

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



NGUYỄN THỊ THU HẰNG

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI HÌNH THÁI
VÀ CHỨC NĂNG TIM BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ
HÓA CHẤT BỔ TRỢ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2025

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

NGUYỄN THỊ THU HẰNG

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI HÌNH THÁI
VÀ CHỨC NĂNG TIM BẰNG SIÊU ÂM DOPPLER
Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ
HÓA CHẤT BỔ TRỢ**

Chuyên ngành : Nội Tim mạch

Mã số : 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS Đinh Thị Thu Hương

HÀ NỘI - 2025

LỜI CẢM ƠN

Trong quá trình học tập và làm luận án, tôi đã nhận được sự quan tâm, giúp đỡ rất nhiều của nhà trường, bệnh viện, gia đình và bè bạn.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Đảng ủy, Ban Giám hiệu, Phòng Sau đại học, Bộ môn Tim mạch Trường Đại học Y Hà Nội, Ban Giám đốc Bệnh viện Hữu Nghị, Ban Giám đốc Bệnh viện K, Ban Giám đốc Bệnh viện Ung bướu Hà Nội đã tạo mọi điều kiện thuận lợi cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Giáo sư, Tiến sỹ Phạm Mạnh Hùng, chủ nhiệm bộ môn Tim mạch Đại học Y Hà Nội, nguyên Viện trưởng Viện Tim mạch Việt Nam và Phó giáo sư, Tiến sỹ Đinh Thị Thu Hương, nguyên Phó viện trưởng Viện Tim mạch, Bệnh viện Bạch Mai, hai người Thầy đã tận tình chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện tốt nhất để tôi hoàn thành luận án này.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn sâu sắc tới Giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Lâm Việt, nguyên Hiệu trưởng trường Đại học Y Hà Nội, nguyên Viện trưởng Viện Tim Mạch đã luôn chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu, tạo điều kiện cho tôi trong học tập và hoàn thành luận án.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn Giáo sư, Tiến sỹ Đỗ Doãn Lợi, nguyên Viện trưởng Viện Tim mạch, nguyên phó giám đốc Bệnh viện Bạch Mai, nguyên chủ nhiệm Bộ môn Tim mạch Trường Đại học Y Hà Nội đã luôn chỉ bảo, đóng góp những ý kiến quý báu và tạo mọi điều kiện cho tôi trong học tập và hoàn thành luận văn.

Tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn tới Phó giáo sư, Tiến sỹ Trương Thị Thanh Hương; Phó giáo sư, Tiến sỹ Bùi Văn Giang; Phó giáo sư, Tiến sỹ Nguyễn Thị Thu Hoài đã giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và thực hiện đề tài.

Tôi xin trân trọng cảm ơn tới tập thể các bác sỹ, điều dưỡng tại Trung tâm chẩn đoán hình ảnh, Khoa Nội 5, Khoa Nội 6, Khoa Nội A của Bệnh viện K, Khoa Nội 1 của Bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Khoa Khám bệnh B và Khoa Nội Tổng hợp A của Bệnh viện Hữu Nghị đã giúp đỡ và tạo mọi điều kiện cho tôi trong quá trình làm việc, học tập và nghiên cứu.

Tôi xin cảm ơn các thầy, các cô trong và ngoài cơ sở đào tạo đã đóng góp những ý kiến quý báu cho luận án.

Tôi xin cảm ơn các anh chị và các bạn đồng nghiệp đã luôn giúp đỡ và tạo điều kiện cho tôi trong học tập và trong cuộc sống.

Tôi xin cảm ơn tất cả những người bệnh đã gửi gắm lòng tin đối với đội ngũ thầy thuốc chúng tôi.

Kính tặng Bố mẹ, chồng và các con thân yêu, các anh chị và các cháu.

Hà Nội, ngày 05 tháng 08 năm 2025

Nguyễn Thị Thu Hằng

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Nguyễn Thị Thu Hằng, nghiên cứu sinh khóa 35 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Nội Tim mạch, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS Đinh Thị Thu Hương
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 05 tháng 08 năm 2025

Người viết cam đoan

Nguyễn Thị Thu Hằng

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1: TỔNG QUAN.....	3
1.1. Dịch tễ học ung thư vú.....	3
1.1.1. Trên thế giới.....	3
1.1.2. Tại Việt Nam.....	4
1.2. Chẩn đoán và điều trị ung thư vú:.....	6
1.2.1. Chẩn đoán	6
1.2.2. Điều trị ung thư vú.....	8
1.2.3 Hóa chất điều trị hỗ trợ ung thư vú.....	10
1.3. Phác đồ hóa chất hỗ trợ AC-TH và cơ chế gây độc tính tim.....	12
1.3.1. Các hóa chất thuộc phác đồ AC-TH.....	12
1.3.2. Chỉ định điều trị phác đồ AC-TH	13
1.3.3. Phác đồ AC-TH.....	14
1.3.4. Cơ chế gây độc tính cơ tim của phác đồ AC-TH.....	14
1.4. Độc tính lên tim do hóa chất điều trị hỗ trợ ung thư vú.....	22
1.4.1. Định nghĩa Độc tính lên tim do hóa chất.....	22
1.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới CTRCD	24
1.4.3. Dựa vào cơ chế gây độc của hóa chất mà các nhà khoa học đã phân loại CTRCD làm 2 nhóm: tổn thương không hồi phục (loại 1) và tổn thương có hồi phục (loại 2).	26
1.4.4. Các phương pháp phát hiện CTRCD	27
1.5. Siêu âm tim - Doppler đánh giá sự thay đổi về hình thái và chức năng tim do hóa chất điều trị hỗ trợ ung thư vú gây ra	31
1.5.1. Vai trò của các phương pháp siêu âm tim-Doppler trong việc đánh giá và sự thay đổi về hình thái và chức năng tim do hóa trị hỗ trợ ung thư vú:.....	31
1.5.2. Các thông số cần đánh giá trên siêu âm tim 2D	34
1.5.3. Đánh giá thất phải	37

1.6. Một số nghiên cứu về CTRCD bằng siêu âm tim ở bệnh nhân ung thư vú hóa trị hỗ trợ.....	37
1.6.1. Nghiên cứu ở nước ngoài.....	37
1.6.2. Nghiên cứu trong nước	39
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	40
2.1. Đối tượng nghiên cứu	40
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:	40
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: nếu có một trong các tiêu chuẩn sau	40
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	40
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu.....	40
2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu	40
2.2.3. Địa điểm nghiên cứu:	41
2.2.4. Thời gian nghiên cứu:	41
2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu:.....	41
2.2.6. Các thông số nghiên cứu:	53
2.2.7. Một số định nghĩa, tiêu chuẩn được sử dụng trong nghiên cứu. ..	58
2.3. Xử lý số liệu	59
2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu	60
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	62
3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu.....	62
3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	62
3.1.2. Đặc điểm về yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh tim mạch.....	63
3.1.3. Đặc điểm về phân tầng nguy cơ tim mạch trước khi điều trị	64
3.1.4. Đặc điểm về liều hóa chất và thời gian điều trị:	64
3.1.5. Sự biến đổi của các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở các thời điểm nghiên cứu.....	65
3.2. Thay đổi của các chỉ số siêu âm tim qua các thời điểm nghiên cứu....	71
3.2.1. Thay đổi của thất trái	71
3.2.2. Thay đổi của thất phải qua các thời điểm nghiên cứu:	79

3.3. CTRCD ở các thời điểm nghiên cứu và mối liên quan với các thông số siêu âm tim, các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng	84
3.3.1. Tỷ lệ xuất hiện CTRCD ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu	84
3.3.2. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số siêu âm tim	85
3.3.3. Mối liên quan giữa CTRCD và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng	91
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	94
4.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu.....	94
4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu.....	94
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu	96
4.2. Sự biến đổi hình thái và chức năng tim qua các thời điểm nghiên cứu	100
4.2.1. Sự biến đổi của hình thái và chức năng thất trái qua các thời điểm nghiên cứu.....	100
4.2.3. Sự biến đổi về chức năng tâm trương thất trái qua các thời điểm nghiên cứu	103
4.2.4. Sự biến đổi hình thái và chức năng của thất phải qua các thời điểm nghiên cứu.....	104
4.3. CTRCD ở các thời điểm nghiên cứu và mối liên quan với các thông số siêu âm tim, các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng	107
4.3.1. CTRCD qua các thời điểm nghiên cứu	107
4.3.2. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số siêu âm tim qua các thời điểm nghiên cứu.....	108
4.3.3. Mối liên quan giữa CTRCD, lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng...	114
KẾT LUẬN	121
KIẾN NGHỊ.....	123
HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI.....	124
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ	
CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC VIẾT TẮT

1	2D	Siêu âm tim 2 chiều
2	2DSTE	Siêu âm đánh dấu mô 2D
3	3D	Siêu âm 3 chiều
4	ASE	Hội Siêu âm Hoa Kỳ
5	BMI	Chỉ số khối cơ thể
6	BSA	Diện tích da
7	CCS	Hội tim mạch Canada
8	CMR	Cộng hưởng từ tim
9	CNTTR	Chức năng tâm trương
10	CTRCD	Rối loạn chức năng tim do hóa chất điều trị ung thư
11	DTE	Siêu âm Doppler mô
12	EACVI	Hội Hình ảnh Tim mạch Châu Âu
13	ESV	Thể tích cuối tâm thu
14	EDV	Thể tích cuối tâm trương
15	EF	Phân suất tống máu thất trái
16	ER	Estrogen receptor
17	ESC	Hội tim mạch Châu Âu
18	FAC	Phân số diện tích thất phải
19	RVFWS	Sức căng dọc thành tự do thất phải
20	GE	Công ty GE
21	GLS	Sức căng dọc toàn bộ
22	HER-2	Yếu tố phát triển biểu bì người receptor 2
23	HF	Suy tim
24	IC-OS	Tim mạch - Ung thư học
25	IVSd	Chiều dày vách liên thất thời kỳ tâm trương
26	IVSs	Chiều dày vách liên thất thời kỳ tâm thu
27	KI67	Protein phân bào
28	LAEVS	Thể tích nhĩ trái
29	LDL-C	Cholesterol trọng lượng phân tử thấp
30	LV	Thất trái

31	LVDmas	Chỉ số khối cơ tim
32	LVEF	Phân suất tổng máu thất trái
33	LVGLS	Sức căng dọc toàn bộ thất trái
34	LWPWd	Chiều dày thành sau thất trái thời kỳ tâm trương
35	LWPWs	Chiều dày thành sau thất trái thời kỳ tâm thu
36	MUGA	Quét thu thập đa năng
37	NYHA	Hội Tim mạch NewYork
38	OR	Hệ số liên quan
39	PR	Progesteron
40	RLCH LIPID	Rối loạn chuyển hóa lipid
41	RLCNTTR	Rối loạn chức năng tâm trương
42	ROS	Phản tử oxy hóa phản ứng
43	ROVTdistal	Đường ra thất phải đoạn xa
44	ROVTprox	Đường ra thất phải đoạn gần
45	RV	Thất phải
46	RVD1	Đường kính ngang đáy thất phải
47	RVD2	Đường kính ngang giữa thất phải
48	RVFWS	Sức căng dọc thành tự do thất phải
49	RVGLS	Sức căng dọc toàn bộ thất phải
50	RVS'	Vận tốc đỉnh tâm thu van ba lá
51	TAPSE	Chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc
52	TRVmax	Vận tốc tối đa dòng hở van ba lá
53	UT	Ung thư
54	UTV	Ung thư vú
55	VD	Thể tích thất trái thời kỳ tâm trương
56	VLT	Vách liên thất
57	VS	Thể tích thất trái thời kỳ tâm thu
58	Δ LVGLS	Chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất trái
59	Δ RVFWS	Chênh lệch sức căng thành tự do thất phải
60	Δ RVGLS	Chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất phải

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1. Chẩn đoán giai đoạn u	6
Bảng 1.2. Phân loại ung thư vú theo St.Gallen năm 2013	8
Bảng 1.3. Liều tích lũy và tỷ lệ rối loạn chức năng thất trái do các thuốc nhóm anthracycline gây ra	17
Bảng 1.4. Phân loại mức độ CTRCD theo ESC 2022	23
Bảng 1.5. Phân loại CTRCD	26
Bảng 1.6. Đặc điểm của các phương pháp đánh giá CTRCD	30
Bảng 1.7. So sánh các chỉ số trên siêu âm tim trong việc phát hiện độ tính lên tim do hóa trị	33
Bảng 2.1. Phân tầng nguy cơ tim mạch theo ESC 2021	59
Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu	62
Bảng 3.2. Tỷ lệ bên vú tổn thương	63
Bảng 3.3. Phân loại BMI trong nhóm nghiên cứu	63
Bảng 3.4. Đặc điểm về yếu tố nguy cơ tim mạch của đối tượng nghiên cứu	63
Bảng 3.5. Đặc điểm về bệnh tim mạch của đối tượng nghiên cứu trước khi điều trị hóa chất	64
Bảng 3.6. Phân tầng nguy cơ tim mạch trước khi điều trị theo SCORE-2	64
Bảng 3.7. Liều tích lũy của các hóa chất trong phác đồ điều trị	64
Bảng 3.8. Giá trị chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất trái ở các thời điểm nghiên cứu so với thời điểm T0	75
Bảng 3.9. Sự chênh lệch sức căng thành tự do thất phải ở các thời điểm nghiên cứu so với thời điểm T0	83
Bảng 3.10. Sự chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất phải ở các thời điểm nghiên cứu so với thời điểm T0	83
Bảng 3.11. Tần suất xuất hiện CTRCD ở các thời điểm nghiên cứu	84
Bảng 3.12. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số kích thước thất trái	85

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng tâm thu thất trái, sức căng dọc toàn bộ thất trái.....	85
Bảng 3.14. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị LVGLS	86
Bảng 3.15. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số siêu âm của chức năng tâm trương thất trái	87
Bảng 3.16. Mối liên quan giữa CTRCD và kích thước thất phải	88
Bảng 3.17. Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng thất phải.....	89
Bảng 3.18. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị của RVFWS.....	90
Bảng 3.19. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị của RVGLS	90
Bảng 3.20. Mối liên quan giữa CTRCD và tuổi	91
Bảng 3.21. Mối liên quan giữa CTRCD và BMI.....	91
Bảng 3.22. Mối liên quan giữa CTRCD và nguy cơ tim mạch (NCTM)	92
Bảng 3.23. Mối liên quan giữa CTRCD với Troponin I.....	92
Bảng 3.24. Mối liên quan giữa CTRCD với NT-ProBNP	93

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 1.1. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT trên thế giới ở cả hai giới năm 2022 ..	3
Hình 1.2. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT trên thế giới ở nữ giới năm 2022	4
Hình 1.3. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT tại Việt Nam ở cả hai giới năm 2022 .	5
Hình 1.4. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT tại Việt nam ở nữ giới năm 2022	5
Hình 2.1. Đo đường kính thất trái bằng phương pháp M-mode	46
Hình 2.2. Đo phân số tổng máu EF bằng phương pháp Simpson 2 buồng và 4 buồng	47
Hình 2.3. Cách tính thể tích nhĩ trái	48
Hình 2.4. Cách đo dòng chảy Doppler xung qua van hai lá	49
Hình 2.5. Cách đo Doppler mô (TDI) tại vòng van hai lá vị trí vách liên thất (bên trái) và thành bên thất trái (bên phải)	49
Hình 2.6. Hình ảnh Doppler xung đường ra thất trái.....	50
Hình 2.7. Mặt cắt 4 buồng, 2 buồng, 3 buồng từ mỏm	51
Hình 2.8. Đường biểu diễn các giá trị sức căng dọc theo thời gian.....	51
Hình 2.9. Hình biểu diễn kết quả GLS của thất trái	52
Hình 2.10. Hình biểu diễn kết quả siêu âm đánh dấu mô của thất phải	53

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Sự biến đổi của Troponin I.....	65
Biểu đồ 3.2. Sự biến đổi của NT-ProBNP	66
Biểu đồ 3.3. Sự biến đổi của Cholesterol.....	66
Biểu đồ 3.4 Sự biến đổi của LDL	67
Biểu đồ 3.5. Sự biến đổi của Triglyceride	68
Biểu đồ 3.6. Sự biến đổi của bạch cầu	68
Biểu đồ 3.7. Sự biến đổi của Hemoglobin	69
Biểu đồ 3.8. Sự biến đổi của hồng cầu.....	69
Biểu đồ 3.9. Sự biến đổi của tiểu cầu.....	70
Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ các loại nhịp ở các thời điểm nghiên cứu.....	71
Biểu đồ 3.11. Thay đổi của đường kính buồng thất trái cuối tâm trương.....	71
Biểu đồ 3.12. Thay đổi của đường kính buồng thất trái cuối tâm thu	72
Biểu đồ 3.13. Thay đổi của thể tích buồng thất trái cuối tâm trương	73
Biểu đồ 3.14. Thay đổi của thể tích buồng thất trái cuối tâm thu.....	73
Biểu đồ 3.15. Thay đổi của phân suất tống máu thất trái	74
Biểu đồ 3.16. Thay đổi của sức căng dọc toàn phần thất trái	75
Biểu đồ 3.17. Thay đổi của e' vòng van hai lá ở vách liên thất.....	76
Biểu đồ 3.18. Thay đổi của e' vòng van hai lá ở thành bên thất trái	76
Biểu đồ 3.19. Sự thay đổi của E/e' vách	77
Biểu đồ 3.20. Thay đổi của E/e' bên.....	77
Biểu đồ 3.21. Thay đổi của thể tích nhĩ trái.....	78
Biểu đồ 3.22. Thay đổi của vận tốc tối đa dòng hở van ba lá.....	78
Biểu đồ 3.23 Thay đổi của chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc	79
Biểu đồ 3.24. Thay đổi của vận tốc đỉnh tâm thu van ba lá.....	80
Biểu đồ 3.25. Thay đổi của phân số thay đổi diện tích thất phải.....	81
Biểu đồ 3.26. Thay đổi của sức căng dọc thành tự do thất phải	81

Biểu đồ 3.27. Thay đổi của sức căng dọc toàn bộ thất phải	82
Biểu đồ 3.28. Mối liên quan giữa CTRCD và LVGLS	86
Biểu đồ 3.29. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị của RVFWS	90
Biểu đồ 3.30. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị RVGLS.....	90

DANH MỤC CÁC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 1.1. Tiến trình anthracycline gây độc tính với tim	15
Sơ đồ 1.2. Cấu trúc hóa học của anthracycline và cơ chế gây độc tính	16
Sơ đồ 1.3. Cơ chế và biểu hiện lâm sàng của độc tính lên tim do Cyclophosphamide	18
Sơ đồ 1.4. (A) trastuzumab ức chế con đường ErbB2-ErbB4 khởi động các tác dụng phụ tương tự doxorubicin. (B) Giải phóng stress oxy hóa và cytochrome C gây nên tác dụng phụ ở tế bào cơ tim sau điều trị Doxorubicin	21
Sơ đồ 1.5. Quản lý bệnh nhân có CTRCD theo ESC 2022	24
Sơ đồ 1.6. Chẩn đoán rối loạn chức năng tâm trương ở bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái bình thường	35
Sơ đồ 1.7. Ước tính áp lực đổ đầy và phân độ RLCNTTr ở bệnh nhân có phân suất tổng máu thất trái bình thường và giảm	36
Sơ đồ 2.1. Quy trình theo dõi bệnh nhân	42
Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu	61

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại khối u ác tính có tỉ lệ mắc bệnh và tử vong hàng đầu ở nữ giới hiện nay. Theo GLOBOCAN 2022, ung thư vú (UTV) có tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới, là 23,8% và 15,4%. Tại Việt Nam, UTV có tỷ lệ mắc mới cao nhất trong các loại ung thư ở cả hai giới và ở phụ nữ, tỷ lệ tử vong của ung thư vú ở nữ giới là 20,5%, cũng là cao nhất ở nữ [1]. Với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều thuốc mới với hiệu quả điều trị cao đã được nghiên cứu và áp dụng vào điều trị ung thư trong những năm gần đây nên đã kéo dài được tuổi thọ cho bệnh nhân ung thư, trong đó có ung thư vú.

Hiện nay, hóa chất điều trị hỗ trợ là một trong những phương pháp quan trọng trong điều trị ung thư vú, được chỉ định khá phổ biến vì có hiệu quả điều trị diệt tế bào khối u cao, giúp kéo dài tuổi thọ người bệnh [2]. Các phác đồ hóa chất hỗ trợ điều trị ung thư vú, đặc biệt là phác đồ AC-TH gồm các hóa chất [3]: A: nhóm anthracycline; C: Cyclophosphamide thuộc nhóm Alkylating; T: nhóm taxanes là các Alkaloid thực vật; H: Herceptin thuộc nhóm trastuzumab, là thuốc kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu mô HER2. Trong đó, Anthracycline là một trong những thuốc đứng đầu các phác đồ điều trị ung thư vú bởi hiệu quả điều trị mạnh mẽ, tác động tích cực đến tiên lượng và thời gian sống còn của bệnh. Trastuzumab là kháng thể đơn dòng, được chỉ định nhiều trong ung thư vú và ung thư dạ dày. Sự kết hợp của anthracycline, Cyclophosphamide, Paclitaxel và trastuzumab trong phác đồ AC-TH mang lại hiệu quả điều trị cao nhưng có thể gây độc tính trên tim.

Có nhiều phương pháp khác nhau để đánh giá chức năng tim, trong đó siêu âm tim là kỹ thuật không xâm lấn, chính xác, tương đối dễ thực hiện và

sẵn có ở các cơ sở y tế. Trên thế giới, có nhiều nghiên cứu sử dụng siêu âm tim để đánh giá về độc tính lên tim của hóa chất điều trị ung thư vú đã được thực hiện, như của nhóm tác giả Negishi K. và cộng sự năm 2014 (Nhật Bản) [4], Arciniegas C. năm 2018 (Hoa Kỳ) [5], gần đây nhất là El-Sherbeny và cộng sự năm 2023 (Ai Cập) [6]. Ở Việt Nam, một số tác giả như Lê Tuấn Thành và cộng sự đã sử dụng siêu âm tim trong đánh giá những ảnh hưởng sớm của anthracycline đến chức năng thất trái ở người bệnh Leucemie cấp dòng tủy [7]. Nguyễn Quỳnh Trang đã đánh giá về sự ảnh hưởng của anthracycline đến chức năng thất trái bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim ở bệnh nhân ung thư không Hodgkin [8]. Tuy nhiên, theo y văn trong nước, chưa có nghiên cứu nào đánh giá đầy đủ độc tính trên tim ở người bệnh ung thư vú được điều trị hóa chất hỗ trợ (phác đồ AC-TH).

Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: **“Nghiên cứu sự biến đổi hình thái và chức năng tim bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất hỗ trợ.”** với mục tiêu:

1. *Đánh giá sự biến đổi của lâm sàng, cận lâm sàng và hình thái, chức năng tim bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân ung thư vú trước và trong điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ AC-TH.*
2. *Phân tích một số yếu tố liên quan đến biến đổi hình thái và chức năng tim ở các bệnh nhân này.*

Chương 1

TỔNG QUAN

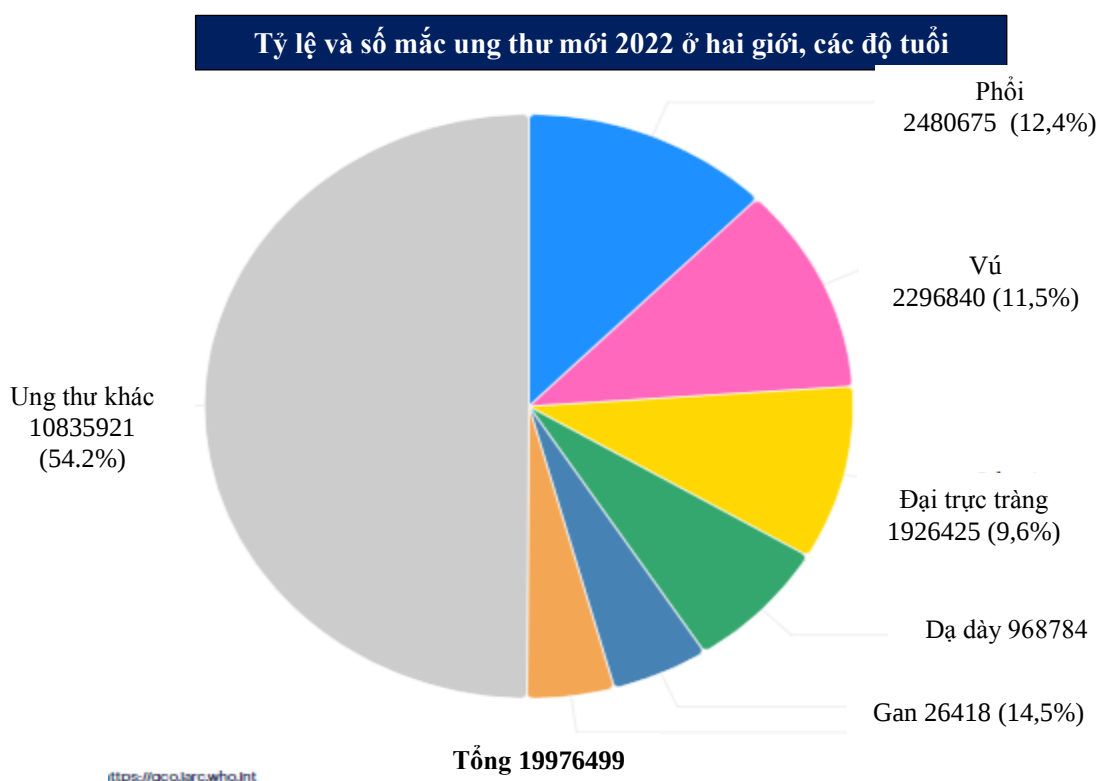
1.1. Dịch tế học ung thư vú

1.1.1. Trên thế giới

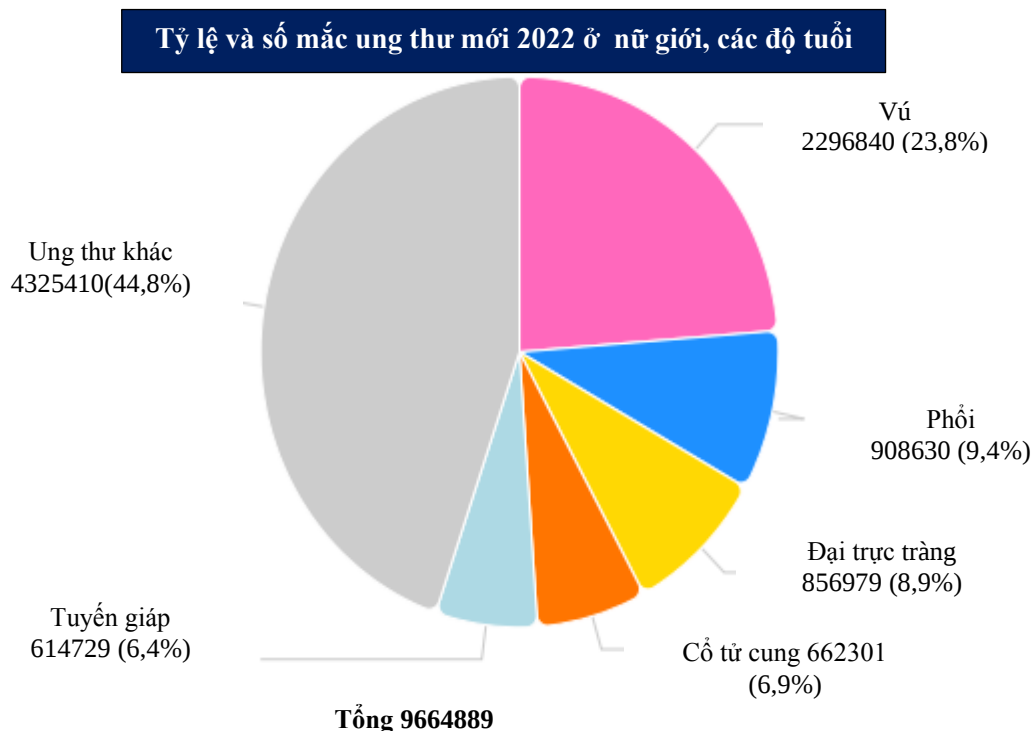
Theo GLOBOCAN 2022, ung thư vú có tỷ lệ mới mắc đứng thứ 3 trong các loại ung thư ở cả hai giới và các độ tuổi (hình 1.1) [1].

