

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. Tại Việt Nam, 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. 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.

Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì ở người Her 2 neu là một thụ thể tyrosine kinase, khuếch đại gen mã hóa cho protein Her 2 neu xuất hiện trong khoảng 20-25% bệnh nhân UTV. 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. 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. Nghiên cứu về vai trò của trastuzumab trong điều trị hỗ trợ UTV đạt được kết quả tăng thời gian sống thêm rất đáng kể qua một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài. Trastuzumab được sử dụng tại Việt Nam từ năm 2006, tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu về kết quả cũng như độc tính của thuốc trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư vú tại Việt Nam. 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 UTV giai đoạn II, III có Her 2 neu dương tính.*
2. *Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.*

1. Tính cấp thiết của đề tài

Điều trị UTV là sự phối hợp điển hình của các phương pháp phẫu thuật, xạ trị và điều trị toàn thân bao gồm hoá chất, nội tiết và điều trị nhắm trúng đích. Với sự phát triển của công nghệ sinh học, các thuốc điều trị nhắm trúng đích ra đời đã cải thiện đáng kể thời gian sống thêm cho bệnh nhân UTV. Trastuzumab là thuốc kháng thể đơn dòng đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính qua một số nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, trastuzumab không làm tăng độc tính của hóa chất trong các phác đồ điều trị phối hợp, độc tính chủ yếu của trastuzumab liên quan đến tim mạch. Hiện nay, trastuzumab đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới cho bệnh

nhân UTV có Her 2 neu dương tính. Tại Việt Nam, số lượng bệnh nhân được điều trị hỗ trợ với trastuzumab không nhiều do giá thành thuốc cao, thời gian điều trị kéo dài 1 năm, liên quan đến độc tính tim mạch của thuốc và cho đến nay chưa có nghiên cứu đánh giá kết quả cũng như độc tính của trastuzumab trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân UTV. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu đánh giá kết quả và nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa chất kết hợp trastuzumab trong điều trị hỗ trợ UTV có Her 2 neu dương tính.

2. Đóng góp mới của luận án

Trastuzumab kết hợp với hoá chất trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân UTV có Her 2 neu dương tính là phương pháp điều trị có hiệu quả, an toàn. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính là 67,7 tháng. 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. 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%. Độc tính hạ bạch cầu thường gặp, nhưng chủ yếu độ 1, 2; hạ huyết sắc tố, tiểu cầu ít gặp. Các độc tính ngoài hệ tạo huyết ít gặp, chủ yếu độ 1, 2. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính của hóa chất và do độc tính tim mạch, có 1 bệnh nhân suy tim độ II có hồi phục, chiếm 1,6%.

3. Bố cục luận án

Luận án gồm 116 trang. Đặt vấn đề (2 trang), phần kết luận (2 trang) và phần kiến nghị (1 trang). Bốn chương bao gồm chương 1: Tổng quan (30 trang); chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (17 trang); chương 3: Kết quả nghiên cứu (21 trang); chương 4: Bàn luận (43 trang). Luận án gồm 30 bảng, 11 biểu đồ, 3 hình minh họa, 116 tài liệu tham khảo (Tiếng Việt:18, Tiếng Anh: 98).

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Tình hình nghiên cứu vai trò trastuzumab trong điều trị hỗ trợ UTV trên thế giới

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 và liên tục được cập nhật kết quả lâu dài cho đến nay. Các nghiên cứu về vai trò của trastuzumab trong điều trị hỗ trợ UTV đạt được kết quả rất đáng khích lệ, có 4 nghiên cứu lớn: HERA, B-31, N9831, BCIRG 006 với cỡ mẫu từ 1.000 đến 5.100 bệnh nhân đã khẳng định vai

trò của trastuzumab trong việc làm tăng đáng kể thời gian sống thêm không bệnh 34% ($p < 0,00001$), giảm tỷ lệ tử vong 40% ($p < 0,00001$), độc tính chủ yếu của thuốc là gây suy tim xung huyết (2,5% so với 0,4% ở nhóm chứng với $p < 0,0001$). Trastuzumab không làm tăng độc tính của hóa chất trong các phác đồ điều trị phối hợp. 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 được liệu pháp điều trị tối ưu cho các bệnh nhân.

Bên cạnh đó, vai trò các thuốc điều trị đích kháng Her 2 khác như pertuzumab, lapatinib, T-DM1 và không hướng Her 2 neu trong điều trị ung thư vú cũng đang tiếp tục được nghiên cứu và ứng dụng như bevacizumab, các chất ức chế mTOR.

1.2. Tình hình nghiên cứu trong nước

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 (2009), 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, độc tính trên từng cá thể.

T.V. Thuấn (2015) nghiên cứu so sánh 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 (nghiên cứu song song không ngẫu nhiên). Với thời gian theo dõi trung bình 28,2 tháng, phân tích bước đầu cho thấy trastuzumab đem lại hiệu quả và độc tính ở mức độ chấp nhận được, có 2 bệnh nhân ở nhóm chứng tái phát, ở nhóm điều trị với trastuzumab chưa có bệnh nhân nào tái phát (chưa báo cáo về thời gian sống thêm).

CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 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.
- + Được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi (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 (+).
- + Giai đoạn II, III theo tiêu chuẩn AJCC năm 2010.
- + 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. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. 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, $p=0,857$.

Q = 1-P

d: Độ chính xác mong muốn ($d=0,1$).

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

Cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 46. Lấy mẫu là 63 bệnh nhân.

2.2.2. Phương pháp tiến hành:

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân được điều trị hóa chất phác đồ 4AC+ 4TH 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 được xạ trị, điều trị nội tiết sau khi kết thúc 8 đợt hóa trị. Xạ trị áp dụng cho các bệnh nhân có u từ T3

trở lên, di căn hạch nách, di căn dương tính, phẫu thuật bảo tồn. Điều trị nội tiết cho các bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính. Bệnh nhân được theo dõi tái phát, điều trị tái phát theo phác đồ khuyến cáo cho bệnh nhân UTV tái phát di căn cập nhật theo thời gian.

2.2.3. Phân tích số liệu:

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.

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 tuổi. 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, 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

trúng, 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 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. Độ mô học.

Bảng 3.3. 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%.

3.1.5. Thể mô bệnh học

Thể ống xâm nhập thường gặp nhất chiếm tỷ lệ 81%. Các thể khác như thể ống XN trội nội ống 7,8%, thể tiêu thụ 4,8%, thể tù 4,8%, thể nhầy ít gặp 1,6%.

3.1.6. Tình trạng thụ thể nội tiết

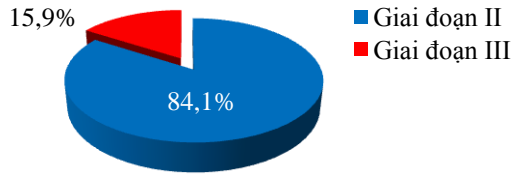
Tỷ lệ bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính (cả ER và PR đều âm tính) cao, chiếm 68,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính (ER và/ hoặc PR dương tính) chiếm 31,7%.

3.1.7. Giai đoạn TNM sau mổ

Bảng 3.4. Giai đoạn u, hạch sau mổ (pT, N)

Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ (%)	Giai đoạn	Số lượng	Tỷ lệ (%)
T2N0	36	57,1	T3N1	2	3,2
T3N0	2	3,2	T1N2	2	3,2
T1N1	5	7,9	T2N2	4	6,4
T2N1	11	17,4	T2N3	1	1,6

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



Biểu đồ 3.2. Giai đoạn bệnh sau mổ

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

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

Bảng 3.5. Xét nghiệm tình trạng yếu tố phát triển biểu bì Her 2 neu

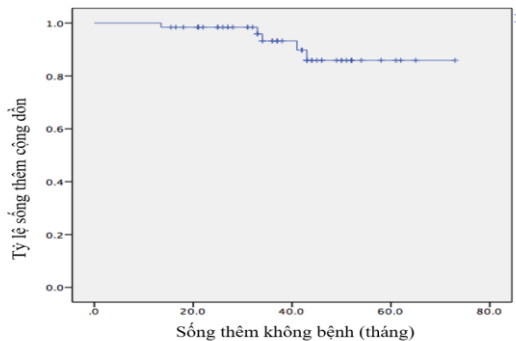
Loại xét nghiệm	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC)	54	85,7
Xét nghiệm lai huỳnh quang tại chỗ (FISH)	9	14,3
Tổng	63	100

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.

