều trị nội khoa khuyến cáo điều trị bổ trợ hóa chất kết hợp thuốc nhắm trúng đích Her 2 neu đối với tất cả các trường hợp UTV có Her 2 neu dương tính, hạch dương tính hoặc hạch âm tính nhưng khối u có kích thước từ 1 cm trở lên [43]. Lợi ích điều trị bổ trợ với trastuzumab trên bệnh nhân u có kích thước dưới 1 cm chưa thực sự rõ ràng mặc dù các nghiên cứu hồi cứu cho thấy những bệnh nhân u kích thước dưới 1 cm có Her 2 neu dương tính thì tiên lượng xấu hơn bệnh nhân có Her 2 neu âm tính. Nghiên cứu đánh giá hiệu quả bổ trợ trastuzumab trên bệnh nhân u có kích thước nhỏ (< 2cm) được Tolaney S.M thực hiện trên 410 bệnh nhân (31% bệnh nhân T1b, 17% T1a). Tất cả các bệnh nhân được điều trị phác đồ hóa chất bổ trợ paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> hàng tuần trong 12 tuần kết hợp điều trị trastuzumab trong 1 năm. Với thời gian theo dõi trung bình 4 năm, kết quả tỷ lệ sống thêm không tái phát 3 năm là 99,2% (95% CI 98,4 - 100). Không có sự khác biệt về sống thêm ở bệnh nhân < 1cm và > 1cm, có 13 bệnh nhân phải ngừng điều trị trastuzumab do giảm chức năng tổng máu thất trái. Đây không phải là nghiên cứu ngẫu nhiên, kết quả nghiên cứu này được báo cáo tại ASCO 2015 và theo tác giả nên áp dụng điều trị bổ trợ cho bệnh nhân UTV có kích thước u nhỏ dưới 1 cm [83],[84],[85]. Trong thực tế lâm sàng, các bác sỹ cân nhắc lợi ích, độc tính và chi phí điều trị để quyết định điều trị cho nhóm đối tượng u nhỏ dưới 1 cm này.

#### 4.2.1.2. Bàn luận về thời gian điều trị trastuzumab

Các nghiên cứu lớn, kinh điển như B-31, N9831, BCIRG 006 đều thiết kế phác đồ hóa chất bổ trợ kết hợp trastuzumab 1 năm. Tuy nhiên, một số tác giả đã đặt ra câu hỏi liệu điều trị dài hơn 1 năm có tốt hơn 1 năm hay không. Trastuzumab là thuốc điều trị đích, chi phí điều trị lớn và phác đồ điều trị bổ trợ UTV có trastuzumab là phác đồ điều trị bổ trợ dài nhất trong số các phác

đồ điều trị bổ trợ cho bệnh nhân ung thư nói chung. Từ khi phẫu thuật đến khi kết thúc liệu trình điều trị trung bình bệnh nhân mất khoảng 15 tháng. Câu hỏi liệu điều trị với thời gian ngắn hơn 1 năm có đem lại hiệu quả như 1 năm không. Hai nghiên cứu dưới đây đã thực hiện để trả lời các câu hỏi này.

Trong nghiên cứu HERA, với 5.090 bệnh nhân UTV có Her 2 dương tính, sau khi hoàn thành điều trị hóa chất bổ trợ được chia ngẫu nhiên 2 nhóm, nhóm thứ nhất được quan sát đơn thuần, nhóm thứ hai được điều trị bổ trợ với trastuzumab với thời gian điều trị 1 năm hoặc 2 năm. Với thời gian theo dõi 8 năm, kết quả cho thấy không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh ở bệnh nhân được điều trị bổ trợ trastuzumab 1 năm và 2 năm (DFS = 76% ở cả hai nhánh, HR= 0,99, 95% CI 0,85-1,14). Hơn nữa cũng không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ (HR=1,05; 95% CI 0,86-1,28) [13],[86]. Trong thử nghiệm PHARE (Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure) trên 3.380 bệnh nhân, các bệnh nhân được chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm được điều trị với trastuzumab 1 năm hoặc trastuzumab 6 tháng. Với thời gian theo dõi trung bình 42,5 tháng cho thấy với việc rút ngắn thời gian điều trị từ 12 tháng xuống 6 tháng làm giảm tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm (từ 94% xuống 91%), HR =1,28, 95% CI 1,05-1,56. Thêm vào đó, điều trị trastuzumab 6 tháng dẫn đến con số tử vong cao hơn so với 1 năm (93 sự kiện tử vong so với 66 sự kiện, HR= 1,46, 95% CI 1,06-2,01) [12].

Với các kết quả phân tích trên, thời gian sử dụng trastuzumab 1 năm được khuyến cáo như điều trị chuẩn trong điều trị bổ trợ bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính. Tuy vậy, với mong muốn có nhiều bệnh nhân UTV có Her 2 neu được tiếp cận điều trị bổ trợ với trastuzumab, chúng ta vẫn chờ đợi kết quả của các thử nghiệm khác trả lời câu hỏi điều trị trastuzumab với thời gian ngắn 9 tuần, 3 tháng, 6 tháng có hơn không điều trị không, mặc dù kết

quả với thời gian điều trị ngắn không tốt hơn 1 năm nhưng nếu tốt hơn không điều trị thì chúng ta sẽ có thêm chỉ định điều trị khi bệnh nhân mong muốn nhưng không đủ điều kiện kinh tế theo phác đồ điều trị 1 năm.

#### *4.2.1.3. Bàn luận về lựa chọn phác đồ điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư vú có Her 2 neu dương tính*

Cho đến nay các bác sỹ có thể lựa chọn các phác đồ hóa chất khác nhau, liệu trình điều trị khác nhau khi phối hợp với trastuzumab. Các cơ sở của việc lựa chọn phác đồ dựa trên các thử nghiệm đã được công bố:

Nghiên cứu HERA thiết kế có thể áp dụng điều trị trastuzumab sau khi kết thúc điều trị hóa trị (với bất kỳ phác đồ hóa chất hỗ trợ nào), chính vì vậy thực tế có những bệnh nhân nếu trong quá trình điều trị hóa chất hỗ trợ vì lý do nào đó không điều trị đồng thời với trastuzumab thì sau khi kết thúc điều trị hóa trị nếu có nguyện vọng chúng tôi vẫn tiến hành điều trị hỗ trợ với trastuzumab đơn thuần [45]. Năm 2012, một nghiên cứu đa phân tích trên khoảng 12.000 bệnh nhân được điều trị hỗ trợ với trastuzumab đưa ra kết luận [8]:

- Bệnh nhân được điều trị với trastuzumab cải thiện thời gian sống thêm không bệnh (HR=0,60; 95% CI 0,5-0,71) không tính đến liệu trình điều trị.
- Thời gian sống thêm toàn bộ cải thiện có ý nghĩa (HR= 0,66; 95% CI 0,57-0,77). Bệnh nhân được điều trị với trastuzumab 1 năm cải thiện OS (HR=0,67, 95% CI 0,57-0,80) trong khi đó bệnh nhân được điều trị với trastuzumab dưới 6 tháng có xu hướng cải thiện sống thêm toàn bộ tuy nhiên không đạt được mức có ý nghĩa thống kê (HR=0,55; 95% CI 0,27-1,11).
- Lợi ích sống thêm toàn bộ quan sát thấy ở bệnh nhân điều trị trastuzumab đồng thời với hóa chất (HR=0,64; 95% CI 0,53-0,76), nhưng không có lợi

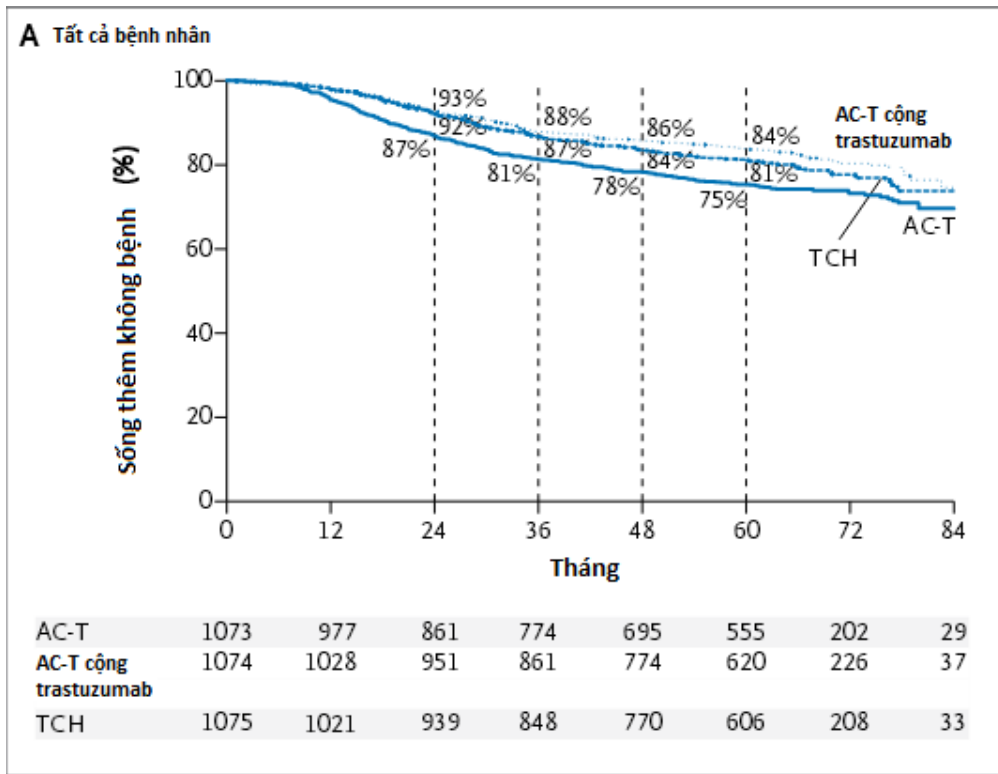
ích ở nhóm bệnh nhân điều trị tuần tự (kết thúc hóa chất sau đó điều trị trastuzumab đơn thuần) với HR=0,85, 95% CI 0,43-1,67.

Như vậy với kết quả phân tích tổng hợp này tốt nhất nếu có chỉ định điều trị bổ trợ với trastuzumab, nên điều trị đồng thời với hóa chất.

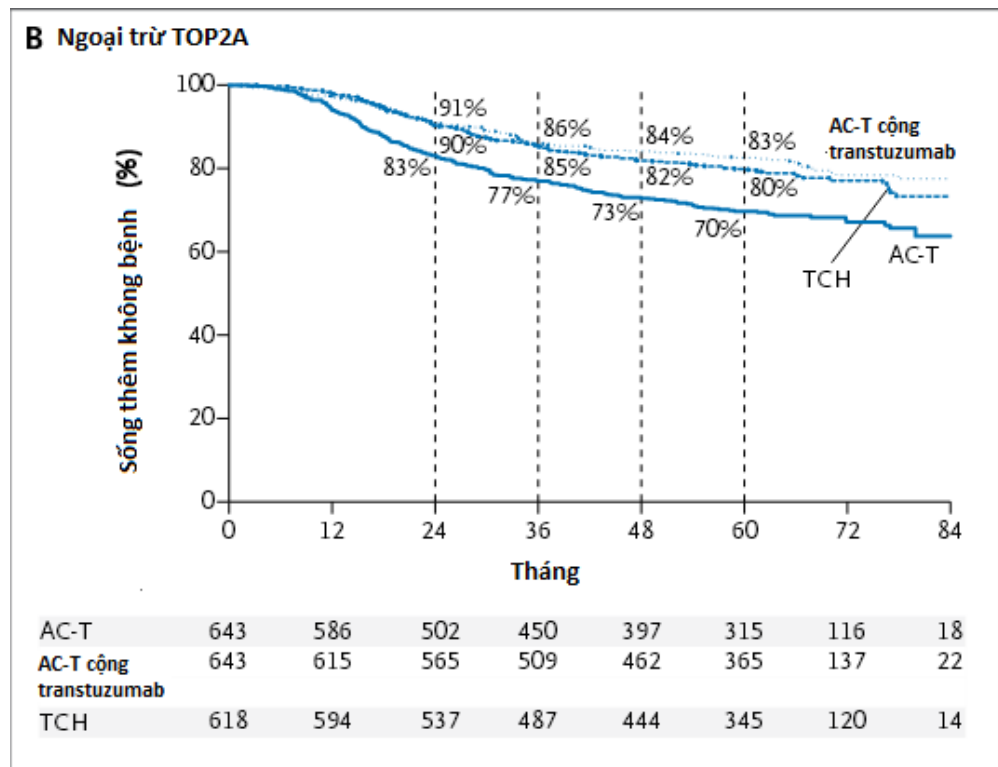
Phác đồ hóa chất phối hợp với trastuzumab:

Không nên phối hợp đồng thời trastuzumab và anthracycline trong phác đồ điều trị bổ trợ cũng như tái phát di căn do độc tính tim mạch cao khi điều trị đồng thời hai thuốc này. Topoisomerase II alpha là protein đóng vai trò quan trọng trong cơ chế tác động của anthracycline, gen mã hóa cho protein này (TOP2A) nằm ở vị trí 17q21-22 gần vị trí gen Her 2 neu (17q11.2-12). Khuếch đại gen TOP2A liên quan đến đáp ứng hơn với anthracycline [87]. Đồng khuếch đại TOP2A quan sát thấy trên khoảng 35% bệnh nhân có Her 2 neu dương tính [88]. Liên quan đến hiệu quả điều trị, một số câu hỏi xung quanh việc có cần thiết điều trị trastuzumab trên bệnh nhân có khuếch đại đồng thời TOP2A/HER2 không khi trong phác đồ điều trị đã có anthracycline. Slamon D báo cáo kết quả nghiên cứu BICRG 006 năm 2011 cho thấy trastuzumab đem lại lợi ích sống thêm cao nhất ở bệnh nhân không có đồng khuếch đại TOP2A/HER2, cao hơn nhóm bệnh nhân nói chung không kể đến tình trạng TOP2A và trastuzumab không đem lại kết quả cải thiện sống thêm ở nhóm bệnh nhân có đồng khuếch đại TOP2A/HER2 [88].