UTV là loại ung thư có tỷ lệ mắc cao nhất và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng đầu trong các bệnh UT ở phụ nữ toàn cầu (hình 1.2). Theo GLOBOCAN năm 2022 trên toàn thế giới có khoảng 2 296 840 trường hợp ung thư vú mới mắc, và số bệnh nhân ung thư vú tử vong là 666 103 [1].

- Tuy nhiên tỷ lệ mới mắc ung thư vú có xu hướng tăng lên nhưng tỷ lệ tử vong lại giảm đi nhờ có các phương pháp sàng lọc mới và có những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị [1].



Hình 1.1. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT trên thế giới ở cả hai giới năm 2022 [1]

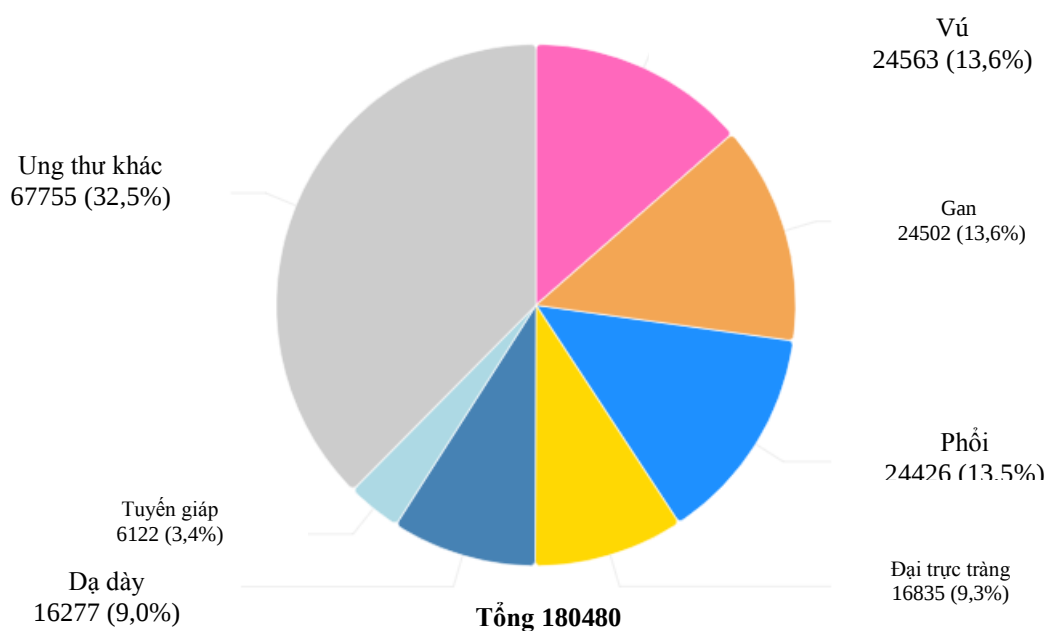


Hình 1.2. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT trên thế giới ở nữ giới năm 2022 [1]

1.1.2. Tại Việt Nam

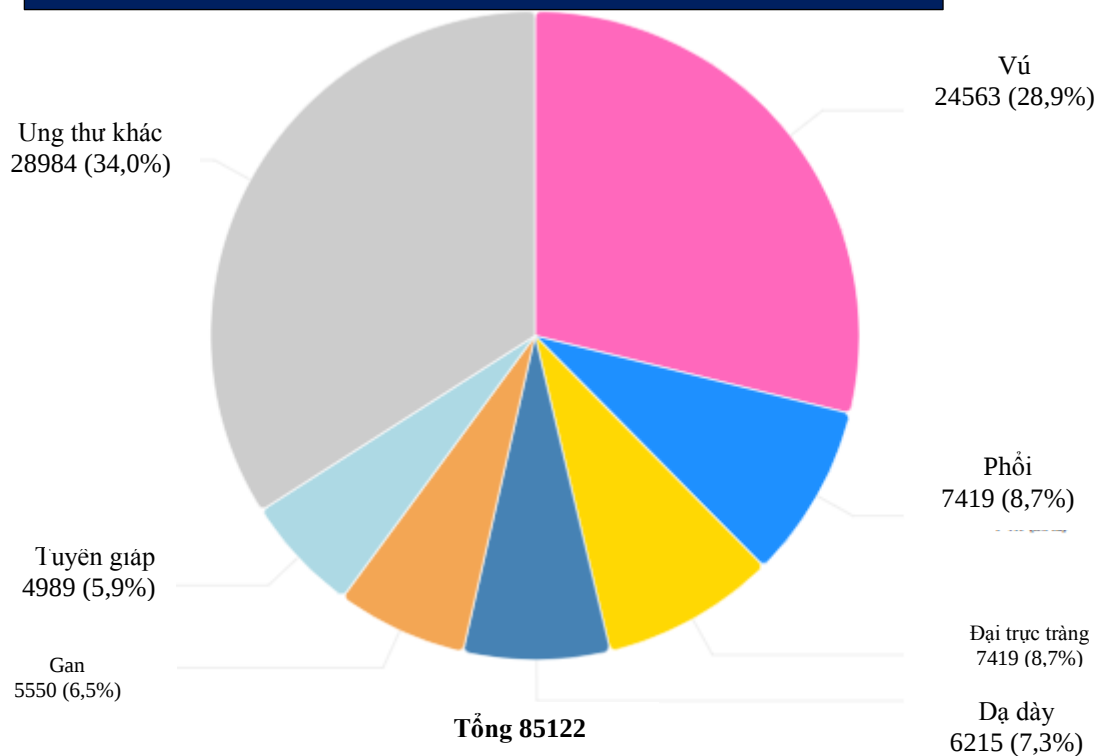
- Tỷ lệ mới mắc UTV ở Việt Nam đứng thứ 2 trong các loại ung thư ở cả hai giới (hình 1.3), là bệnh có tỷ lệ mới mắc và tỷ lệ tử vong cao nhất trong các ung thư ở nữ với 229,684 trường hợp mới mắc, chiếm 23,8% tổng số ung thư ở nữ (hình 1.4) và số bệnh nhân ung thư vú tử vong là 67,611 theo thống kê năm 2022 [1].

Tỷ lệ và số mắc ung thư mới 2020 ở Việt Nam, hai giới, các độ tuổi



Hình 1.3. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT tại Việt Nam ở cả hai giới năm 2022 [1]

Tỷ lệ và số mắc ung thư mới 2022 ở Việt Nam, nữ giới, các độ tuổi



Hình 1.4. Tỷ lệ và số ca mắc mới các UT tại Việt nam ở nữ giới năm 2022 [1]

1.2. Chẩn đoán và điều trị ung thư vú:

Theo Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú của Bộ Y tế, ban hành kèm theo Quyết định số 3128/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020 [3]

1.2.1. Chẩn đoán

1.2.1.1. Chẩn đoán xác định:

- Lâm sàng: u ở vú
- Chẩn đoán hình ảnh:
 - + Siêu âm có khối tăng âm
 - + Chụp vú: có khối
 - + Sinh thiết: là quan trọng nhất. Phải có sự khẳng định bằng mô bệnh học thì mới được chẩn đoán là ung thư.

1.2.1.2. Chẩn đoán giai đoạn: theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ [9]

Bảng 1.1. Chẩn đoán giai đoạn u [9]

Giai đoạn	U	Hạch vùng	Di căn xa
0	Tis	N0	M
I	T1	N0	M0
IIA	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
IIIC	Bất kỳ T	N3	M0
IV	Bất kỳ T	Bất kỳ N	M1

1.2.1.3. Chẩn đoán mô học, hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử

❖ Độ mô học

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 [10].

Phân độ này dựa vào sự hình thành ống nhỏ, mức đa hình thái của nhân và hoạt động nhân chia. Mỗi yếu tố được cho từ 1 đến 3 điểm, 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

❖ Hoá mô miễn dịch và xét nghiệm sinh học phân tử: để phân loại và điều trị

+ Phát hiện thụ thể nội tiết: thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesterone (PR). Phát hiện các thụ thể nội tiết ER, PR trong nhân tế bào là cơ sở cho phương pháp điều trị nội tiết. Hiện nay đang sử dụng hệ thống tính điểm Alfred [11].

+ Đánh giá tình trạng bộc lộ thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người (Her2) 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 Her2 liên quan đến tiên lượng bệnh xấu nếu bệnh nhân không được điều trị thuốc kháng Her2 [12],[13].

+ Chỉ số tăng sinh Ki67: Ki67 là một loại protein được tạo ra khi tế bào phân chia. Tỷ lệ Ki67 của 1 khối u càng cao thì mức độ tăng sinh của khối u càng lớn vì vậy tỷ lệ Ki67 là tỉ lệ tăng trưởng của 1 khối u, là một yếu tố tiên lượng của ung thư vú [14],[15].

Dựa vào đặc điểm sinh học của khối u, 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 [16].

Bảng 1.2. Phân loại ung thư vú theo St.Gallen năm 2013 [16]

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

1.2.2. Điều trị ung thư vú

Điều trị ung thư vú dựa vào giai đoạn bệnh, mô học, hoá mô miễn dịch và sinh học phân tử.

Các phương pháp điều trị bao gồm: phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, nội tiết. Lựa chọn phương pháp phụ thuộc giai đoạn bệnh và kết quả mô bệnh học, hoá mô miễn dịch.

1.2.2.1. 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 [3].

1.2.2.2. 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 hỗ 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 thụ thể nội tiết dương tính [3].

1.2.2.3. 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. 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 [3].

1.2.2.4. Điều trị ung thư vú giai đoạn III

Ung thư vú giai đoạn này được chia làm 2 loại chính: Loại mổ được ngay và không mổ 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 sẽ 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 mổ được sang giai đoạn mổ được. 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 HER2 dương tính có thể được điều trị bổ sung kháng thể đơn dòng trastuzumab trong thời gian 1 năm [3].

1.2.2.5. 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, sau 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 hóa chất toàn thân.

Đối với UTV tái phát di căn xa, điều trị toàn thân bằng hoá chất, nội tiết, và thuốc sinh học đóng vai trò chủ đạo.

1.2.3 Hóa chất điều trị hỗ trợ ung thư vú

1.2.3.1 Khái niệm về hóa trị hỗ trợ

Phần lớn những bệnh nhân ung thư vú tử vong là do di căn xa, không phải do bệnh tái phát tại chỗ. Các tế bào ung thư có thể vào máu người bệnh ung thư tại thời điểm phẫu thuật, mặt khác có thể tồn tại các ổ vi di căn ở các cơ quan ngay từ thời điểm chẩn đoán ban đầu mà bằng phương pháp chẩn đoán hiện tại chưa phát hiện được. Việc hóa trị toàn thân sau khi điều trị tại chỗ (phẫu thuật, tia xạ) với mục đích tiêu diệt các tế bào ung thư ở các ổ vi di căn này giúp kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh gọi là hóa trị hỗ trợ.

1.2.3.2 Chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ cho bệnh nhân ung thư vú:

Đối với bệnh nhân không biểu hiện thụ thể phát triển biểu mô (HER2 âm tính):

+ Thụ thể nội tiết âm tính (Triple negative - bộ 3 âm tính), ngưỡng chỉ định hóa trị là rất sớm với các u > 0,6cm vì lý do hóa trị là chỉ định điều trị hỗ trợ duy nhất trong trường hợp này.

+ Thụ thể nội tiết dương tính, chỉ định điều trị hóa trị hỗ trợ được căn cứ vào các yếu tố như: đặc điểm di căn hạch vùng, kích thước khối u ≥ 2 cm, độ mô học cao, đặc điểm xâm nhập mạch máu, mạch bạch huyết hoặc có nguy cơ tái phát cao dựa trên đánh giá về gen với chỉ số tái phát >31 khi khảo sát 21 gen dự báo nguy cơ tái phát.

Đối với bệnh nhân có biểu hiện thụ thể phát triển biểu mô (HER2 dương tính): hóa trị hỗ trợ và điều trị đích (trastuzumab) được chỉ định từ khá sớm với kích thước khối u > 0,6 cm hoặc di căn hạch [3].

1.2.3.3 Các phác đồ hóa chất hỗ trợ hiện đang sử dụng

- AC (doxorubicin and cyclophosphamide)
- EC (epirubicin, cyclophosphamide)
- AC hoặc EC sau đó là T (paclitaxel or docetaxel)
- AC hoặc EC sau đó là T (paclitaxel or docetaxel) và carboplatin
- CAF (cyclophosphamide, doxorubicin, and 5-FU)
- CEF (cyclophosphamide, epirubicin, and 5-FU)
- CMF (cyclophosphamide, methotrexate, and 5-FU)
- TAC (docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide)
- TC (docetaxel and cyclophosphamide)
- Capecitabine (Xeloda)

Phác đồ kết hợp kháng thể đơn dòng trastuzumab khi HER2 dương tính:

- AC-TH (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel or docetaxel, trastuzumab)
- AC-THP (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel or docetaxel, trastuzumab, pertuzumab)
- TCH (paclitaxel or docetaxel, carboplatin, trastuzumab)
- TCHP (paclitaxel or docetaxel, carboplatin, trastuzumab, pertuzumab)
- TH (paclitaxel, trastuzumab) [17]

1.3. Phác đồ hóa chất hỗ trợ AC-TH và cơ chế gây độc tính tim

1.3.1. Các hóa chất thuộc phác đồ AC-TH

- A: nhóm anthracycline
- C: Cyclophosphamide
- T: nhóm taxanes
- H: Herceptin thuộc nhóm trastuzumab

Anthracyclines: là các kháng sinh kháng khối u, các thuốc thuộc nhóm này ức chế enzyme tham gia vào quá trình nhân lên của AND: doxorubicin, daunorubicin, idarubicin and epirubicin.

Nhóm Alkylating: Các thuốc nhóm này làm tổn thương AND và ngăn cản phân bào: Cyclophosphamide, ifosfamide

Các Alkaloid thực vật: Nhóm này được gọi là chất ức chế phân bào, các thuốc này làm gián đoạn pha M của chu kỳ tế bào và ức chế phân bào: nhóm taxanes như paclitaxel and docetaxel, và nhóm vinca alkaloids như vinblastine, vincristine and vinorelbine.

Thuốc điều trị đích: Thụ thể yếu tố phát triển biểu mô ở người HER2 là một thụ thể tyrosine kinase, xuất hiện trong khoảng 20-30% người bệnh ung thư vú. HER2 dương tính liên quan đến bệnh có tiên lượng xấu. Vì vậy các thuốc kháng thụ thể yếu tố phát triển biểu mô HER2 được chỉ định cho những bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính. Hiện tại có 4 thuốc được nghiên cứu và đã đưa vào sử dụng trong điều trị ung thư vú đó là trastuzumab,

lapatinib, T-DM1, pertuzumab trong đó chỉ có trastuzumab được chứng nhận trong điều trị bổ trợ ung thư vú [13].

** Trastuzumab và điều trị ung thư vú*

Trastuzumab là kháng thể đơn dòng ức chế thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (HER2). Được chỉ định để điều trị ung thư vú có HER2 + và ung thư dạ dày di căn có HER2 dương tính.

Trastuzumab được chỉ định trong điều trị bổ trợ cho các bệnh nhân UTV có HER2 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 .

Trastuzumab được chỉ định trong điều trị ung thư vú di căn có HER2 dương tính. 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 chứng, hoặc không có di căn tạng [17][18]

1.3.2. Chỉ định điều trị phác đồ AC-TH

Phác đồ AC-TH được đồng thuận đưa vào sử dụng năm 2006 sau 9831 nghiên cứu của Dự án B31-điều trị bổ trợ đại trực tràng và vú Quốc gia (NSABP) và Nhóm điều trị ung thư trung tâm phía bắc (NCCTG). Cho đến bây giờ, phác đồ này vẫn là một trong những phác đồ chuẩn cho hầu hết bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính [17].

Chỉ định điều trị:

- Bệnh nhân nữ, tuổi ≥ 18 tuổi.
- 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 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.
- HER2 dương tính xác định bằng IHC (3+) hoặc FISH (+).

1.3.3. Phác đồ AC-TH

► Anthracycline (Doxorubicin) $60\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày thứ 1

► Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày thứ 1

Chu kỳ 21 ngày/chu kỳ x 4 chu kỳ

Sau đó là

► Paclitaxel (Docetaxel) $100\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày thứ 1

Chu kỳ 21 ngày/chu kỳ x 4 chu kỳ

Với

► Trastuzumab $4\text{mg}/\text{kg}$ truyền tĩnh mạch tuần thứ 1

Sau đó là

► Trastuzumab $2\text{mg}/\text{kg}$ truyền tĩnh mạch hàng tuần từ tuần thứ 2, đủ 11 tuần

Sau đó là

► Trastuzumab $6\text{mg}/\text{kg}$ truyền tĩnh mạch chu kỳ 21 ngày, đến khi đủ 1 năm liệu trình trastuzumab.

1.3.4. Cơ chế gây độc tính cơ tim của phác đồ AC-TH.

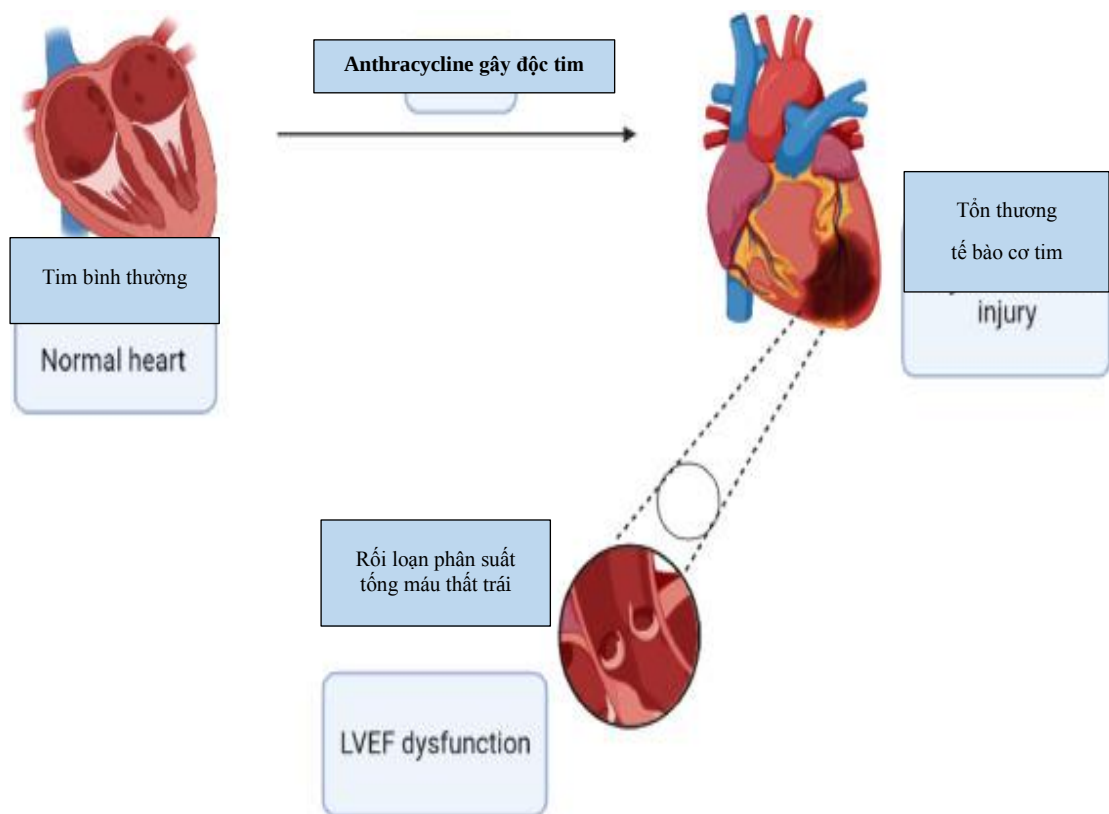
1.3.4.1. Cơ chế gây độc tính lên tim của nhóm anthracycline

Anthracycline là hóa chất điều trị có hiệu quả các khối u lớn, ung thư vú một số thể u lympho ở cả người lớn và trẻ em. Tuy nhiên, tác dụng phụ nặng nhất của anthracycline là độc tính lên tim, và điều này có thể ảnh hưởng đến kết quả điều trị ung thư.

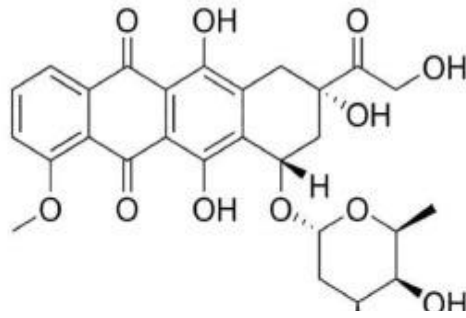
Có ba loại nhiễm độc tim do anthracycline là nhiễm độc cấp, nhiễm độc khởi phát sớm và khởi phát muộn [19]. Nhiễm độc cấp xảy ra sau liệu điều trị và triệu chứng lâm sàng diễn ra trong vòng 2 tuần. Khởi phát sớm là khi CTRCD xảy ra ở năm đầu tiên sau khi kết thúc điều trị anthracycline. Khởi phát muộn là khi CTRCD xảy ra sau 1 năm kể từ ngày kết thúc điều trị

anthracycline. Điều đáng nói là hầu hết CTRCD xảy ra trong khi điều trị và năm đầu tiên sau điều trị anthracycline. CTRCD do anthracyclines phụ thuộc liều điều trị và liều tích lũy. Mặc dù có nhiều cơ chế được đưa ra trong những năm gần đây, nhưng cơ chế gây CTRCD của anthracycline được biết đến rộng rãi là sự giải phóng các phân tử oxy phản ứng (ROS) và sự hình thành các gốc tự do do quá trình oxy hóa khử của anthracycline sau khi kết hợp với DNA [20].

Anthracycline gắn và ức chế topoisomerase 2(Top2) của tế bào ung thư, do đó ngăn chặn chuyển dạng và nhân lên của DNA [21],[22] nhưng cơ chế này có một câu hỏi cần trả lời đó là làm thế nào CTRCD có thể xảy ra khi các tế bào cơ tim nhân lên mà không qua quá trình phân bào.