3.2. Kết quả sống thêm

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. Có 5 bệnh nhân tái phát, trong đó 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ (tại vú sau phẫu thuật bảo tồn) và 4 bệnh nhân tái phát di căn xa (xương, hạch xa).

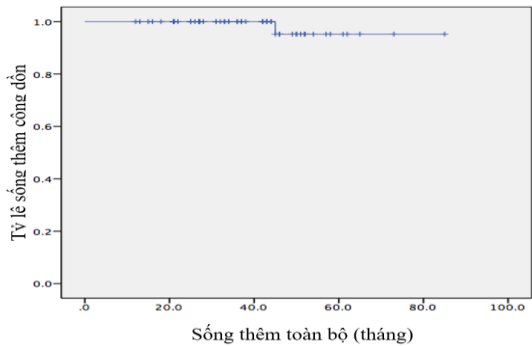


Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ sống thêm không bệnh

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.



Biểu đồ 3.4. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ ước tính 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 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

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 $p = 0,033$.

3.2.3.2. Liên quan sống thêm không bệnh với tuổi

Nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh là 70 tháng, nhóm bệnh nhân dưới 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh là 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 $p = 0,024$.

3.2.3.3. 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). Chúng tôi chỉ phân tích sống thêm liên quan đến độ mô học trên 51 bệnh

nhân thể ồng xâm nhập có phân độ mô học. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh liên quan với độ mô học với $p=0,56$.

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

Một số tác dụng không mong muốn được ghi nhận như phản ứng thuốc khi truyền, các độc tính trên hệ tạo huyết, ngoài hệ tạo huyết, độc tính tim mạch. Có 1 bệnh nhân có phản ứng nhẹ (nóng mặt, cảm giác hồi hộp, khó thở) khi truyền trastuzumab ở chu kỳ đầu tiên (chiếm 1,6%).

3.3.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Bảng 3.6. Độc tính trên hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ

Độ	Hạ BC N (%)	Hạ BCĐNTT N (%)	Hạ BC có sốt N (%)	Hạ tiểu cầu N (%)	Hạ Hb 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	8(1,6)	16(3,2)	7(1,4)	0(0)	5(1)
4	0(0)	7(1,4)	7(1,4)	0(0)	0(0)
Tổng	504	504	504	504	504

Nhận xét: Tất cả 63 bệnh nhân đều hoàn thành 8 đợt điều trị hóa chất, tổng số 504 chu kỳ điều trị được ghi nhận. Hạ BC gặp nhiều hơn ở các chu kỳ truyền AC, ít gặp hơn ở cá chu kỳ truyền paclitaxel kết hợp trastuzumab.

Bảng 3.7. Độc tính trên hệ tạo huyết /tổng số bệnh nhân

Độ	Hạ BC N (%)	Hạ BCĐNTT N (%)	Hạ BC có sốt N (%)	Hạ tiểu cầu N (%)	Hạ Hb 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	4(6,4)	10(15,8)	5(8)	0(0)	3(4,8)
4	0(0)	5(7,9)	5(8)	0(0)	0(0)
Tổng số	63	63	63	63	63

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

3.3.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.8. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ (1)

Độ	Nôn, buồn nôn N (%)	Viêm miệng N (%)	Ỉa chảy N (%)	Phù ngoại vi 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	24(4,8)	4(0,8)	10(2)	0(0)
Tổng số chu kỳ	504	504	504	504

Nhận xét: Độc tính nôn, buồn nôn thường gặp ở các chu kỳ AC. Không bệnh nhân nào gặp các độc tính độ 3, 4 qua các chu kỳ điều trị.

Bảng 3.9. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số chu kỳ (2)

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

(RLTK: rối loạn thần kinh)

Nhận xét: Độc tính gan thận ít gặp, đau cơ, rối loạn ngoại vi thường gặp ở các chu kỳ điều trị với paclitaxel.

Bảng 3.10. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân (1)

Độ	Nôn, buồn nôn N (%)	Viêm miệng N (%)	Ỉa chảy N (%)	Phù ngoại vi 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	16 (25,4)	2 (3,2)	8 (12,7)	0(0)
Tổng số	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 3.11. Độc tính ngoài hệ tạo huyết/tổng số bệnh nhân (2)

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

Nhận xét: Có 1 bệnh nhân độc tính thận độ 1; 1 bệnh nhân độc tính gan độ 4. Các độc tính rối loạn thần kinh ngoại vi và đau cơ gặp ở đa số các bệnh nhân nhưng mức độ nhẹ.

3.3.3. Độc tính tim mạch

3.3.3.1. Nhịp tim nhanh

Có 7 bệnh nhân có biểu hiện nhịp tim nhanh trên 100 lần/phút chiếm tỷ lệ 11,1%, trong số đó có 1 bệnh nhân có 5 chu kỳ biểu hiện nhịp tim nhanh.

3.3.3.2. Suy tim

Có 1 bệnh nhân suy tim độ II có hồi phục, chiếm 1,6% trong tổng số 63 bệnh nhân. Không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì lý do độc tính tim mạch.

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

Bảng 3.12. 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
<-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	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 1,6% trong tổng số 63 bệnh nhân, chiếm 0,4% trong tổng số 252 lần siêu âm tim.

Bảng 3.13. 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 3.14. Liên quan giữa biến đổi chức năng tổng máu thất trái với tiền sử mắc ĐTD, THA tại thời điểm 12 tháng

Bệnh mạn tính kèm theo	Thay đổi chức năng tổng máu thất trái tại thời điểm 12 tháng	
	Giảm (N)	Không giảm (N)
Không có CHA, ĐTD	23	32
CHA 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 CHA, ĐTD kèm theo tại thời điểm 12 tháng.

CHƯƠNG IV: 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 bổ trợ 4AC-4T trên 54 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III không kê tình trạng Her 2 nêu cho thấy tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là 45,7 tuổi. 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 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%.

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. 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.

4.1.2. Phân loại mô bệnh học và độ mô học

Loại mô bệnh học: Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ 81%, tiếp theo là thể tiểu thùy 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 tiểu thùy xâm nhập 2,9%; thể nhầy 2,3%; UTBM thành phần nội ống trội 6,9% và một số loại hiếm gặp khác.

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 tiểu thùy, 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%).

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%.

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 chứng 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 tương tự như trong nghiên cứu của T.V. Thuần. Tuy nhiên, so sánh với tỷ lệ phân bố độ mô học trong các nghiên cứu nước ngoài 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.

4.1.3. Tình trạng thụ thể nội tiết (TTNT)

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. 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. 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. 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 hỗ trợ (1.703 bệnh nhân) và nhóm điều trị hỗ trợ 1 năm với trastuzumab sau khi kết thúc hóa trị hỗ trợ (1.698 bệnh nhân). 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%. Như vậy, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT dương tính trong các nghiên cứu nước ngoài cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.1.4. Xét nghiệm Her 2 neu

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 làm xét nghiệm FISH cho kết quả 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.

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 CISH.

4.1.5. Giai đoạn bệnh

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. Có 7 bệnh nhân u T1 nhưng đã có di căn hạch nách, tuy nhiên có 2 bệnh nhân u có kích thước lớn T3 nhưng chưa di căn hạch nách. 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. 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.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ 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 vì trong các nghiên cứu này tác giả chủ yếu chọn những bệnh nhân có hạch dương tính.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. 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.