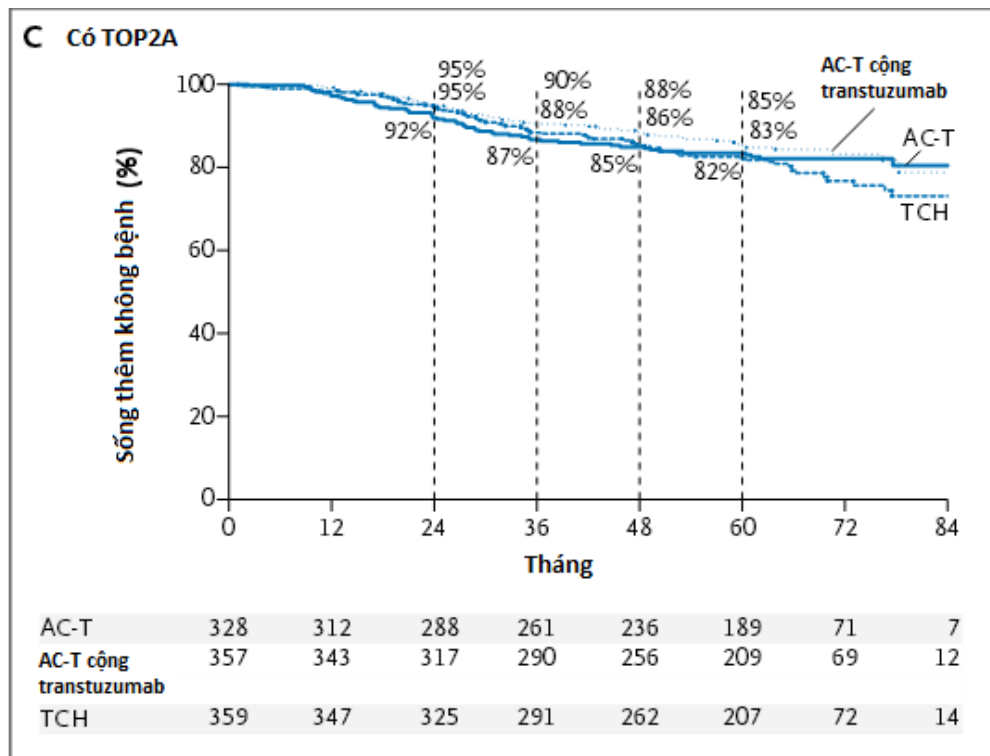




Nguồn: Dennis Slamon (2011) [88]



Nguồn: Dennis Slamon (2011) [88]



Nguồn: Dennis Slamon (2011) [88]

Kết quả báo cáo trong nghiên cứu BICRG 006 đã đem đến thông tin quan trọng, tuy nhiên hiện tại hướng dẫn thực hành chưa khuyến cáo chỉ định sử dụng trastuzumab có liên quan đến tình trạng đồng khuếch đại TOP2A/HER hay không. Thêm vào đó, chúng ta cũng chưa xét nghiệm được tình trạng gen TOP2A ở các phòng xét nghiệm nên các phác đồ khuyến cáo sử dụng trastuzumab có thể kèm theo anthracycline hoặc không anthracycline, các bác sỹ cần nhắc dựa trên lợi ích, độc tính, liệu trình của phác đồ để trao đổi với bệnh nhân. Cơ sở của việc lựa chọn phác đồ hóa chất phối hợp với trastuzumab thông qua các kết quả nghiên cứu như B-31, N9831 đó là phác đồ AC- TH sau đó duy trì trastuzumab đơn thuần. Chúng tôi sử dụng phác đồ này để thực hiện cho các bệnh nhân trong nghiên cứu vì thực tế phác đồ AC - T đã được sử dụng nhiều trong thực hành điều trị hỗ trợ, dung nạp thuốc tốt. Trong nghiên cứu B-31, bệnh nhân điều trị paclitaxel chu kỳ 3 tuần x 4 đợt, trastuzumab điều trị hàng tuần x 52 tuần. Trong nghiên cứu N9831 cả

paclitaxel và trastuzumab đều điều trị hàng tuần, paclitaxel điều trị 12 tuần, trastuzumab điều trị 52 tuần. Đối với việc truyền trastuzumab hiện tại không khuyến cáo rõ bệnh nhân phải điều trị hàng tuần hay chu kỳ 3 tuần, chính vì vậy trong thực hành lâm sàng chúng ta có thể lựa chọn phác đồ hàng tuần, nếu bệnh nhân ở xa chúng ta có thể lựa chọn phác đồ chu kỳ 3 tuần hoặc tùy thuộc vào sự lựa chọn của bệnh nhân dựa trên tính tiện lợi.

Theo kết quả của nghiên cứu BICRG 006, hiệu quả của phác đồ AC-TH cao hơn TCH về cả thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (được bàn luận thêm trong phần kết quả sống thêm), độc tính tim gặp ít hơn ở nhóm điều trị TCH, độc tính hạ bạch cầu, thần kinh cũng gặp ít hơn ở nhóm TCH nhưng độc tính hạ tiểu cầu, thiếu máu gặp nhiều hơn ở nhóm TCH [88].

Theo uptodate (2016), các chuyên gia ưa dùng phác đồ có anthracycline và taxan hơn vì tác giả cho rằng kinh nghiệm điều trị với phác đồ phối hợp này nhiều hơn và hiện tại còn ít kết quả nghiên cứu chứng minh hiệu quả vượt trội của phác đồ không chứa anthracycline. Tác giả gợi ý nên chọn lựa phác đồ TCH cho những bệnh nhân có chống chỉ định với anthracycline (như tiền sử bệnh tim mạch trước đó, chỉ số tổng máu thất trái ở giới hạn thấp) [89].

*Vai trò của phác đồ phối hợp trastuzumab và thuốc đích khác trong điều trị bổ trợ?*

Các nghiên cứu điều trị bổ trợ phối hợp trastuzumab với các thuốc điều trị đích khác như bevacizumab, lapatinib đều không đem lại kết quả tốt hơn trastuzumab nên kết hợp hóa trị và trastuzumab vẫn được coi là điều trị bổ trợ chuẩn đối với bệnh nhân ung thư vú có Her 2 dương tính. Một số nghiên cứu về pertuzumab trong điều trị tân bổ trợ (bổ trợ trước) và ung thư vú di căn có Her 2 dương tính cho thấy có hiệu quả, chính vì thế trong NCCN 2014-2016 đã bổ sung hướng dẫn thực hành trong đó pertuzumab được kết hợp với

phác đồ chuẩn trastuzumab trong điều trị hỗ trợ. Hiện tại pertuzumab chưa được phép lưu hành tại Việt Nam nên phác đồ điều trị hỗ trợ 1 năm với trastuzumab được khuyến cáo cho tất cả các bệnh nhân UTV có Her 2 dương tính.

Như vậy, chúng ta có đầy đủ thông tin về chỉ định, thời gian điều trị trastuzumab, các phác đồ hóa chất phối hợp với trastuzumab. Việc lựa chọn phác đồ và liệu trình như thế nào các bác sỹ sẽ trao đổi với bệnh nhân để đưa ra phương án điều trị tối ưu cho từng người bệnh.

#### *4.2.1.4. Bàn luận về kết quả sống thêm không bệnh*

Trong số 63 bệnh nhân nghiên cứu, tính đến thời điểm tháng 2 năm 2016 có 5 bệnh nhân tái phát. Bệnh nhân được điều trị đầu tiên tháng 1 năm 2009, với thời gian theo dõi gần 85 tháng. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị trong 3 năm 2011, 2012, và 2013.

Một bệnh nhân tái phát tại chỗ sau phẫu thuật bảo tồn, 1 bệnh nhân tái phát di căn hạch xa, 3 bệnh nhân tái phát di căn xương. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được theo dõi sát do vậy tổn thương tái phát được phát hiện sớm, tổn thương tại vú, hạch tái phát di căn phát hiện đều dưới 1 cm.

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier là 67,7 tháng (95% CI 63,3-72,1). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 100%; 98,4%; 95,2%; 92,1%; 92,1%.

Bệnh nhân đầu tiên tái phát sau điều trị 40 tháng, là bệnh nhân đầu tiên tham gia nghiên cứu. Đây là bệnh nhân trẻ 36 tuổi, được chẩn đoán K vú trái và được phẫu thuật bảo tồn. Giai đoạn sau mổ pT2N2M0 (giai đoạn III), giải phẫu bệnh UTBM thể ống xâm nhập độ 3, 4/15 hạch nách di căn. Thụ thể ER (+) 40%, PR (+) 10%. Sau điều trị hóa chất hỗ trợ AC-TH bệnh nhân được xạ trị tuyến vú trái tổng liều 66Gy. Bệnh nhân được điều trị nội tiết zoladex +

tamoxifen sau đó. Tháng 5/2012 bệnh tái phát tại chỗ vú trái, bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú trái, xét nghiệm lại bệnh phẩm u sau mổ TTNT âm tính, Her 2 neu dương tính IHC (3+).

Sau phẫu thuật cắt tuyến vú bệnh nhân được theo dõi đơn thuần (bệnh nhân không đồng ý điều trị toàn thân tiếp). Bệnh tiến triển di căn hạch cảnh trái sau 5 tháng tái phát tại chỗ vú. Chúng tôi tiến hành điều trị hóa chất trastuzumab-paclitaxel x 6 chu kỳ, bệnh đáp ứng hoàn toàn tại hạch và không xuất hiện tổn thương mới. Bệnh nhân tiếp tục duy trì trastuzumab chu kỳ 3 tuần cho đến nay (51 đợt trastuzumab) trong tình trạng “không bệnh” và chức năng tim được kiểm tra thường xuyên 3 tháng/lần đều bình thường, bệnh nhân không có biểu hiện rối loạn nhịp tim trong suốt quá trình điều trị.

Mặc dù đề cương được thông qua tháng 10 năm 2012, tuy nhiên với mong muốn được thực hiện đề tài này tôi đã chủ động điều trị và theo dõi bệnh nhân đầu tiên từ năm 2009, số lượng các bệnh nhân được điều trị với trastuzumab không nhiều do kinh phí điều trị lớn, khi có bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính, chúng tôi đều giải thích phác đồ điều trị khuyến cáo có trastuzumab và tùy điều kiện của mình người bệnh sẽ đưa ra quyết định có điều trị bổ trợ với trastuzumab hay không. Chính vì việc điều trị phụ thuộc vào quyết định của bệnh nhân như vậy nên chúng tôi không thể tiến hành nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm đối chứng (AC-T). Hồi cứu lịch sử, tác giả Đ.T.K. Anh (2008) đã tiến hành nghiên cứu kết quả điều trị và đánh giá độc tính của phác đồ bổ trợ AC-T trên bệnh nhân UTV giai đoạn II, III với tình trạng Her 2 neu bất kỳ. Trong nghiên cứu này có 54 bệnh nhân, 42,5% bệnh nhân ở giai đoạn II; 57,5% bệnh nhân ở giai đoạn III. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 90,6%; 79,1%; 77%; 73,4%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm tương ứng là 98,1%; 94,3%; 87,8%; 84,1%. Tỷ lệ sống thêm

không bệnh và sống thêm toàn bộ thấp hơn kết quả của chúng tôi tuy nhiên giai đoạn bệnh trong nghiên cứu của Đ.T.K. Anh muộn hơn trong nghiên cứu của chúng tôi [67].