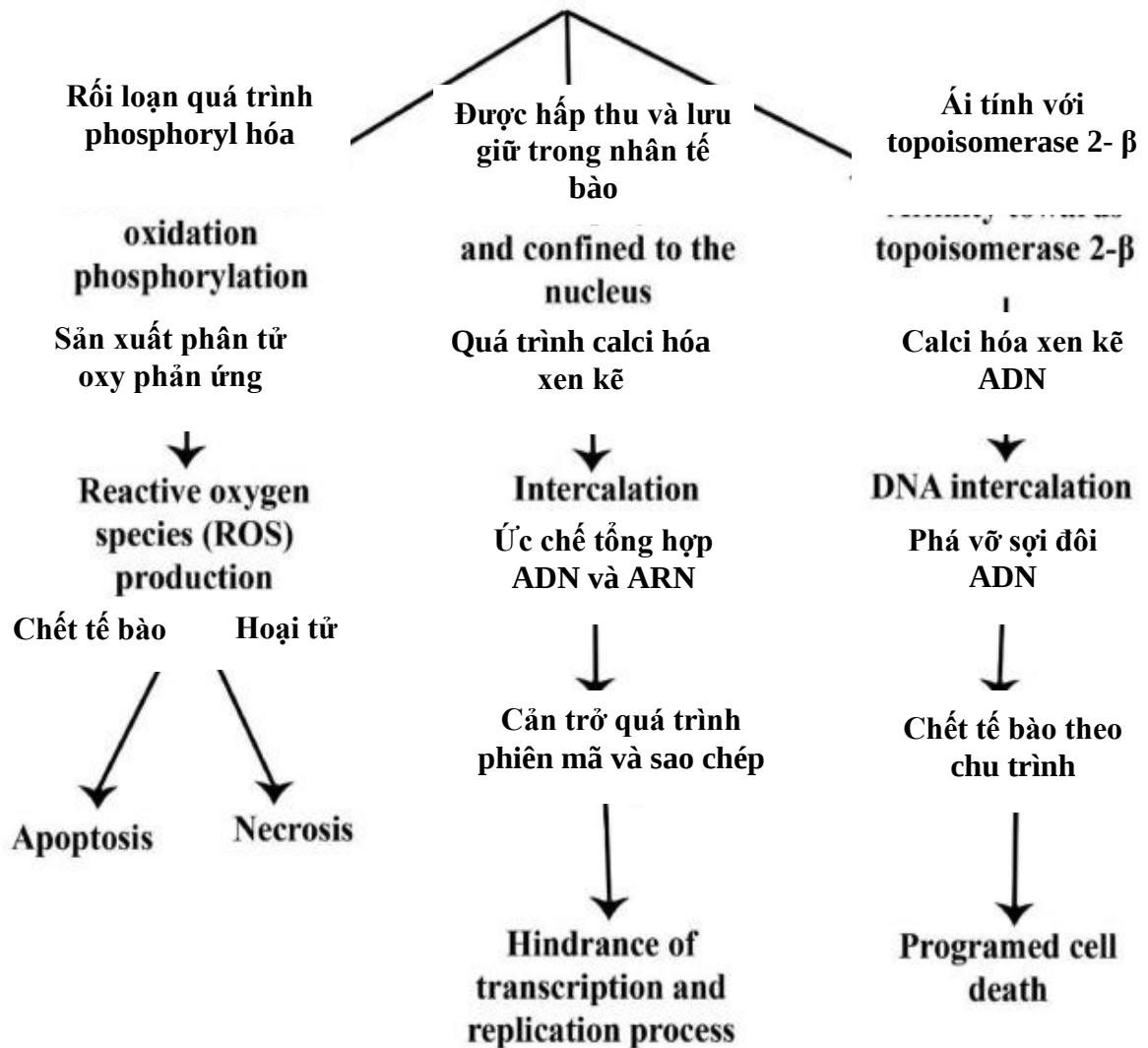


Sơ đồ 1.1. Tiến trình anthracycline gây độc tính với tim [21]



Anthracycline (Doxorubicin)

Anthracycline (Doxorubicin)



Sơ đồ 1.2. Cấu trúc hóa học của anthracycline và cơ chế gây độc tính [22]

Bảng 1.3. Liều tích lũy và tỷ lệ rối loạn chức năng thất trái do các thuốc nhóm anthracycline gây ra [20]

Thuốc nhóm anthracycline (Liều tích lũy)	Tỷ lệ rối loạn chức năng thất trái (%)
Doxorubicin	
- 400 mg/m ²	3-5
- 550 mg/m ²	7-26
- 700 mg/m ²	18-48
Idarubicin (>90 mg/m ²)	5-18
Epirubicin (>900 mg/m ²)	0.9-11,4
Mitoxanthone > 120 mg/m ²	2,6
Liposomal anthracyclines (>900 mg/m ²)	2

1.3.4.2. Cơ chế gây độc tính lên tim của nhóm alkylating (Cyclophosphamide)

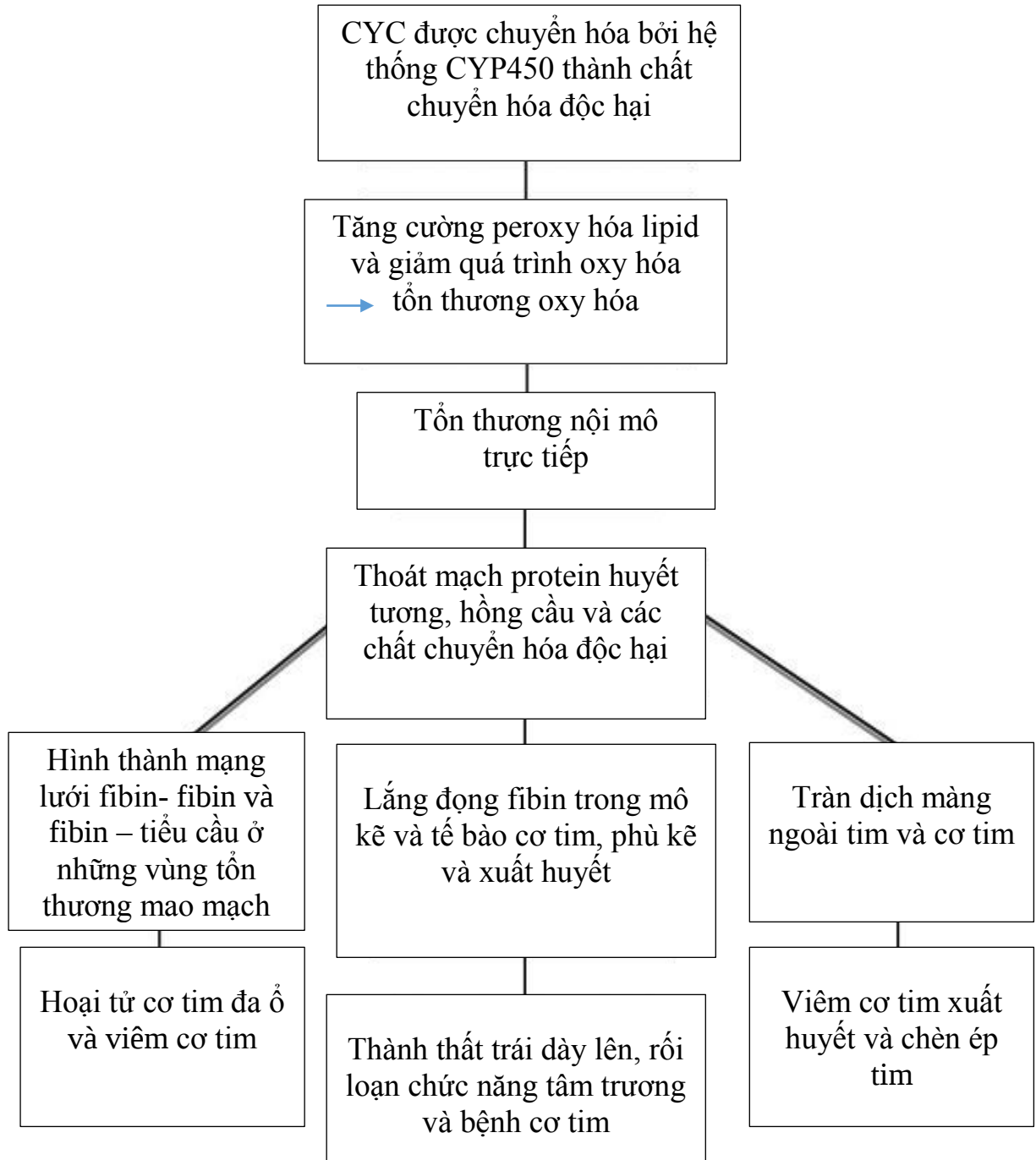
Cyclophosphamide là một tác nhân alkyl hóa vòng nitrogen với khả năng chống ung thư, ức chế và điều hòa miễn dịch rất mạnh. CTRCD của Cyclophosphamide có thể gây tử vong [23]. Từ lâu, Cyclophosphamide đã được sử dụng điều trị ung thư và trước khi ghép tế bào gốc.

Tác dụng của Cyclophosphamide lên cả điều hòa tế bào và miễn dịch dịch thể đã được sử dụng trong một số điều trị không chính thức cho một số các tình trạng tự miễn phức tạp [24],[25].

Cơ chế chính xác gây độc tính lên tim của Cyclophosphamide vẫn chưa được biết. Chuyển hóa của Cyclophosphamide được cho là nguyên nhân gây stress oxy hóa và tổn thương trực tiếp lên nội mô mao mạch dẫn đến thoát mạch của protein, hồng cầu và các chất chuyển hóa độc hại. Các chất này gây tổn thương trực tiếp cơ tim và các mao mạch dẫn đến phù nề, xuất huyết kẽ và hình thành huyết khối. Biểu hiện trên lâm sàng là suy tim cấp và rối loạn nhịp [26].

Do được sử dụng ở nhiều mục đích khác nhau nên số liệu về độc tính theo liều điều trị chưa được làm rõ. Tuy nhiên, các nghiên cứu cũng cho thấy

Cyclophosphamide gây rối loạn chức năng thất trái 7-28% bệnh nhân, khả năng xảy ra có liên quan liều $\geq$ (150 mg/kg và 1500 mg/m² da/ngày) xuất hiện sớm ngay liều đầu tiên. Viêm cơ tim chảy máu đã được ghi nhận – đây là lý do hàng đầu gây tử vong [27],[28].



Sơ đồ 1.3. Cơ chế và biểu hiện lâm sàng của độc tính lên tim do Cyclophosphamide [26]

1.3.4.3 Nhóm Taxan (*parlitaxel* và *docetaxel*)

Các thuốc thuộc nhóm Taxan có thể gây thiếu máu cơ tim, rối loạn nhịp và suy tim [29],[30]. 5% bệnh nhân được điều trị bằng paclitaxel có thiếu máu cục bộ cơ tim.

Taxan có thể gây khiếm khuyết hệ thống vận chuyển vi ống trong tế bào cơ tim, từ đó có thể gây khiếm khuyết dự trữ và bất động của các acid béo tự do từ bào tương vào ty thể [30].

Tỷ lệ suy tim liên quan đến nhóm Taxans được báo cáo thấp hơn các nhóm khác với tỷ lệ 1.6% nếu có phối hợp với anthracycline so với 0.7% nếu sử dụng đơn độc. Khi dùng đơn độc, các thuốc thuộc nhóm Taxan ít gây độc cho tim, thường CTRCD chỉ xảy ra ở liều đầu tiên trên những bệnh nhân đã có thiếu máu cục bộ cơ tim từ trước, điều này được giải thích là do tăng thể tích dịch đột ngột nên tim chưa thích nghi được. Khi taxan được phối hợp với anthracycline, Cyclophosphamide và trastuzumab thì tỷ lệ suy tim có tăng nhẹ.

1.3.4.4 Cơ chế gây độc tính lên tim của *trastuzumab*

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng ErbB2 có vai trò quan trọng trong sự phát triển và chức năng của tim. Trong các mô tim, ErbB2 hoạt động như một đồng thụ thể cho một thành viên khác của gia đình tyrosine kinase, thụ thể ErbB, ErbB4 và phối tử peptide của nó neuregulin 1 (NRG1). Phosphoryl hóa các dị vòng, làm tăng hoạt động tyrosine kinase và tạo ra các con đường ERK-MAPK và PI3K-Akt [31],[32] do đó thúc đẩy sự tăng sinh, chức năng co bóp và sự sống sót của tế bào cơ tim [33]. Hơn nữa, khối HER2 có liên quan đến sự thay đổi trong cơ chế chống chết theo chương trình /tỷ lệ protein proapoptotic, do sự điều hòa giảm của BCL-XL, một loại protein chống apoptotic và sự điều hòa tăng của BCL-XS, một protein proapoptotic [34]. Vì chúng là chất trung gian chính trong chức năng của ty thể và quá trình tự hủy của tế bào, sự thay đổi tỷ lệ của chúng đối với các protein proapoptotic có

tương quan với rối loạn chức năng ty lập thể, cuối cùng dẫn đến cái chết của tế bào cơ tim [35],[36].

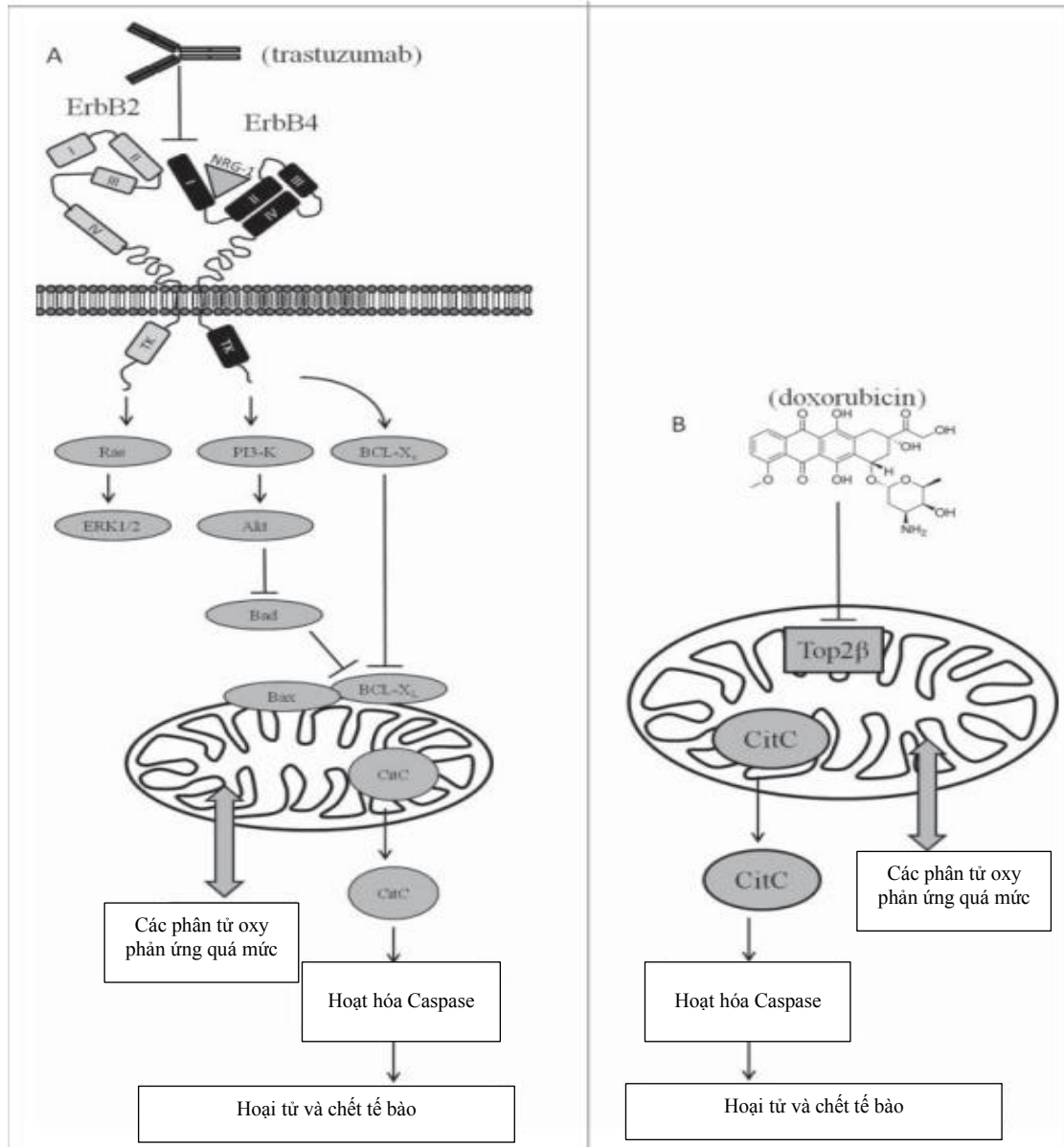
Cơ chế gây độc cho tim của trastuzumab chưa được làm rõ hoàn toàn, nhưng nó được cho là do sự phong tỏa tín hiệu HER-2 trong các tế bào cơ tim do trastuzumab can thiệp vào quá trình dị hóa ErbB2/ErbB4 do Neuregulin1 [37] và các con đường truyền tín hiệu cần thiết cho chức năng tế bào cơ tim và chữa lành tổn thương ở tim [38].

Một cơ chế khả dĩ khác gây độc tính trên tim do trastuzumab được biểu hiện bằng rối loạn chức năng ty thể và gián đoạn năng lượng tế bào do tỷ lệ BCL-XL/BCL-XS bị thay đổi, có khả năng dẫn đến mất tính toàn vẹn của màng ty thể với nhiều tác hại chính bao gồm mất vận chuyển điện tử, mất sự tạo thành các gốc tự do, tách rời quá trình phosphoryl hóa và oxy hóa dẫn đến giảm ATP, giải phóng các protein proapoptotic như cytochrome [39],[40].

Các nghiên cứu *invivo* trên chuột đã chỉ ra rằng điều trị bằng trastuzumab ảnh hưởng đáng kể đến cả đặc tính chức năng và cấu trúc tim. Làm thay đổi biểu hiện của các gen liên quan đến chức năng tim, khả năng thích ứng với áp lực, giãn mạch và co bóp, những gen liên quan đến điều hòa quá trình xử lý canxi và natri và những gen quy định sửa chữa DNA, chức năng ty thể và quá trình chết theo chương trình [38],[41].

Độc tính trên tim do trastuzumab gây ra từ lâu đã được coi là có thể đảo ngược vì người ta cho rằng việc dùng trastuzumab cho phép phục hồi chức năng của ErbB2 - con đường sống sót của tế bào cơ tim và đảo ngược tình trạng suy giảm EF, trái ngược với rối loạn vĩnh viễn chức năng tế bào cơ tim do anthracycline gây ra.

Trastuzumab khi phối hợp anthracycline làm tăng nguy cơ gây rối loạn chức năng thất, các thử nghiệm trước đây cho thấy Trastuzumab gây ra 1.7 – 4.1% suy tim và 7.1 – 18.6% rối loạn chức năng thất trái, dù vậy trong thực tế tỷ lệ này còn cao hơn [42]



Sơ đồ 1.4. (A) trastuzumab ức chế con đường ErbB2-ErbB4 khởi động các tác dụng phụ tương tự doxorubicin. (B) Giải phóng stress oxy hóa và cytochrome C gây nên tác dụng phụ ở tế bào cơ tim sau điều trị Doxorubicin [34].

Tuy nhiên, các nghiên cứu hồi cứu gần đây gợi ý rằng các tác dụng phụ gây độc cho tim của Trastuzumab nên được xem xét cẩn thận vì chúng có thể tồn tại nhiều năm sau khi kết thúc điều trị, do đó có thể chức năng thất trái không phải lúc nào cũng có thể đảo ngược như đề xuất ban đầu. Hơn nữa, một số nghiên cứu in vitro và in vivo trên môi trường nuôi cấy tế bào cơ tim ở

người và ở chuột, tương ứng, chỉ ra rõ ràng rằng trastuzumab gây ra quá trình chết theo chương trình của tế bào cơ tim, do đó dẫn đến chết tế bào không hồi phục [38],[41].

1.4. Độc tính lên tim do hóa chất điều trị hỗ trợ ung thư vú

1.4.1. Định nghĩa Độc tính lên tim do hóa chất

Định nghĩa Độc tính lên tim do hóa chất có vai trò quan trọng đối với việc quản lý người bệnh. Các định nghĩa được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng là rất khác nhau nhưng tất cả đều dựa vào sự suy giảm chức năng thất trái.

Với chuyên ngành Ung thư, định nghĩa CTRCD được đưa ra bởi Hội đồng Thẩm tra và Đánh giá độc tính lên tim của trastuzumab và Hướng dẫn thực hành lâm sàng ESMO. CTRCD được định nghĩa là khi: giảm LVEF $\geq 5\%$ và LVEF $< 55\%$ khi có triệu chứng suy tim kèm theo, hoặc giảm LVEF $\geq 10\%$ và LVEF $< 55\%$ nếu không có dấu hiệu suy tim đi kèm [42],[43].

Đồng thuận của nhóm chuyên gia Hội Siêu âm Hoa Kỳ (ASE) và Hội Hình ảnh Tim mạch Châu Âu (EACVI): Độc tính lên tim khi LVEF giảm $\geq 10\%$ và $< 53\%$ [44],[45].

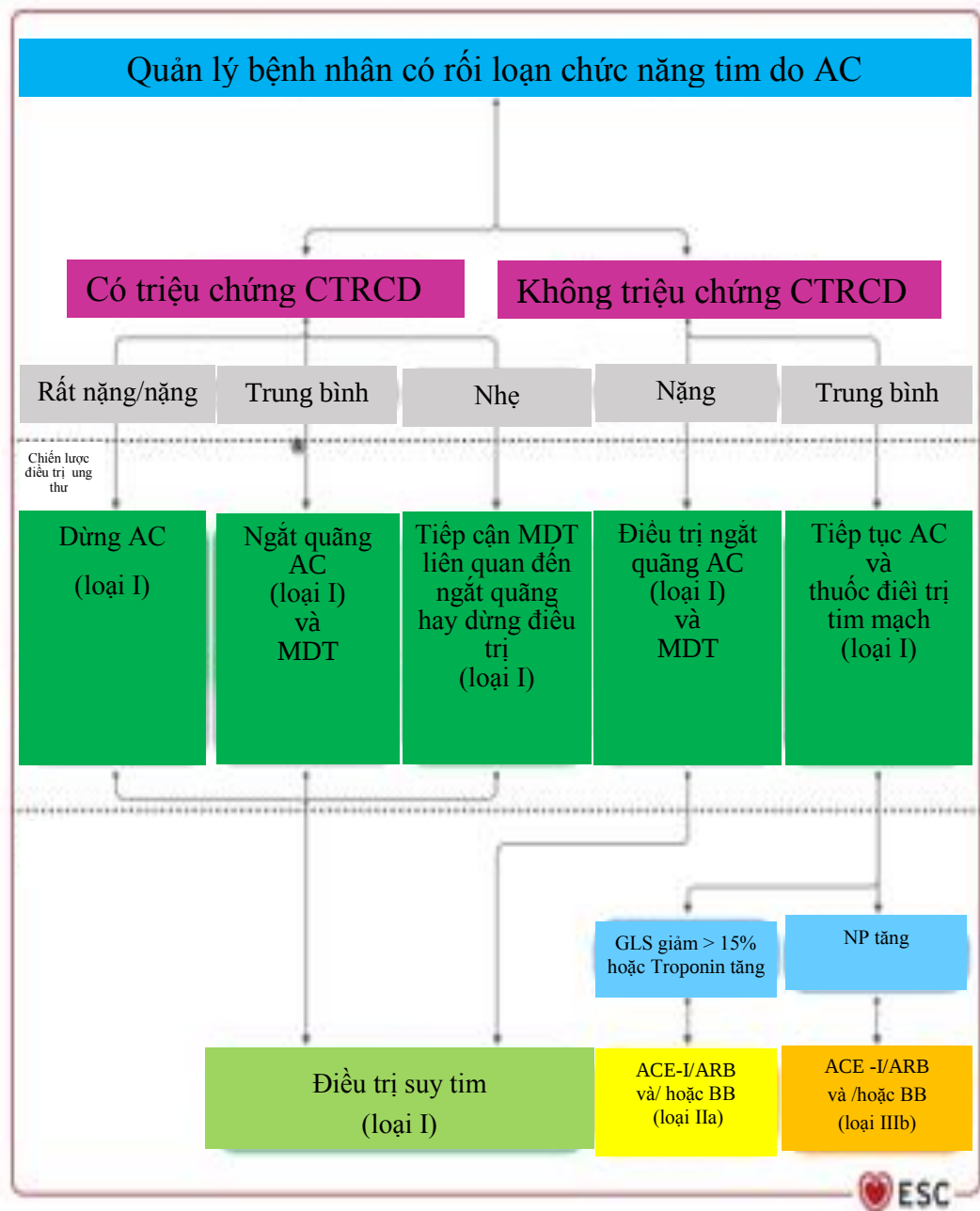
Năm 2016, Hội Tim mạch Châu Âu đã đưa ra Hướng dẫn về điều trị ung thư và độc tính lên tim mạch. Hội đã xác định rằng: biến chứng tim mạch là biến chứng đáng ngại nhất của các liệu pháp điều trị ung thư và làm tăng tỷ lệ bệnh tật và tỷ lệ tử vong. Đưa ra khái niệm Rối loạn chức năng tim liên quan đến điều trị ung thư (Cancer Therapeutics Related Cardiac Dysfunction (CTRCD) thay thế cho khái niệm CTRCD (cardiotoxicity) vẫn được sử dụng từ trước. CTRCD được xác định khi LVEF giảm $> 10\%$ và LVEF $< 53\%$ [46].

Năm 2022, Hội Tim mạch Châu Âu đã cùng với Hội Huyết học Châu Âu (EHA), Hội Ung thư và Xạ trị liệu Châu Âu (ESTRO) và Hội Ung thư-Tim mạch Quốc tế (IC-OS) đưa ra Hướng dẫn về Ung thư-tim mạch học 2022, trong đó định nghĩa: Rối loạn chức năng tim liên quan đến hóa chất

(cancer therapy-related cardiac dysfunction CTRCD) là khái niệm để chỉ những tổn thương tim, bệnh cơ tim và suy tim do hóa chất điều trị ung thư gây ra [47] và phân loại mức độ CTRCD như bảng

Bảng 1.4. Phân loại mức độ CTRCD theo ESC 2022 [47]

CTRCD có triệu chứng	Rất nặng	Suy tim yêu cầu hỗ trợ cơ bóp, hỗ trợ tuần hoàn cơ học hoặc xem xét cấy ghép tim
	Nặng	Nhập viện vì suy tim
	Trung bình	Bệnh nhân ngoại trú cần tăng cường điều trị lợi tiểu và suy tim
	Nhẹ	Các triệu chứng suy tim nhẹ, không cần tăng cường điều trị
CTRCD không có triệu chứng	Nặng	LVEF mới phát hiện <40%
	Trung bình	LVEF giảm $\geq 10\%$ so với ban đầu và LVEF mới phát hiện 40-49% Hoặc LVEF giảm <10% so với ban đầu và LVEF mới phát hiện 40-49% và giảm GLS >15% so với ban đầu và/hoặc mức tăng mới dấu ấn sinh học tim*
	Nhẹ	LVEF >50% và giảm GLS >15% so với ban đầu và/hoặc tăng mới dấu ấn sinh học tim*



Sơ đồ 1.5. Quản lý bệnh nhân có CTRCD theo ESC 2022 [47]

1.4.2. Các yếu tố ảnh hưởng tới CTRCD

- Tuổi: thực tế cho thấy rằng, tuổi càng cao thì nguy cơ rối loạn chức năng tim khi điều trị hóa chất càng lớn, không phụ thuộc vào bệnh lý mắc phải và toàn trạng. Đồng thời, người cao tuổi thường có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch đi kèm [48].

- Liều hóa chất tích lũy: nhiều nghiên cứu đã đưa ra kết luận: liều hóa chất tích lũy càng cao thì tỷ lệ rối loạn chức năng tim càng cao. Đối với các thuốc nhóm anthracycline, liều tích lũy của doxorubicin $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, epirubicin $\geq 600 \text{ mg/m}^2$ hay liều tích lũy của Cyclophosphamide $\geq 150 \text{ mg/kg}$ hoặc 1500 mg/m^2 da/ngày làm tăng khả năng gây rối loạn chức năng tim [20],[27],[28].

- Phác đồ điều trị: phác đồ điều trị kết hợp nhiều hóa chất, kết hợp điều trị nội tiết, hoặc kết hợp xạ trị tại vùng tim cũng làm tăng tỷ lệ rối loạn chức năng tim. Anthracycline kết hợp taxan làm tăng tỷ lệ suy tim từ 0,7% lên 1,6%, Trastuzumab khi phối hợp anthracyclines làm tăng nguy cơ suy tim từ 1.7 lên 4.1% và rối loạn chức năng thất trái từ 7.1 lên 18.6% [30],[42].

- Yếu tố nguy cơ tim mạch như béo phì, rối loạn chuyển hóa lipid, đái tháo đường, hút thuốc lá hay các bệnh tim mạch mắc phải như: tăng huyết áp, bệnh động mạch vành, bệnh van tim ... cũng làm tăng tỷ lệ rối loạn chức năng tim ở bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất [47]. Năm 2003, ESC đã đưa ra thang điểm đánh giá nguy cơ tim mạch ở nhóm người có vẻ khỏe mạnh (Systematic COronary Risk Evaluation- SCORE). SCORE dùng ước tính nguy cơ tử vong tim mạch 10 năm ở người 40 - 65 tuổi. Các yếu tố nguy cơ được đưa vào gồm: tuổi, giới, hút thuốc lá, cholesterol toàn phần, tỷ lệ cholesterol toàn phần/HDL-cholesterol, huyết áp tâm thu. Tháng 08/2021, nhận thấy những thiếu sót của thang điểm SCORE, ESC ban hành đưa ra thang điểm SCORE-2 và SCORE-OP, được phát triển từ SCORE, dùng ước lượng nguy cơ bệnh tim mạch tử vong và không tử vong ở người không có bệnh tim mạch hay đái tháo đường trước đó với tuổi 40 - 69 tuổi và trên 70 tuổi.

- Chỉ số khối cơ thể (BMI): các kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ CTRCD tỷ lệ thuận với BMI khi chỉ số này có giá trị từ 30 trở lên [49],[50].

1.4.3. Dựa vào cơ chế gây độc của hóa chất mà các nhà khoa học đã phân loại CTRCD làm 2 nhóm: tổn thương không hồi phục (loại 1) và tổn thương có hồi phục (loại 2).