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 Patey 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 bệnh nhân tùy điều kiện của mình để đưa ra quyết định có điều trị hỗ 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 hỗ trợ AC-T trên bệnh nhân UTV giai đoạn II, III với tình trạng Her 2 neu bất kỳ. Nghiên cứu này có 54 bệnh nhân, trong đó 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.

T.V. Thuận nghiên cứu đánh giá hiệu quả của hai nhóm điều trị song song (không ngẫu nhiên) 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 chứng có 2 bệnh nhân tái phát, ở nhóm điều trị với trastuzumab chưa có bệnh nhân nào tái phát.

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 hỗ 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 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; $p=0,04$).

Phân tích gộp kết quả nghiên cứu B-31/N9831 (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 $p < 0,001$.

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.

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.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5 bệnh nhân tái phát, 1 bệnh nhân tái phát tại chỗ, còn lại 4 bệnh nhân tái phát di căn xương, di căn hạch xa ở các vị trí (không phải hạch vùng). 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%. 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. 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 còn đường dẫn truyền tín hiệu PI3K và sự tích lũy p95-HER 2 (phân tử receptor Her 2 neu bị mất amino acid cuối).

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 thụ thể nội tiết 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.

Tính đến thời điểm tháng 2 năm 2016 trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị 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 32 tháng kể từ ngày phẫu thuật, bệnh nhân từ chối điều trị tiếp với trastuzumab và được điều trị với hóa trị, nội tiết đơn thuần tuy nhiên không đạt được đáp ứng với các đồ điều trị 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 điều trị đến khi nào đối với những bệnh nhân đã đạt được đáp ứng điều trị 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 hỗ trợ 1 năm. Câu trả lời là không có khuyến cáo cụ thể về thời gian điều trị như hỗ 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 đến 9 năm.

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.

Trong nghiên cứu phân tích gộp B-31/N9831 (2011) 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. Tuổi không liên quan đến sống thêm trong nghiên cứu này. 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. 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 sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ. Phác đồ điều trị hóa chất paclitaxel hàng tuần tốt hơn mỗi 3 tuần về sống thêm không bệnh nhưng không khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống thêm toàn bộ. 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 $p < 0,001$.

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 đều hoàn thành 8 chu kỳ hóa chất, không bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính không hồi phục. Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị đủ liều. 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. Kết quả về độc tính tương tự như trong nghiên cứu của Đ.T.K. Anh (2008) khi đánh giá kết quả phác đồ AC-T trong điều trị hỗ trợ trên 54 bệnh nhân UTV giai đoạn II, III.

Các nghiên cứu B-31/N9831 không báo cáo, bàn luận nhiều đến tác dụng không mong muốn của phác đồ ngoại trừ độc tính tim mạch, các nghiên cứu này chỉ đưa ra kết luận 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.

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. 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.

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, mạch, huyết áp bình thường, bệnh nhân được xử trí

solumedrol 40mg, dimedrol 20mg, sau 30 phút bệnh nhân ổn định và được tiếp tục tuyến trastuzumab, các chu kì sau bệnh nhân không có phản ứng truyền.

4.3.3. Độc tính tim

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 được 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 sĩ 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.

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 cơ 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.

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%. 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. Các thử nghiệm hỗ trợ bao gồm HERA, B-31, N9831, BCIRG 006, FinHER nghiên cứu trên 10.000 người bệnh, 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. 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%). Nghiên cứu đa phân tích năm 2012 trên 11.991 người bệnh có Her 2 neu 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 (HR 1,83; 90% CI 1,36–2,47). 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.

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, việc điều trị sớm với thuốc chẹn beta 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 (chiếm 11,1%), 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.

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 vị 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 là 49 tháng, bệnh nhân trên 40 tuổi có trung vị thời gian sống thêm không bệnh là 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 là 69,3 tháng, bệnh nhân giai đoạn III có trung vị thời gian sống thêm không bệnh là 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 với $p > 0,05$.

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: Một 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 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.

INTRODUCTION

Breast cancer is the most common cancer among women in the world, the second cause of death from cancer after lung cancer. In Vietnam, breast cancer is the most frequent cancer among women, with an estimated incidence rates is 28.1/100.000 women. Although the incidence of breast cancer tends to increase in recent years, but the mortality rates from the disease has gradually been improved thanks to the achievements in the prevention, screening, diagnosis and treatment.

Human epidermal growth factor receptor 2 (Her 2 neu) is a tyrosine kinase, Her 2 neu overexpression is accounted for 20-25% of invasive breast cancer patients. Overexpression of Her 2 neu promotes the growth of cancer cells, inhibits of apoptosis and enhances the process of tumor angiogenesis. Trastuzumab, a humanized monoclonal antibody of Her 2 neu, is indicated for patients whose tumor demonstrates an amplified copy number for the Her 2 neu oncogene and/or overexpresses the Her 2 neu onco-protein. The role of trastuzumab in combination with chemotherapy in adjuvant treatment of breast cancer has been indicated in numerous clinical studies, improving survival with statistical significance. In Vietnam, there has no study about efficacy and toxicities of trastuzumab based regimen in breast cancer patients, thus we conduct this study with two objectives:

1. *To assess the results of 4AC+ 4T chemotherapy regimen in combination with trastuzumab in the adjuvant treatment of Her 2 neu positive breast cancer patients with stage II-III.*
2. *Reviews some toxicity of the regimen.*

1. Necessity of topics

Breast cancer treatment is a multidisciplinary combination including surgery, radiation and systemic therapy such as chemotherapy, hormonal therapy and target therapy. With the development of biotechnology, the target therapy were invented and continues to study. Trastuzumab is a monoclonal antibody have been proven to be effective in the adjuvant treatment of patients with Her 2 neu positive breast cancer. Trastuzumab does not increase the toxicity of chemotherapy in the combined regimen. Currently, trastuzumab has been used widely in the world with the aim of achieving optimal effect for breast cancer patients with Her 2 neu positive. However, in Vietnam, not many patients have been treating with trastuzumab because of one year duration treatment, the cost, and cardiac toxicity

related. So far, there is no completed study about effectiveness and toxicity of trastuzumab containing regimens in adjuvant setting in Vietnam so that we decided to carry out this study.

2. New contributions of the thesis

Trastuzumab in combination with chemotherapy is an effective and safe regimen in the adjuvant treatment of Her 2 neu positive breast cancer patients. Median disease-free survival (DFS) was estimated of 67.7 months. DFS rates at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years were respectively 100%; 98.4%; 95.2%; 92.1%; 92.1%. Median overall survival (OS) was 83.1 months. OS rates at 1 year, 2 year, 3 year, 4 year and 5 year were respectively 100%; 100%; 100%; 98.4%; 98.4%.

About toxicities, neutropenia was common but mainly of grade 1 and grade 2. Anemia and thrombocytopenia and other toxicities were less common. None of patients needed to stop treatment because of cardiac toxicity, 1 patient had reversible, grade II heart failure, accounting for 1.6%.

3. Thesis layout

The thesis consists of 116 pages. Introduction (2 pages), the conclusion (2 pages) and the recommendations (1 page). There are four chapters: Chapter 1: Overview (30 pages); Chapter 2: Objects and methods (17 pages); Chapter 3: Results (21 pages); Chapter 4: Discussion (43 pages). The thesis consists of 32 tables, 11 charts, 3 pictures and 116 references (Vietnamese: 18, English: 98).