T. V. Thuần đánh giá hiệu quả của hai nhóm điều trị song song, mỗi nhóm 40 bệnh nhân (không ngẫu nhiên) với phác đồ AC-T và AC-TH cho bệnh nhân UTV giai đoạn II, III có Her 2 neu dương tính với thời gian theo dõi trung bình 28,2 tháng, kết quả bước đầu ghi nhận ở nhóm chúng có 2 bệnh nhân tái phát, ở nhóm điều trị với trastuzumab chưa có bệnh nhân nào tái phát [58].

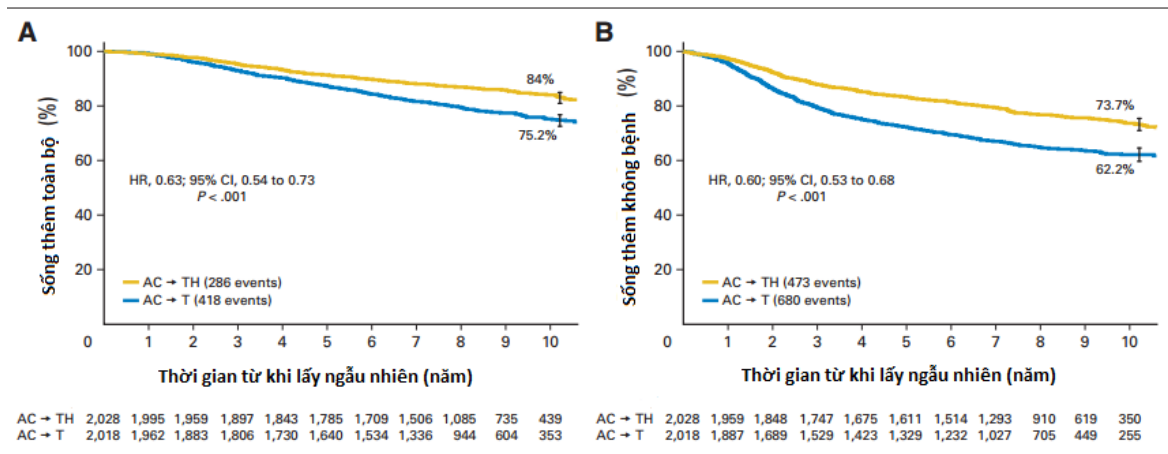
Hiệu quả của trastuzumab được khẳng định chắc chắn qua từng thử nghiệm lâm sàng và qua các nghiên cứu tổng hợp đã trình bày. Hiệu quả lâu dài tiếp tục được khẳng định với thời gian theo dõi dài hơn của các nghiên cứu.

Trong nghiên cứu BCIRG 006, báo cáo cập nhật năm 2011 với thời gian theo dõi trung bình 65 tháng, thời gian sống thêm không bệnh 5 năm ở nhóm điều trị bổ trợ AC+T/AC-TH/TCH tương ứng là 75%/84%/81%. Sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh ở hai nhóm được điều trị với trastuzumab so với nhóm không có trastuzumab (AC-T) rất có ý nghĩa thống kê (HR cho nhóm AC-TH là 0,64;  $p < 0,001$ , HR cho nhóm TCH là 0,75;  $p=0,04$ ). Có sự chênh lệch nhưng không có ý nghĩa thống kê về hiệu quả của phác đồ phác đồ AC-TH so với TCH. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm của 3 nhóm AC-T/AC-TH/TCH tương ứng là 87%/92%/91%, sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có điều trị với trastuzumab và nhóm không điều trị với trastuzumab cũng rất có ý nghĩa thống kê (HR cho nhóm AC-TH là 0,63;  $p < 0,001$ , HR cho nhóm TCH là 0,77;  $p=0,04$ ) [88].

Phân tích gộp kết quả nghiên cứu B-31/N9831 báo cáo năm 2011, với thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm. Tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 2 năm, 3

năm, 4 năm ở nhóm AC-T/AC-TH tương ứng là: 86,8%/92,4%; 79%/88%; 73,7%/85,7%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 2 năm, 3 năm, 4 năm ở nhóm AC-T/AC-TH tương ứng là: 96,1%/97,7%; 92,7%/95,1%; 85,6%/93%. Sự khác biệt về tỷ lệ sống thêm không bệnh và tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở nhóm được điều trị trastuzumab so với nhóm chứng không điều trị với trastuzumab rất có ý nghĩa thống kê với p đều nhỏ hơn 0,001 [68].

Hiệu quả của phác đồ AC-TH so với nhóm chứng AC-T được cập nhật sống thêm 10 năm trong các nghiên cứu trên như sau:



Nguồn: Edith AP và CS [90]

Như vậy, hiệu quả của trastuzumab tiếp tục kéo dài theo thời gian và có xu hướng lợi ích tăng thêm qua các năm so với nhóm chứng không được điều trị với trastuzumab. Việc thêm trastuzumab vào phác đồ hóa chất làm giảm 37% tỷ lệ tử vong (tăng thời gian sống thêm 10 năm từ 75,2% lên 84%), giảm 40% tỷ lệ tái phát (tăng tỷ lệ sống thêm không tái phát 10 năm từ 62,2% lên 73,7%) so với nhóm chứng không được điều trị với trastuzumab [90].

Nghiên cứu BCIRG 006 báo cáo kết quả đầu tiên năm 2005, báo cáo kết quả lần 2 năm 2009 và cập nhật kết quả sống thêm 10 năm tại hội nghị San Antonio 2015 cho thấy tỷ lệ sống thêm không bệnh 10 năm ở nhóm AC-TH

và nhóm TCH tương ứng là 74,6% và 73%, so với nhóm chứng AC-T là 67,9%. Sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$  (nhóm AC-TH) và  $p=0,001$  (nhóm TCH). Tương tự như vậy tỷ lệ sống thêm toàn bộ 10 năm ở nhóm AC-TH và TCH tương ứng là 85,9% và 83,3%. Sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ rất có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,0001$  (nhóm AC-TH) và  $p=0,0075$  (nhóm TCH). Như vậy với kết quả báo cáo này, phối hợp thêm trastuzumab làm giảm nguy cơ tái phát 28% ở nhóm AC-TH, 23% ở nhóm TCH so với nhóm chứng AC-T. Phối hợp trastuzumab làm giảm 37% nguy cơ tử vong ở nhóm AC-TH, 24% ở nhóm TCH so với nhóm chứng [91].

Kết quả sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn kết quả báo cáo trong 3 nghiên cứu BCIRG 006, B-31 và N9831, tuy nhiên trong các nghiên cứu của tác giả nước ngoài, là những nghiên cứu đầu tiên nên giai đoạn bệnh lựa chọn muộn hơn giai đoạn bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu B-31 đối tượng lựa chọn là những bệnh nhân có di căn hạch nách, trong nghiên cứu N9831 có 86,3% bệnh nhân có hạch nách di căn và trong nghiên cứu BCIRG 006 tỷ lệ di căn hạch nách là 71%. Tỷ lệ bệnh nhân có hạch nách di căn trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 39,7%. Giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng, chính vì vậy đây là lý do mà kết quả sống thêm của chúng tôi cao hơn kết quả công bố của các tác giả nước ngoài.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân tái phát, 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ sau phẫu thuật bảo tồn, còn lại 4 bệnh nhân tái phát di căn xương, di căn hạch xa ở các vị trí.

Bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính tái phát di căn được điều trị phối hợp hóa chất và các thuốc hướng Her 2 neu, tỷ lệ đáp ứng của các phác đồ phối hợp dao động khoảng 50-80% [62]. Trong khi đó tỷ lệ đáp ứng với trastuzumab đơn thuần trong một số nghiên cứu từ 12-26%, chính vì vậy



không khuyến cáo điều trị trastuzumab đơn thuần ngay từ đầu khi chẩn đoán tái phát di căn [62]. Các bệnh nhân sau khi đạt được đáp ứng sẽ ổn định một thời gian sau đó lại tiến triển, như vậy các tế bào UTV có Her 2 neu dương tính có tỷ lệ nhất định kháng trastuzumab nguyên phát hoặc kháng sau một thời gian duy trì đáp ứng (de novo and acquired resistance). Cơ chế kháng thuốc chưa thực sự được biết rõ và vì vậy cũng chưa tìm được một phương pháp điều trị đặc hiệu cho những bệnh nhân có biểu hiện kháng thuốc. Một số giả thuyết cho rằng cơ chế kháng thuốc liên quan đến những bất thường trên con đường dẫn truyền tín hiệu PI3K và sự tích lũy p95-HER 2 (phân tử receptor Her 2 neu bị mất amino acid cuối) [92],[93].

#### **4.2.2. Kết quả sống thêm toàn bộ**

Chúng tôi trực tiếp theo dõi, khám lại tất cả các bệnh nhân, điều trị bệnh nhân khi tái phát theo phác đồ tái phát di căn. Bệnh nhân UTV di căn có Her 2 neu dương tính khuyến cáo dùng liệu pháp hướng Her 2 neu như một phần của điều trị, phần lớn là kết hợp với hóa trị. Tuy nhiên nhưng người bệnh có TTNT dương tính có thể kết hợp với điều trị nội tiết, đặc biệt nếu bệnh tiến triển chậm hoặc không có triệu chứng, hoặc không có di căn tạng.

Không có chiến lược lý tưởng cho điều trị UTV di căn có Her 2 neu dương tính nhưng một cách tiếp cận hợp lý là phân loại bệnh nhân vào 2 nhóm có và không được điều trị trastuzumab hỗ trợ.

- Bệnh nhân chưa được điều trị trước đó: Ưu tiên kết hợp trastuzumab, taxan (docetaxel hoặc paclitaxel) và pertuzumab. Phác đồ này cải thiện hiệu quả lâm sàng so với trastuzumab kết hợp docetaxel [94]. Với những người bệnh không có điều kiện tiếp cận với pertuzumab (hiện tại pertuzumab chưa được cho phép lưu hành tại Việt Nam) thì trastuzumab kết hợp hóa trị là lựa chọn hợp lý. Một số phác đồ hóa chất có thể được lựa

chọn khi phối hợp với trastuzumab.

- Bệnh đã được điều trị trastuzumab hỗ trợ và tiến triển di căn: Quyết định phác đồ điều trị dựa trên thời gian từ khi kết thúc điều trị hỗ trợ đến thời điểm chẩn đoán bệnh di căn.
  - + Khoảng thời gian kết thúc điều trị hỗ trợ trên hoặc bằng 6 tháng: Kết hợp trastuzumab/pertuzumab và taxan. Không có pertuzumab có thể kết hợp trastuzumab và hóa chất [94].
  - + Khoảng thời gian kết thúc điều trị hỗ trợ ít hơn 6 tháng: Khuyến nghị dùng T-DM1. Bệnh nhân không có điều kiện dùng T-DM1 hoặc không có thuốc T-DM1, khuyến nghị dùng phác đồ kết hợp dựa trên lapatinib [54],[95]. Nếu không có lapatinib khuyến cáo điều trị nội tiết, hóa trị đơn thuần. Việc dùng lại trastuzumab trên những bệnh nhân này cần cân nhắc, trao đổi với bệnh nhân về lợi ích (không chắc chắn), độc tính và chi phí điều trị.

Khoảng thời gian điều trị tối ưu đối với bệnh nhân tái phát di căn: Sau khi đạt đáp ứng tối đa (sau 4-6 tháng) thường dùng hóa trị và tiếp tục duy trì trastuzumab (kết hợp hoặc không kết hợp pertuzumab), thời gian điều trị duy trì với trastuzumab trên bệnh nhân tái phát di căn chưa được biết rõ. Khuyến cáo hiện tại điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được hoặc đến khi bệnh nhân từ chối điều trị vì bất cứ lý do gì.

Nếu bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính sẽ thêm thuốc nội tiết kết hợp với trastuzumab ngay sau khi dùng hóa trị.

Các hóa chất có thể phối hợp trastuzumab trong điều trị tái phát di căn:

- Paclitaxel 80mg/m<sup>2</sup> hàng tuần, tỷ lệ đáp ứng 56-76% [96],[97].
- Docetaxel 100mg/m<sup>2</sup> chu kỳ 3 tuần, tỷ lệ đáp ứng 60% [98],[99].
- Vinorelbine 25–35mg/m<sup>2</sup> hàng tuần, tỷ lệ đáp ứng 59-84% [98],[100].
- Gemcitabine 1200/m<sup>2</sup> ngày 1, 8 chu kỳ 21 ngày, tỷ lệ đáp ứng 44% [101].