Bảng 1.5. Phân loại CTRCD [51]

	Loại 1	Loại 2
Hoạt chất	Doxorubicin	Trastuzumab
Diễn biến lâm sàng và đáp ứng với thuốc chống tái tạo (chẹn β giao cảm và ức chế men chuyển dạng engiotensin)	Có thể ổn định nhưng tổn thương là vĩnh viễn và không phục hồi; có thể tái phát sau thời gian dài khi tim phải gắng sức liên tục.	Khả năng phục hồi cao, có thể trở về trạng thái gần như ban đầu trong vòng 2-4 tháng; ngừng thuốc có thể hồi phục.
Ảnh hưởng của liều thuốc	Có liên quan đến liều lượng và liều tích lũy	Không liên quan đến liều lượng
Tác động của việc tái sử dụng	Rối loạn chức năng tim tái phát rất nặng, khó điều trị và có thể tử vong	An toàn khi tái sử dụng
Tổn thương vi thể	Rối loạn và mất sợi cơ; hoại tử, xơ hóa	Không có bất thường về cấu trúc vi thể (tuy nhiên chưa được nghiên cứu kỹ)

- Như vậy, phác đồ hóa chất hỗ trợ AC-TH bao gồm anthracine, Cyclophosphamide, taxan và trastuzumab có thể gây CTRCD bởi hai hóa chất chủ yếu là anthracycline và trastuzumab, trong đó anthracycline gây tổn thương không hồi phục và trasuzumab gây tổn thương có hồi phục. Việc giảm thiểu tỷ lệ CTRCD và hậu quả của nó trong quá trình điều trị phụ thuộc là rất quan trọng. Vì vậy, phát hiện sớm CTRCD là nhu cầu thực tiễn cấp thiết.

1.4.4. Các phương pháp phát hiện CTRCD

Chưa có sự thống nhất để tìm ra phương pháp tốt nhất theo dõi LVEF trong điều trị ung thư. Mục tiêu tìm kiếm là phương thức chẩn đoán được sử dụng phải có độ chính xác và có khả năng lặp lại dễ dàng để xác định chính xác những thay đổi thực sự của LVEF.

1.4.4.1. Chẩn đoán CTRCD dựa vào MUGA (multigated acquisition scan)

Quét thu thập đa năng (còn gọi là chụp mạch máu cân bằng phóng xạ hoặc quét bề máu) là một xét nghiệm chẩn đoán không xâm lấn được sử dụng để đánh giá chức năng bơm của tâm thất. Trong quá trình thử nghiệm, một lượng nhỏ chất đánh dấu phóng xạ được tiêm vào tĩnh mạch. Một máy ảnh đặc biệt, được gọi là máy ảnh gamma, phát hiện bức xạ để tạo ra hình ảnh phim của trái tim đang đập. Quét MUGA là một thử nghiệm có độ chính xác cao được sử dụng để xác định chức năng bơm máu của tim.

Là một phương thức tiềm năng để sàng lọc. Ít phụ thuộc vào người thực hiện. Các giá trị thu được tương quan tốt với hình ảnh cộng hưởng từ tim (CMRI) và siêu âm tim 3D [43][44][45]. Nhược điểm của MUGA là khả năng phơi nhiễm lặp lại đến 5-10 mSv phóng xạ tại mỗi thời điểm. Tuy nhiên, với các liều <100mSv thì mức độ phơi nhiễm phóng xạ này có ý nghĩa lâm sàng hay không vẫn còn gây tranh cãi [46][47].

1.4.4.2. Chẩn đoán CTRCD dựa vào cộng hưởng từ tim (CRM)

CMR được coi là phương pháp để đo chính xác thể tích thất trái và LVEF. Hiện tại, sử dụng CMR thường quy để sàng lọc CTRCD là chưa cần thiết. Tuy nhiên, những số liệu trước đây đã chứng minh rằng CMR có thể xác định tốt hơn những thay đổi nhỏ trong LVEF trong quá trình điều trị [47],[52]. Cần đến CMR là khi chất lượng hình ảnh không tối ưu hoặc khi có sự

khác biệt về mức độ giảm LVEF giữa các phương pháp khác nhau. Vì các phương pháp xác định LVEF không thể thay thế cho nhau [52],[53],[54] nên người ta cho rằng sử dụng một phương pháp để theo dõi nhiều lần theo thời gian là biện pháp tốt nhất ở mỗi trung tâm y tế.

1.4.4.3. Chẩn đoán CTRCD dựa vào siêu âm tim

Siêu âm tim là phương pháp phổ biến nhất để đánh giá rối loạn chức năng tim liên quan đến hóa trị liệu. Siêu âm tim cũng có thể sử dụng để đánh giá hình thái và chức năng các buồng tim, phát hiện các biến chứng khác của hóa trị liệu như bệnh van tim, bệnh màng ngoài tim, tăng áp lực động mạch phổi.

Một số nghiên cứu gần đây đã chỉ ra giá trị của siêu âm đánh dấu mô cơ tim trong việc phát hiện sớm các rối loạn chức năng thất trái sau điều trị ung thư. Hội Tim mạch Châu Âu (ESC 2022) đã định nghĩa rối loạn chức năng tim liên quan đến điều trị ung thư (CTRCD) là sự giảm LVEF $>10\%$ so với trước điều trị hoặc LVEF sau điều trị $<50\%$ hoặc giảm GLS tương đối $>15\%$ so với giá trị ban đầu [47].

1.4.4.4. Chẩn đoán CTRCD dựa vào các dấu ấn sinh học

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng nồng độ Troponin I sau khi bắt đầu hóa trị liệu có ích trong việc dự đoán sự xuất hiện và mức độ nghiêm trọng của nhiễm độc tim ở bệnh nhân được điều trị bằng anthracyclines [51] và bệnh nhân dùng phác đồ hóa trị liệu kết hợp bao gồm trastuzumab [56][57].

Sawaya và cộng sự đã chỉ ra rằng sự gia tăng đáng kể Troponin I (> 30 ng / mL) trong số những bệnh nhân bị ung thư vú dương tính với HER-2 được điều trị bằng anthracycline tuần tự với trastuzumab là dự đoán về nhiễm độc tim sau đó. Điều thú vị là nghiên cứu cũng phát hiện ra rằng khi kết hợp với

GLS, Troponin I có giá trị tiên đoán âm tính là 91% cho sự phát triển của CTRCD trong tương lai [58]. Độc tính trên tim liên quan đến cả sự gia tăng trước đó của Troponin (trong vòng 72 giờ) và tăng Troponin kéo dài (hơn 1 tháng sau điều trị) có độ nhạy 85% để phát triển các biến cố tim lớn. Ngoài ra, sự vắng mặt liên tục của troponin có giá trị dự đoán âm tính 99% đối với độc tính trên tim [59],[60].

Tuy nhiên, các tài liệu vẫn chưa xác định rõ ràng về xét nghiệm troponin tối ưu để sử dụng, ngưỡng dự đoán rủi ro, thời điểm đo liên quan đến hóa trị liệu, hoặc tiện ích tiên lượng của troponin với các tác nhân sinh học có cơ chế giả định về CTRCD có thể không gây ra chết tế bào. Hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Châu Âu năm 2012 [31] khuyến nghị thử nghiệm troponin tại trước và sau mỗi đợt hóa trị (mức độ bằng chứng III). Hướng dẫn của Hiệp hội Siêu âm Tim Hoa Kỳ năm 2014 khuyến nghị sử dụng troponin khi bắt đầu sử dụng cả hai loại thuốc hóa trị loại I và loại II và xét nghiệm lại trước và sau 24 giờ sau mỗi chu kỳ hóa trị để hỗ trợ phát hiện nhiễm độc tim dưới lâm sàng. Cuối cùng, do khả năng thực hiện và thiếu chi phí, các dấu ấn sinh học tim có thể trở thành một phần quan trọng của vũ khí chẩn đoán cho nhiễm độc tim khi vai trò của chúng được xác định rõ hơn [57],[59].

1.4.4.5. Sinh thiết tim

Mặc dù sinh thiết là tiêu chuẩn vàng để phát hiện tổn thương tim sau hóa trị, nhưng đây là xét nghiệm xâm lấn và có lỗi lấy mẫu. Vì vậy, nó hiếm khi được sử dụng để chẩn đoán CTRCD. Xét nghiệm này chỉ được dành riêng cho các tình huống trong đó khó xác định nguyên nhân của rối loạn chức năng tim, những trường hợp được lựa chọn do điều trị với liều hóa chất cao hơn mức bình thường, hoặc những nghiên cứu lâm sàng về hóa chất điều trị mới và phác đồ mới.

Bảng 1.6. Đặc điểm của các phương pháp đánh giá CTRCD [61]

	Siêu âm tim 2D	Siêu âm tim 3D	Global Longitudinal Strain (GLS)	MUGA	CMR	Troponin I
Chi phí	Thấp	Thấp	Thấp	Trung bình	Trung bình	Rất thấp
Độ tiện lợi	++++	+++	+++	+++	++	+++
Khả năng nhắc lại	++	+++	+++	+++	++++	++++
Độ phóng xạ	Không	Không	Không	5-10 mSv	Không	Không
Khả năng phát hiện độc tính dưới mức lâm sàng	Thấp	Thấp	Cao	Thấp	Trung bình	Cao
Lợi ích chẩn đoán khác	Thông tin về cấu trúc, bệnh lý van, bệnh ngoại tâm mạc, chức năng tâm trương				Tính chất mô, bệnh ngoại tâm mạc,	Có giá trị tiên lượng âm tính khi kết hợp cùng GLS.

1.5. Siêu âm tim - Doppler đánh giá sự thay đổi về hình thái và chức năng tim do hóa chất điều trị hỗ trợ ung thư vú gây ra:

1.5.1. Vai trò của các phương pháp siêu âm tim-Doppler trong việc đánh giá và sự thay đổi về hình thái và chức năng tim do hóa trị hỗ trợ ung thư vú:

Siêu âm tim 2D vẫn là kỹ thuật được lựa chọn để đánh giá CTRCD liên quan đến trị liệu ở bệnh nhân ung thư bởi tính an toàn và dễ áp dụng trong lâm sàng. Phân suất tống máu thất trái (LVEF) được đánh giá bằng phương pháp Simpson sửa đổi trên siêu âm tim 2D là thông số được sử dụng thường xuyên để đánh giá chức năng tim [62],[63],[64]. Phân suất tống máu thất trái có vai trò trung tâm trong việc phát hiện suy tim, trên thực tế, Phân suất tống máu thất trái đã chứng tỏ là một yếu tố dự báo mạnh mẽ về kết quả tim mạch bất lợi ở bệnh nhân mắc suy tim [65],[66]. Tuy nhiên, Phân suất tống máu thất trái trong siêu âm 2D thường không phát hiện ra rối loạn chức năng thất trái kín đáo, cần phải phối hợp với những thay đổi trong chức năng tâm trương của thất trái [62],[4],[67]. Một khi Phân suất tống máu thất trái đã giảm đến một mức độ đáng kể có thể được phát hiện, có lẽ đã quá muộn để đảo ngược quá trình nhiễm độc tim và sự phát triển tiếp theo của suy tim [39].

Siêu âm tim 3D phát hiện rối loạn chức năng thất trái chính xác tương đương với cộng hưởng từ tim (CMR). Độ chính xác của siêu âm 3D là do đã tránh được các lỗi giả định hình học. Tuy nhiên, siêu âm 3D có một số hạn chế như chi phí cao, phân tích off-line, yêu cầu hình ảnh chất lượng cao và người làm được đào tạo [66].

Siêu âm đánh dấu mô cơ tim (Speckle Tracking Echocardiography - STE) là một kỹ thuật mới, có thể phát hiện các biến dạng của cơ tim ở giai đoạn sớm [4]. Sức căng dọc toàn bộ, sức căng xuyên tâm (bán kính) và sức căng chu vi là các giá trị được đánh giá ở STE. Trong đó, nhiều nghiên cứu đã sử dụng sức căng dọc toàn bộ vì giá trị này có độ tin cậy cao hơn do giá trị

sức căng dọc thu được là giá trị trung bình của toàn bộ chiều dọc cơ tim, kể cả phần mỏm tim, nơi mà sức căng xuyên tâm và sức căng chu vi chưa tính được [68]. Sức căng dọc toàn phần trong siêu âm đánh dấu mô cơ tim là chỉ số đầy hứa hẹn có thể khắc phục những hạn chế vốn có trong việc sử dụng Phân suất tổng máu thất trái [64]. Khả năng phân tích biến dạng cơ tim để phát hiện rối loạn chức năng tim và giá trị tiên lượng của các chỉ số biến dạng đã được thể hiện trong một số nghiên cứu lâm sàng [69],[70],[71],[72],[73],[74]. Trong đó sức căng dọc toàn phần thất trái (LVGLS) là giá trị được sử dụng nhiều nhất và có sự biến đổi nhất quán để phát hiện các rối loạn chức năng tim ở dưới mức lâm sàng và dự đoán nhiễm độc tim sau đó. Trong trường hợp không giảm phân suất tổng máu thất trái, giảm LVGLS là 9% và 19% thường được quan sát thấy trong hoặc ngay sau khi hóa trị [68],[75],[76]. Mặc dù các mức giảm tương tự trong biến dạng xuyên tâm, biến dạng chu vi hoặc tốc độ biến dạng dọc cũng có thể được tìm thấy sau khi hóa trị [68],[69] nhưng chưa có kết quả tương đối thống nhất giữa các nghiên cứu.

Trái ngược với các nghiên cứu sâu rộng về sự thay đổi chức năng thất trái sau khi điều trị ung thư, chỉ có một vài nghiên cứu tập trung vào chức năng tâm thất phải (RV) [77],[78]. Bất thường trong chức năng thất phải có thể xảy ra do rối loạn chức năng thất phải từ trước, liên quan đến khối u hoặc nhiễm độc tim do hóa trị.

Một nghiên cứu gần đây trên 30 bệnh nhân ung thư vú được điều trị bằng trastuzumab có hoặc không có anthracycline, rối loạn chức năng thất phải chỉ được thấy 10% bệnh nhân có thay đổi giá trị phân suất thay đổi diện tích thất phải (FAC) nhưng lại thấy thay đổi sức căng dọc toàn phần thất phải ở > 40% bệnh nhân khi khảo sát bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim; điều này chứng tỏ độ nhạy của siêu âm đánh dấu mô trong việc xác định rối loạn chức năng thất phải kín đáo [78],[79].

Bảng 1.7. So sánh các chỉ số trên siêu âm tim trong việc phát hiện độc tính lên tim do hóa trị [80]

	Ưu điểm	Nhược điểm
LVEF trên siêu âm 2D	- Được sử dụng trong các Hướng dẫn thực hành - Thuận tiện và dễ sử dụng - Có giá trị tiên lượng mạnh về tử vong và các biến cố do suy tim	- Độ nhạy thấp trong việc phát hiện CTRCD dưới lâm sàng - Không chính xác như LVEF của 3D
LVEF trên siêu âm 3D	- Chính xác hơn khi phát hiện LVEF < 50% khi so sánh với siêu âm 2D - Khả năng lặp lại tốt hơn siêu âm 2D - Biến thiên thời gian thấp hơn siêu âm 2D	- Phụ thuộc nhiều vào chất lượng hình ảnh - Không có sẵn như siêu âm 2D - Chưa có nhiều thử nghiệm ngẫu nhiên để tiên lượng biến cố giảm LVEF dai dẳng hoặc suy tim - Cần phải đào tạo người vận hành máy
Sức căng dọc toàn bộ trên siêu âm 2D	- Có khả năng phát hiện các CTRCD dưới lâm sàng ở giai đoạn sớm - Là yếu tố tiên lượng tử vong khi so sánh với chỉ số LVEF - Cải thiện sự phân tầng ở bệnh nhân suy tim	- Phụ thuộc chất lượng hình ảnh - Chưa có nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên để đánh giá thêm về khả năng tiên lượng biến cố giảm LVEF dai dẳng hoặc suy tim - Chưa phổ biến ở các trung

	Ưu điểm	Nhược điểm
	- Có khả năng lặp lại bởi các chuyên gia có kinh nghiệm - Ít phụ thuộc tải trọng	- tâm tim mạch thông thường. - Máy và phần mềm đặc hiệu cho từng hãng sản xuất
Sức căng dọc thành tự do thất phải trên siêu âm 2D	- Có khả năng phát hiện sớm CTRCD dưới lâm sàng trong giai đoạn sớm. - Có khả năng phát hiện sớm các rối loạn thất phải sớm hơn các thông số thông thường.	- Phụ thuộc chất lượng hình ảnh - Thiếu số liệu nghiên cứu đánh giá khả năng tiên lượng giảm LVEF dai dẳng hoặc suy tim - Máy và phần mềm đặc hiệu cho từng hãng sản xuất

1.5.2. Các thông số cần đánh giá trên siêu âm tim 2D

1.5.2.1. Đánh giá thất trái

Quy trình kỹ thuật, các thông số siêu âm tim theo Hướng dẫn của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hội hình ảnh tim mạch Châu Âu năm 2016 [81].

Xin được trình bày ở phần Phương pháp nghiên cứu

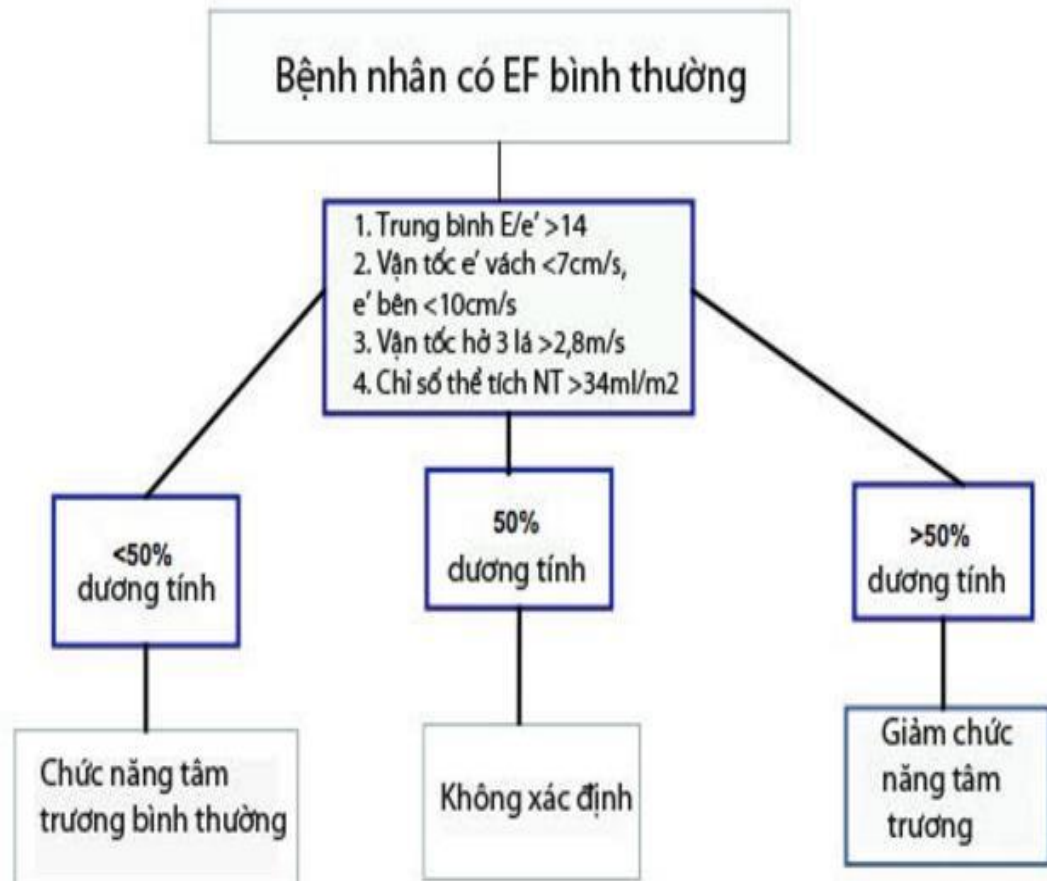
- Đánh giá kích thước thất trái: đo lường các đường kính, các thể tích ở thời kỳ tâm thu và tâm trương.

- Đánh giá chức năng thất trái: phân suất tổng máu thất trái theo phương pháp Simpson, sức căng toàn bộ thất trái theo chiều dọc

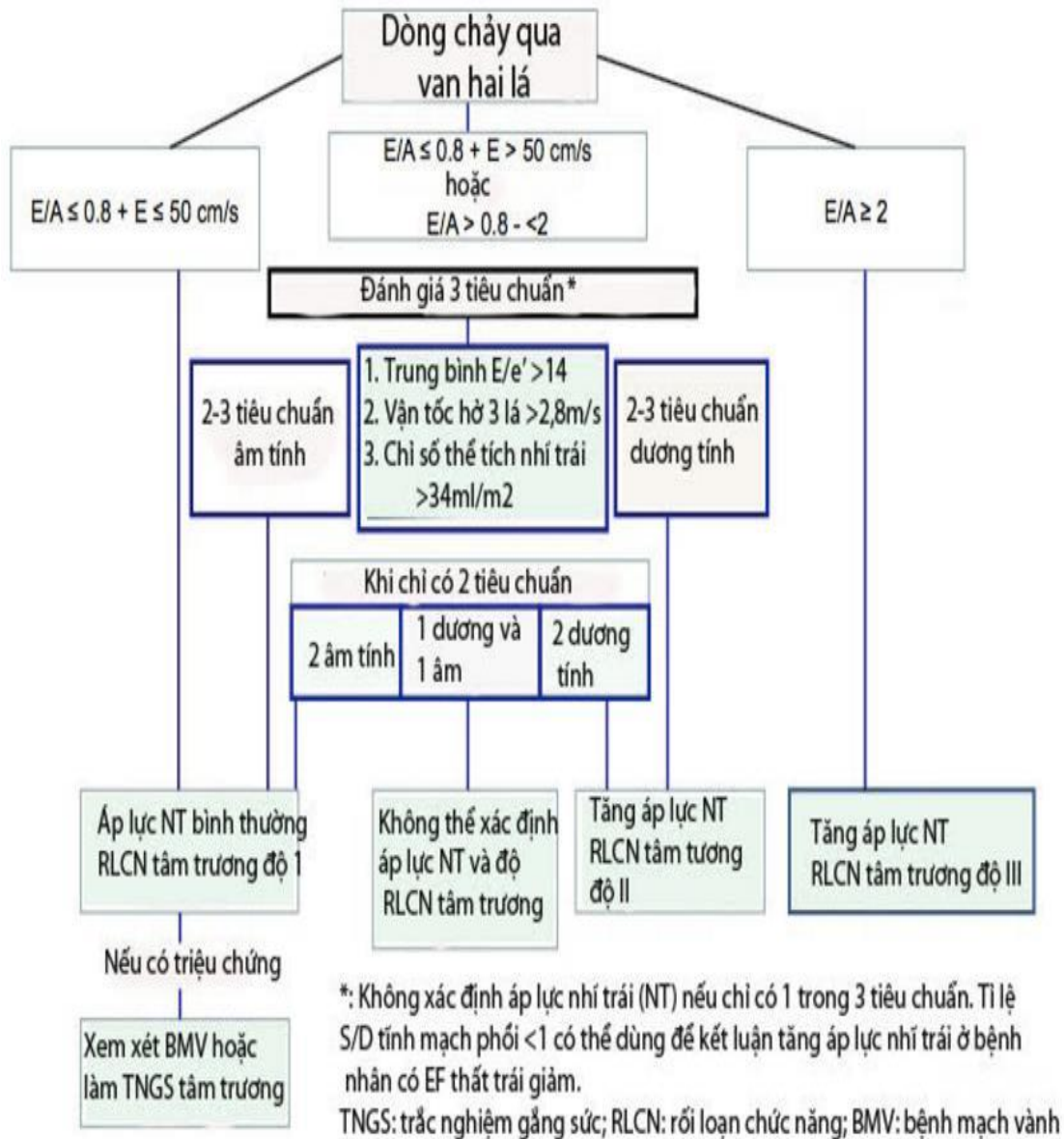
- Đánh giá chức năng tâm trương thất trái:

Hội Siêu âm Hoa Kỳ và Hội Hình ảnh học Châu Âu năm 2016 đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chức năng tâm trương ở bệnh nhân có EF bình thường (Sơ đồ 1) và Ước tính áp lực đổ đầy và phân độ RLCNTTr ở bệnh nhân có EF giảm và EF bình thường (Sơ đồ 2) [81].

Hội Siêu âm Hoa Kỳ và Hội Hình ảnh học Châu Âu năm 2016 đã đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán rối loạn chức năng tâm trương ở bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái bình thường (Sơ đồ 1.5) và Ước tính áp lực đổ đầy và phân độ RLCNTTr ở bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái giảm và bình thường (Sơ đồ 1.6) [81].



Sơ đồ 1.6. Chẩn đoán rối loạn chức năng tâm trương ở bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái bình thường [81].



Sơ đồ 1.7. Ước tính áp lực đổ đầy và phân độ RLCNTr ở bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái bình thường và giảm [81]

Đánh giá chức năng tâm trương thất trái có vai trò quan trọng trong việc phát hiện, theo dõi và tiên lượng độc tính trên tim của hóa trị bổ trợ. Phát hiện sớm rối loạn chức năng tâm trương ở những bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái bình thường giúp các bác sĩ lâm sàng có phác đồ điều trị thích hợp, kịp thời để hạn chế tốc độ rối loạn chức năng thất trái thậm chí thay đổi phác đồ điều trị hóa chất cho phù hợp với thực tế lâm sàng.

1.5.3. Đánh giá thất phải

Thời gian gần đây, nhận thức về vai trò của tâm thất phải đã tăng lên. Với sự phát triển của các kỹ thuật và công nghệ siêu âm tim mới, đã có sự gia tăng tương ứng về khả năng đánh giá thất phải cả về chất và lượng. Các kỹ thuật siêu âm tim mới hơn bao gồm siêu âm 3 chiều và siêu âm đánh dấu mô cơ tim đã cải thiện kỹ thuật đánh giá chức năng thất phải.

Quy trình kỹ thuật, các thông số siêu âm tim theo Hướng dẫn của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hội hình ảnh tim mạch Châu Âu năm 2016 [81],[73].

Xin được trình bày ở phần Phương pháp nghiên cứu

- Đánh giá kích thước thất phải: Kích thước thất phải vùng đáy (RVD1), vùng phải vùng giữa (RVD2), đường kính đường ra thất phải đoạn gần (RVOT prox), đường kính đường ra thất phải đoạn xa (RVOT distal), diện tích thất phải, bề dày thành tự do thất phải.

- Trong Khuyến cáo của Hội Tim mạch Châu Âu năm 2022, lĩnh vực Tim mạch – Ung thư học, để đánh giá rối loạn chức năng thất phải do hóa chất điều trị ung thư thì cần phải đánh giá các chỉ số: các đường kính thất phải, chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc (TAPSE), phân suất thay đổi diện tích thất phải (FAC), tốc độ thay đổi sức căng cơ theo chiều dọc đo bằng Dopple mô (S'), sức căng dọc toàn bộ thất phải (RVGLS), sức căng dọc thành tự do thất phải (RVFWS) [47].