Chapter 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Foreign studies

Trastuzumab is approved for the treatment of metastasis breast cancer on 07/25/1998 by FDA. The studies about the effectiveness of trastuzumab in the adjuvant breast cancer treatment was carried out from 2000, the first results were published in 2005 and continually updated. Four big studies of trastuzumab in the adjuvant treatment of breast cancer including: HERA, B-31, N9831, BCIRG 006 with the sample sizes of 1,000 to 5,100 patients. These studies confirmed the role of trastuzumab in significantly increased disease-free survival by 34% ($p < 0.00001$), reduced mortality rate by 40% ($p < 0.00001$), the

mainly toxicity of the regimen reported is heart failure (2.5% versus 0.4% in the control group, $p < 0.0001$). Trastuzumab did not increase the toxicity of chemotherapy in the combined treatment. Despite achieving high results in treatment but also there are still many questions related to trastuzumab have been studying including optimal time of treatment with trastuzumab, trastuzumab concurrent or sequence with chemotherapy, the risk factors related to cardiac toxicity, mechanism of resistance to trastuzumab, and effectiveness of combination trastuzumab with other monoclonal antibody?. These questions have been studying to make an optimal therapy for breast cancer patients.

In addition, the role of the other target drugs like pertuzumab, lapatinib, T-DM1, bevacizumab, and mTOR are also ongoing research in the treatment of breast cancer.

1.2. Vietnamese studies

In Vietnam, a study of trastuzumab in combination with chemotherapy in metastatic breast cancer was performed in the KC 10-06 national research. But with the number of patients is limited (5 patients), the results of the studies have described the effectiveness and toxicity of individual patient.

Thuan V. Tran conducted the study to compare the effectiveness of trastuzumab in combination with chemotherapy in 40 breast cancer patients stage II, III and the control group. With average time of following-up was 28.2 months, the results initially showed effectiveness of trastuzumab and toxicities were acceptable, 2 patients in the control group relapsed, no patient in trastuzumab arm relapsed.

Chapter 2: PATIENTS AND METHODS

2.1. Patients

2.1.1. Patient criteria

- Female patients, $18 \leq \text{ages} \leq 70$.
- The diagnosis of breast cancer was confirmed by histopathology.
- The patients were performed modified radical mastectomy or breast conserving surgery.
- Histopathology was invasive carcinoma.
- Having test results of ER, PR receptor.
- Her 2 neu was confirmed by IHC positive (3+) or FISH (+).

- Stages II, III according to AJCC 2010.
- Patients was treated with 4AC+4T combined trastuzumab (1 year of trastuzumab).
- Liver function, kidney function and bone marrow were normal.
- Left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 55\%$ before treatment.
- Having adequate medical records.
- Patients have reliable follow-up information

2.1.2. Exclusion criteria

- The patients had no clearly information about stage, breast cancer recurrence.
- Patients with other chronic diseases are at risk of death in the near future.
- Patients suffering from these diseases: heart failure, myocardial infarction, arrhythmias, uncontrolled hypertension, pericardial effusion.
- Patients have second cancer.

2.2. Methods

2.2.1. Research design: Uncontrolled clinical trial.

Sample size: The sample size was calculated by the formula:

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

The minimum sample size is 46. The actual number is 63 patients.

2.2.2. Steps: All eligible patients were enrolled in the trial. All patients was treated with 4AC+ 4paclitaxel chemotherapy regimens in combination with one year of trastuzumab. The total number of chemotherapy cycles were 8 cycles, the interval is 3 weeks. Patient are treated with radiation, hormonal therapy if they have indication.

2.2.3. Data analysis

Collecting data based on the available medical records. The information were encoded and processed by SPSS 16.0 software.

Statistical methods used included:

- Descriptive Statistics: average, standard deviation.
- Comparison Rate: X2 test ($p < 0.05$) or Fisher's exact test
- Methods for estimating survival rates: Kaplan-Meier.

CHAPTER 3: RESULTS

63 eligible patients were enrolled in this study.

3.1. Patient characteristics

3.1.1. Age

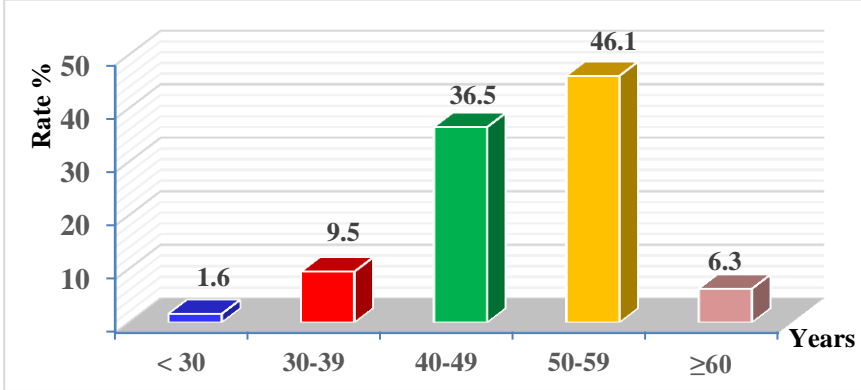


Figure 3.1. Distribution of age groups

Comments: The youngest patient was 27 years old, the oldest patient was 66 years old, the average age was 49. There were 4 patients > 60 years of age accounted for 6.3%.

3.1.2. Family history

Table 3.1. Family history of breast cancer or ovarian cancer

Family history of breast cancer or ovarian cancer	Number of patients (N)	Rate (%)
Yes	3	4.8
No	60	95.2
Total	63	100

Comments: 2 cases with a family history of ovarian cancer, one case with family history of breast cancer.

3.1.3. *Chronic disease status*

Table 3.2. Chronic disease status

Types	Number of patients (N)	Rate (%)
Hypertension	6	9.5
Diabetes	2	3.2
No history of chronic diseases	55	87.3
Total	63	100

Comments: 8 patients with diseases such as hypertension, diabetes accounted for 12.7%. None of the patients had both hypertension and diabetes.

3.1.4. *Histological grade*

Table 3.3. Histological grade

Grade	Number of patients (N)	Rate (%)
I	1	1.6
II	37	58.7
III	13	20.6
Unknown	12	19.1
Total	63	100

Comments: There were 51 cases of invasive ductal carcinoma can be assessed for histological grades, histological grade 2: 72.5%; grade 3: 25.5%; grade 1: 2%.

3.1.5. *Types of histopathology*

The most common type was invasive ductal carcinoma percentage of 81%. Other type included invasive ductal carcinoma with dominant in situ 7.8%, invasive lobular carcinoma 4.8%, medullary carcinoma 4.8% and mucinous carcinoma 1.6%.

3.1.6. *Hormonal status*

The percentage of patients with hormone receptor negative (ER and PR are both negative), accounted for 68.3%. The percentage of patients with ER and /or PR positive was of 31.7%.

3.1.7. Pathologic TNM stage

Table 3.4. Pathologic tumors and lymph nodes postoperative (pT, pN)

Stage	N	%	Stage	N	%
T2N0	36	57.1	T3N1	2	3.2
T3N0	2	3.2	T1N2	2	3.2
T1N1	5	7.9	T2N2	4	6.4
T2N1	11	17.4	T2N3	1	1.6

Comment: There were 25 among 63 patients with axillary lymph nodes positive, accounting for 39.7%.

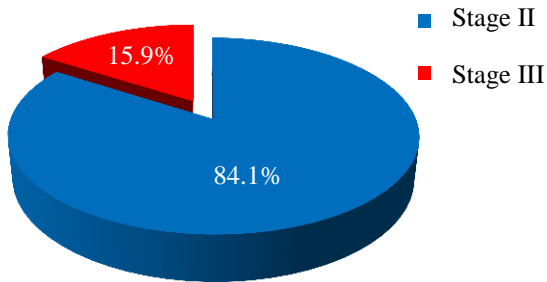


Chart 3.2. Pathologic TNM stage

Comment: The majority of patients in the stage II, accounting for 84.1%.

3.1.8. Her 2 neu testing

Table 3.5. Her 2 neu testing

Type of test	Number of patients (N)	Rate (%)
Immunohistochemistry (IHC)	54	85.7
Fluorescence In Situ Hybridization (FISH)	9	14.3
Total	63	100

Comments: The majority of patients in the study were tested for Her 2 neu by immunohistochemistry. Nine patients had Her 2 neu 2+, which was determined of the Her 2 neu positive by FISH test.