Không có nghiên cứu tiến cứu hay thử nghiệm lâm sàng so sánh các thuốc này trong điều trị bước 1 hoặc các bước sau. Nên việc lựa chọn phác đồ nào là tùy thuộc vào lựa chọn của người bệnh và thầy thuốc dựa trên phác đồ hỗ trợ đã sử dụng trước đó, thời gian sống không tái phát, thể trạng và mong muốn của bệnh nhân (tính tiện lợi của phác đồ). Thường không sử dụng trastuzumab cùng với phác đồ đa hóa trị. Mặc dù cách tiếp cận này có thể cải thiện thời gian sống thêm không bệnh và đáp ứng nhưng độc tính cao. Hơn nữa không có thử nghiệm nào chứng minh cách tiếp cận này cải thiện sống thêm toàn bộ.

Với những người bệnh đạt đáp ứng tối đa và kết thúc hóa trị. Việc sử dụng tiếp trastuzumab bao lâu cần được cá thể hóa vì chưa có nghiên cứu tiến cứu giải đáp vấn đề này. Cần cân nhắc dựa trên từng cá thể, lợi ích điều trị, độc tính (tim mạch) và chi phí điều trị.

Tính đến thời điểm tháng 2 năm 2016 trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân tử vong. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 83,1 tháng (95% CI 79,5-86,7). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 100%; 100%; 100%; 98,4%; 98,4%.

Bệnh nhân tử vong được chẩn đoán UTV trái pT2N1M0, TTNT dương tính. Bệnh nhân tái phát di căn xương sau 33 tháng kể từ ngày phẫu thuật, bệnh nhân từ chối điều trị tiếp với trastuzumab khi tái phát và được điều trị với hóa trị, nội tiết đơn thuần tuy nhiên không đạt được đáp ứng với các đồ hóa chất, nội tiết di căn. Bệnh nhân tử vong sau khi tái phát 13 tháng.

Hai trong số 5 bệnh nhân tái phát được điều trị lại với trastuzumab phối hợp với hóa chất. Cả hai bệnh nhân này đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ phối hợp hóa chất và hiện tại đang duy trì với trastuzumab đơn thuần. Câu hỏi là thời gian duy trì điều trị trastuzumab đến khi nào đối với những bệnh nhân đã đạt được đáp ứng vì việc duy trì điều trị kéo dài đối với trastuzumab sẽ liên

quan đến kinh tế của bệnh nhân, đặc biệt những bệnh nhân này đã trải qua điều trị bổ trợ 1 năm. Câu trả lời là không có khuyến cáo cụ thể về thời gian điều trị như bổ trợ, điều trị đến khi bệnh tiến triển, hoặc độc tính không chấp nhận được hoặc bệnh nhân từ chối điều trị vì bất cứ lý do gì. Theo báo cáo của Arzu Oguz (2015), thời gian bệnh không tiến triển khi duy trì với trastuzumab dao động khá lớn từ 6 tháng đến 9 năm, tác giả ghi nhận một bệnh nhân 46 tuổi, TTNT âm tính, Her 2 neu dương tính di căn gan và xương, đạt được đáp ứng hoàn toàn bước đầu và duy trì trastuzumab với thời gian không tiến triển đến 9 năm [102].

Hy vọng trong thời gian tới, chúng ta có các thuốc kháng Her 2 neu khác để có thể áp dụng điều trị cho các bệnh nhân tái phát sau điều trị bổ trợ với trastuzumab theo khuyến cáo thực hành trên thế giới.

#### ***4.2.3. Liên quan sống thêm và một số yếu tố***

Chúng tôi phân tích sống thêm không bệnh với một số yếu tố như tuổi, giai đoạn bệnh, độ mô học cho thấy bệnh nhân trẻ tuổi dưới 40 có tiên lượng xấu hơn bệnh nhân ở lứa tuổi trên 40 với  $p = 0,024$ , nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 70 tháng, nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 49 tháng. Bệnh nhân giai đoạn III có trung vị thời gian sống thêm không bệnh thấp hơn bệnh nhân ở giai đoạn II với  $p = 0,033$ , trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn II là 69,3 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn III là 41,5 tháng.

Bảng 4.5. Liên quan sống thêm không bệnh với một số yếu tố trong nghiên cứu phân tích gộp B-31/N9831 (2011) [68]

| Yếu tố nguy cơ                   | Sống thêm không bệnh 4 năm |                |
|----------------------------------|----------------------------|----------------|
|                                  | Nhóm AC-T (%)              | Nhóm AC-TH (%) |
| <b>Tuổi</b>                      |                            |                |
| <40                              | 69,2                       | 84,2           |
| 40-49                            | 75,7                       | 87,4           |
| 50-59                            | 75,8                       | 84,6           |
| >60                              | 70,0                       | 86,1           |
| <b>Số lượng hạch nách di căn</b> |                            |                |
| 0                                | 89,6                       | 86,9           |
| 1-3                              | 80,6                       | 89,7           |
| 4-9                              | 71,1                       | 83,5           |
| >9                               | 46,5                       | 73,7           |
| <b>Kích thước u (cm)</b>         |                            |                |
| 0-2                              | 81,6                       | 90,9           |
| 2,1-5                            | 70,3                       | 83,2           |
| >5                               | 52,0                       | 78,2           |
| <b>Độ mô học</b>                 |                            |                |
| 1, 2                             | 77,0                       | 88,5           |
| 3                                | 72                         | 84,4           |

Trong bảng phân tích trên, tác giả cho thấy các yếu tố như độ mô học, tình trạng di căn hạch nách, kích thước u có liên quan đến sống thêm [68].

Với thời gian theo dõi trung bình 8,4 năm, kết quả báo cáo cập nhật hơn (2014) trong phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ như sau [90]:

Bảng 4.6. Liên quan sống thêm không bệnh với một số yếu tố trong nghiên cứu phân tích gộp B-31/N9831 (2014) [90]

| Kết quả phân tích đa biến |                      |      |           |        |      |           |        |
|---------------------------|----------------------|------|-----------|--------|------|-----------|--------|
| Các yếu tố                |                      | OS   |           |        | DFS  |           |        |
|                           |                      | HR   | 95% CI    | P      | HR   | 95% CI    | P      |
| Tình trạng di căn hạch    | ≥ 10                 | 2,86 | 2,36-3,46 | <0,01  | 2,53 | 2,18-2,94 | <0,001 |
|                           | 4-9                  | 1,71 | 1,44-2,04 | <0,01  | 1,41 | 1,23-1,62 | <0,001 |
|                           | 0-3                  | 1    |           |        | 1    |           |        |
| Điều trị paclitaxel       | Hàng tuần            | 1,36 |           |        | 1,36 |           |        |
|                           | Mỗi 3 tuần           | 1    | 0,99-1,86 | 0,0613 | 1    | 1,07-1,73 | 0,0116 |
| Tuổi                      | ≥ 60                 | 1,52 |           |        | 1,2  |           |        |
|                           | < 60                 | 1    | 1,28-1,81 | <0,001 | 1    | 1,04-1,39 | 0,0134 |
| Kích thước u              | >5 cm                | 1,73 | 1,33-2,24 | <0,001 | 1,81 | 1,47-2,23 | <0,001 |
|                           | 2-5 cm               | 1,57 | 1,32-1,86 | <0,001 | 1,53 | 1,34-1,74 | <0,001 |
|                           | < 2 cm               | 1    |           |        | 1    |           |        |
| Phẫu thuật                | Cắt tuyến vú         | 1,25 |           | 0,0099 | 1,03 |           | 0,6844 |
|                           | Bảo tồn              | 1    | 1,05-1,47 |        | 1    | 0,91-1,16 |        |
| Phác đồ                   | Có trastuzumab       | 0,61 |           |        | 0,58 |           |        |
|                           | Không có trastuzumab | 1    | 0,52-0,71 | <0,001 | 1    | 0,52-0,66 | <0,001 |
|                           |                      |      |           |        |      |           |        |

Vậy theo kết quả phân tích trên, thời gian sống thêm liên quan có ý nghĩa đến giai đoạn bệnh (số lượng hạch nách di căn và kích thước khối u) với p có ý nghĩa thống kê. Bệnh nhân nhóm từ 60 tuổi trở lên sống thêm thấp hơn ở nhóm dưới 60 tuổi với p có ý nghĩa thống kê cả DFS và OS. Phác đồ điều trị hóa chất paclitaxel hàng tuần tốt hơn mỗi 3 tuần về DFS nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê về OS. Bệnh nhân được điều trị với trastuzumab

giảm được 42% nguy cơ tái phát và 39% nguy cơ tử vong so với nhóm không được điều trị với trastuzumab với  $p < 0,001$ .

Slamon D báo cáo kết quả nghiên cứu BCIRG 006 tại hội nghị San Antonio năm 2009 và cập nhật kết quả sống thêm năm 2015 đều cho thấy phối hợp trastuzumab cải thiện thời gian sống thêm rất có ý nghĩa so với nhóm chứng AC-T, tuy nhiên trong các báo cáo này chỉ phân tích sống thêm liên quan đến di căn 1-3 hạch, di căn  $> 4$  hạch ở các nhóm điều trị mà không trình bày phân tích sống thêm liên quan đến các yếu tố như giai đoạn bệnh, độ mô học [91].

Với 5 bệnh nhân tái phát, 1 bệnh nhân tử vong trên 63 bệnh nhân nghiên cứu, các sự kiện tái phát còn ít do vậy chúng tôi chưa phân tích được nhiều ảnh hưởng đến kết quả sống thêm liên quan đến một số yếu tố đã được chứng minh trong các nghiên cứu trước đó. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi để phân tích các yếu tố liên quan này với thời gian theo dõi dài hơn, nhiều các sự kiện tái phát di căn hơn.

### **4.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị**

#### **4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết**

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn thành 8 chu kỳ hóa chất, không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính không hồi phục. Bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng thuốc tăng bạch cầu dự phòng theo khuyến cáo do vậy tất cả các bệnh nhân đều được điều trị đủ liều (100% liều chuẩn). Phác đồ AC kết hợp taxan (paclitaxel hoặc docetaxel) đã được sử dụng như một phác đồ chuẩn trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân UTV có nguy cơ cao, hiệu quả phác đồ 4AC-4D được chứng minh có hiệu quả tương đương phác đồ TAC (Docetaxel-Doxorubicine-Cyclophosphamide) nhưng độc tính thấp hơn, đặc biệt độc tính trên hệ tạo huyết. Trong nghiên cứu của

chúng tôi, khi phân tích trên tổng số 504 chu kỳ điều trị của tất cả các bệnh nhân cho thấy chỉ có 13,3% số chu kỳ hạ bạch cầu các mức độ; 17,7% số chu kỳ có hạ bạch cầu đa nhân trung tính các mức độ. Số chu kỳ hạ tiểu cầu ít gặp, chỉ chiếm 1%. Hạ huyết sắc tố gặp trong 22% số các chu kỳ nhưng chủ yếu hạ huyết sắc tố độ 1. Độc tính huyết học chủ yếu gặp trong các chu kỳ AC, bệnh nhân dung nạp thuốc tốt hơn với paclitaxel đơn thuần kết hợp trastuzumab. Tỷ lệ độc tính huyết học trên tổng số chu kỳ thấp như vậy tuy nhiên khi tính tỷ lệ độc tính cao nhất trên mỗi bệnh nhân qua 8 chu kỳ điều trị cho thấy tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3; 4 tương ứng là 6,4% và 0%, tỷ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3; 4 tương ứng là 15,8% và 7,9%; có 8% bệnh nhân hạ bạch cầu có sốt và 4,8% bệnh nhân hạ huyết sắc tố độ 3. Tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu của chúng tôi tương đương với kết quả của tác giả Đ.T.K. Anh khi nghiên cứu cùng phác đồ hóa chất 4AC-4T trên 54 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III [67].

T.V. Thuận nghiên cứu độc tính trên 40 bệnh nhân UTV điều trị hỗ trợ AC-T và 40 bệnh nhân điều trị AC-TH cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ độc tính giảm bạch cầu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm bạch cầu có sốt, thiếu máu, giảm tiểu cầu ở nhóm chứng so với nhóm điều trị có trastuzumab. Tỷ lệ mức độ các độc tính trên hệ tạo huyết tương tự như trong nghiên cứu của chúng tôi [58].

Các nghiên cứu B-31/N9831 không báo cáo, bàn luận nhiều đến tác dụng không mong muốn của phác đồ như độc tính trên hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết. Các tác giả tập trung vào báo cáo và phân tích độc tính tim mạch, kết luận của các nghiên cứu này chỉ nêu trastuzumab không làm tăng thêm các độc tính của phác đồ hóa chất, ghi nhận một số trường hợp hiếm gặp viêm phổi kẽ ở nhóm bệnh nhân có điều trị với trastuzumab [46].