1.6. Một số nghiên cứu về CTRCD bằng siêu âm tim ở bệnh nhân ung thư vú hóa trị hỗ trợ

1.6.1. Nghiên cứu ở nước ngoài

Các nghiên cứu về CTRCD của hóa chất điều trị ung thư vú đã được thực hiện từ lâu, các nghiên cứu này rất khác nhau về đối tượng nghiên cứu, thời điểm nghiên cứu.

Donato Mele và cộng sự đánh giá sự thay đổi của sức căng dọc toàn bộ thất trái trên siêu âm đánh dấu mô 2D ở 15 bệnh nhân ung thư vú HER2

đương tính điều trị hóa chất bổ trợ với Taxan kết hợp trastuzumab và 15 bệnh nhân điều trị taxan. Rối loạn chức năng thất trái được định nghĩa là giảm LVGLS thất trái $> 10\%$. Không thấy thay đổi có ý nghĩa của LVEF trong và sau hóa trị. Tuy nhiên, LVGLS giảm ở 4 bệnh nhân ở nhóm 1 và ở 2 bệnh nhân ở nhóm 2, nhưng hồi phục sau khi kết thúc điều trị [82].

Kalliopy K và cs, đánh giá LVGLS để sàng lọc CTRCD tìm ở 158 bệnh nhân ung thư vú được điều trị hóa chất cùng với/không trastuzumab. Trong thời gian theo dõi trung bình 5,8 tháng có 18,9 bệnh nhân được phát hiện độc tính trên tim do hóa trị. LVGLS cơ sở giảm từ $-20,1 \pm 3,4\%$ xuống còn $-18,7 \pm 3,4\%$ ($p=0,001$). 97 bệnh nhân (61,4%) có giảm GLS $\geq 18\%$ ở một số thời điểm trong thời gian theo dõi. Những biến dạng này rõ hơn ở những bệnh nhân có CTRCD do hóa trị (GLS $-17,2 \pm 2,5\%$, $p=0,02$). Khi đánh giá biến dạng từng phần, giảm khả năng co bóp ở vách và mặt trước tim. Bệnh nhân có biến dạng GLS có nguy cơ CTRCD cao gấp 4,9 lần bình thường (odds ratio 4.88, confidence interval 1.32-18.0, $p=0.017$) [83].

Maria C và cộng sự đánh giá sự thay đổi sớm của thất trái và thất phải ở bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline-trastuzumab bằng siêu âm đánh dấu mô 2D để tiên lượng CTRCD ở giai đoạn muộn. 66 bệnh nhân ung thư vú được điều trị anthracycline và trastuzumab, tuổi trung bình là 52. Siêu âm đánh dấu mô 2D được thực hiện ở các thời điểm trước khi hóa trị (T0), sau chu kỳ đầu (T1) và chu kỳ thứ 2 của phác đồ điều trị kết hợp (T2). Tất cả các bệnh nhân có phân suất tống máu thất trái bình thường ở T0, CTRCD theo định nghĩa của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hội hình ảnh tim mạch Châu Âu 2015. Kết quả: CTRCD được phát hiện ở 13 trong 66 bệnh nhân chiếm 20%. LVEF trung bình ở T0 là 66% (± 6), T1 là 60% (± 7) và T2 là 54% (± 6). Với 53 bệnh nhân không có độc tính trên tim LVEF là 65% ($\pm 4\%$) at T0, 63% ($\pm 5\%$) at T1, and 62% (± 4) at T2. Sức căng dọc toàn bộ ở thời điểm T1 là chỉ số tiên lượng mạnh nhất. So sánh ở thời điểm ban đầu (T0) LVGLS thất trái, biến dạng chu vi thất trái, RVGLS thất phải tại thời điểm T1 và T2 giảm rõ rệt

ở bệnh nhân có độc tính trên tim ($p < 0,5$). Như vậy, điều trị anthracycline-trastuzumab đưa đến sự thay đổi sớm của LVGLS, biến dạng chu vi. RVGLS cũng bị ảnh hưởng. Những thay đổi sớm của sức căng dọc cơ tim là yếu tố tiên lượng tốt của việc phát hiện CTRCD dưới lâm sàng của hóa trị anthracycline-trastuzumab [5].

Hiện nay, các nghiên cứu về CTRCD của hóa trị hỗ trợ ung thư vú bằng siêu âm vẫn được tiếp tục để tìm ra các giá trị chuẩn của các thông số biến dạng thất trái, thất phải; các chỉ số có giá trị tiên lượng sự phát triển độc tính trên tim trong ngắn hạn và dài hạn, từ đó đưa ra các chiến lược chẩn đoán, điều trị sớm làm giảm tỷ lệ CTRCD nhằm nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

1.6.2. Nghiên cứu trong nước

Ở nước ta, các nghiên cứu về sử dụng siêu âm đánh giá CTRCD đã được thực hiện nhưng chưa nhiều.

Năm 2017, Lê Tuấn Thành và cộng sự đánh giá trên siêu âm tim về sự ảnh hưởng sớm của anthracycline đến chức năng thất trái ở bệnh nhân Leucemie cấp dòng tủy cho thấy có giảm của LVEF và giảm giá trị tuyệt đối của GLS thất trái [7].

Năm 2022, Nguyễn Quỳnh Trang đánh giá về sự ảnh hưởng của anthracycline đến chức năng thất trái bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim ở bệnh nhân ung thư không Hodgkin. Kết quả của nghiên cứu cũng cho thấy có giảm của LVEF và LVGLS ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu [8].

Hiện nay, các nghiên cứu về CTRCD do hóa trị hỗ trợ ung thư vú bằng siêu âm tim chưa được thực hiện ở Việt Nam. Cần có thêm các nghiên cứu trên khía cạnh này để tìm ra các thông số thích hợp với người Việt Nam và góp phần giảm tỷ lệ tử vong, nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân ung thư vú.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu:

- Bệnh nhân ung thư vú được các bác sĩ chuyên ngành ung thư chỉ định và tuân thủ điều trị hóa trị hỗ trợ phác đồ AC-TH.

- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: nếu có một trong các tiêu chuẩn sau

- Bệnh nhân đã có bệnh tim thực tổn, tiền sử suy tim lâm sàng hoặc rối loạn chức năng thất trái trước khi điều trị hóa chất.

- Bệnh nhân có bệnh lý nội khoa nặng: suy thận, suy giáp ...

- Bệnh nhân điều trị phác đồ AC-TH phối hợp với các phương pháp điều trị khác như: xạ trị, nội tiết ...

- Bệnh nhân không hợp tác hoặc không tham gia đầy đủ các thời điểm đánh giá của nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả kết hợp tiến cứu có phân tích.

2.2.2. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

* Cỡ mẫu:

- Sử dụng kết quả từ NC thử trong NC của chúng tôi trên chính các BN được tuyển chọn NC.

- Công thức tính mẫu:

$$n_1 \geq \frac{(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 (\sigma_1^2 + \sigma_2^2 / r)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

$$n_2 = n_1 \times r$$

Trong đó: - σ^1 là phân suất tổng máu thất trái ở thời điểm T0 : 63,2

- σ^2 là phân suất tổng máu thất trái ở thời điểm T5: 59,87

- μ là độ lệch chuẩn phân suất tổng máu thất trái ở thời điểm T0: 2,42

- μ là độ lệch chuẩn phân suất tổng máu thất trái ở thời điểm T5: 2,47

- α là sai lầm loại 1 = 0,05

- β là sai lầm loại 2 = 0,1

- r là tỷ số giữa các lần theo dõi = 1

Thay vào công thức ta tính được cỡ mẫu cần đạt là 45 bệnh nhân

* Cách chọn mẫu: ngẫu nhiên đơn. Cách chọn mẫu được tiến hành như sau:

- Vào đầu mỗi tuần, bốc thăm để chọn ngẫu nhiên hai ngày trong tuần từ thứ 2 đến thứ 6 để thu thập bệnh nhân.

- Lập danh sách bệnh nhân theo thứ tự nhập viện trong ngày đủ tiêu chuẩn lựa chọn, không có tiêu chuẩn loại trừ.

- Tiến hành bốc thăm chọn ngẫu nhiên để xác định 1 bệnh nhân (trên danh sách bệnh nhân từ 1 đến 10) và bệnh nhân số 2 nếu trên danh sách lớn hơn 10 bệnh nhân.

2.2.3. Địa điểm nghiên cứu:

- Bệnh viện K cơ sở Tân Triều

- Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

2.2.4. Thời gian nghiên cứu:

- Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 6 năm 2023.

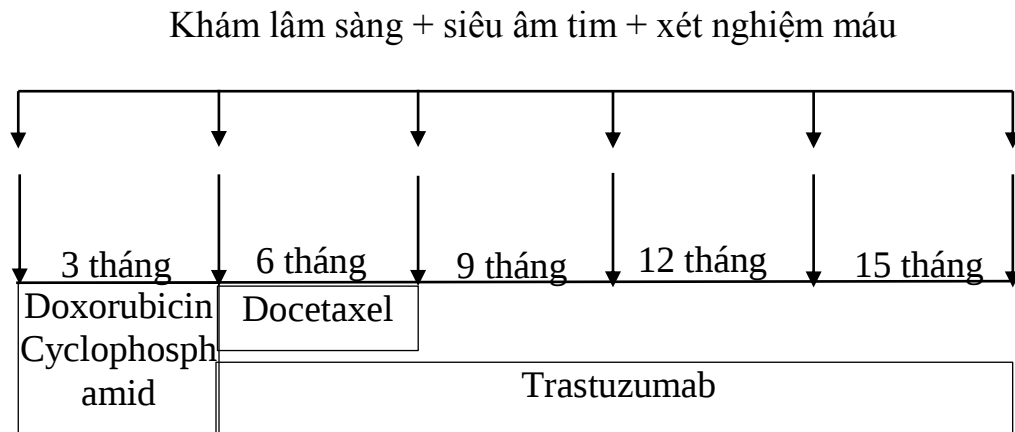
2.2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Tất cả các đối tượng nghiên cứu được giải thích về nghiên cứu và ký đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Bệnh nhân được hỏi bệnh, thăm khám lâm sàng và làm bệnh án theo mẫu (phụ lục 1).

- Bệnh nhân được lựa chọn sẽ được khám lâm sàng và làm các xét nghiệm tại các thời điểm:

- + Trước khi truyền hóa chất (thời điểm T0)
 - + Sau truyền hóa chất anthracyclin (Doxorubicin) và Cyclophosphamid (thời điểm T1)
 - + Sau truyền xong hóa chất Paclitaxel (Doxetacel) và Trastuzumab (thời điểm T2)
 - + Sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 8 (thời điểm T3)
 - + Sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 12 (thời điểm T4)
 - + Sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 16 (thời điểm T5)
- Như vậy, tổng thời gian theo dõi khoảng 15 tháng với 6 lượt khám và xét nghiệm tại các thời điểm T0, T1, T2, T3, T4, T5.



Sơ đồ 2.1. Quy trình theo dõi bệnh nhân

- Trong quá trình điều trị chưa đến lịch hẹn khám mà bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng như: khó thở, phù, nhịp tim nhanh ... thì các đánh giá thông số máu, siêu âm tim được làm theo quy trình nghiên cứu.

- Trong quá trình điều trị, chức năng tâm thu thất trái giảm $>16\%$ so với giá trị ban đầu hoặc giảm $10\%-15\%$ và EF dưới mức bình thường thì tạm dừng điều trị hóa chất bổ trợ. Sau đó chức năng tâm thu thất trái được đánh giá lại sau 4 tuần. Các bệnh nhân có chức năng tâm thu vẫn dưới mức bình thường thì ngừng hẳn điều trị hóa chất bổ trợ (Hướng dẫn điều trị của Dự án điều trị hóa chất và phẫu thuật cho ung thư vú và trực tràng quốc gia)[43].

2.2.5.1. *Thăm khám lâm sàng*

❖ Hỏi bệnh:

- Các thông tin chung: họ tên, năm sinh, giới tính, địa chỉ, nghề nghiệp.
- Tiền sử:
 - + Bệnh lý đang mắc: tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn chuyển hóa lipid máu, bệnh thận mạn : thời gian phát hiện, thuốc đang điều trị, liều.
 - + Yếu tố nguy cơ tim mạch: hút thuốc lá, tiền sử gia đình bệnh động mạch vành.
- Triệu chứng cơ năng:
 - + Đánh giá triệu chứng cơ năng đau ngực (thời gian xuất hiện, cơn đau, tính chất cơn đau, vị trí đau...), phân độ đau ngực theo thang điểm của Hội tim mạch Canada (CCS) đề xuất
 - * Phân độ đau ngực theo CCS:
 - Độ 1: Đau ngực khi gắng sức.
 - Độ 2: Đau ngực làm ảnh hưởng nhẹ đến các hoạt động thường ngày như leo cầu thang, leo dốc, đi bộ khoảng cách giữa hai tòa nhà trên cùng mặt phẳng.
 - Độ 3: Đau ngực làm ảnh hưởng đến các hoạt động thường ngày.
 - Độ 4: Không thể làm được các việc thường ngày vì đau ngực, thậm chí cả khi nghỉ ngơi.
 - + Đánh giá triệu chứng khó thở theo NYHA (New York Heart Association: Hội tim mạch New York).
 - * Phân độ suy tim theo NYHA
 - NYHA 1: bệnh nhân có bệnh tim nhưng không có khó thở, vẫn sinh hoạt và hoạt động thể lực gần như bình thường.
 - NYHA 2: khó thở chỉ xuất hiện khi gắng sức nhiều. Bệnh nhân bị giảm nhẹ các hoạt động về thể lực.
 - NYHA 3: khó thở xuất hiện kể cả khi gắng sức rất ít, làm hạn chế nhiều các hoạt động thể lực.

- NYHA 4: khó thở tồn tại một cách thường xuyên, kể cả khi bệnh nhân nghỉ ngơi.

❖ Khám lâm sàng:

- Đo chiều cao (cm).
- Cân nặng (kg).
- Tính chỉ số BMI, BSA
- Đo huyết áp
- Khám vú hai bên
- Khám: tim, phổi, bụng

2.2.5.2. Các xét nghiệm cận lâm sàng

❖ Xét nghiệm máu: Bệnh nhân được lấy máu tĩnh mạch vào buổi sáng, lúc đói, trong vòng 24h từ lúc kết thúc truyền hóa chất.

- Công thức máu: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu, hemoglobin.
- Sinh hóa máu: glucose, HbA1C, cholesterol, triglyceride, HDL-C,

LDL-C, creatinin, troponin I, NT-proBNP, SGOT, SGPT, CA 15-3

❖ Điện tâm đồ:

- Tất cả các bệnh nhân được làm điện tâm đồ 12 chuyển đạo
- Phân tích tần số tim, khoảng QT, rối loạn nhịp.

* Nhịp nhanh xoang: khi tần số tim >100 ck/p.

* Khoảng QT kéo dài: khi khoảng QT $> 0,47s$ đối với nam và $>0,48s$ đối với nữ

❖ Siêu âm tim:

- Theo yêu cầu nghiên cứu, gồm các bước siêu âm tim cơ bản, đánh giá rối loạn vận động vùng trên siêu âm 2D và siêu âm đánh dấu mô 2D. Siêu âm Doppler tim được thực hiện theo một quy trình chuẩn theo khuyến cáo của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hội Hình ảnh Châu Âu năm 2016 [81].

- Siêu âm tim được tiến hành tại các thời điểm T0, T1, T2, T3, T4, T5.

- Các thông số siêu âm tim:

+ Đánh giá buồng tim, thành tim, van tim, gốc động mạch lớn, màng ngoài tim, màng trong tim.

+ Thất trái: Dd, Ds, Vd, Vs, TSTT, VLT, EF Simpson, GLS, E, A, E/A, LAEVS, TVRmax, e' vách, e' bên, E/e'.

+ Thất phải: RVD1, RVD2, đường kính dọc, RVOT prox, RVOT distal, S' Doppler mô, TAPSE, FAC, FWS, GLS.

2.2.5.3 Phương pháp siêu âm tim

❖ Địa điểm:

- Phòng siêu âm tim Bệnh viện Hữu Nghị và phòng siêu âm tim Bệnh viện K

❖ Phương tiện siêu âm:

- Siêu âm tim được thực hiện trên máy siêu âm Vivid S70N (GE, Hoa Kỳ) với đầu dò tần số 3,5 MHz có trang bị phần mềm đánh giá sức căng cơ tim bằng phương pháp đánh dấu mô.

- Phân tích các giá trị sức căng bằng phần mềm Echopac của hãng GE.

❖ Các thời điểm làm siêu âm tim:

. Trước khi điều trị hóa chất (thời điểm T0)

- Sau khi truyền đợt 4 hóa chất Anthracycline và Cyclophosphamide (thời điểm T1)

- Sau khi truyền đợt 4 hóa chất Paclitaxel và Trastuzumab (thời điểm T2)

- Sau mỗi 4 đợt truyền Trastuzumab, tương đương mỗi 3 tháng tính từ thời điểm T2 như vậy sẽ có thời điểm T3, T4 và T5

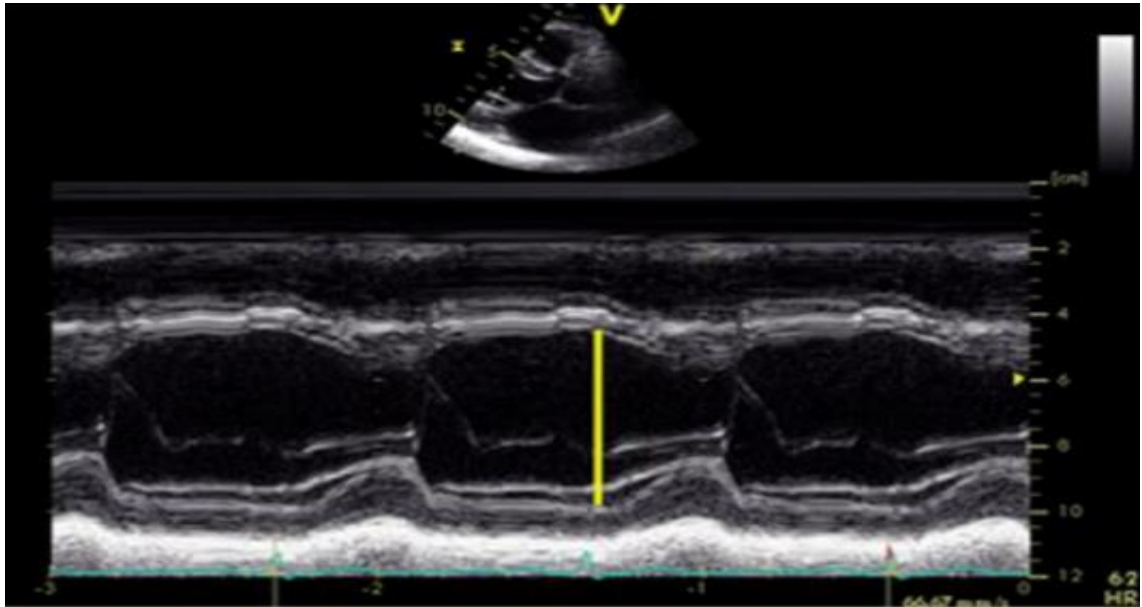
❖ Phương pháp tiến hành siêu âm tim

- Siêu âm tim được tiến hành theo Khuyến cáo siêu âm tim của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ và Hội Hình ảnh học Châu Âu 2016 [81].

* Siêu âm tim TM:

- Tư thế: Bệnh nhân nằm nghiêng trái, hai tay đặt sau đầu.

- Sử dụng mặt cắt trục dọc cạnh ức trái. Các đường kính trong của thất trái được đo trên mặt cắt trục dọc cạnh ức, vuông góc với trục thất trái, tại vị trí đầu mút của van hai lá.



Hình 2.1. Đo đường kính thất trái bằng phương pháp M-mode [81]

Dd: đường kính thất trái cuối tâm trương

Ds: đường kính thất trái cuối tâm thu.

$EF = (EDV - ESV) / EDV$ EF (ejection fraction): phân suất tống máu.

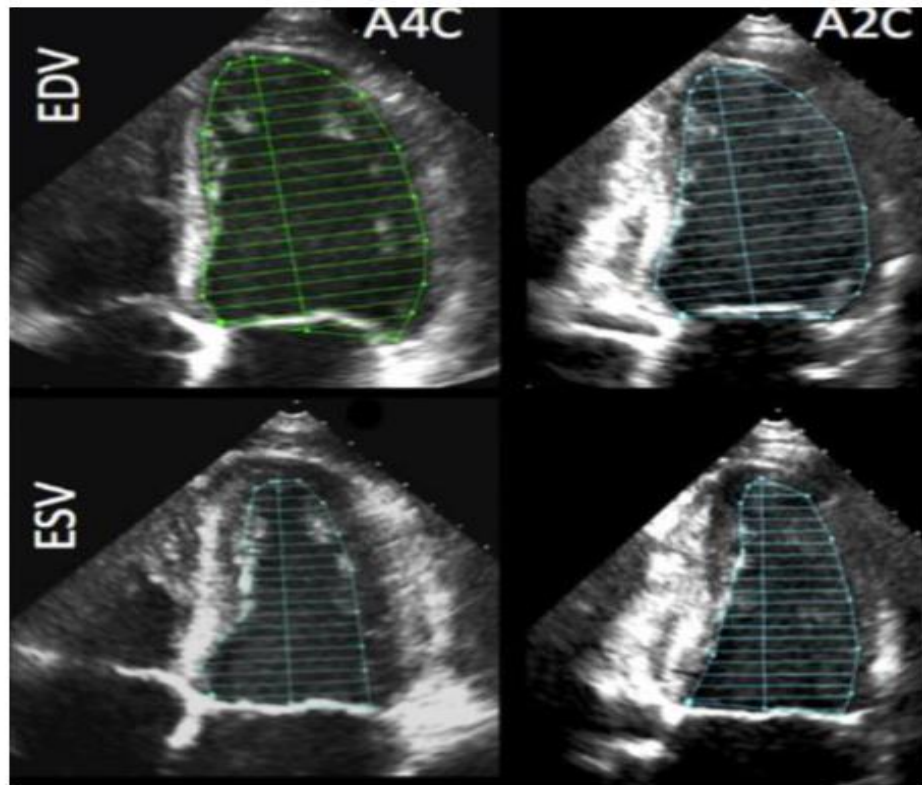
EDV (end diastolic volume): Thể tích cuối tâm trương

ESV (end systolic volume): Thể tích cuối tâm thu.

* Siêu âm 2D

- Tính phân số tống máu bằng phương pháp Simpson

Cách đo: đầu dò đặt ở mỏm tim hướng lên đáy tim, chọn mặt cắt 4 buồng và 2 buồng ở hai thì tâm thu và tâm trương. Vẽ đường viền quanh bờ nội mạc thất trái. Đường viền bắt đầu và kết thúc ở 2 điểm đối diện tại vị trí vòng van hai lá. Máy sẽ tự động tính thể tích tâm thu, thể tích tâm trương và EF (hình 2.2).



Hình 2.2. Đo phân số tổng máu EF bằng phương pháp Simpson 2 buồng và 4 buồng [81]

- Đo thể tích nhĩ trái: Phép đo thể tích nhĩ trái phụ thuộc hình ảnh viền nội mạc trên mặt cắt 4 buồng và 2 buồng từ mỏm. Tại vị trí van hai lá, đường viền kết thúc bằng nối hai điểm ở hai bên của vòng van bằng đường thẳng (không lấy tiểu nhĩ và tĩnh mạch phổi). Chiều dài nhĩ trái được định nghĩa là kích thước ngắn hơn trong hai kích thước dọc nhĩ đo ở mặt cắt hai buồng và bốn buồng từ mỏm (khác biệt giữa hai chiều dài này < 5 mm). Nhập các thông số vào máy sẽ tự động tính thể tích nhĩ trái (ml/m^2) (hình 2.3).

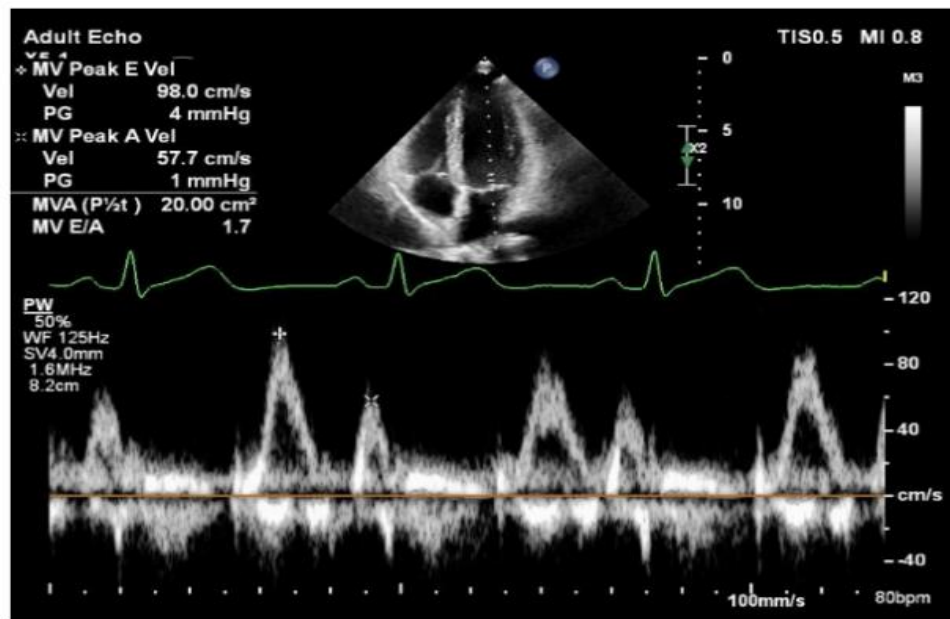


Hình 2.3. Cách tính thể tích nhĩ trái [81]

- Siêu âm tim Doppler dòng chảy qua van hai lá

* Đo vận tốc sóng E (đổ đầy sớm), sóng A (đổ đầy muộn), DT (thời gian giảm tốc sóng E).

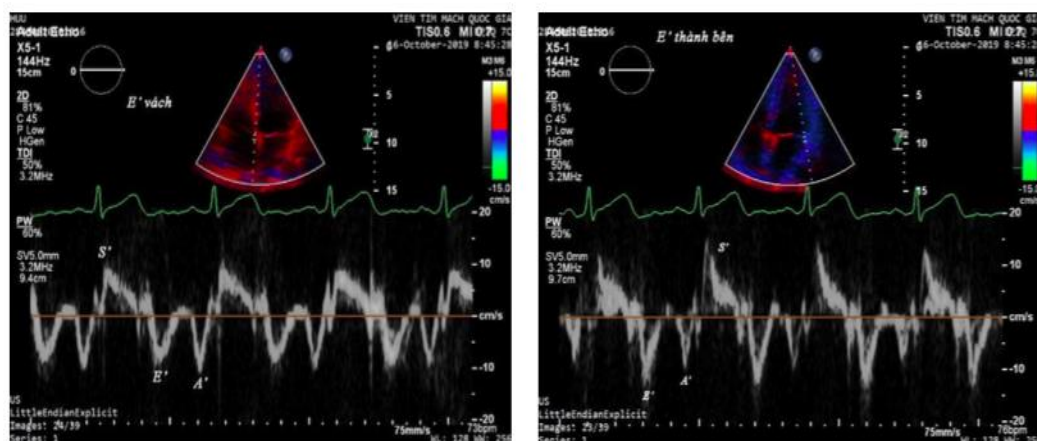
Cách đo: đầu dò đặt ở mỏm tim hướng lên đáy tim. Ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm tim, dùng Doppler xung kết hợp với Doppler màu để biết hướng dòng chảy và điều chỉnh thanh cắt sao cho càng thẳng hàng với dòng chảy càng tốt. Cửa sổ Doppler rộng 1- 2mm được đặt giữa đỉnh của hai lá van hai lá trong thì tâm trương (hình 2.4).