3.2. Survival

3.2.1. Disease free survival (DFS)

Up to February 2016, there were 5 patients recurrence, 1 patient had local recurrence (after breast conserving surgery) and 4 patients had metastases (bone, distant lymph nodes).

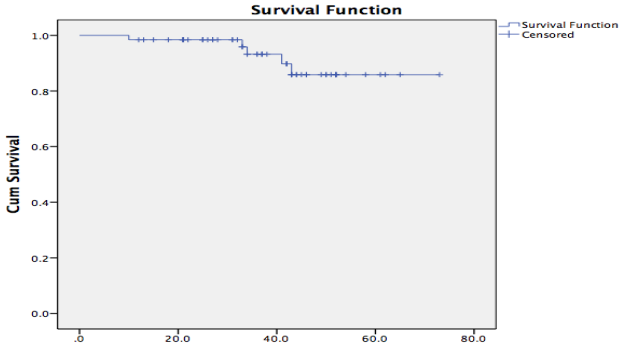


Chart 3.3. Disease free survival

Comments: Median disease free survival (DFS) estimated by the Kaplan Meier was 67.7 months (95% CI 63.3 to 72.1).

1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years DFS rate was respectively 100%; 98.4%; 95.2%; 92.1%; 92.1%.

3.2.2. Overall survival

Up to February 2016, one patient died.

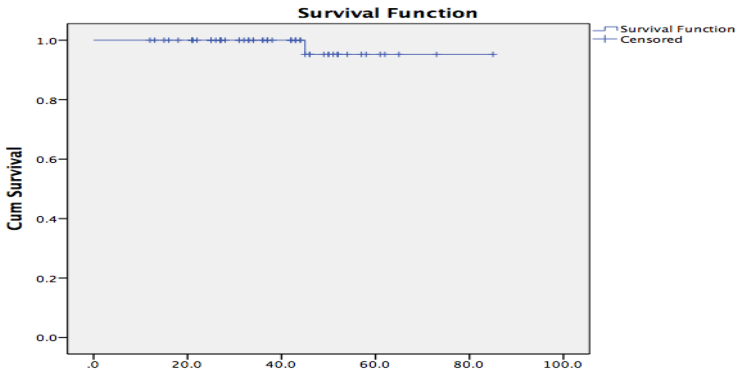


Chart 3.4. Overall survival

Comments: Median overall survival (OS) was 83.1 months (95% CI 79.5 to 86.7). 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, 5 years OS rates were respectively 100%; 100%; 100%; 98.4%; 98.4%.

3.2.3. Correlation between survival and some factors

3.2.3.1. Correlation between survival and stages

Median disease free survival of stage II was 69.3 months, median diseases free survival of stage III was 41.5 months. Differences in survival was significantly statistical with $p = 0.033$.

3.2.3.2. Correlation between survival and age

Median disease free survival of younger than 40 years old group was 49 months, median disease free survival of older than 40 years old group was 70 months. Differences in survival was significantly statistically with $p = 0.024$.

3.2.3.3. Correlation between survival and histological grade

There was no recurrence in grades I patient (0/1), 3 patients in grade II group relapsed (3/37), 1 patient in grade III group relapsed (1/13). We only analyzed 51 invasive ductal carcinoma patients who had histologic grading. There was no difference in disease free survival associated with histological grades with $p = 0.56$.

Until the time of present, one patient in our study died, we do not analyze overall survival associated with related factors.

3.3. Toxicities and complications

3.3.1. Hematological toxicities

Table 3.6. Hematological toxicities/ total of cycles

Grade	Leukopenia (%)	Neutropenia N (%)	Fever neutropenic N (%)	Thrombocytopenia N (%)	Hgb 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	8(1.6)	16(3.2)	7(1.4)	0(0)	5(1)
4	0(0)	7(1.4)	7(1.4)	0(0)	0(0)
Total	504	504	504	504	504

Comments: All 63 patients completed 8 all cycles of chemotherapy, a total of 504 treatment cycles were recorded.

Table 3.7. Hematological toxicities/ total of patients

Grade	Leukopenia N (%)	Neutropenia N (%)	Fever neutropenic N (%)	Thrombocytopenia N (%)	Hgb 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	4(6.4)	10(15.8)	5(8)	0(0)	3(4.8)
4	0(0)	5(7.9)	5(8)	0(0)	0(0)
Total	63	63	63	63	63

Comments: Leukopenia and neutropenia were common, but mainly grade 1 and 2. Anemia and thrombocytopenia were less common.

3.3.2. *Non-hematological toxicities*

Table 3.8. Non-hematological toxicities/ total of cycles (1)

Grade	Nausea, Vomiting N (%)	Oral mucositis N (%)	Diarrhea N (%)	Edema 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	24(4.8)	4(0.8)	10(2)	0(0)
Total	504	504	504	504

Comments: Vomiting and nausea were common in the AC cycles. No patients had toxicity of grade 3; 4 during the treatment.

Table 3.9. Non-hematological toxicities/ total of cycles (2)

Grade	Myalgia N (%)	Peripheral neuropathy N (%)	Hepatic toxicity N (%)	Renal toxicity N (%)
0	309(61.3)	359(71.2)	444(88.1)	503(99.8)
1	178(35.3)	-	47(9.3)	0(0)
2	15(3)	145(28.8)	6(1.2)	1(0.2)
3	2(0.4)	0(0)	6(1.2)	0(0)
4	0(0)	0(0)	1(0.2)	0(0)
Total	504	504	504	504

Comments: Hepatic toxicity and renal toxicity were not very common. Myalgia, peripheral sensory neuropathy were more common in the cycles of paclitaxel.

Table 3.10. Non-hematological toxicities/ total of patients (1)

Grade	Nausea, Vomiting N (%)	Oral mucositis N (%)	Diarrhea N (%)	Edema 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	16 (25.4)	2 (3.2)	8 (12.7)	0(0)
Total	63	63	63	63

Comments: Nausea, vomiting, mucositis oral, diarrhea were not common. No patients had the grade 3; 4 toxicities.

Table 3.10. Non-hematological toxicities/ total of patients (2)

Grade	Myalgia N (%)	Peripheral neuropathy N (%)	Hepatic toxicity N (%)	Renal toxicity N (%)
0	8(12,7)	16(25,4)	39(61,9)	62(98,4)
1	47(74,6)	-	18(28,5)	0(0)
2	7(11,1)	47(74,6)	3(4,8)	1(1,6)
3	1(1,6)	0(0)	2(3,2)	0(0)
4	0(0)	0(0)	1(1,6)	0(0)
Total	63	63	63	63

Comments: 1 patient had grade 1 renal toxicity, 4 patients had grade 1 hepatic toxicity. Peripheral neuropathy and myalgia were in majority of patients but at mild grade.

3.3.3. Cardiac toxicity

3.3.3.1. Tachycardia

7 patients had tachycardia, heart beat rate was over 100 beats/minute, 1 patient had 5 cycles of tachycardia.

3.3.3.2. Heart failure

One patient had reversible grade II heart failure, accounting for 1.6% of the total of 63 patients. None of patients had to stop treatment because of cardiac toxicity.

3.3.3.3. Changes of left ventricular ejection function (LVEF) after treatment

Table 3.12. Changes of LVEF after treatment from base line

Changes of LVEF	After 3 months	After 6 months	After 9 months	After 12 months	Total
<-16	0	0	1	0	1
-15.9 → -10	2	3	2	1	8
-9.9 → 0	33	30	28	26	117
No decrease	28	30	32	36	126
Total	63 patients	63 patients	63 patients	63 patients	252 Echocardiography

Comments: 1 patient decreased LVEF of 16% in 1 echocardiography test, accounted for 1.6% of the total 63 patients, accounting for 0.4% of the total 250 echocardiography tests.