Nghiên cứu BCIRG 006 sử dụng docetaxel trong phác đồ nghiên cứu. So với paclitaxel thì docetaxel có độc tính trên hệ tạo huyết nặng hơn, tuy vậy độc tính trên hệ thần kinh như tê bì, rối loạn cảm giác ít gặp hơn paclitaxel. Hiện tại trong thực hành chúng tôi có thể lựa chọn paclitaxel hoặc docetaxel trong phác đồ điều trị, giải thích cho bệnh nhân và tùy thuộc từng cá thể sẽ lựa chọn thuốc phù hợp. Các bệnh nhân trong nghiên cứu được chọn lựa paclitaxel theo thiết kế nghiên cứu ban đầu.

Bảng 4.7. Độc tính độ 3; 4 trên hệ tạo huyết trong nghiên cứu BCIRG 006

| Độc tính               | Phác đồ điều trị        |                         |                       |
|------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|
|                        | AC-T<br>N= 1.050<br>(%) | AC-TH<br>N=1.068<br>(%) | TCH<br>N=1.056<br>(%) |
| Hạ bạch cầu trung tính | 63,5                    | 71,6                    | 66,2                  |
| Hạ bạch cầu            | 51,9                    | 60,4                    | 48,4                  |
| Hạ bạch cầu có sốt     | 9,3                     | 10,9                    | 9,6                   |
| Thiếu máu              | 2,4                     | 3,1                     | 5,8                   |
| Hạ tiểu cầu            | 1,6                     | 2,1                     | 6,1                   |

Nguồn: Slamon D và CS, SABCS (2009) [103]

Như vậy với phác đồ docetaxel thì độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp hơn, đặc biệt độc tính hạ bạch cầu, hạ bạch cầu trung tính nặng hơn nhiều so với phác đồ paclitaxel.

#### **4.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết**

Độc tính ngoài hệ tạo huyết chủ yếu được ghi nhận như độc tính gan, thận, nôn, buồn nôn, rối loạn tiêu hóa, rối loạn thần kinh ngoại vi. Phản ứng

nhẹ với trastuzumab gặp ở 1 bệnh nhân trong chu kỳ truyền đầu tiên, bệnh nhân có biểu hiện nóng bừng mặt, cảm giác hồi hộp, khó thở. Bệnh nhân được xác định mạch, huyết áp bình thường, nhịp thở bình thường, được xử trí solumedrol 40mg , dimedrol 20mg. Sau 30 phút bệnh nhân ổn định, hết các triệu chứng và tiếp tục được truyền trastuzumab với tốc độ chậm hơn, bệnh nhân truyền hết trastuzumab và các đợt sau không xảy ra phản ứng truyền. Nôn, buồn nôn viêm miệng thường gặp hơn khi điều trị phác đồ AC, độc tính tiêu chảy ít gặp và có thể xảy ra khi điều trị với AC hoặc paclitaxel. Phù ngoại vi, đau cơ, rối loạn thần kinh ngoại vi bắt đầu xuất hiện nhiều hơn ở các chu kỳ điều trị với paclitaxel, bệnh nhân có cảm giác phù mắt, tay chân to lên, tăng cân trong quá trình điều trị. Cảm giác tê bì đầu ngón tay, chân thường gặp nhưng ở mức độ nhẹ, nặng hơn ở các chu kỳ sau, thường tạo cho bệnh nhân cảm giác không thoải mái tuy nhiên không hạn chế vận động, Đ.T.K. Anh không ghi nhận và báo cáo các độc tính này. Độc tính trên thận chỉ gặp 1 chu kỳ trên 1 bệnh nhân (độ 2), Đ.T.K. Anh thống kê có 2 bệnh nhân độc tính thận độ 1 khi truyền AC, 1 bệnh nhân độc tính thận độ 1 khi truyền với paclitaxel [67]. Nói chung độc tính trên thận ít gặp, thường hồi phục khi bệnh nhân được điều trị với bù dịch, lợi tiểu. Độc tính tăng men gan độ 4 gặp trên 1 bệnh nhân trong chu kỳ truyền AC, bệnh nhân này có kèm theo viêm gan B không triệu chứng trước đó, bệnh nhân được điều trị theo chuyên khoa và ổn định ở các lần truyền tiếp theo.

Tương tự như ghi nhận về độc tính trên hệ tạo huyết, các nghiên cứu B-31/N9831 khẳng định không có sự khác biệt nhiều về các độc tính này ở nhóm có hay không có điều trị với trastuzumab, các tác giả không báo cáo cụ thể tỷ lệ từng độc tính của các phác đồ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu về độc tính ngoài hệ tạo huyết trong nghiên cứu của T.V. Thuận (2015). Tác giả khẳng định không có sự khác biệt về tỷ lệ các độc tính trên hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết ở nhóm chứng và nhóm điều trị kết hợp trastuzumab [58].

### **4.3.3. Độc tính tim**

Tác dụng phụ trên tim mạch được đặc biệt quan tâm ở bệnh nhân được điều trị với trastuzumab vì đây là độc tính đáng kể nhất của thuốc trastuzumab trong các nghiên cứu đã báo cáo trước đó. Trong thực tế lâm sàng, nhiều bác sĩ và bệnh nhân đã rất e ngại khi áp dụng phác đồ này vì liên quan đến độc tính tim mạch. Cho đến nay chưa có kết quả thống kê độc tính tim ở bệnh nhân điều trị với trastuzumab ở Việt Nam và ngay cả vấn đề xử trí như thế nào khi bệnh nhân có các biến cố tim mạch cũng chưa được hướng dẫn và tuân thủ một cách chặt chẽ. Tìm hiểu cơ chế gây độc tính của thuốc giúp chúng tôi có thái độ đúng đắn và tuân thủ nghiêm ngặt hướng dẫn điều trị khi có các biến cố tim mạch xảy ra, tránh để tình trạng bệnh nhân suy tim không hồi phục cũng như tử vong do nguyên nhân tim mạch khi điều trị với trastuzumab.

Cơ chế gây độc tính lên tim mạch chưa thực sự rõ ràng tuy nhiên độc tính tim mạch có thể liên quan đến việc tác động tương tác với hóa trị sử dụng đồng thời, cơ chế gây độc tế bào phụ thuộc kháng thể, ức chế hoặc giảm điều hòa tín hiệu qua con đường ERBB2. ERBB2 đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển tăng sinh các tế bào u đồng thời ERBB2 cũng có mặt trong tế bào cơ tim [104],[105],[106].

Ngược với độc tính tim mạch do anthracycline, độc tính tim mạch do trastuzumab không liên quan đến liều tích lũy và thường hồi phục khi ngừng

điều trị. Trên các mảnh sinh thiết cơ tim ở người bệnh điều trị với trastuzumab không quan sát thấy nhiều sự phá hủy sợi cơ tim như trong tổn thương do dùng anthracycline. Với sự khác biệt này hiện tại có hai thuật ngữ được áp dụng đó là suy giảm chức năng tim do độc tính hóa trị typ I và typ II. Typ I liên quan đến hậu quả của việc điều trị với anthracycline gây ra phá hủy cơ tim, suy tim ít nhất ở mức độ nào đó. Typ II là hiện tượng không phải chỉ riêng với trastuzumab và nó thường liên quan đến giảm co giãn sợi cơ tim, ít liên quan đến phá hủy hay chết tế bào cơ tim dẫn đến suy tim, typ II thường hồi phục [107].

Trong những thử nghiệm lâm sàng đầu tiên về điều trị với trastuzumab ở người bệnh UTV di căn, tỷ lệ độc tính tim thay đổi tùy theo phác đồ được sử dụng, cụ thể tỷ lệ này khi điều trị với trastuzumab đơn thuần, trastuzumab kết hợp paclitaxel, trastuzumab kết hợp anthracycline và cyclophosphamide tương ứng từ 3–7%, 13% và 27%. Trong khi đó độc tính tim mạch ở người bệnh điều trị với anthracycline kết hợp cyclophosphamide, paclitaxel đơn thuần tương ứng là 8% và 1% [108],[109].

Trong các nghiên cứu hỗ trợ thì độc tính tim ít gặp hơn so với các nghiên cứu về điều trị di căn do việc lựa chọn bệnh nhân và theo dõi sát chức năng tim trong quá trình điều trị. Trong các thử nghiệm hỗ trợ bệnh nhân có chức năng tim bất thường bị loại khỏi nghiên cứu, những người bệnh điều trị với anthracycline được giới hạn liều không quá 300mg/m<sup>2</sup>. Các thử nghiệm hỗ trợ bao gồm HERA, B-31, N9831, BCIRG 006, FinHER nghiên cứu trên 10.000 người bệnh, nói chung tỷ lệ suy tim nặng NYHA III, IV dao động từ 0–3,9% ở nhóm điều trị với trastuzumab so với 0–1,3% ở nhóm không điều trị với trastuzumab [45],[46],[47],[68],[88],[110],[111]. Tỷ lệ suy tim độ III, IV hoặc tử vong do nguyên nhân tim mạch thấp hơn ở phác đồ không có anthracycline (0,2% so với 2–4%) [88].

Nghiên cứu đa phân tích năm 2012 trên 11.991 người bệnh có Her 2 dương tính cho thấy điều trị với trastuzumab làm tăng nguy cơ suy tim nặng 2,5% so với 0,4%; HR=5,11, 90% CI 3,00–8,72, làm tăng nguy cơ giảm LVEF với HR 1,83; 90% CI 1,36–2,47. Không có sự khác biệt về độc tính tim mạch khi dùng đồng thời trastuzumab với hóa trị hay dùng tuần tự [8].

Khả năng hồi phục độc tính tim mạch do trastuzumab: Phần lớn các trường hợp người bệnh hồi phục sau khi theo các khuyến cáo ngừng tạm thời và có thể điều trị lại, tuy nhiên cũng có trường hợp ngừng điều trị vĩnh viễn hoặc gây suy tim nặng thậm chí tử vong do suy tim nặng. Suy tim do trastuzumab thường đáp ứng tốt với các thuốc điều trị suy tim thông thường. Trong nghiên cứu B-31 (nghiên cứu điều trị bổ trợ 1 năm với trastuzumab trên 2.030 người bệnh), 37 người bệnh điều trị với trastuzumab có biến cố tim mạch, 1 người bệnh tử vong, trong số 36 người bệnh còn lại thì 33 người bệnh không còn triệu chứng tim mạch bất thường khi đánh giá tại thời điểm 6 tháng kể từ khi chẩn đoán suy tim và trong số đó có 21 người bệnh vẫn đang điều trị với thuốc tim mạch và 50% trong số 21 người bệnh này LVEF đã trở về mức bình thường [112].

Bảng 4.8. Tổng hợp các biến cố tim mạch quan sát thấy trong một số nghiên cứu nước ngoài [113]

| Thử nghiệm                            | Các biến cố tim mạch<br>(Cardiac events) | Suy tim có triệu chứng | Giảm LVEF không triệu chứng |
|---------------------------------------|--|------------------------|-----------------------------|
| <b>NSABP B-31</b>                     |  |                        |                             |
| AC/Paclitaxel                         | 0,8%                                     | 1,0%                   |                             |
| AC/Paclitaxel/Trastuzumab             | 4,1%                                     | 5,1%                   | 14%                         |
| <b>NCCTG N9831</b>                    |  |                        |                             |
| AC/Paclitaxel                         | 0,3%                                     |                        |                             |
| AC/Paclitaxel/Trastuzumab             | 3,3%                                     |                        | 10,8%                       |
| <b>HERA</b>                           |  |                        |                             |
| Hóa chất                              | 0,06%                                    | 0,2%                   | 2,3%                        |
| Hóa chất → Trastuzumab                | 0,6%                                     | 2,1%                   | 7,4%                        |
| <b>BCIRG 006</b>                      |  |                        |                             |
| AC/Docetaxel                          |  | 0,7%                   | 11,2%                       |
| AC/Docetaxel/Trastuzumab              |  | 2,0%                   | 18,6%                       |
| Docetaxel/Carboplatin/<br>Trastuzumab |  | 0,4%                   | 9,4%                        |

Biến cố tim mạch (cardiac events) trong các nghiên cứu trên được định nghĩa có suy tim độ III, IV hoặc tử vong do nguyên nhân tim mạch. Riêng trong nghiên cứu HERA yêu cầu thêm giá trị LVEF < 50% với giảm trên 10% so với mức ban đầu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân 61 tuổi, không có bệnh tim mạch kèm theo, có LVEF giảm 16% ở tháng thứ 6 khi điều trị với trastuzumab đơn thuần, bệnh nhân có triệu chứng hồi hộp đánh trống ngực, khó thở khi gắng sức. Khám có nhịp tim nhanh 110 lần/phút. Bệnh nhân được khám chuyên khoa tim mạch, chẩn đoán suy tim độ II. Bệnh nhân tạm ngừng điều trị trastuzumab, điều trị theo chuyên khoa với thuốc chẹn beta 5 ngày, lợi tiểu sau đó các triệu chứng cơ năng hết, nhịp tim trở lại bình thường, LVEF ở giá trị bình thường. Chu kỳ sau chức năng tim bình thường và bệnh nhân tiếp tục được điều trị theo phác đồ. Bệnh nhân này mặc dù không có các đợt giảm LVEF phải tạm ngừng điều trị nhưng có tổng cộng 5 lần có biểu hiện nhịp nhanh xoang dao động khoảng 100-110 lần/phút, các đợt nhịp nhanh xoang không có triệu chứng bệnh nhân vẫn được điều trị với thuốc chẹn beta theo chỉ định của bác sỹ tim mạch. Điều trị trastuzumab được bắt đầu lại sau khi nhịp tim trở lại bình thường dưới 100 lần/phút và bệnh nhân không có triệu chứng cơ năng bất thường. Bệnh nhân vẫn hoàn thành 1 năm điều trị trastuzumab. Các lần theo dõi về sau khi kết thúc điều trị trastuzumab cho thấy chức năng tim của bệnh nhân bình thường.