Hình 2.4. Cách đo dòng chảy Doppler xung qua van hai lá [81]

* Siêu âm Doppler mô: đo vận tốc sóng e' ở mặt cắt 4 buồng mỏm tim theo Khuyến cáo của Hội Siêu âm tim Hoa Kỳ [81].

- Cách thực hiện: Doppler mô được thực hiện ở mặt cắt 4 buồng từ mỏm tim, cửa sổ Doppler được đặt ở vòng van và thành bên của vòng van hai lá. Điều chỉnh sao cho chùm tia thẳng hàng với hướng chuyển động của thành tim càng tốt (góc giữa chùm tia siêu âm và hướng chuyển động của thành tim nhỏ nhất, thường $< 20^{\circ}$) (hình 2.5)



Hình 2.5. Cách đo Doppler mô (TDI) tại vòng van hai lá vị trí vách liên thất (bên trái) và thành bên thất trái (bên phải) [81]

Đánh giá chức năng tâm trương thất trái: dựa trên khuyến cáo 2016 của Hội siêu âm tim Hoa Kỳ (ASE) [81]

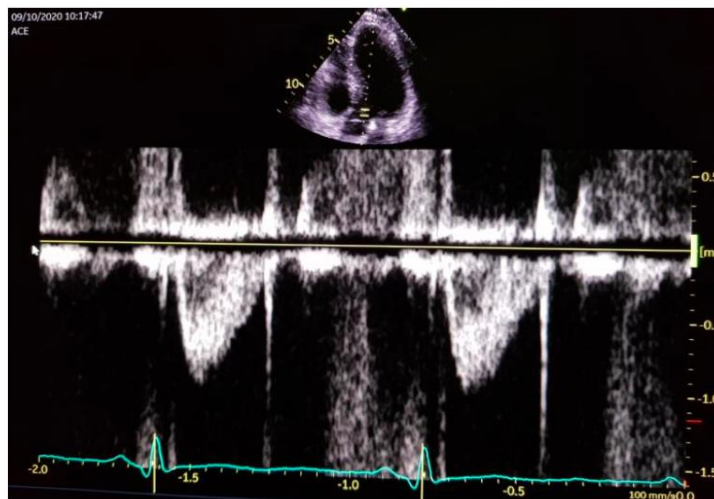
*** Siêu âm đánh dấu mô 2D**

- Tư thế: Người bệnh nằm nghiêng trái, hai tay để cao lên phía sau đầu để làm rộng các khoang liên sườn.

- Các bước tiến hành:

+ Bước 1: Mặc điện tâm đồ đồng thời trong quá trình siêu âm.

+ Bước 2: Xác định thời điểm đóng van động mạch chủ bằng mặt cắt 5 buồng từ mỏm. Đặt cursor ở đường ra thất trái, sử dụng Doppler xung. Xác định thời điểm van động mạch chủ đóng (AVC) bằng click đóng van động mạch chủ trên Doppler xung, lưu hình ảnh siêu âm tim (hình 2.6).

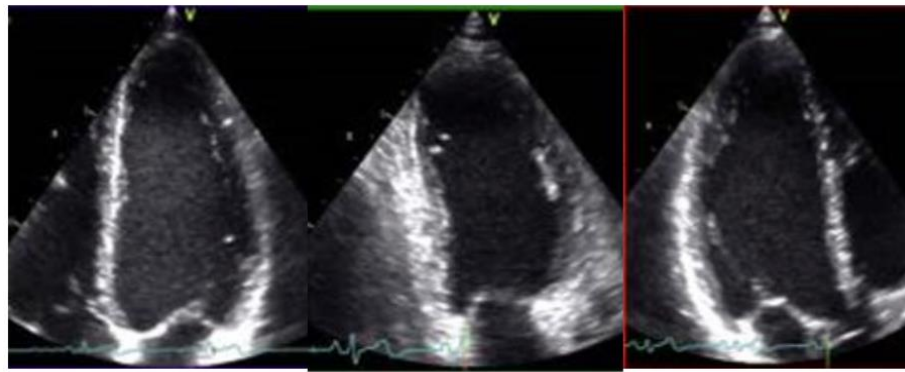


**Hình 2.6. Hình ảnh Doppler xung đường ra thất trái
(mặt cắt 5 buồng từ mỏm) [81].**

+ Bước 3: Ghi hình ảnh siêu âm tim 2D với tốc độ khung hình 40- 80 hình/ giây các mặt cắt:

**** Siêu âm đánh dấu mô thất trái:**

- Ghi hình ảnh 3 mặt cắt từ mỏm gồm các mặt cắt 3 buồng, 4 buồng và 2 buồng từ mỏm với nguyên tắc: Các mặt cắt từ mỏm phải lấy được thất trái dài nhất, hạn chế được hình ảnh cắt ngắn mỏm “foreshortening”. Mỗi hình ảnh được ghi ở ít nhất 3 chu chuyển tim liên tiếp (hình 2.7)



Mặt cắt 4 buồng từ
mỏm tim

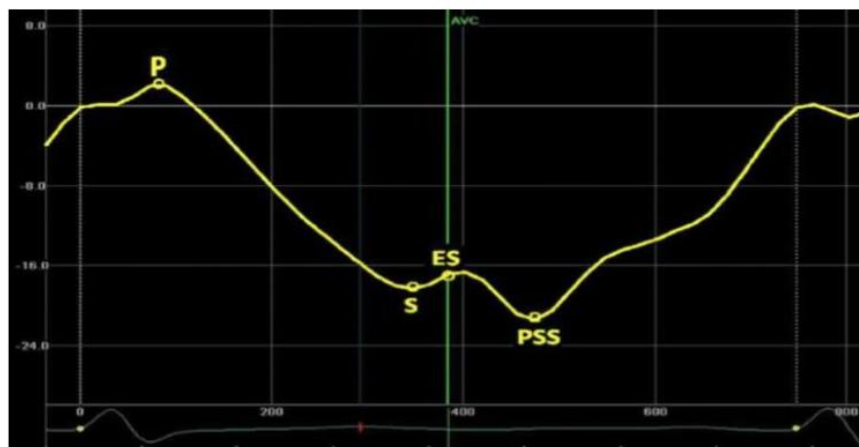
Mặt cắt 2 buồng từ
mỏm tim

Mặt cắt 3 buồng từ
mỏm tim

Hình 2.7. Mặt cắt 4 buồng, 2 buồng, 3 buồng từ mỏm [81].

Bước 4: Ghi hình ảnh vào đĩa CD và xử lý hình ảnh bằng phần mềm Echopac của hãng GE.

- Đối với sức căng theo trục dọc thất trái thì phân tích trên mặt cắt 4 buồng, 2 buồng và 3 buồng từ mỏm. Chọn 3 điểm (hai điểm ở hai bên vòng van, 1 điểm ở mỏm tim). Phần mềm tự động xác định bờ nội mạc và cho thông số sức căng của từng đoạn cơ tim trong mỗi mặt cắt. Giá trị sức căng và tốc độ căng được biểu diễn trên biểu đồ đường cong (hình 2.8).



Hình 2.8. Đường biểu diễn các giá trị sức căng dọc theo thời gian [81].

S: sức căng tâm thu lớn nhất. P: giá trị sức căng dương lớn nhất (peak positive strain), ES: sức căng cuối tâm thu (end systolic strain), PSS: sức căng sau tâm thu (post systolic strain). Đường màu vàng chỉ bắt đầu phức bộ QRS. Đường màu xanh chỉ thời điểm van ĐMC đóng

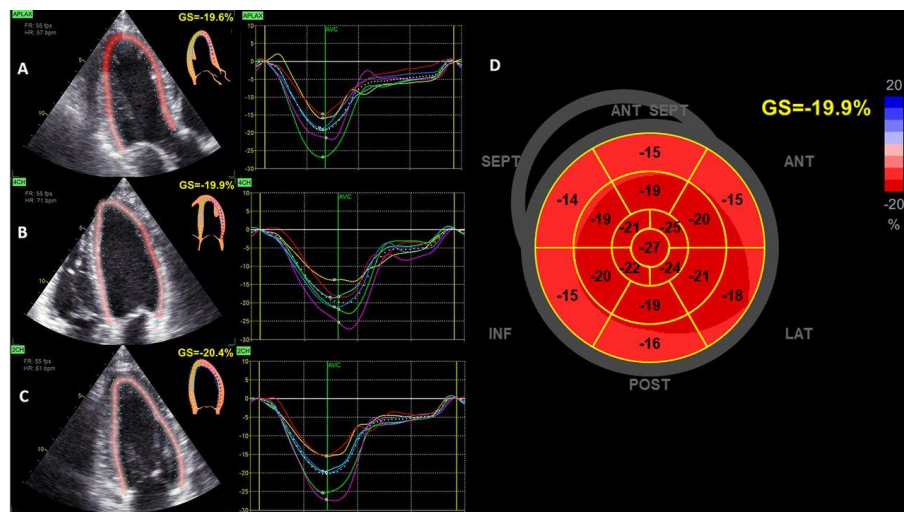
Phân tích kết quả: - Sức căng dọc toàn bộ thất trái (GLS) là trung bình sức căng của 3 mặt cắt trong mô hình 17 vùng thành tim, là giá trị âm thấp nhất (peak systolic strain) trong thì tâm thu trước khi van động mạch chủ đóng có giá trị âm (-).

- Giá trị sức căng theo vùng được tính bằng trung bình của sức căng đỉnh tâm thu (S: peak systolic strain) (mô hình 17 vùng thành tim).

+ Sức căng dọc vùng đáy (LS-base): là trung bình của sức căng đỉnh tâm thu các vùng số 1,2,3,4,5,6.

+ Sức căng dọc vùng giữa (LS-mid): là trung bình của sức căng đỉnh tâm thu các vùng số 7,8,9,10,11,12.

+ Sức căng dọc vùng mỏm (LS-apex): là trung bình của sức căng đỉnh tâm thu các vùng số 13,14,15,16,17.

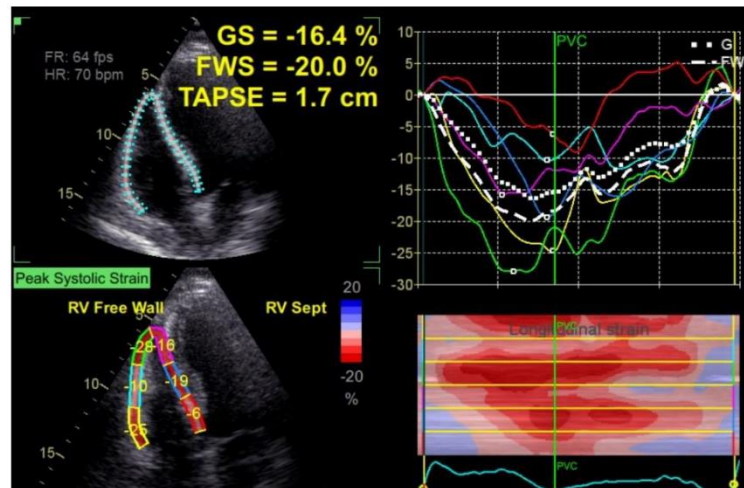


Hình 2.9. Hình biểu diễn kết quả GLS của thất trái [81]

**** Siêu âm đánh dấu mô thất phải:**

- Ghi hình ảnh mặt cắt 4 buồng từ mỏm với nguyên tắc: mặt cắt từ mỏm phải lấy được thất phải dài nhất, đầy đủ thành tự do thất phải, mỏm thất, hạn chế được hình ảnh cắt ngắn mỏm “foreshortening”. Mỗi hình ảnh được ghi ở ít nhất 3 chu chuyển tim liên tiếp.

- Phân tích trên mặt cắt 4 buồng từ mỏm, lấy được thất phải đầy thành tự do, mỏm thất phải. Chọn 3 điểm (hai điểm ở hai bên vòng van 3 lá, 1 điểm ở mỏm tim). Phần mềm tự động xác định bờ nội mạc và cho thông số sức căng của từng đoạn cơ tim trong mỗi mặt cắt. Giá trị sức căng và tốc độ căng được biểu diễn trên biểu đồ đường cong (hình 2.8).



Hình 2.10. Hình biểu diễn kết quả siêu âm đánh dấu mô của thất phải [81]

- Siêu âm tim đánh dấu mô được thực hiện tại 6 thời điểm nghiên cứu: Trước khi truyền hóa chất (thời điểm T0), sau truyền hóa chất AC (thời điểm T1), sau truyền xong hóa chất Paclitaxel và Trastuzumab (thời điểm T2), sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 8 (thời điểm T3), sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 12 (thời điểm T4), sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 16 (thời điểm T5).

2.2.6. Các thông số nghiên cứu:

Số TT	Tên biến	Loại biến	Đơn vị	Cách thu thập
❖ Đặc điểm nhóm nghiên cứu:				
1	Tuổi	Định lượng	Năm	Hỏi

2	Giới	Định tính	Nam/nữ	Quan sát
3	BMI	Định lượng		Cân nặng/chiều cao ²
4	Yếu tố nguy cơ tim mạch: - hút thuốc lá - đái tháo đường - béo phì - rối loạn chuyển hóa lipid - bệnh thận mạn	Định tính		Hỏi
5	Bệnh lý tim mạch: - đau thắt ngực - rối loạn nhịp tim - tăng huyết áp	Định tính		Hỏi
6	Phân tầng nguy cơ tim mạch	Định tính		Thang điểm SCORE
7	Hóa chất đang điều trị: - tên hóa chất - liều điều trị	Định lượng	mg/m ² da	Bệnh án điều trị
❖ Các triệu chứng lâm sàng:				
8	Triệu chứng đau ngực theo CCS	Định tính	Từ độ 1 đến độ 4	Hỏi
9	Triệu chứng suy tim theo NYHA	Định tính	Từ độ 1 đến độ 4	Hỏi
❖ Cận lâm sàng:				
10	Troponin I	Định lượng	ng/l	Xét nghiệm máu

11	NT-ProBNP	Định lượng	Pmol/l	Xét nghiệm máu
12	Cholesterol	Định lượng	mmol/l	Xét nghiệm máu
13	Triglycerid	Định lượng	mmol/l	Xét nghiệm máu
14	HDL-C	Định lượng	mmol/l	Xét nghiệm máu
15	LDL – C	Định lượng	mmol/l	Xét nghiệm máu
16	HbA1C	Định lượng	%	Xét nghiệm máu
17	Creatinin	Định lượng	μmol/l	Xét nghiệm máu
18	Hồng cầu	Định lượng	T/l	Xét nghiệm máu
19	Bạch cầu	Định lượng	G/l	Xét nghiệm máu
20	Tiểu cầu	Định lượng	G/l	Xét nghiệm máu
21	Hemoglobin	Định lượng	g/l	Xét nghiệm máu
22	Điện tâm đồ: - loại nhịp - tần số - khoảng QT - thiếu máu cục bộ cơ tim	Định lượng		Làm điện tâm đồ
❖ Siêu âm tim				
23	ĐKTT cuối TTr: Dd	Định lượng	mm	Siêu âm tim M-mode
24	ĐKTT cuối TT: Ds	Định lượng	mm	Siêu âm tim M-mode
25	Thể tích TT cuối TTr: Vd	Định lượng	mml	Siêu âm tim M-mode
26	Thể tích TT cuối TT: Vs	Định lượng	mml	Siêu âm tim M-mode

27	Phân suất tổng máu TT theo Simpson: LVEF	Định lượng	%	Siêu âm tim 2D
28	Sức căng dọc toàn bộ thất trái:LVGLS	Định lượng	%	Siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D
29	Vận tốc sóng E	Định lượng	cm/s	Siêu âm Doppler xung
30	Vận tốc e' vòng van hai lá ở vách liên thất: e' vách	Định lượng	cm/s	Siêu âm Doppler xung
31	Vận tốc e' vòng van hai lá ở thành bên TT: e' bên	Định lượng	cm/s	Siêu âm Doppler xung
32	Tỷ lệ E/e'	Định lượng		Phân số của E và e' vách hoặc e' bên
33	Thể tích nhĩ trái:LAEVS	Định lượng	ml/m ²	Siêu âm tim 2D
34	Vận tốc tối đa dòng hở van ba lá:TVRmax	Định lượng	m/s	Siêu âm Doppler xung
35	Đường kính ngang TP đoạn đáy:RVD1	Định lượng	mm	Siêu âm tim 2D
36	Đường kính ngang TP đoạn giữa:RVD2	Định lượng	mm	Siêu âm tim 2D
37	Kích thước dọc TP	Định lượng	mm	Siêu âm tim 2D
38	Kích thước đường ra TP đoạn gần:RVOTprox	Định lượng	mm	Siêu âm tim 2D
39	Kích thước đường ra TP đoạn xa: RVOTdistal	Định lượng	mm	Siêu âm tim 2D
40	Chức năng TTTP theo chiều dọc: TAPSE	Định lượng	mm	Siêu âm tim M-mode
41	Phân suất thay đổi diện tích TP: FAC	Định lượng	%	Siêu âm tim 2D

42	Tốc độ thay đổi sức căng cơ tim theo chiều dọc TP: S'	Định lượng	cm/s	Siêu âm Doppler mô
43	Sức căng dọc toàn bộ TP: RVGLS	Định lượng	%	Siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D
44	Sức căng dọc toàn bộ thành tự do TP: RVFWS	Định lượng	%	Siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D
45	Thay đổi của LVGLS: Δ LVGLS	Định lượng	%	Hiệu số của LVGLS ở các thời điểm T1,2,3,4,5 với T0
46	Thay đổi của RVGLS: Δ RVGLS	Định lượng	%	Hiệu số của RVGLS ở các thời điểm T1,2,3,4,5 với T0
47	Thay đổi của RVFWS: Δ RVFWS	Định lượng	%	Hiệu số của RVFWS ở các thời điểm T1,2,3,4,5 với T0

+ CTRCD theo Đồng thuận của nhóm chuyên gia Hội Siêu âm Hoa Kỳ (ASE) và Hội Hình ảnh Tim mạch Châu Âu (EACVI) 2015 và ESC 2016: CTRCD khi LVEF giảm $\geq 10\%$ và $< 53\%$ [44],[45].

Các thông số được đo ở 6 thời điểm:

- + Trước khi truyền hóa chất (thời điểm T0)
- + Sau truyền hóa chất anthracyclin (Doxorubicin) và Cyclophosphamid (thời điểm T1)
- + Sau truyền xong hóa chất Paclitaxel (Doxetacel) và Trastuzumab (thời điểm T2)

- + Sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 8 (thời điểm T3)
- + Sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 12 (thời điểm T4)
- + Sau truyền xong mũi Trastuzumab thứ 16 (thời điểm T5)

2.2.7. Một số định nghĩa, tiêu chuẩn được sử dụng trong nghiên cứu.

- Đánh giá tình trạng hút thuốc lá: Dựa theo định nghĩa của WHO chúng tôi phân thành hai nhóm chính.

- + Tiền sử hút thuốc lá: Hiện đang hút thuốc hoặc bỏ < 5 năm.
- + Không hút thuốc: Chưa bao giờ hút thuốc hoặc đã bỏ > 5 năm [97].

- Chẩn đoán THA: khi HA tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc HA tâm trương ≥ 90 mmHg [84]. Hoặc những bệnh nhân đã được chẩn đoán tăng huyết áp, đang điều trị thuốc hạ huyết áp.

- Rối loạn Lipid máu: chẩn đoán Rối loạn Lipid máu khi đáp ứng một trong các chỉ số: Cholesterol toàn phần máu $\geq 5,2$ mmol/l, triglycerid máu $\geq 1,72$ mmol/l, LDL-C $\geq 3,34$ mmol/l, HDL-C $\leq 1,03$ mmol/l [85]

- Đái tháo đường: Chẩn đoán ĐTĐ theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ. Chẩn đoán ĐTĐ khi có 1 trong 4 tiêu chuẩn sau hoặc bệnh nhân đang được điều trị bằng thuốc hạ đường huyết [86].

+ HbA1C $\geq 6,5\%$.

+ Xét nghiệm Glucose máu tĩnh mạch lúc đói ≥ 7 mmol/l sau ít nhất 2 lần thử. Đường máu đói đo khi đã nhịn ăn ít nhất 8 giờ.

+ Xét nghiệm Glucose máu bất kỳ $\geq 11,1$ mmol/l kèm với các triệu chứng kinh điển của ĐTĐ: đói nhiều, khát, sút cân không rõ nguyên nhân.

+ Glucose máu sau 2 giờ của nghiệm pháp dung nạp glucose $\geq 11,1$ mmol/l.

- Chỉ số khối cơ thể (BMI):

+ Dựa theo định nghĩa của WHO cho người Châu Á: chia thành các nhóm

Gầy: BMI $\leq 17,0$

Thiếu cân: BMI < 18.5

Trung bình:	BMI 18,5 - 22,9
Thừa cân :	BMI từ 23 – 24.9
Béo phì :	BMI ≥ 25 [87]

- Phân tầng nguy cơ tim mạch (SCORE) [88]

Bảng 2.1. Phân tầng nguy cơ tim mạch theo ESC 2021

Nguy cơ bệnh tim mạch trong 10 năm tới	Độ tuổi		
	< 50	50-69	≥ 70
Thấp đến trung bình Điều trị yếu tố nguy cơ thường không được khuyến cáo	< 2.5%	< 5%	< 7%
Cao Cần nhắc điều trị yếu tố nguy cơ	2.5 đến < 7.5%	5 đến < 10%	7 đến < 15%
Rất cao Khuyến cáo điều trị yếu tố nguy cơ	$\geq 7.5\%$	$\geq 10\%$	$\geq 15\%$

- Giá trị bình thường của phân số tổng máu thất trái: dựa trên khuyến cáo siêu âm tim của hội siêu âm tim Hoa Kỳ ASE 2015 khi EF $\geq 54\%$ ở nữ và $\geq 52\%$ ở nam [45].

2.3. Xử lý số liệu

- Xử lý số liệu bằng phương pháp toán thống kê y học có sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

- Các thuật toán:

+ Tính số trung bình X, độ lệch chuẩn (SD) với biến định lượng.

+ Tính tỷ lệ phần trăm (%) với biến định tính.

+ So sánh các biến định lượng bằng kiểm định kiểm định Chi-Square Test và Fisher's Exact Test.

+ So sánh trung bình, sử dụng thuật toán T-test và T-test ghép cặp đối với biến có phân bố chuẩn và thuật toán Mann-Whitney Test đối với biến có phân bố không chuẩn...

+ Dùng đường cong ROC tìm điểm cắt để xác định diện tích dưới đường cong, độ nhạy, độ đặc hiệu của từng chỉ số. Sử dụng điểm Youden (điểm J) để

xác định điểm cắt tốt nhất. Chỉ số J là trị số cao nhất của tổng độ nhạy và độ đặc hiệu trừ đi 1. $J = \max (Se+Sp-1)$ trong đó Se là độ nhạy, Sp là độ đặc hiệu.

- Sử dụng hồi quy tuyến tính đánh giá mối liên quan giữa phân suất tổng máu thất trái và sức căng cơ tim với các thông số lâm sàng, cận lâm sàng.

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y Hà Nội thông qua

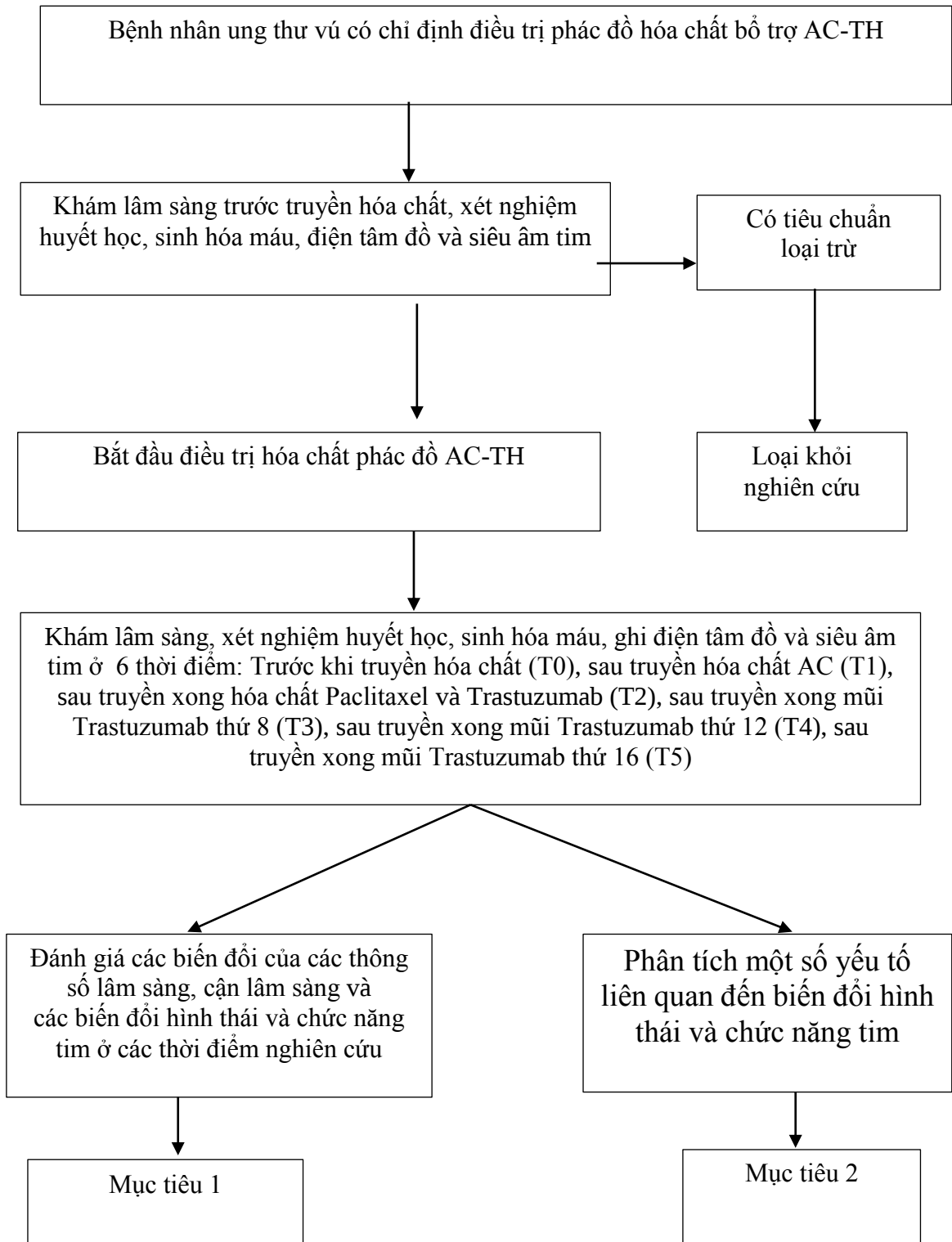
- Nghiên cứu được thực hiện với sự đồng ý của Bệnh viện K, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

- Bệnh nhân được giải thích rõ ràng mục tiêu và phương pháp nghiên cứu, tự nguyện tham gia vào nghiên cứu.