Table 3.13. LVEF changes between two groups older and younger than 50 years at the time of 12 months

Age	LVEF changes at the time of 12 months	
	Decrease (N)	No decrease (N)
≥ 50 years	16	17
<50 years	11	19
P=0,49		

Comments: No differences were statistically significant in LVEF changes in two groups older and younger than 50 years at the time of 12 months.

Table 3.14. LVEF changes between two groups with and without hypertension and diabetes at the time of 12 months

Hypertension, diabetes		
	Decrease (N)	No decrease (N)
No	23	32
Yes	4	4
P=0,72		

Comments: No differences were statistically significant LVEF changes related to hypertension, diabetes at 12 months.

CHAPTER 4: DISCUSSION

4.1. Patient characteristics

4.1.1. Age

The median age of the patients in our study was 49, the youngest patient was 27 years old, the oldest patient was 66 years old. The median age was equivalent to the study published in Vietnam. Kim Anh D.T studied about the efficacy of 4AC-4T regimen in adjuvant chemotherapy of stage II and III breast cancer. There were 54 patients in the study, the patients had Her 2 neu negative or positive. The median age in the study was 45.7 years old. In our study, the youngest patient was 27 years old, the most common age group was 51 to 60 years old group, accounted for 46%.

Older age is related to cardiac toxicities during treatment with trastuzumab. In this study, the age limitation for selection is 70, but the number of patients over 60 years old were not many, only 4 cases, accounted for 6.3%.

Over 60 years old patients in our study was lower than patients in B-31 and N9831 researchs (respectively 16.3% and 18.9%). In HERA study, the rate of patients over age 60 was 16.2%, while the average age was 49 years old, ranging from 21 to 79 years old. With the lower rate of elderly patients, if cardiac toxicities in our study lower than in B-31, N9831, HERA studies or not, we will discuss in the cardiac toxicity

section.

4.2.2. Histological grades and type of histopathology

4.2.2.1. Type of histopathology

In our research, the most common type was invasive ductal carcinoma, account for 81%, followed by invasive lobular carcinoma, medullary carcinoma (4.8%), other types were 9.5%. In general, histological types in our study was no different from Vietnamese and foreign researchers in the population of breast cancer patients. Findings of To T.V, distributed histologic type in 2,207 breast cancer patients, the rate of invasive ductal carcinoma was 79%. Other type include invasive ductal carcinoma with dominant in situ 6.9%, invasive lobular carcinoma 2.9%, mucinous carcinoma 2.3%, and other rarely types.

4.2.2.2. Histological grades

In our study, grade 2 was the most common histopathology, accounted for 58.7%, grade 3 was 20.6%. Only 1 patient had grade 1, accounted for 1.6% of the cases. Twelve patients had not histological grades results, those patients had histology of lobular carcinoma, mucinous carcinoma and medullary carcinoma type. According To V.T, studied in 1.744 invasive ductal carcinoma patients, the results showed: Grade 1 (12.5%), grade 2 (71.4%), grade 3 (16.4%).

Thuan T.V studied 346 hormonal positive breast cancer patients, the percentage of histological grades 1; 2; 3 were respectively 7%; 78% and 14%.

Compared with Vietnamese researchs, grade 1 patient rate was lower, grade 3 patient rate was higher. The rate of grade 3 was higher in triple negative and Her 2 positive subtypes.

Thuan T.V did the study on 80 patients with the Her 2 neu positive breast cancer, histological grades 1 ; 2; 3 rates in the group treated with AC-T were 2.5%; 67.5%, and 15% (15% not classified), the rates of histologic 1; 2; 3 in the group treated with trastuzumab were 2.5%; 65%; 20% (12.5% non-classified). Thus, the histological grades in our study is similar with these studies. However, it was different with the rate of histological grades of foreign studies.

In B-31 and N9831 researchs, grade 3 was 68.6% and 70.3%, grade 2 was 27.4% and 26.6%. The rate of grade 3 in our study was lower than the results reported in the studies of foreign authors in patients with Her 2 neu positive breast cancer.

4.1.3. Hormonal status

The proportion of patients with positive hormonal receptor was 31.7%. According to results of Thuan T.V research, ratio of hormonal positive patients in the treatment group AC-T and AC-TH were respectively 27.5% and 35%, similar to results of our study. Hormonal positive rate in Her 2 positive breast cancer patients opposed to hormone positive rate in breast cancer patients in general (hormone positive rate is of about 70%). According To T.V, researched on 2207 breast cancer patients, the proportion of patients with hormone positive (ER and/or PR positive) was 63.3%; 36.6% was negative. Also in this study the author assessed the prevalence of Her 2 neu positive patients with ER positive or negative, and the results showed that ER-negative patients, the proportion of Her 2 neu positive was higher in patients ER positive patients (48.5% versus 26.1%). The author did not evaluate hormonal status on the Her 2 neu positive patients. Hormonal status is an independent prognostic factor in breast cancer, negative hormonal patients related to poor prognosis, patients with Her 2 neu positive had higher rate of hormone negative.

In HERA study, the proportion of patients with hormone positive were 50% in both of groups: Chemotherapy alone (1,703 patients) and 1 year adjuvant treatment with trastuzumab after finishing chemotherapy (1,698 patients). In the BCIRG 006 study, the proportion of patients with positive hormonal status of 3 groups: Control group, the treatment group AC-TH, TCH treatment arm were all 54%. Thus, the proportion of patients with positive hormonal status was higher in foreign study than in our study.

4.1.4. Her 2 neu tests

In our study, 63 patients were tested IHC to determine Her 2 neu status, 54 patients had IHC 3+, 9 patients had IHC 2+, those patient was done FISH for a positive result. The IHC tests was done at the of Histopathology Department at K hospital, FISH tests was done at K hospital or at Hanoi Medical University. Patients with IHC 3+ or FISH positive have indication for treatment with trastuzumab

The experimental studies on the role of trastuzumab in the adjuvant treatment such as B-31, N9831, HERA, 006, BRICG used IHC or FISH testing. Only FinHer study used Her 2 neu confirmed by CISH test.

4.1.5. Staging

Median tumor size was 2.99 cm, the smallest tumor was 1 cm but has axillary lymph node metastasis, the biggest tumor size was 8 cm. The mean number of axillary lymph node resected was 8.8; 1 patient had 4 axillary lymph nodes resected, the most number of axillary lymph nodes resected were 22 lymph nodes.

The mean number of metastatic axillary lymph nodes was 1.13, at least number of metastatic axillary lymph nodes was 0 and at most number was 10. Seven patients with T1 tumors had metastatic axillary lymph nodes. However, 2 patients had T3 tumors without metastatic axillary lymph nodes. The positive axillary lymph nodes rate was 39.7% in this study.

In B-31 study, eligible patients were positive axillary lymph nodes, in the study N9831, axillary lymph node metastasis patients accounted for 84.6% and 86.3% respectively in the control group and the trastuzumab group. In HERA study, the proportion of patients with positive axillary lymph nodes was 57%; 32% negative and 11% did not assess because the patients was received neoadjuvant chemotherapy.

In our study, the proportion of stage T2N0 was high (57.1%), accounting for 84.1% of stage II and stage III was only 15.9%. Thus, in our study, patients were at earlier stage compared with other studies. The foreign authors mainly selected patients with positive lymph nodes.

4.2. Results

4.2.1. Disease free survival

Of the 63 patients enrolled, up to the time in February 2016, there were 5 patients relapsed. The first patient was treated in January 2009, with follow-up time of nearly 85 months. However, most patients in our study were treated in 2011, 2012, and 2013.

Median disease-free survival (DFS) estimated according to Kaplan Meier was 67.7 months (95% CI 63.3- 72.1). Disease-free survival rates at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years were respectively: 100%; 98.4%; 95.2%; 92.1%; 92.1%.