Tỷ lệ biến cố tim mạch trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm điều trị AC-TH không cao như trong các nghiên cứu nước ngoài đã báo cáo, các lý do có thể do tuổi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu trẻ hơn so với các nghiên cứu nước ngoài. Đặc biệt khi bệnh nhân có biểu hiện nhịp nhanh xoang, chúng tôi gửi bệnh nhân khám chuyên khoa tim mạch kịp thời, bệnh nhân được điều trị với thuốc chẹn beta sớm có thể làm giảm bớt khả năng gây suy

giảm chức năng tổng máu thất trái. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 7 bệnh nhân có biểu hiện nhịp nhanh xoang, cảm giác hồi hộp, trống ngực nhưng khi kiểm tra chức năng tổng máu thất trái bình thường, bệnh nhân chỉ điều trị thuốc chẹn beta theo chuyên khoa và tiếp tục điều trị với trastuzumab. Không bệnh nhân nào phải ngừng vĩnh viễn vì lý do độc tính tim mạch.

Theo kết quả nghiên cứu của T.V. Thuấn trên 40 bệnh nhân được điều trị hỗ trợ với trastuzumab có 1 bệnh nhân giảm chức năng tổng máu thất trái có hồi phục trong khi đó không có bệnh nhân nào ở nhóm chứng có biểu hiện rối loạn nhịp tim hay giảm chức năng tổng máu thất trái đáng kể [58].

Một số yếu tố nguy cơ làm tăng biến cố tim mạch được biến đến như bệnh lý tim mạch có giảm chức năng tim kèm theo, tuổi > 50, chỉ số khối cơ thể cao, đặc biệt khi điều trị đồng thời với anthracycline. Trong khi đó bệnh lý van tim, bệnh mạch vành, đái tháo đường, xạ trị hỗ trợ kèm theo không làm tăng biến cố tim mạch có ý nghĩa thống kê trong các nghiên cứu đã công bố [9],[114],[115].

Chúng tôi phân tích mối liên quan giữa thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở các thời điểm ở hai nhóm bệnh nhân trên 50 tuổi và dưới 50 tuổi, thay đổi chức năng tổng máu thất trái liên quan với các bệnh mạn tính kèm theo như THA, ĐTD nhưng không thấy có sự biến đổi có ý nghĩa thống kê liên quan đến các yếu tố này. Hiện tại không có khuyến cáo cụ thể giới hạn tuổi trong phác đồ điều trị có trastuzumab, chúng tôi chọn giới hạn tuổi 70 để tập trung đối tượng nghiên cứu hơn, thực tế có một số bệnh nhân trên 70 tuổi, cao nhất 76 tuổi điều trị hỗ trợ với trastuzumab an toàn về độc tính tim. Trong nghiên cứu HERA, tuổi trung bình các bệnh nhân là 49, thấp nhất 21 tuổi, cao nhất 79 tuổi. Nghiên cứu B-31, N9831 có 16% bệnh nhân trên 60 tuổi, không báo cáo bệnh nhân lớn tuổi nhất. Nghiên cứu FinHer



lựa chọn bệnh nhân dưới 66 tuổi, nghiên cứu BCIRG 006 có 48% bệnh nhân trên 50 tuổi, không đề cập giới hạn tuổi. Phân tích liên quan độc tính tim mạch với một số yếu tố như tuổi, LVEF sau điều trị doxorubicine, THA, ĐTĐ, tăng mỡ máu, chỉ số khối cơ thể BMI cao, tiền sử hút thuốc lá, nhược giáp, xạ trị ngực trái đã được đề cập qua các nghiên cứu HERA, B-31, N9831 tuy nhiên chỉ có các yếu tố như tuổi trên 60, giá trị LVEF ở ngưỡng thấp sau điều trị doxorubicine là các yếu tố liên quan có ý nghĩa đến biến cố tim mạch khi điều trị với trastuzumab [116].

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 63 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III có Her 2 neu dương tính được điều trị hỗ trợ phác đồ AC-TH chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

### 1. Kết quả điều trị

- Trung vị thời gian sống thêm không bệnh ước tính theo Kaplan Meier: 67,7 tháng (95% CI 63,3-72,1). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 100%; 98,4%; 95,2%; 92,1%; 92,1%.

- Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ước tính là 83,1 tháng (95% CI 79,5-86,7). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng là: 100%; 100%; 100%; 98,4%; 98,4%.

- Bệnh nhân dưới 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 49 tháng, bệnh nhân trên 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 70 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,024$ .

- Bệnh nhân ở giai đoạn II có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 69,3 tháng, bệnh nhân giai đoạn III có trung vị thời gian sống thêm không bệnh 41,5 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p=0,033$ .

- Không có mối liên quan có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không bệnh với độ mô học ( $p > 0,05$ ).

### 2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

- Tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu, hạ bạch cầu đa nhân trung tính, hạ bạch cầu có sốt, hạ huyết sắc tố, hạ tiểu cầu độ 3 tương ứng là 6,4%; 15,8%; 8%; 0%; 4,8%.

- Tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu, hạ bạch cầu đa nhân trung tính, hạ bạch cầu có sốt, hạ huyết sắc tố, hạ tiểu cầu độ 4 tương ứng là 0%; 7,9%; 8%; 0%; 0%.

- Tỷ lệ độc tính gan độ 3; 4 tương ứng là 3,2% và 1,6%.
- Tỷ lệ bệnh nhân độc tính thận độ 2 là 1,6%, không có bệnh nhân nào có độc tính thận độ 3; 4.
- Không có bệnh nhân nào có độc tính nôn, buồn nôn, viêm miệng, ỉa chảy, phù ngoại vi, rối loạn thần kinh ngoại vi độ 3; 4.
- Độc tính tim: 1 bệnh nhân suy tim độ II có hồi phục chiếm 1,6%. Có 7 bệnh nhân biểu hiện nhịp tim nhanh chiếm 11,1%. Không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị trastuzumab do độc tính tim mạch. Không thấy mối liên quan có ý nghĩa về biến đổi chức năng tâm thu thất trái ở các thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, 12 tháng theo nhóm tuổi > 50 tuổi và dưới 50 tuổi cũng như liên quan đến các bệnh mạn tính cao huyết áp, đái tháo đường.

## **KIẾN NGHỊ**

1. Phác đồ hỗ trợ AC-TH bước đầu cho thấy có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư vú có Her 2 neu dương tính, độc tính của phác đồ chấp nhận được do vậy nên áp dụng rộng rãi phác đồ này ở tất cả các cơ sở chuyên khoa điều trị bệnh ung thư vú.
2. Cần theo dõi hiệu quả của phác đồ trong thời gian dài hơn để có thể đánh giá hiệu quả lâu dài của phác đồ cũng như mối liên quan giữa một số yếu tố đến thời gian sống thêm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer.  
<<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp>>, accessed: 15/09/2015.
2. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn và cộng sự (2012). Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. *Tạp Chí Ung Thư Học*, 1, 13–19.
3. Lisa A.C (2012). Molecular intrinsic subtypes of breast cancer. <<http://cursoenarm.net/UPTODATE/contents/mobipreview.htm?23/13/23774?source=HISTORY>>, accessed: 12/04/2016.
4. Tạ Văn Tờ (2004). *Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*, Luận văn Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Tạ Văn Tờ và cộng sự (2001). Nghiên cứu thụ thể yếu tố phát triển biểu mô trong ung thư vú bằng nhuộm hóa mô miễn dịch. *Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 5(4), 23–28.
6. Owens M.A, Horten B.C, Da Silva M.M (2004). HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues. *Clin Breast Cancer*, 5(1), 63–69.
7. Hudis C.A (2007). Trastuzumab-mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med*, 357(1), 39–51.
8. Moja L, Tagliabue L, Balduzzi S et al (2012). Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (4), CD006243.

9. Suter T.M, Procter M, Van Veldhuisen D.J et al (2007). Trastuzumab-associated cardiac adverse effects in the herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 25(25), 3859–3865.
10. Romond E.H, Perez E.A, Bryant J et al (2005). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353(16), 1673–1684.
11. Nahta R, Esteva F.J (2006). Herceptin: mechanisms of action and resistance. *Cancer Lett*, 232(2), 123–138.
12. Pivot X, Romieu G, Debled M et al (2013). 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab for patients with HER2-positive early breast cancer (PHARE): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(8), 741–748.
13. Goldhirsch A, Gelber R.D, Piccart-Gebhart M.J et al (2013). 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*, 382(9897), 1021–1028.
14. Surveillance Epidemiology and End Results (2010). Cancer of the Breast (Female) - SEER Stat Fact Sheets.  
<<http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>>, accessed: 12/04/2015.
15. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Breast cancer.  
<<http://globocan.iarc.fr/old/FactSheets/cancers/breast-new.asp#INCIDENCE>>, accessed: 18/04/2016.
16. Bùi Diệu và cộng sự (2011). Tình hình mắc ung thư ở phụ nữ Hà Nội giai đoạn 2005-2008. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, 3, 39–46.
17. American Joint Committee on Cancer (2010). Breast cancer. *AJCC Cancer staging hand book*. 419-421.

18. Sinn H.P, Kreipe H (2013). A Brief Overview of the WHO Classification of Breast Tumors, 4th Edition, Focusing on Issues and Updates from the 3rd Edition. *Breast Care*, 8(2), 149–154.
19. Elston C.W, Ellis I.O (1991). Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*, 19(5), 403–410.
20. Harris J.R et al (2014). Estrogen and Progesterone receptor testing for prognosis and prediction. *Diseases of the breast*. Fifth edition, Wolters Kluwer, Philadelphia.
21. Wolff A.C, Hammond M.E.H, Schwartz J.N et al (2007). American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *Arch Pathol Lab Med*, 131(1), 18–43.
22. Harris J.R et al (2014). Her2/ERBB2 Testing: Assessment of status for targeted therapies. *Diseases of the breast*. Fifth edition, Wolters Kluwer, Philadelphia.
23. Harbeck N, Thomssen C, Gnant M (2013). St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 8(2), 102–109.
24. Gnant M, Thomssen C, Harbeck N (2015). St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 10(2), 124–130.
25. De Azambuja E, Cardoso F, de Castro G et al (2007). Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*, 96(10), 1504–1513.
26. Polley M.Y.C, Leung S.C.Y, McShane L.M et al (2013). An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*, 105(24), 1897–1906.

27. Dowsett M, Sestak I, Lopez-Knowles E et al (2013). Comparison of PAM50 risk of recurrence score with oncotype DX and IHC4 for predicting risk of distant recurrence after endocrine therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 31(22), 2783–2790.
28. Buyse M, Loi S, Van't Veer L et al (2006). Validation and clinical utility of a 70-gene prognostic signature for women with node-negative breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 98(17), 1183–1192.
29. Van 't Veer L.J, Dai H, Van de Vijver M.J et al (2002). Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature*, 415(6871), 530–536.
30. Desmedt C, Piette F, Loi S et al (2007). Strong time dependence of the 76-gene prognostic signature for node-negative breast cancer patients in the TRANSBIG multicenter independent validation series. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*, 13(11), 3207–3214.
31. Trần Văn Thuận (2014). *Điều trị bệnh ung thư vú*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
32. Nguyễn Văn Hiếu (2015). *Ung thư học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
33. Oliva P et al (2014). Randomized comparison of adjuvant aromatase inhibitor (AI) exemestane (E) plus ovarian function suppression (OFS) vs tamoxifen (T) plus OFS in premenopausal women with hormone receptor-positive (HR+) early breast cancer (BC): Joint analysis of IBCSG TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol*.
34. Hope R (2015). Hormonal Therapy for Early-Stage Breast Cancer in Premenopausal Women. *2015 ASCO Annual Meeting*, <<http://meetinglibrary.asco.org/content/103980>>, accessed: 12/06/2016.
35. Boccardo F, Rubagotti A, Guglielmini P et al (2006). Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer.