- Thời gian siêu âm khoảng 30 phút, không xâm lấn, không kéo dài thời gian truyền hóa chất điều trị của bệnh nhân.

- Các thông tin do bệnh nhân cung cấp được đảm bảo giữ bí mật và chỉ dùng với mục đích nghiên cứu.

- Nghiên cứu chỉ nhằm vào việc bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân không nhằm mục đích nào khác.



Sơ đồ 2.2. Sơ đồ nghiên cứu

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

- Nghiên cứu đã được thực hiện từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 6 năm 2023
- Do dịch Covid-19 diễn ra trên toàn thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng nên đã ảnh hưởng rất nhiều đến việc thu thập số liệu nghiên cứu.
- Tổng số bệnh nhân nghiên cứu là 46, được lấy từ Bệnh viện K cơ sở Tân Triều và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

3.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

- Trong 46 bệnh nhân nghiên cứu thì 100% là nữ, trong đó tuổi trung bình là $47,5 \pm 9,54$, tuổi cao nhất là 72, tuổi thấp nhất là 29.

Bảng 3.1. Đặc điểm về tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhóm tuổi	Số lượng (n=46)	Tỷ lệ (%)
< 50	27	58,7
50-60	13	28,3
> 60	6	13
Tổng	46	100
X$\pm$SD	47,5 $\pm$ 9,54	
Min-Max	29 – 72	

Nhận xét: Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $47,5 \pm 9,54$ tuổi, cao nhất là 72 tuổi và thấp nhất 29 tuổi, độ tuổi hay gặp nhất là dưới 50 tuổi chiếm 58,7%.

- Giới: nhóm nghiên cứu có tỷ lệ nữ giới chiếm 100%

- Bên vú tổn thương:

Bảng 3.2. Tỷ lệ bên vú tổn thương

Bên vú tổn thương	Số lượng (n=46)	Tỷ lệ (%)
Trái	19	41,3
Phải	27	58,7
Tổng	46	100

Nhận xét: Bệnh nhân có ung thư vú bên phải nhiều hơn bệnh nhân có ung thư vú trái.

- BMI:

Bảng 3.3. Phân loại BMI trong nhóm nghiên cứu

Phân loại BMI	Số lượng (n=46)	Tỷ lệ (%)
< 18,5	0	0
18.5–22,9	28	60,9
23 – 24,9	13	28,3
≥ 25.0	5	10,8

Nhận xét: Bệnh nhân có BMI ở giá trị bình thường chiếm 60,9%, bệnh nhân có thừa cân chiếm 28,3%, bệnh nhân béo phì chiếm 10,8%.

3.1.2. Đặc điểm về yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh tim mạch

Bảng 3.4. Đặc điểm về yếu tố nguy cơ tim mạch của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố nguy cơ	Số lượng (n=46)		Tỷ lệ mắc (%)
	Có	Không	
Hút thuốc lá	0	46	0
Đái tháo đường	0	46	0
Béo phì	0	46	0
RLCH lipid	8	38	17,4
Bệnh thận mạn	0	46	0

Nhận xét: Trong số 46 bệnh nhân, có 8 bệnh nhân rối loạn chuyển hóa lipid máu, trong đó có 4(8,7%) rối loạn chuyển hóa lipid máu đơn thuần, 4 bệnh nhân có kết hợp tăng huyết áp (8,7%). Không có bệnh nhân hút thuốc lá, đái

tháo đường, bệnh thận mạn tính và không có bệnh nhân nào có tình trạng thừa cân/béo phì.

Bảng 3.5. Đặc điểm về bệnh tim mạch của đối tượng nghiên cứu trước khi điều trị hóa chất

Bệnh tim mạch	Số lượng (n=46)		Tỷ lệ mắc (%)
	Có	Không	
Đau thắt ngực ổn định	0	46	0
Rối loạn nhịp tim	0	46	0
Tăng huyết áp	4	42	8,7

Nhận xét: Trong 46 bệnh nhân trước điều trị hóa chất có 4 bệnh nhân có tăng huyết áp, chiếm 8,7% và 4 bệnh nhân này có kèm theo rối loạn chuyển hóa lipid. Các bệnh lý khác như đau thắt ngực, rối loạn nhịp tim không được ghi nhận ở thời điểm bắt đầu trong nhóm nghiên cứu.

3.1.3. Đặc điểm về phân tầng nguy cơ tim mạch trước khi điều trị

Bảng 3.6. Phân tầng nguy cơ tim mạch trước khi điều trị theo SCORE-2

Phân tầng nguy cơ	Số lượng (n=46)	Tỷ lệ (%)
Thấp	40	87
Trung bình	6	13
Cao	0	0

3.1.4. Đặc điểm về liều hóa chất và thời gian điều trị:

Bảng 3.7. Liều tích lũy của các hóa chất trong phác đồ điều trị

Tên hóa chất	$\bar{X} \pm SD$	Max	Min
Doxorubicin	271,77 $\pm$ 15,15	295,2	253,8
Cyclophosphomide	2747,73 $\pm$ 151,51	3294	2538
Doxetacel	457,31 $\pm$ 25,14	495	420
Trasumab	4690,74 $\pm$ 547,74	6794	4214

Nhận xét: Trong 46 bệnh nhân được theo dõi trong 15 tháng ở 6 thời điểm nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận thấy có trường hợp nào thay đổi liều hóa chất và thay đổi thời gian điều trị, đồng thời liều hóa chất tích lũy của các bệnh nhân không đạt đến liều tích lũy nguy hiểm

3.1.5. Sự biến đổi của các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng ở các thời điểm nghiên cứu

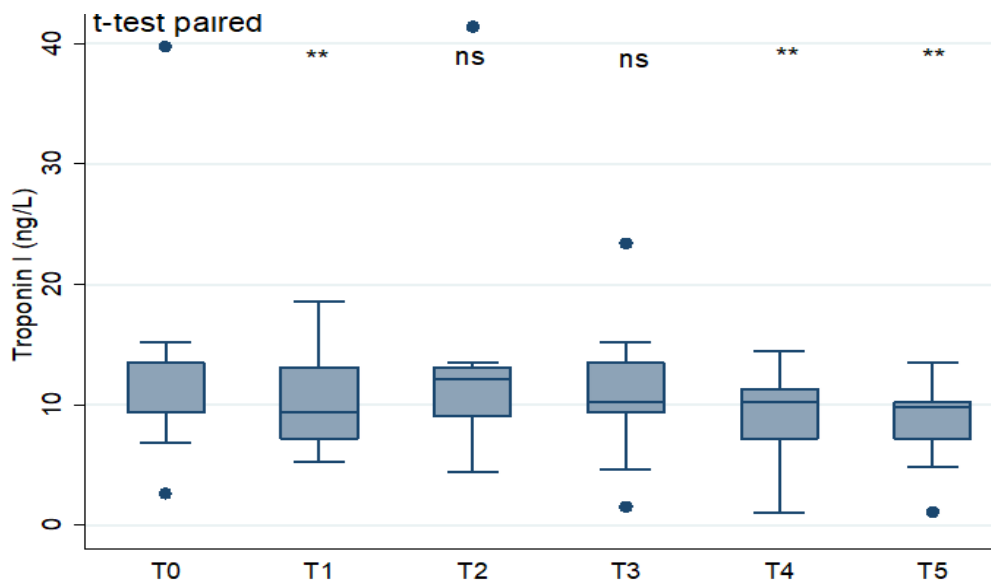
3.1.5.1. Sự biến đổi của các yếu tố lâm sàng:

- Qua 6 thời điểm nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận có các trường hợp đau thắt ngực theo định nghĩa của CCS. Bệnh nhân thường có cảm giác đánh trống ngực do nhịp tim nhanh hay nóng sau xương ức do trào ngược dạ dày thực quản.

- Trong thời gian này, nhóm nghiên cứu cũng không ghi nhận các trường hợp có triệu chứng suy tim theo phân loại của NYHA.

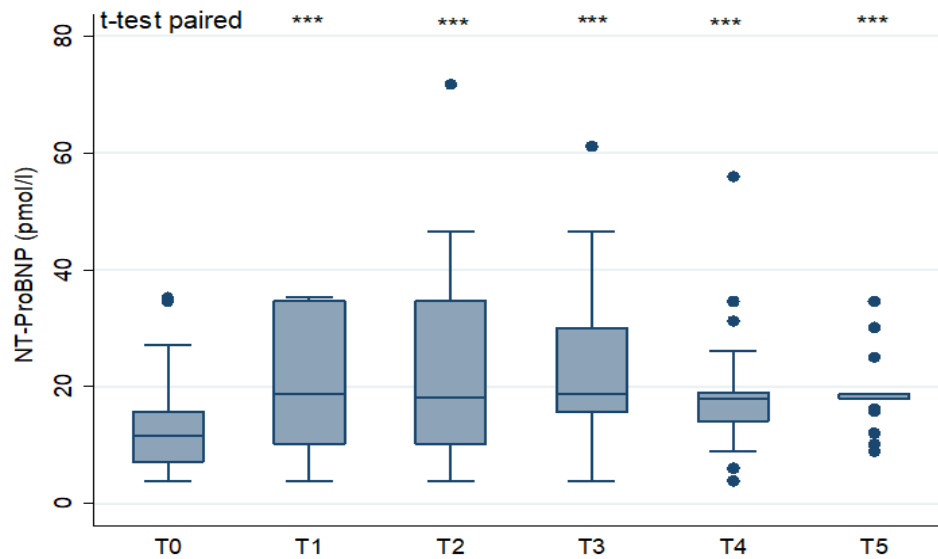
3.1.5.2. Sự biến đổi của các yếu tố cận lâm sàng

* Sự biến đổi của men tim



Biểu đồ 3.1. Sự biến đổi của Troponin I

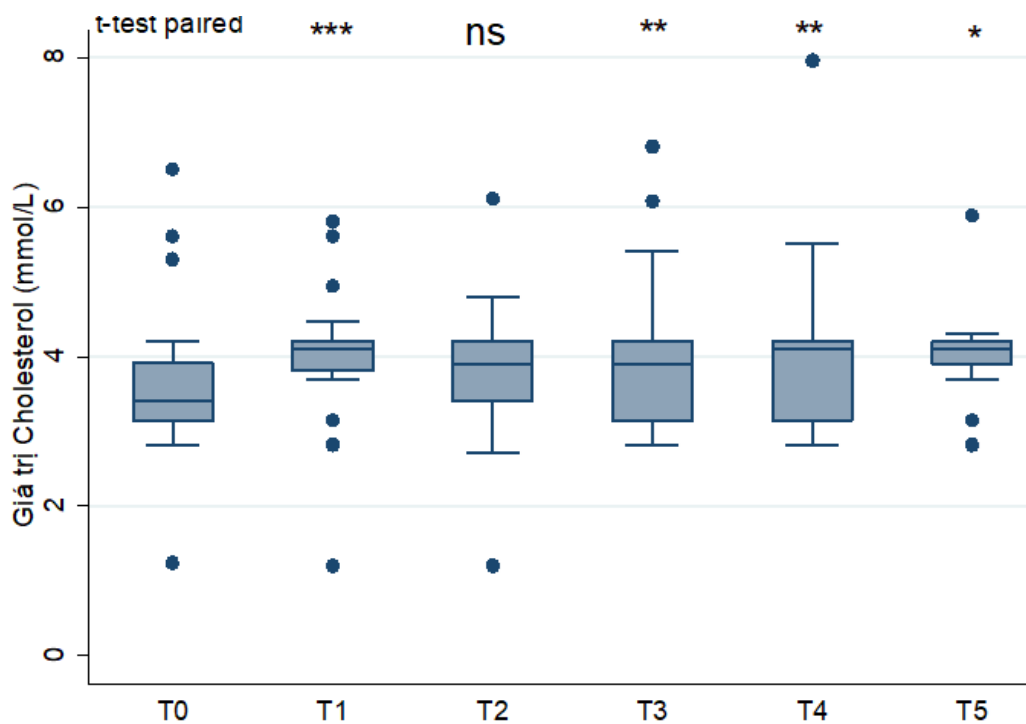
Nhận xét: Ở các thời điểm nghiên cứu, Troponin I có thay đổi và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị trung bình của Troponin I cao nhất ở thời điểm T2 là $12,65 \pm 8,0$.



Biểu đồ 3.2. Sự biến đổi của NT-ProBNP

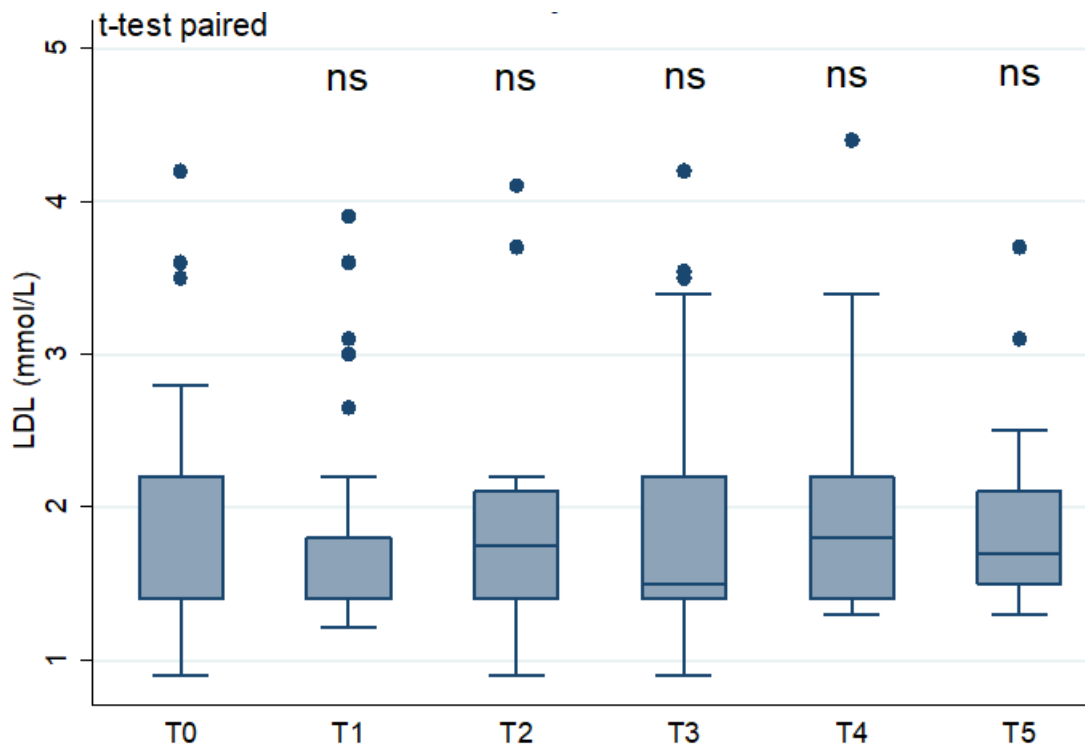
Nhận xét: Giá trị trung bình của NT-proBNP có thay đổi ở các thời điểm nghiên cứu, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị trung bình của NT-proBNP cao nhất ở thời điểm T2 là $22,54 \pm 14,89$, giá trị cao nhất cũng xuất hiện ở thời điểm này là 71,58.

* Sự biến đổi của lipid máu:



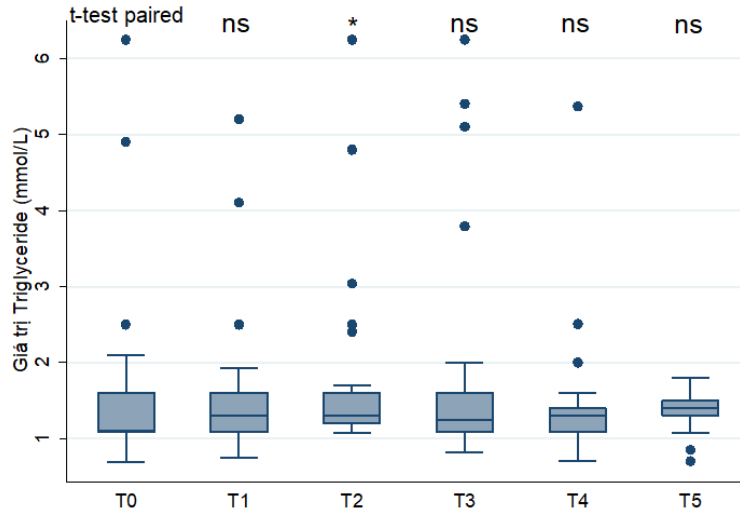
Biểu đồ 3.3. Sự biến đổi của Cholesterol

Nhận xét Sự thay đổi của cholesterol ở các thời điểm nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê và giá trị trung bình ở các thời điểm nằm trong giá trị bình thường. Tuy nhiên giá trị cao nhất của cholesterol ở các thời điểm nghiên cứu tăng nhẹ do một số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có rối loạn chuyển hóa lipid từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Trong quá trình điều trị, chưa phát hiện thấy bệnh nhân mắc mới.



Biểu đồ 3.4 Sự biến đổi của LDL

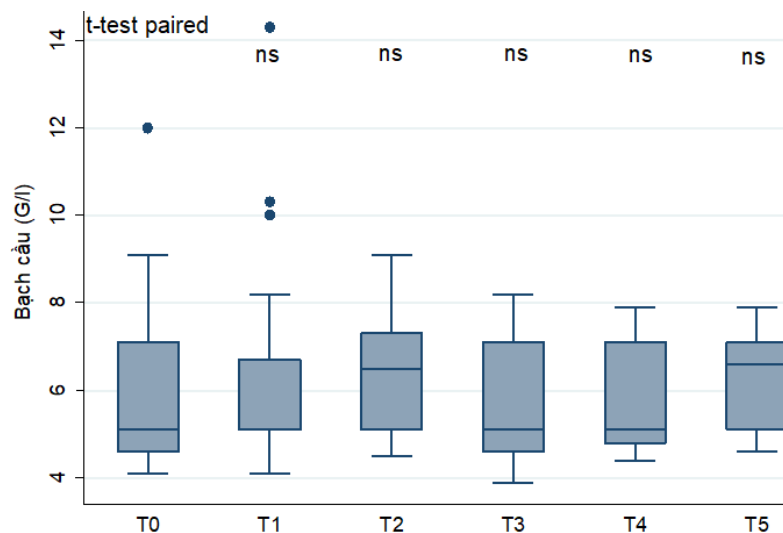
Nhận xét: Tương tự như cholesterol, sự thay đổi của LDL ở các thời điểm nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê và giá trị trung bình ở các thời điểm nằm trong giá trị bình thường. Tuy nhiên giá trị cao nhất của LDL ở các thời điểm nghiên cứu tăng nhẹ do một số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có rối loạn chuyển hóa lipid từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Trong quá trình điều trị, chưa phát hiện thấy bệnh nhân mắc mới.



Biểu đồ 3.5. Sự biến đổi của Triglyceride

Nhận xét: Sự thay đổi của triglyceride ở các thời điểm nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê và giá trị trung bình ở các thời điểm nằm trong giá trị bình thường. Tuy nhiên giá trị cao nhất của triglyceride ở các thời điểm nghiên cứu tăng nhẹ do một số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có rối loạn chuyển hóa lipid từ thời điểm bắt đầu nghiên cứu. Trong quá trình điều trị, chưa phát hiện thấy bệnh nhân mắc mới.

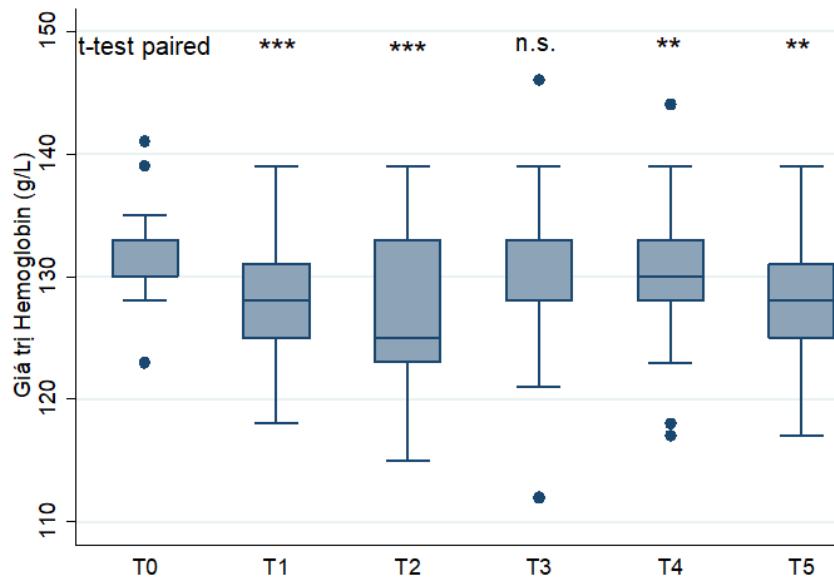
* Sự biến đổi của hệ tạo máu:



Biểu đồ 3.6. Sự biến đổi của bạch cầu

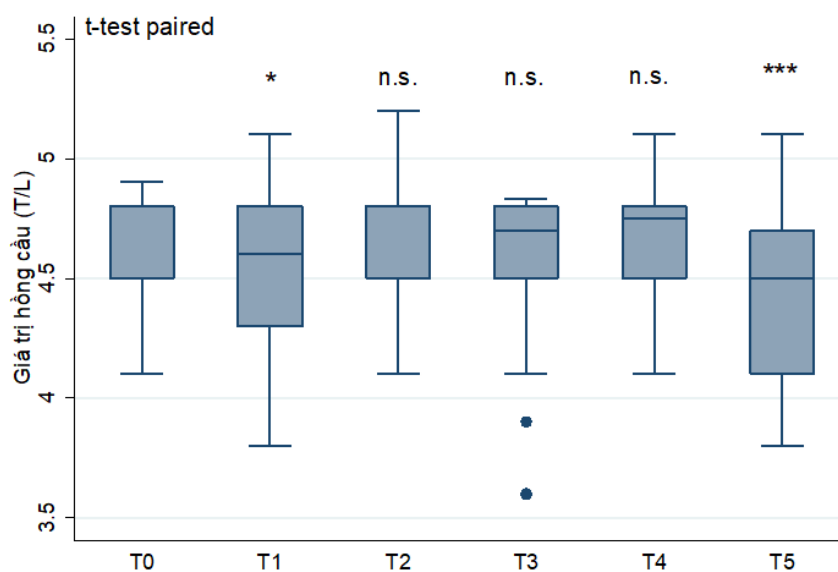
Nhận xét: Giá trị trung bình của bạch cầu có thay đổi ở các thời điểm nghiên cứu, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị trung bình của

bạch cầu ở các thời điểm nghiên cứu vẫn nằm trong giới hạn bình thường, tuy nhiên giá trị cao nhất ở thời điểm T2 là $6,4 \pm 1,3$, và giá trị cao nhất cũng xuất hiện ở thời điểm T1 là $14,3$.



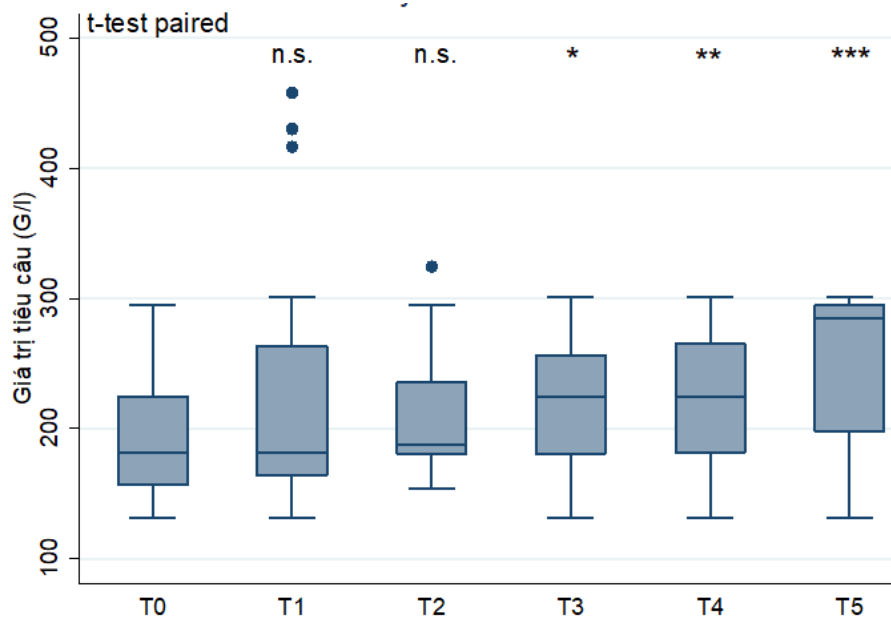
Biểu đồ 3.7. Sự biến đổi của Hemoglobin

Nhận xét: Ở các thời điểm nghiên cứu, giá trị trung bình của haemoglobin có thay đổi và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị trung bình của haemoglobin ở các thời điểm nghiên cứu vẫn nằm trong giới hạn bình thường, tuy nhiên giá trị thấp nhất là ở thời điểm T1 là $123 \pm 21,82$, và giá trị thấp nhất của haemoglobin cũng ở thời điểm này là 109.



Biểu đồ 3.8. Sự biến đổi của hồng cầu

Nhận xét: Trong các thời điểm nghiên cứu, số lượng hồng cầu thay đổi không có ý nghĩa thống kê và nằm trong giới hạn bình thường.



Biểu đồ 3.9. Sự biến đổi của tiểu cầu

Nhận xét:

Trong các thời điểm nghiên cứu, số lượng tiểu cầu thay đổi không có ý nghĩa thống kê và nằm trong giới hạn bình thường.

** Sự biến đổi của chức năng gan, thận và chỉ số HbA1C và CA 153:*

- Trong 6 thời điểm nghiên cứu, kết quả xét nghiệm của chức năng gan và thận đều nằm trong khoảng giá trị bình thường.