The first recurrence patient was after 40 months of treatment, also was the first patient in our study. She was a 36 years old patient and she was diagnosed with left breast cancer and was done conservative surgery. Stage pT2N2M0 (stage III) postoperatively, pathology showed invasive ductal carcinoma, grade 3, 4/15 metastatic axillary lymph nodes. ER (+) 40%, PR (+) 10%. After adjuvant chemotherapy AC-TH, breast radiation therapy with total dose of 66Gy. Patients received

tamoxifen and zoladex for adjuvant endocrine therapy. In May 2012, patient had breast local recurrence, mastectomy surgery was done, postoperative pathology was invasive ductal carcinoma, ER and PR were negative, Her 2 neu was positive (3+). After surgery the patient was follow up (the patient did not agree to receive systemic treatment at that time). After 5 months, her disease progressed, the patient had cervical lymph nodes metastasis. We treated the patient with trastuzumab-paclitaxel for 6 cycles, patient had complete response in lymph nodes. Patient has been treated with trastuzumab maintenance every 3 weeks (up to now for 51 cycles). She is still in disease-free status and heart function is normal, the patient has no change of heart rate during treatment.

Although this study was adopted in October 2012, but we desired to do this thesis, so we had treated and monitored the patient since 2009. The number of patients treated with trastuzumab not many because the cost of treatment. When a breast cancer patient had Her 2 neu positive, we explained and recommend to the patient about the regimen with trastuzumab and patients would make their decisions to be treated with trastuzumab or not. Because of the treatment depends on the patient's decision so we were not able to conduct randomized clinical studies with control groups (AC-T). Historical retrospective, author Kim Anh D.T (2008) conducted a research that assessed the efficacy and toxicity of AC-T regimen in patients with stage II-III breast cancer (in both negative and positive Her 2 neu groups). In this study, there were 54 patients, 42.5% of patients in stage II; 57.5% in stage III. DFS rates at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years, respectively were 90.6%; 79.1%; 77%; 73.4%. Overall survival (OS) rate at 1 year, 2 years, 3 years, 4 years respectively were 98.1%; 94.3%; 87.8%; 84.1%. DFS and OS in this study were lower in our study, but the stages of patients in this study were higher than that in ours.

Thuan T.V did the study in two groups: AC-T regimen and AC-TH for patients with stage II and III, Her 2 neu positive breast cancer. With a mean follow-up time of 28.2 months, initial results showed 2 patients in AC-T group had recurrence, no patients in AC-TH group had recurrence.

In the BCIRG 006 study and report updated in 2011 with average follow-up time of 65 months, 5 years disease-free survival of adjuvant treatment of AC-T/AC-TH/TCH were respectively 75%/84%/81%. The difference in disease-free survival in both groups were treated with trastuzumab versus no trastuzumab (AC-T) highly statistically

significant (AC-TH group HR 0.64; $p < 0.001$, TCH group HR 0.75; $p = 0.04$). There were differences but no statistically significant efficacy of regimens AC-TH regimen versus TCH. The overall survival of three groups AC-T/AC-TH/TCH were respectively 87%/92%/91%, the difference in survival in the group was treated with trastuzumab and without trastuzumab were also statistically significant (AC-TH group HR 0.63; $p < 0.001$, TCH group HR 0.77; $p = 0.04$).

Meta-analysis B-31/N9831 (2011), with average follow-up time of 3.9 years. DFS rates at 2 years, 3 years, 4 years in group AC-T/AC-TH were respectively: 86.8%/92.4%; 79%/88%; 73.7%/85.7%. OS rates at 2 years, 3 years, 4 years in group AC-T/AC-TH were respectively 96.1%/97.7%; 92.7%/95.1%; 85.6%/93%. The difference in overall survival rates and disease-free survival rates treatment with trastuzumab groups compared to the control group highly statistically significant with p less than 0.001.

BCIRG 006 study reported the first results in 2005, the second result in 2009 and updated results of 10 years survival at the San Antonio Breast Conference in 2015, showed 10 years DFS rates among patients AC-TH and TCH, respectively were 74.6% and 73%, compared with the control group A C-T was 67.9%. The difference in disease-free survival time was statistically significant with $p < 0.0001$ (AC-TH group) and $p = 0.001$ (TCH group). Similarly, 10 years OS of AC-TH and TCH group were respectively 85.9% and 83.3%. The difference in OS statistically significant with $p < 0.0001$ (AC-TH group) and $p = 0.0075$ (TCH group). Thus, the results of this report, trastuzumab reduced the risk of recurrence by 28% in the AC-TH group, 23% in the TCH group compared with AC-T group. Trastuzumab reduces the risk of death by 37% in the AC-TH group, 24% in the TCH group compared with AC-T group.

Survival results in our study was higher than the results reported in the BCIRG 006, B-31 and N9831 studies, but in the study of foreign authors, the stage of patients later stage than in our study.

In our study, there were 5 patients with recurrence, 1 patient with local recurrence, 4 patients with bone metastasis, distal cervical lymph node metastasis. Patients with Her 2 neu positive metastatic breast can be treated with chemotherapy and other Her 2 neu targeted drugs, the response rate of the combination therapy ranges 50-80%. Meanwhile, the response rate of trastuzumab alone in some studies ranges from 12-26%, so experts did not recommend trastuzumab alone in the treatment

for metastatic breast cancer. After patients had achieved response, some of them progressed, so the cells with Her 2 neu positive breast cancer with certain percentage of primary resistance or resistance to trastuzumab after a period of response (de novo and acquired resistance). The mechanism of resistance has not really been so well known and not yet to find a specific treatment for patients with drug-resistance. Some of the ideas that the mechanism of drug resistance related to abnormalities in other PI3K signaling pathway and the accumulation of P95-HER 2 (Her 2 neu receptor molecules lost the last amino acid).

4.2.2. Overall survival

Patients in our study were treated when they had recurrence. In general, patients with Her 2 neu positive metastatic breast have recommendation to have Her 2 neu targeted therapy, mostly in combination with chemotherapy. However, patients with hormone receptor positive can be combined with hormonal therapy, especially if the disease progresses slowly or no symptoms, or no visceral metastases.

In February 2016, there was 1 patient died. Median overall survival was 83.1 months (95% CI 79.5- 86.7). 1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years OS rates were respectively 100%; 100%; 100%; 98.4%; 98.4%. The patient dead was diagnosed with left breast cancer pT2N1M0, hormone receptor positive. Patient had bone metastasis after 32 months from modified radical mastectomy, the patient refused retreatment with trastuzumab and was treated with chemotherapy alone but could not respond to any treatment. The patient was died 13 months later. Two of 5 patients with recurrence were retreated with trastuzumab in combination with chemotherapy. Both patients had complete response after six cycles and are maintained with trastuzumab alone. The questions now are the time for the maintain trastuzumab treatment in patients who have complete response because it relates to the cost of drug, especially those patients had undergoing adjuvant treatment for 1 year. The answer is no specific recommended treatment duration as adjuvant treatment, but until disease progression or unacceptable toxicity or patient give up treatment for any reason.

4.2.3. Correlation between survival and some factors

We analyzed the DFS with some factors such as age, stage of disease, histologic grade. The result showed the younger than 40 years old patients had a worse prognosis than patients over 40 years old

patients with $p = 0.024$, group of patients over age of 40 years had median DFS of 70 months, patients younger than 40 years old had median DFS of 49 months. Patients with stage III had DFS lower than those in stage II with $p = 0.033$, median DFS was 69.3 months in stage II group and stage III was 41.5 months.