Updated results of the Italian tamoxifen anastrozole (ITA) trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*, 17 Suppl 7, vii10–14.

36. Forbes J.F, Cuzick J et al (2008). Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol*, 9(1), 45–53.
37. Davies C, Pan H, Godwin J et al (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet*, 381(9869), 805–816.
38. Gray R.G, Rea D, Handley K et al (2013). aTTom: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol*.
39. Burstein H.J, Temin S, Anderson H et al (2014). Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 32(21), 2255–2269.
40. Goss P.E, Ingle J.N, Martino S et al (2005). Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst*, 97(17), 1262–1271.
41. Mamounas E.P, Jeong J.H, Wickerham D.L et al (2008). Benefit from exemestane as extended adjuvant therapy after 5 years of adjuvant tamoxifen: intention-to-treat analysis of the National Surgical Adjuvant Breast And Bowel Project B-33 trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 26(12), 1965–1971.

42. Jakesz R et al (2005). Extended adjuvant treatment with anastrozole: Results from the Austrian Breast and Colorectal Cancer Study Group Trial 6a (ABCSG-6a). *J Clin Oncol*, 23, 2005: 527.
43. National Comprehensive Cancer Network (2015). Breast Cancer version 3. <<https://www.nccn.org/>>, accessed: 01/10/2015.
44. Balduzzi S, Mantarro S, Guarneri V et al (2014). Trastuzumab-containing regimens for metastatic breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, (6), CD006242.
45. Piccart-Gebhart M.J, Procter M, Leyland-Jones B et al (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353(16), 1659–1672.
46. Russell S.D, Blackwell K.L, Lawrence J et al (2010). Independent adjudication of symptomatic heart failure with the use of doxorubicin and cyclophosphamide followed by trastuzumab adjuvant therapy: a combined review of cardiac data from the National Surgical Adjuvant breast and Bowel Project B-31 and the North Central Cancer Treatment Group N9831 clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 28(21), 3416–3421.
47. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al (2006). BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomised trial phase III comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with docxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin with trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat*.
48. Joensuu H, Kellokumpu-Lehtinen P.L, Bono P et al (2006). Adjuvant docetaxel or vinorelbine with or without trastuzumab for breast cancer. *N Engl J Med*, 354(8), 809–820.

49. Spielman M, Roché H, Humblet Y et al (2007). 3 year follow up of trastuzumab following adjuvant chemotherapy in node positive HER2 positive breast cancer patients: results of the PACS-04 trial. *Breast Cancer Res Treat.*
50. Piccart-Gebhart M.J, Holmes A.P, Baselga J et al (2014). First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG (Alliance) N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC). *Proc Am Soc Clin Oncol*, 31, LBA4 (abstr).
51. Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J et al (2016). Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 34(10), 1034–1042.
52. Slamon D.L, Swain S.M, Buyse M et al (2013). Primary results from BETH, a phase 3 controlled study of adjuvant chemotherapy and trastuzumab ± bevacizumab in patients with HER2-positive, node-positive, or high-risk node-negative breast cancer. *San Antonio Breast Cancer Symp*, Abstract S1–03.
53. Anne F.S et al (2016). Systemic treatment for HER2-positive metastatic breast cancer. <<http://www.uptodate.com/contents/systemic-treatment-for-her2-positive-metastatic-breast-cancer/contributors?utdPopup=true>>, accessed: 13/04/2016.
54. Geyer C.E, Forster J, Lindquist D et al (2006). Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 355(26), 2733–2743.

55. Hurvitz S.A, Dirix L, Kocsis J et al (2013). Phase II randomized study of trastuzumab emtansine versus trastuzumab plus docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 31(9), 1157–1163.
56. Baselga J, Cortés J, Kim S.B et al (2012). Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 366(2), 109–119.
57. Trần Văn Thuần và cộng sự (2009). Nghiên cứu ứng dụng kháng thể đơn dòng trong điều trị ung thư vú. *Tạp Chí Y Học Thực Hành*, 3, 650.
58. Trần Văn Thuần và cộng sự (2015). *Nghiên cứu ứng dụng các tiến bộ mới trong chẩn đoán và điều trị ung thư vú*, Đề tài cấp Nhà nước KC10-17/11-15.
59. Nguyễn Bá Đức (2003). *Hóa chất điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
60. Bộ Y tế (2015). *Dược thư Quốc gia Việt nam*, Nhà xuất bản Khoa học và kỹ thuật, Hà Nội.
61. Perez E.A, Romond E.H, Suman V.J et al (2007). Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. *ASCO Meet Abstr*, 25(18\_suppl), 512.
62. Trần Văn Thuần (2011). *Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
63. Wolff A.C, Hammond M.E.H, Hicks D.G et al (2013). Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 31(31), 3997–4013.

64. U.S Department of Health and Human Service (2010). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. <<http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>>, accessed: 14/04/2016.
65. Nguyễn Huy Dung (2004). *Tim mạch học Bài giảng hệ nội khoa*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
66. The Criteria Committee of the New York Heart Association (1994). *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*, Little, Brown and Co, Boston, Mass.
67. Đỗ Thị Kim Anh (2008). Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ 4AC-4Paclitaxel trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III. *Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam*, 1, 260–266.
68. Perez E.A, Romond E.H, Suman V.J et al (2011). Four-year follow-up of trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: joint analysis of data from NCCTG N9831 and NSABP B-31. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 29(25), 3366–3373.
69. Nguyễn Bá Đức (2004). *Bệnh Ung thư vú*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
70. Fredholm H, Eaker S, Frisell J et al (2009). Breast cancer in young women: poor survival despite intensive treatment. *PloS One*, 4(11), e7695.
71. Anders C.K, Hsu D.S, Broadwater G et al (2008). Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 26(20), 3324–3330.
72. Partridge A.H, Gelber S, Piccart-Gebhart M.J et al (2013). Effect of age on breast cancer outcomes in women with human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: results from a herceptin adjuvant trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 31(21), 2692–2698.

73. Antoniou A, Pharoah P.D.P, Narod S et al (2003). Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet*, 72(5), 1117–1130.
74. Mavaddat N, Peock S, Frost D et al (2013). Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*, 105(11), 812–822.
75. Nguyễn Văn Chủ và Lê Đình Roanh (2015). Đánh giá mối liên quan giữa typ phân tử ung thư biểu mô tuyến vú và chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI). *Tạp Chí Y Học TP Hồ Chí Minh*, 19(5), 127–133.
76. Phùng Thị Huyền và cộng sự (2012). Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học bệnh nhân ung thư vú có bộ ba thụ thể âm tính ER (-), PR (-), Her 2 (-) giai đoạn 2005-2007 tại Bệnh viện K. *Tạp Chí Học Việt Nam*, 389, 15–18.
77. Trần Văn Thuận và cộng sự (2006). Đánh giá kết quả điều trị hỗ trợ hóa chất phác đồ Adriamycin – Cyclophosphamide kết hợp với điều trị nội tiết trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III. *Tạp Chí Y Học Thành Phố Hồ Chí Minh*, 10.
78. Elston E.W, Ellis I.O (1993). Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*, 46(2), 189–190.
79. Trần Văn Thuận (2015). *Ứng dụng các thành tựu khoa học công nghệ trong điều trị nội khoa Bệnh ung thư vú*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
80. Kumar R, Yarmand-Bagheri R (2001). The role of HER2 in angiogenesis. *Semin Oncol*, 28(5 Suppl 16), 27–32.
81. Kallioniemi O.P, Holli K, Visakorpi T et al (1991). Association of c-erbB-2 protein over-expression with high rate of cell proliferation, increased risk of visceral metastasis and poor long-term survival in breast cancer. *Int J Cancer*, 49(5), 650–655.

82. Mechanism of Action of HER2-Directed Agents for Breast Cancer (2014). Antibody-Drug Conjugates and T-DM1. <<http://global.onclive.com/publications/contemporary-oncology/2014/february-2014/antibody-drug-conjugates-and-t-dm1>>, accessed: 13/04/2016.
83. Curigliano G, Viale G, Bagnardi V et al (2009). Clinical relevance of HER2 overexpression/amplification in patients with small tumor size and node-negative breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 27(34), 5693–5699.
84. Gonzalez-Angulo A.M, Litton J.K, Broglio K.R et al (2009). High risk of recurrence for patients with breast cancer who have human epidermal growth factor receptor 2-positive, node-negative tumors 1 cm or smaller. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 27(34), 5700–5706.
85. Tolaney S.M, Barry W.T, Dang C.T et al (2015). Adjuvant paclitaxel and trastuzumab for node-negative, HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 372(2), 134–141.
86. Gianni L, Dafni U, Gelber R.D et al (2011). Treatment with trastuzumab for 1 year after adjuvant chemotherapy in patients with HER2-positive early breast cancer: a 4-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 12(3), 236–244.
87. Gennari A, Sormani M.P, Pronzato P et al (2008). HER2 status and efficacy of adjuvant anthracyclines in early breast cancer: a pooled analysis of randomized trials. *J Natl Cancer Inst*, 100(1), 14–20.
88. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al (2011). Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 365(14), 1273–1283.
89. Harold B (2016). Adjuvant systemic therapy for HER2-positive breast cancer. <<http://www.uptodate.com/contents/adjuvant-systemic-therapy->

for-her2-positive-breast-cancer/contributors?utdPopup=true>, accessed: 13/06/2016.

90. Perez E.A, Romond E.H, Suman V.J et al (2014). Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 32(33), 3744–3752.
91. Slamon D et al (2015). Ten year follow up of the BCIRG 006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. *San Antonio Breast Cancer Symp.*
92. Gajria D, THAndarlapaty S (2011). HER2-amplified breast cancer: meTHAnisms of trastuzumab resistance and novel targeted therapies. *Expert Rev Anticancer Ther*, 11(2), 263–275.
93. Berns K, Horlings H.M, Hennessy B.T et al (2007). A functional genetic approach identifies the PI3K pathway as a major determinant of trastuzumab resistance in breast cancer. *Cancer Cell*, 12(4), 395–402.
94. Swain S.M, Baselga J, Kim S.B et al (2015). Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*, 372(8), 724–734.
95. Verma S, Miles D, Gianni L et al (2012). Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*, 367(19), 1783–1791.
96. Gori S, Colozza M, Mosconi A.M et al (2004). Phase II study of weekly paclitaxel and trastuzumab in anthracycline- and taxane-pretreated patients



- with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Br J Cancer*, 90(1), 36–40.
97. John M, Hinke A, Stauch M et al (2012). Weekly paclitaxel plus trastuzumab in metastatic breast cancer pretreated with anthracyclines--a phase II multipractice study. *BMC Cancer*, 12, 165.
98. Andersson M, Lidbrink E, Bjerre K et al (2011). Phase III randomized study comparing docetaxel plus trastuzumab with vinorelbine plus trastuzumab as first-line therapy of metastatic or locally advanced human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the HERNATA study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 29(3), 264–271.
99. Marty M, Cognetti F, Maraninchi D et al (2005). Randomized phase II trial of the efficacy and safety of trastuzumab combined with docetaxel in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer administered as first-line treatment: the M77001 study group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 23(19), 4265–4274.
100. Burstein H.J, Kuter I, Campos S.M et al (2001). Clinical activity of trastuzumab and vinorelbine in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 19(10), 2722–2730.
101. O'Shaughnessy J.A, Vukelja S, Marsland T et al (2004). Phase II study of trastuzumab plus gemcitabine in chemotherapy-pretreated patients with metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer*, 5(2), 142–147.
102. Oguz A, Rahatli S, Altundag O et al (2015). Trastuzumab in metastatic breast cancer after complete remission: How long is enough?. *Med Oncol Northwood Lond Engl*, 32(8), 211.
104. Slamon D et al (2009). BCIRG 006 Phase III Trial Comparing AC-T with AC-TH and with TCH in the Adjuvant Treatment of HER 2 – Amplified