In meta-analysis study B-31/N9831 (2011), the author showed that some factors such as histology, metastasis axillary lymph node status, tumor size were related to survival. Age was not related to survival in this study. With a mean follow-up time of 8.4 years, the results of more updated report (2014) in the multivariate analysis of factors affecting OS and DFS include hormone receptor positive patients had a better prognosis than patients with hormone receptor negative, p statistical significance both in PFS and OS. DFS were more related to the stage of the disease (the number of metastasis axillary lymph nodes and tumor size) with p statistical significance. Patients the aged 60 years and older group, survival was lower in the group younger than 60 years old with p statistically significant in both DFS and OS. Chemotherapy regimens weekly paclitaxel compared to every 3 weeks for better DFS but no significant difference in OS. Patients treated with trastuzumab reduced the risk of recurrence by 42% and 39% risk of death compared to those without trastuzumab with $p < 0.001$.

5 patients with recurrence, 1 patient died on the total of 63 patients. Because of the less recurrent events, we did not analyze results of survival related to a number of factors that have been demonstrated in previous studies. We will continue to follow up these patients for longer time to estimate survival.

4.3. Toxicities

4.3.1. Hematological toxicities

All patients had completed 8 cycles of chemotherapy, no patients had to stop treatment due to toxicities. In our study, the analysis of a total of 504 cycles of treatment in all patients showed that only 13.3% of cycles had leukopenia, 17.7% of cycles had neutropenia. Thrombocytopenia was rare, accounting for only 1%. Low hemoglobin level found in 22% of cycles, but mainly at grade 1. Hematologic toxicities was more common in the AC cycles, patients had better tolerability in paclitaxel combined trastuzumab. Hematological toxicity was low in the total number of cycles, however the rates in number of patients showed leukopenia grade 3 and 4 respectively 6.4% and 0%, the proportion neutropenia grade 3 and 4 were respectively 15.8% and

7.9%; 8% of patients with fever neutropenia; 4.8% patients had anemia grade 3. Kim Anh D.T (2008) did the study of AC-T adjuvant chemotherapy regimen in 54 patients with breast cancer, leukopenia, neutropenia were similar to our study. Thrombocytopenia were uncommon.

Study B-31/N9831 did not report or discuss about toxicities of the regimen except cardiac toxicity, the conclusions of these studies showed that trastuzumab did not increase the toxicity of chemotherapy, recorded some rare cases of pneumonia in patients who was treated with trastuzumab.

4.3.2. Non- hematological toxicities

Toxicity mainly outside the hematopoietic system toxicity was recorded as liver, kidney, nausea, vomiting, digestive disorders, peripheral nerve disorders. Vomiting, nausea, stomatitis common with AC regimen, toxicity diarrhea uncommon and may occur during treatment with AC or paclitaxel. Peripheral edema, myalgia, peripheral nerve disorders began to appear more in the cycle treatment with paclitaxel, patients feel facial edema, enlarged hands and feet, weight gain during treatment. Started feeling numbness in fingers, toes this side effect were common but mild, more severe in the later cycle, often made patients feel uncomfortable but not limited mobility.

4.3.3. Cardiac toxicities

7 patients had tachycardia over 100 beats/minute, including 1 patient with 5 cycles of tachycardia. One patient had reversible grade II heart failure, accounting for 1.6% of the total of 63 patients. None of the patients had to stop treatment because of cardiac toxicity. One patient decreased LVEF of 16% in 1 echocardiography, accounted for 1.6% of the total 63 patients, accounting for 0.4% of the total 252 echocardiography. That patient had cardiology examination, she was diagnosed with heart failure grade II. Patients suspended trastuzumab treatment, she was treated with beta block for 5 days, diuretics then her heart rate backed to normal, normal LVEF in value. After that she was continued to be treated as the protocol. No differences were statistically significant in LVEF changes in two groups older and younger than 50 years as well as hypertension, diabetes at the time of 12 months.

In the first clinical trial of treatment with trastuzumab in patients with metastatic breast, cardiac toxicity rate varied according to the protocol used, the specific rate of treatment with trastuzumab when alone/trastuzumab combination with paclitaxel/trastuzumab

combination anthracycline and cyclophosphamide respectively 3-7%, 13% and 27%. Meanwhile cardiac toxicity in patients treated with the anthracycline combination cyclophosphamide, paclitaxel alone were respectively 8% and 1%. In adjuvant studies, the cardiac toxicity is less common than studies of metastatic treatment due to patient selection and closely monitor cardiac function during treatment. Meta analysis of HERA, B-31, N9831, BCIRG 006, FinHER study of over 10.000 patients, the rate of severe heart failure grade III and IV were from 0 to 3.9% range from treatment with trastuzumab group to 0 to 1.3% compared with the group not treated with trastuzumab. The rate of heart failure grade III, IV, or death from cardiac causes was lower in no anthracycline regimens (0.2% versus 2-4%). Multicenter study analyzed 2012 on 11.991 patients with the Her 2 neu positive shows that treatment with trastuzumab increases the risk of severe heart failure 2.5% versus 0.4%; HR = 5.11, 90% CI 3.00 to 8.72, reduced LVEF increased risk (HR 1.83; 90% CI 1.36 to 2.47). The cardiac toxicity due to trastuzumab: The majority of cases the patients recovered and re-treatment, but there are also cases of severe failure heart or even death due to severe heart failure.

The rate of cardiovascular events in our studies in the AC-TH treatment group was not as high as in the foreign studies reported, the reason may be due to the age of patients in our study younger compared to foreign studies. Especially when the patient had tachycardia, early treatment with beta block drug can reduce the potential impairment of LVEF. In our study, 7 patients with tachycardia, but LVEF was normal, patients was treated with beta block drug and continued treatment with trastuzumab. No patients had to stop treatment because of cardiac toxicity.

CONCLUSION

63 patients with stage II, III Her 2 neu positive breast cancer patients were treated with AC-TH regimen, we had some conclusions:

1. Results

- The median disease free survival was 67.7 months (95% CI 63.3- 72.1). 1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years DFS rates were respectively 100%; 98.4%; 95.2%; 92.1%; 92.1%.
- The median overall survival was 83.1 months (95% CI 79.5-

- 86.7). 1 year, 2 years, 3 years, 4 years and 5 years OS rate are respectively 100%; 100%; 100%; 98.4%; 98.4%.
- Patients younger than 40 years old had median DFS of 49 months, patients over 40 years old had median DFS of 70 months, the difference was statistically significant with $p = 0.024$.
 - Stage II patients had median DFS of 69.3 months, patients with stage III had median DFS of 41.5 months, the difference was statistically significant with $p = 0.033$.
 - No correlation was statistically significant to DFS with histological grade ($p > 0.05$).

2. Toxicities

- The percentage patient of leukopenia, neutropenia, fever neutropenia, anemia, thrombocytopenia grade 3 were respectively 6.4%; 15.8%; 8%; 0%; 4.8%.
- The percentage patient of leukopenia, neutropenia, fever neutropenia, anemia, thrombocytopenia grade 4 were respectively 0%; 7.9%; 8%; 0%; 0%.
- There were 2 patients with grade 3 hepatic toxicity, accounted for 3.2%; 1 patient with grade 4 hepatic toxicity, accounted for 1.6%.
- 1 patient with grade 2 nephrotoxicity accounted for 1.6%, no patient with nephrotoxicity of grade 3 and 4.
- No patient with grade 3 and 4 of nausea, vomiting, oral mucositis, diarrhea, edema, peripheral neuropathy.
- Cardiac toxicity: 1 patient had grade 2 reversible heart failure, accounting for 1.6%. Seven patients had tachycardia, accounting for 11.1%. None of these patients had to stop treatment due to cardiac toxicity. No relationship had been found significantly in changes of LVEF at the time of 3 months, 6 months, 9 months, 12 months by age group over 50 years old or under 50 years old as well as related to hypertension, diabetes.

RECOMMENDATIONS

1. AC-TH regimen initially shows to be effective for patients with Her 2 neu positive breast cancer, the toxicity of the regimen is acceptable. It should be used widely in all cancer centers.
2. It is necessary to follow up these patients for a longer time to be able to assess the long term effects of the regimen as well as the relationship between survival and some risk factors.