- Early Breast Cancer Patients: Third Planned Efficacy Analysis. *San Antonio Breast Cancer Symp.*
104. Keefe D.L (2002). Trastuzumab-associated cardiotoxicity. *Cancer*, 95(7), 1592–1600.
  105. Perez E.A, Rodeheffer R (2004). Clinical cardiac tolerability of trastuzumab. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 22(2), 322–329.
  106. Fiúza M (2009). Cardiotoxicity associated with trastuzumab treatment of HER2+ breast cancer. *Adv Ther*, 26 Suppl 1, S9–17.
  107. Ewer M.S, Lippman S.M (2005). Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 23(13), 2900–2902.
  108. Slamon D.J, Leyland-Jones B, Shak S et al (2001). Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med*, 344(11), 783–792.
  109. Seidman A, Hudis C, Pierri M.K et al (2002). Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 20(5), 1215–1221.
  110. Advani P.P, Ballman K.V, Dockter T.J et al (2016). Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 34(6), 581–587.
  111. De Azambuja E, Procter M.J, Van Veldhuisen D.J et al (2014). Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 32(20), 2159–2165.
  112. Romond E.H, Jeong J.H, Rastogi P et al (2012). Seven-year follow-up assessment of cardiac function in NSABP B-31, a randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel

- (ACP) with ACP plus trastuzumab as adjuvant therapy for patients with node-positive, human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 30(31), 3792–3799.
113. Edith A.P et al (2016). Cardiotoxicity of trastuzumab and other HER2-targeted agents. <<http://www.uptodate.com/contents/cardiotoxicity-of-trastuzumab-and-other-her2-targeted-agents/contributors?utdPopup=true>>, accessed: 13/04/2016.
114. Bowles E.J.A, Wellman R, Feigelson H.S et al (2012). Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*, 104(17), 1293–1305.
115. Halyard M.Y, Pisansky T.M, Dueck A.C et al (2009). Radiotherapy and adjuvant trastuzumab in operable breast cancer: tolerability and adverse event data from the NCCTG Phase III Trial N9831. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*, 27(16), 2638–2644.
116. Brollo J, Curigliano G, Disalvatore D et al (2013). Adjuvant trastuzumab in elderly with HER-2 positive breast cancer: a systematic review of randomized controlled trials. *Cancer Treat Rev*, 39(1), 44–50.

# MỤC LỤC

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>  | <b>1</b>  |
| <b>Chương 1: TỔNG QUAN.....</b>  | <b>3</b>  |
| 1.1. Dịch tế học .....   | 3         |
| 1.2. Chẩn đoán ung thư vú .....  | 4         |
| 1.2.1. Chẩn đoán xác định.....   | 4         |
| 1.2.2. Chẩn đoán giai đoạn .....   | 5         |
| 1.2.3. Chẩn đoán mô học, hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử .....      | 5         |
| 1.3. Điều trị ung thư vú .....   | 11        |
| 1.3.1. Điều trị ung thư vú giai đoạn 0 .....                             | 11        |
| 1.3.2. Điều trị ung thư vú giai đoạn I.....                              | 11        |
| 1.3.3. Điều trị ung thư vú giai đoạn II.....                             | 11        |
| 1.3.4. Điều trị ung thư vú giai đoạn III .....                           | 13        |
| 1.3.5. Điều trị ung thư vú giai đoạn IV, tái phát di căn .....           | 13        |
| 1.4. Điều trị đích trong ung thư vú.....                                 | 15        |
| 1.4.1. Điều trị đích hỗ trợ ung thư vú.....                              | 15        |
| 1.4.2. Điều trị đích trong ung thư vú di căn có Her 2 neu dương tính.... | 22        |
| 1.5. Nghiên cứu điều trị đích trong ung thư vú tại Việt Nam .....        | 25        |
| 1.6. Các thuốc sử dụng trong nghiên cứu .....                            | 25        |
| 1.6.1. Doxorubicine.....   | 25        |
| 1.6.2. Cyclophosphamide .....  | 27        |
| 1.6.3. Paclitaxel.....   | 29        |
| 1.6.4. Trastuzumab .....   | 31        |
| <b>Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>                | <b>33</b> |
| 2.1. Đối tượng nghiên cứu .....  | 33        |
| 2.2. Thời gian, địa điểm nghiên cứu .....                                | 34        |
| 2.3. Phương pháp nghiên cứu.....   | 34        |

|   |           |
|---|-----------|
| 2.3.1. Phương pháp nghiên cứu: can thiệp lâm sàng không đối chứng..     | 34        |
| 2.3.2. Phương pháp tiến hành.....                                       | 34        |
| 2.4. Một số tiêu chuẩn, kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu.....          | 42        |
| 2.4.1. Phân loại giai đoạn TNM trong ung thư vú .....                   | 42        |
| 2.4.2. Đánh giá mức độ bộc lộ Her 2 neu .....                           | 42        |
| 2.4.3. Tiêu chuẩn đánh giá độc tính theo CTCAE năm 2010 .....           | 43        |
| 2.4.4. Đánh giá độc tính tim.....                                       | 45        |
| 2.5. Phương pháp phân tích xử lý kết quả.....                           | 46        |
| 2.6. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....                              | 47        |
| <b>Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>                               | <b>50</b> |
| 3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu.....                                 | 50        |
| 3.1.1. Tuổi .....   | 50        |
| 3.1.2. Tiền sử gia đình.....  | 50        |
| 3.1.3. Tình trạng mắc bệnh mạn tính kèm theo .....                      | 51        |
| 3.1.4. Vị trí u .....   | 51        |
| 3.1.5. Độ mô học.....   | 52        |
| 3.1.6. Thể mô bệnh học.....   | 52        |
| 3.1.7. Tình trạng thụ thể nội tiết.....                                 | 53        |
| 3.1.8. Loại hình phẫu thuật .....                                       | 53        |
| 3.1.9. Giai đoạn TNM sau mổ.....  | 54        |
| 3.1.10. Xét nghiệm tình trạng yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu ..... | 55        |
| 3.1.11. Điều trị hỗ trợ khác .....                                      | 56        |
| 3.2. Kết quả điều trị.....  | 56        |
| 3.2.1. Sống thêm không bệnh.....  | 56        |
| 3.2.2. Sống thêm toàn bộ.....   | 57        |
| 3.2.3. Liên quan sống thêm với một số yếu tố .....                      | 58        |

|  |            |
|--|------------|
| 3.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị..... | 60         |
| 3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết.....                         | 61         |
| 3.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết .....                       | 62         |
| 3.3.3. Độc tính tim mạch.....                                  | 65         |
| <b>Chương 4: BÀN LUẬN.....</b>                                 | <b>71</b>  |
| 4.1. Đặc điểm bệnh nhân.....                                   | 71         |
| 4.1.1. Tuổi .....  | 71         |
| 4.1.2. Tiền sử gia đình và các bệnh lý mạn tính kèm theo ..... | 72         |
| 4.1.3. Vị trí u .....  | 73         |
| 4.1.4. Phân loại mô bệnh học và độ mô học .....                | 74         |
| 4.1.5. Tình trạng thụ thể nội tiết.....                        | 77         |
| 4.1.6. Xét nghiệm Her 2 neu .....                              | 78         |
| 4.1.7. Giai đoạn bệnh .....                                    | 80         |
| 4.1.8. Điều trị hỗ trợ khác .....                              | 82         |
| 4.2. Kết quả điều trị.....                                     | 82         |
| 4.2.1. Kết quả sống thêm không bệnh.....                       | 82         |
| 4.2.2. Kết quả sống thêm toàn bộ.....                          | 97         |
| 4.2.3. Liên quan sống thêm và một số yếu tố .....              | 100        |
| 4.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị..... | 103        |
| 4.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết.....                         | 103        |
| 4.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết .....                       | 105        |
| 4.3.3. Độc tính tim.....                                       | 107        |
| <b>KẾT LUẬN.....</b>   | <b>114</b> |
| <b>KIẾN NGHỊ.....</b>  | <b>116</b> |
| <b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>                                      |            |
| <b>PHỤ LỤC</b>   |            |

## DANH MỤC CÁC BẢNG

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Bảng 1.1.  | Phân loại ung thư vú theo St.Gallen 2013 .....  | 10 |
| Bảng 2.1.  | Bảng đánh giá độc tính hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn CTCAE 201043  |    |
| Bảng 2.2.  | Đánh giá độc tính ngoài hệ tạo huyết theo tiêu chuẩn CTCAE 2010 44  |    |
| Bảng 3.1.  | Tiền sử gia đình mắc ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng.....   | 50 |
| Bảng 3.2.  | Tình trạng mắc một số bệnh mạn tính kèm theo .....  | 51 |
| Bảng 3.3.  | Vị trí u .....  | 51 |
| Bảng 3.4.  | Độ mô học.....  | 52 |
| Bảng 3.5.  | Loại hình phẫu thuật .....  | 53 |
| Bảng 3.6.  | Giai đoạn bệnh sau mổ theo T, N .....   | 54 |
| Bảng 3.7.  | Xét nghiệm tình trạng yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu .....   | 55 |
| Bảng 3.8.  | Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị .....  | 61 |
| Bảng 3.9.  | Độc tính trên hệ tạo huyết /tổng số bệnh nhân .....   | 62 |
| Bảng 3.10. | Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị (1) .....   | 62 |
| Bảng 3.11. | Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ điều trị (2) .....   | 63 |
| Bảng 3.12. | Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân (1).....  | 64 |
| Bảng 3.13. | Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân (2).....  | 64 |
| Bảng 3.14. | Thay đổi hệ số tổng máu thất trái (LVEF) qua các thời điểm đánh giá so với giá trị ban đầu (baseline).....          | 66 |
| Bảng 3.15. | Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 3 tháng .....  | 66 |
| Bảng 3.16. | Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 6 tháng .....  | 67 |
| Bảng 3.17. | Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 9 tháng .....  | 67 |
| Bảng 3.18. | Liên quan đến thay đổi chức năng tổng máu thất trái ở hai nhóm tuổi trên 50 và dưới 50 tại thời điểm 12 tháng ..... | 68 |

|            |   |     |
|------------|---|-----|
| Bảng 3.19. | Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 3 tháng.....  | 68  |
| Bảng 3.20. | Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 6 tháng.....  | 69  |
| Bảng 3.21. | Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 9 tháng.....  | 69  |
| Bảng 3.22. | Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 12 tháng..... | 70  |
| Bảng 4.1.  | Phân bố tuổi trong nghiên cứu B-31 và N9831 .....   | 71  |
| Bảng 4.2.  | Phân bố độ mô học trong nghiên cứu B-31 và N9831 .....  | 75  |
| Bảng 4.3.  | Tình trạng thụ thể nội tiết trong nghiên cứu B-31 và N9831 ....   | 78  |
| Bảng 4.4.  | Đặc điểm u và hạch trong nghiên cứu BCIRG 006 .....   | 81  |
| Bảng 4.5.  | Liên quan sống thêm không bệnh với một số yếu tố trong nghiên cứu phân tích gộp B-31/N9831 .....          | 101 |
| Bảng 4.6.  | Liên quan sống thêm không bệnh với một số yếu tố trong nghiên cứu phân tích gộp B-31/N9831 .....          | 102 |
| Bảng 4.7.  | Độc tính độ 3; 4 trên hệ tạo huyết trong nghiên cứu BCIRG 006...  | 105 |
| Bảng 4.8.  | Tổng hợp các biến cố tim mạch quan sát thấy trong một số nghiên cứu nước ngoài .....                      | 110 |



## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

|   |    |
|---|----|
| Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi.....                                 | 50 |
| Biểu đồ 3.2. Thể mô bệnh học .....                                  | 52 |
| Biểu đồ 3.3. Tình trạng thụ thể nội tiết.....                       | 53 |
| Biểu đồ 3.4. Giai đoạn bệnh sau mổ .....                            | 55 |
| Biểu đồ 3.5. Chỉ định xạ trị bổ trợ .....                           | 56 |
| Biểu đồ 3.6. Tỷ lệ sống thêm không bệnh .....                       | 57 |
| Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ .....                          | 57 |
| Biểu đồ 3.8. Liên quan sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh..... | 58 |
| Biểu đồ 3.9. Liên quan sống thêm không bệnh với tuổi.....           | 59 |
| Biểu đồ 3.10. Liên quan sống thêm không bệnh với độ mô học .....    | 60 |
| Biểu đồ 3.11. Tỷ lệ nhịp nhanh xoang .....                          | 65 |

## **DANH MỤC CÁC HÌNH**

|   |    |
|---|----|
| Hình 1.1. Phân bố tỷ lệ mắc ung thư vú trên thế giới .....                      | 3  |
| Hình 1.2. Phân bố tỷ lệ tử vong do ung thư vú trên thế giới .....               | 4  |
| Hình 4.1. Minh họa một số thuốc điều trị đích tác động đến protein Her 2 neu... | 84 |