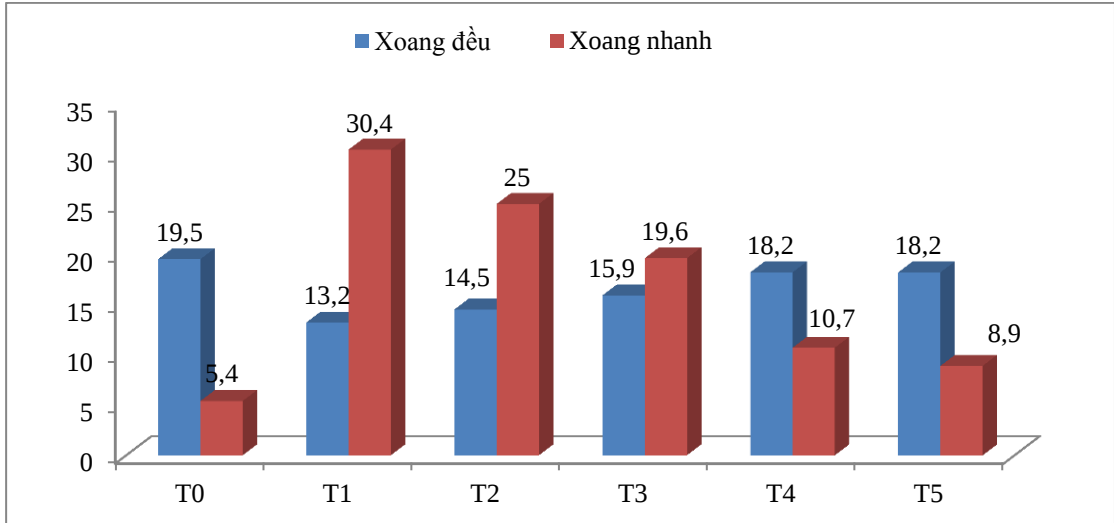
- Sự thay đổi của HbA1C ở các thời điểm nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê nằm trong giới hạn bình thường.

- Kết quả xét nghiệm chỉ số CA 153 trong suốt thời gian nghiên cứu không có xu hướng tăng lên và nằm trong khoảng giá trị bình thường.

** Sự biến đổi của điện tâm đồ:*

Trong 6 thời điểm nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận thấy có rối loạn nhịp ở 46 bệnh nhân nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân đều có nhịp xoang, tần số tim thay đổi ở các thời điểm nghiên cứu



Biểu đồ 3.10. Tỷ lệ các loại nhĩ ở các thời điểm nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có nhĩ xoang nhanh tăng qua các thời điểm nghiên cứu, tăng cao nhất ở T1 sau đó giảm và hồi phục ở thời điểm T5. Sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê.

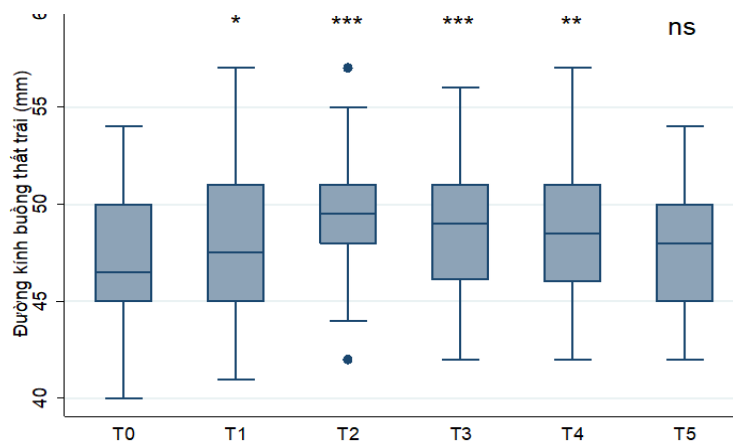
3.2. Thay đổi của các chỉ số siêu âm tim qua các thời điểm nghiên cứu

Bệnh nhân sẽ được siêu âm tim ở các thời điểm đã định, theo quy trình nghiên cứu là 6 thời điểm từ T0, T1, T2, T3, T4 và T5.

Giá trị của từng chỉ số siêu âm tim ở các thời điểm nghiên cứu từ T1, T2, T3, T4 và T5 sẽ được so sánh với giá trị ở thời điểm ban đầu T0.

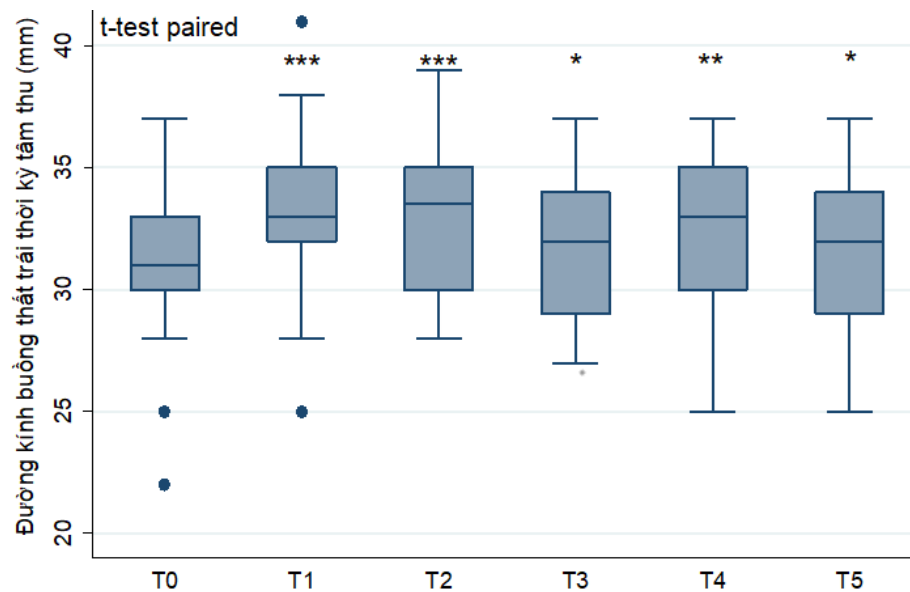
3.2.1. Thay đổi của thất trái:

3.2.1.1. Thay đổi về kích thước thất trái:



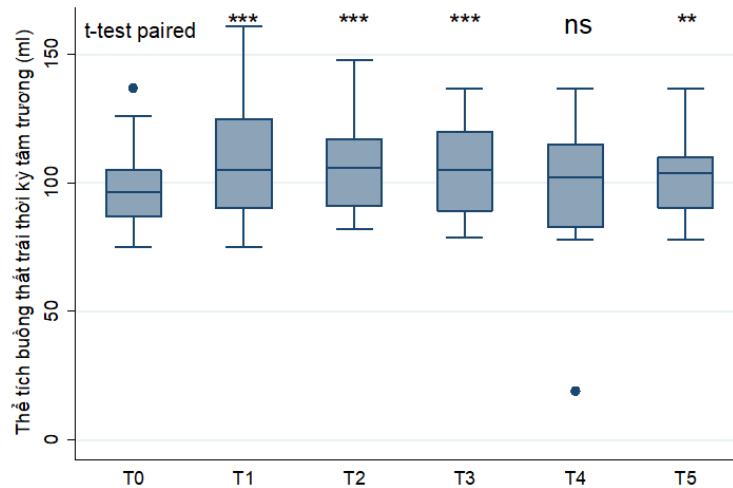
Biểu đồ 3.11. Thay đổi của đường kính buồng thất trái cuối tâm trương

Nhận xét: Qua các thời điểm nghiên cứu, giá trị trung bình của đường kính thất trái thời kỳ tâm trương nằm trong giới hạn bình thường, nhưng ta nhận thấy giá trị trung bình cao nhất ở thời điểm T2 là $49,05 \pm 3,25$ và thấp nhất ở thời điểm T0 là $46,7 \pm 3,71$. Và khi so sánh giá trị này ở các thời điểm nghiên cứu thì thấy rằng sự thay đổi ở thời điểm T2, T3, T4 là khác biệt so với thời điểm T0 với $p < 0,05$ và thời điểm T2 là khác biệt nhất.



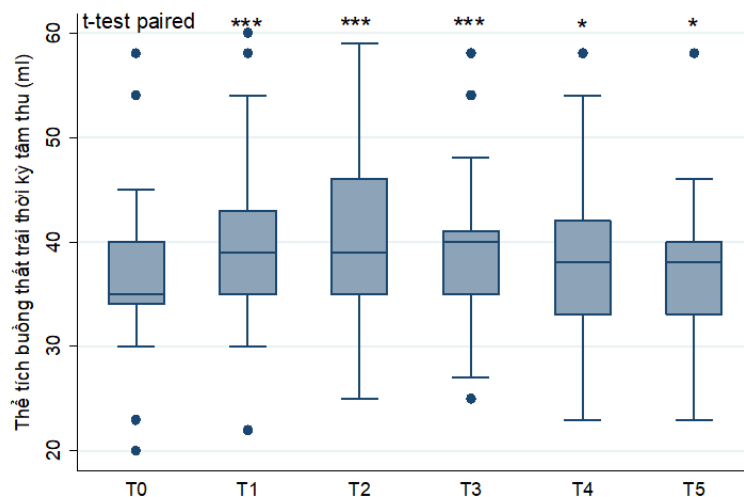
Biểu đồ 3.12. Thay đổi của đường kính buồng thất trái cuối tâm thu

Nhận xét: Sự thay đổi của đường kính thất trái thời kỳ tâm thu qua các thời điểm nghiên cứu cũng giống như ở thời kỳ tâm trương. Giá trị trung bình ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường, cao nhất ở T2 là $32,96 \pm 2,74$, thấp nhất ở T0 là $30,76 \pm 3,55$. Sự thay đổi của đường kính thất trái thời kỳ tâm thu ở các thời điểm T1, T2, T4 so với T0 là có sự khác ý nghĩa thống kê, trong đó thời điểm T2 là khác biệt nhất.



Biểu đồ 3.13. Thay đổi của thể tích buồng thất trái cuối tâm trương

Nhận xét: Qua các thời điểm nghiên cứu, giá trị trung bình của thể tích thất trái thời kỳ tâm trương nằm trong giới hạn bình thường, nhưng ta nhận thấy giá này cao nhất ở thời điểm T2 là $107,87 \pm 18,68$ và thấp nhất ở thời điểm T0 là $97,3 \pm 13,68$. Và khi so sánh giá trị này ở các thời điểm nghiên cứu thì thấy rằng sự thay đổi ở thời điểm T1, T2, T3 là khác biệt so với thời điểm T0 với $p < 0,05$ và thời điểm T2 là khác biệt nhất.



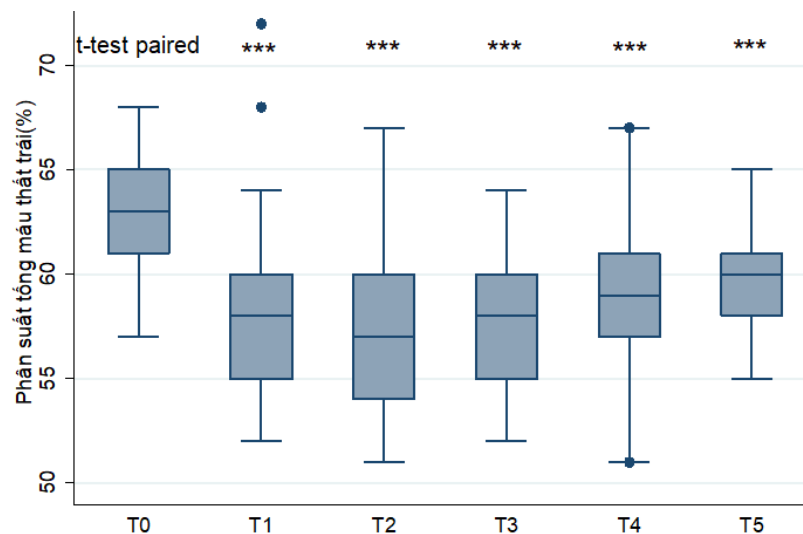
Biểu đồ 3.14. Thay đổi của thể tích buồng thất trái cuối tâm thu

Nhận xét: Sự thay đổi của thể tích thất trái thời kỳ tâm thu qua các thời điểm nghiên cứu cũng giống như ở thời kỳ tâm trương. Giá trị trung bình ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường, cao nhất ở T2 là $40,41 \pm$

8,59, thấp nhất ở T0 là $35,78 \pm 7,65$. Sự thay đổi của đường kính thất trái thời kỳ tâm thu ở các thời điểm T1, T2 so với T0 là có sự khác ý nghĩa thống kê, trong đó thời điểm T2 là khác biệt nhất.

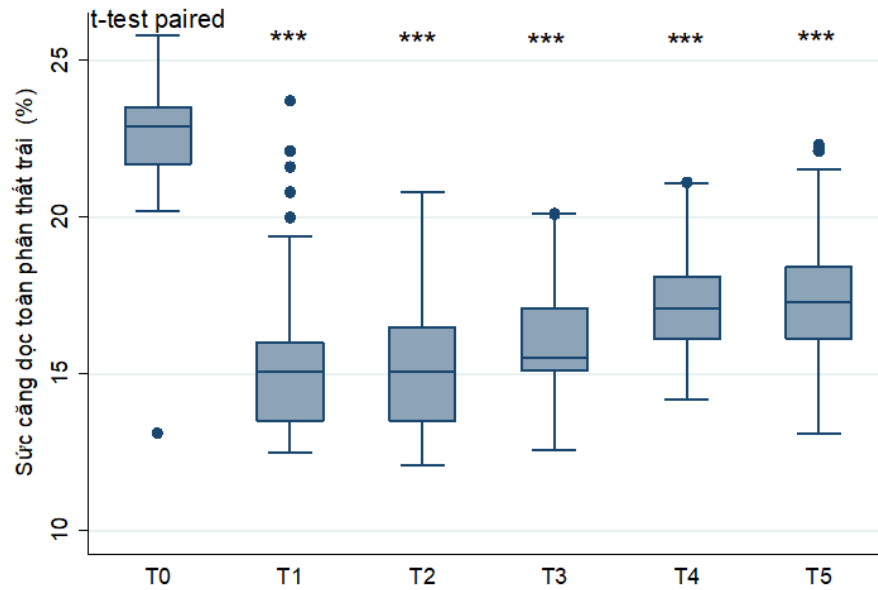
- Nhóm nghiên cứu nhận thấy rằng, các chỉ số kích thước thất trái còn lại là chiều dày vách liên thất và thành sau thất trái cuối tâm thu và cuối tâm trương, chỉ số khối cơ tim đều không có thay đổi trong suốt 6 thời điểm nghiên cứu. Các chỉ số này hoàn toàn dao động trong khoảng giá trị trung bình.

3.2.1.2. Thay đổi về chức năng tâm thu thất trái



Biểu đồ 3.15. Thay đổi của phân suất tổng máu thất trái

Nhận xét: Khi so sánh phân suất tổng máu thất trái ở các thời điểm nghiên cứu T1, T2, T3, T4, T5 với thời điểm T0 cho thấy, mặc dù giá trị trung bình của phân suất tổng máu thất trái ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường nhưng giá trị này giảm trong các thời điểm nghiên cứu, giá trị thấp nhất ở thời điểm T2 sau đó phục hồi dần, tuy nhiên vẫn không hồi phục về giá trị ban đầu, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình thấp nhất của phân suất tổng máu thất trái ở thời điểm T2 là $57,28 \pm 4,3$, giá trị cao nhất ở thời điểm T0 $63,2 \pm 2,42$. Ở các thời điểm T2 và T4, phân suất tổng máu thất trái có giá trị nhỏ nhất là 51%.



Biểu đồ 3.16. Thay đổi của sức căng dọc toàn phần thất trái

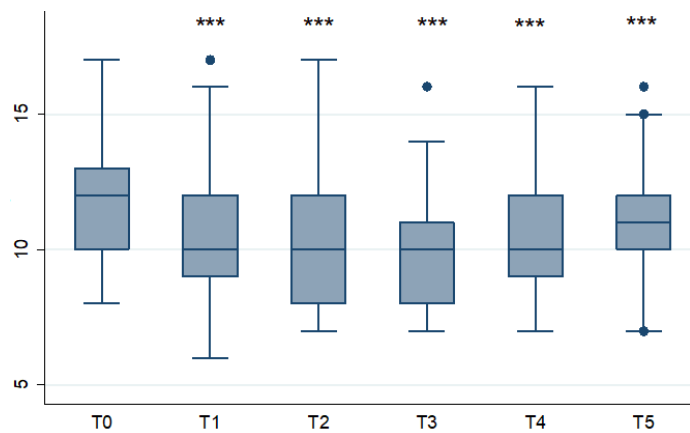
Nhận xét: Tương tự như chỉ số phân suất tổng máu thất trái, khi so sánh sức căng dọc toàn bộ thất trái ở các thời điểm nghiên cứu T1, T2, T3, T4, T5 với thời điểm T0 cho thấy, giá trị tuyệt đối của sức căng dọc toàn bộ thất trái giảm qua các thời điểm nghiên cứu, thấp nhất ở T2 và cao nhất ở T0 và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, khác với phân suất tổng máu, giá trị tuyệt đối của sức căng dọc toàn bộ thất trái giảm dưới giới hạn bình thường. Giá trị tuyệt đối của sức căng dọc thất trái thấp nhất ở thời điểm T2 là $|15,18 \pm 2,05|$.

Bảng 3.8. Giá trị chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất trái ở các thời điểm nghiên cứu so với thời điểm T0

Thời điểm NC	Δ LVGLS (%)			
	$\bar{X} \pm SD$		Max	Min
T0	0	0	0	0
T1	9,99	3,03	11,3	6,9
T2	7,49	1,38	12,4	3,2
T3	6,69	2,11	10,5	2,1
T4	5,56	2,05	8,8	2,5
T5	5,1	2,21	10	2,4
Trung bình	6,37	2,45	12,4	6,9

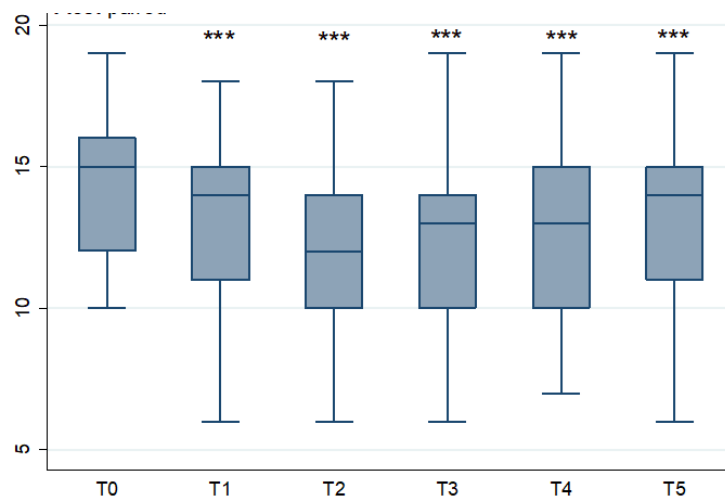
Nhận xét: Bảng 3.8 cho thấy sự thay đổi của sức căng dọc toàn bộ thất trái ở các thời điểm nghiên cứu với T0. Cho thấy giá trị chênh lệch của sức căng dọc toàn bộ thất trái ở các thời điểm T1, T2, T3, T4, T5 với thời điểm T0, giá trị chênh lệch cao nhất là ở thời điểm T1 và giá trị trung bình của chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất trái qua các thời điểm là 6.37 ± 2.45 .

3.2.1.3. Sự thay đổi về chức năng tâm trương thất trái qua các thời điểm nghiên cứu



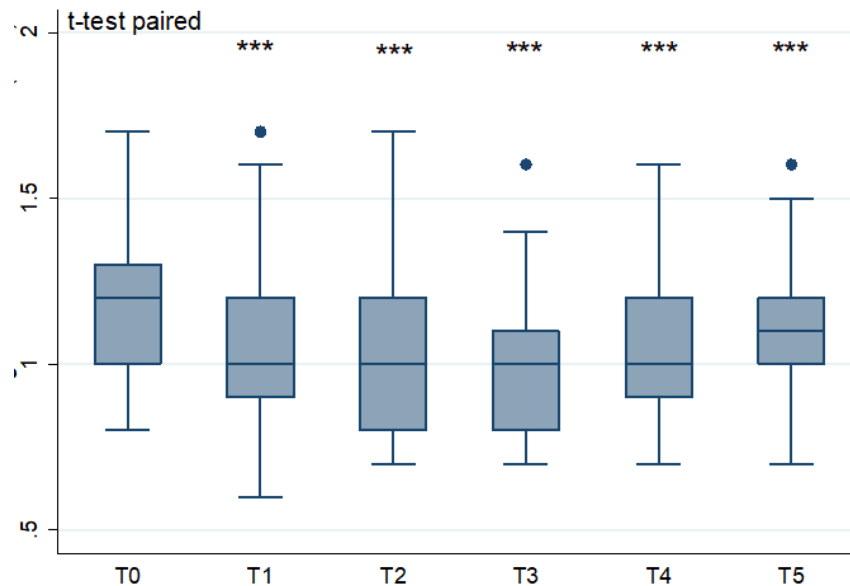
Biểu đồ 3.17. Thay đổi của e' vòng van hai lá ở vách liên thất

Nhận xét: Khi so sánh e' vách ở các thời điểm nghiên cứu T1, T2, T3, T4, T5 với thời điểm T0 cho thấy, mặc dù giá trị trung bình của e' vách nằm trong giá trị bình thường nhưng có giảm trong các thời điểm nghiên cứu với $p < 0,05$, giá trị thấp nhất ở thời điểm T3 $9,88 \pm 2,61$ cm/s.



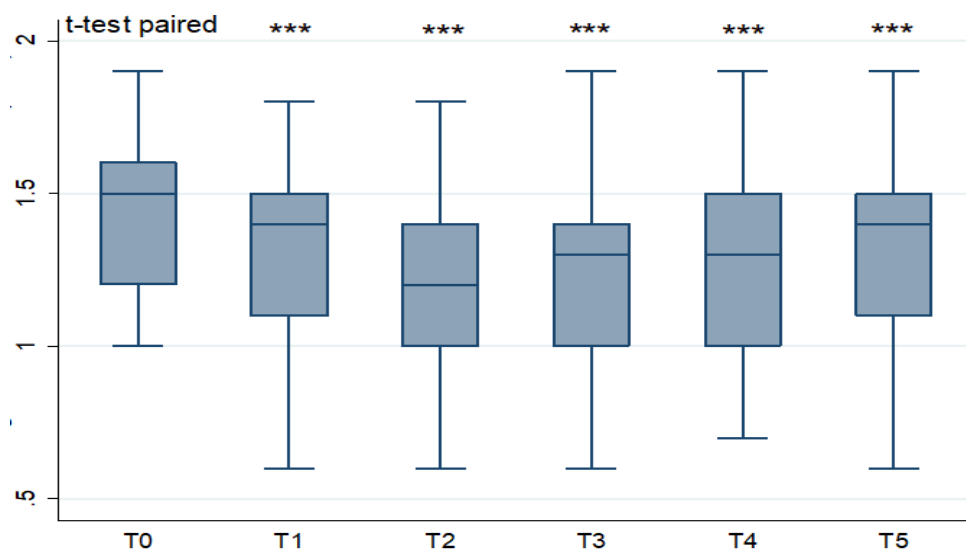
Biểu đồ 3.18. Thay đổi của e' vòng van hai lá ở thành bên thất trái

Nhận xét: Tương tự sự thay đổi của e' vách, giá trị của e' bên cũng có thay đổi giữa các thời điểm nghiên cứu và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Tuy nhiên giá trị của e' bên vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình thấp nhất của e' bên ở thời điểm T3 là $12,12 \pm 3,78$.



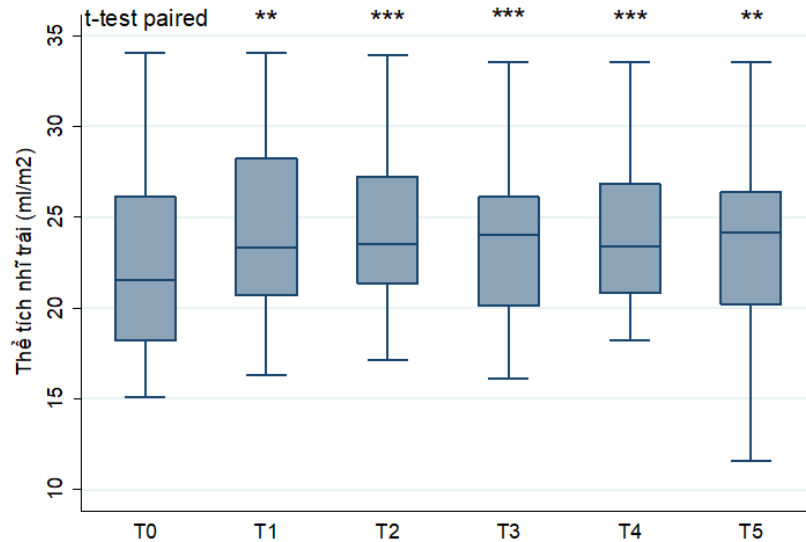
Biểu đồ 3.19. Sự thay đổi của E/e' vách

Nhận xét: Giá trị trung bình của tỷ lệ E/e' vách ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường. Khi so sánh E/e' vách ở các thời điểm nghiên cứu T1, T2, T3, T4, T5 với thời điểm T0 cho thấy có sự khác biệt giữa thời điểm T2, T3, T4 với thời điểm T0.



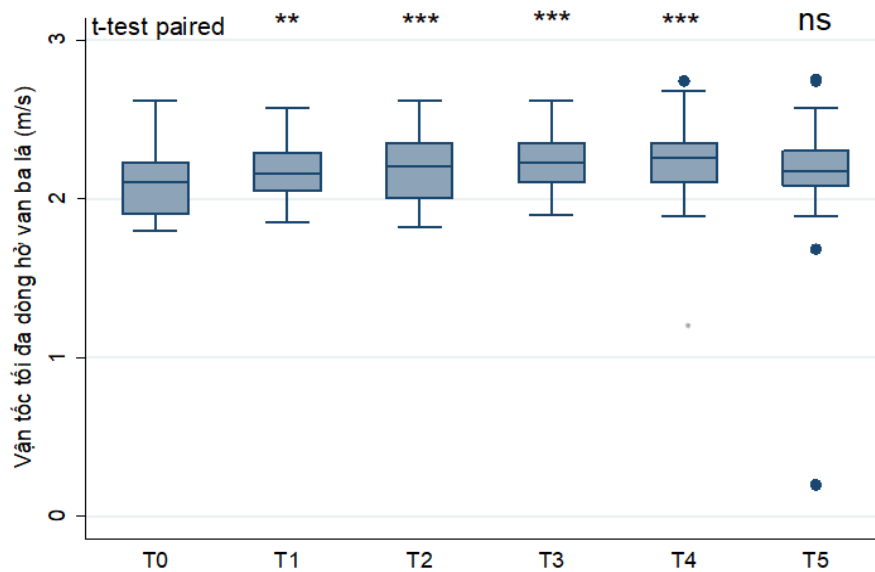
Biểu đồ 3.20. Thay đổi của E/e' bên

Nhận xét: Giống như chỉ số E/e' vách, giá trị trung bình của tỷ lệ E/e' bên ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường. Khi so sánh E/e' vách ở các thời điểm nghiên cứu T1, T2, T3, T4, T5 với thời điểm T0 cho thấy có sự khác biệt giữa thời điểm T2, T3, T4 với thời điểm T0.



Biểu đồ 3.21. Thay đổi của thể tích nhĩ trái

Nhận xét: Sự thay đổi của thể tích nhĩ trái qua các thời điểm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường và so với thời điểm T0 cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.



Biểu đồ 3.22. Thay đổi của vận tốc tối đa dòng hở van ba lá

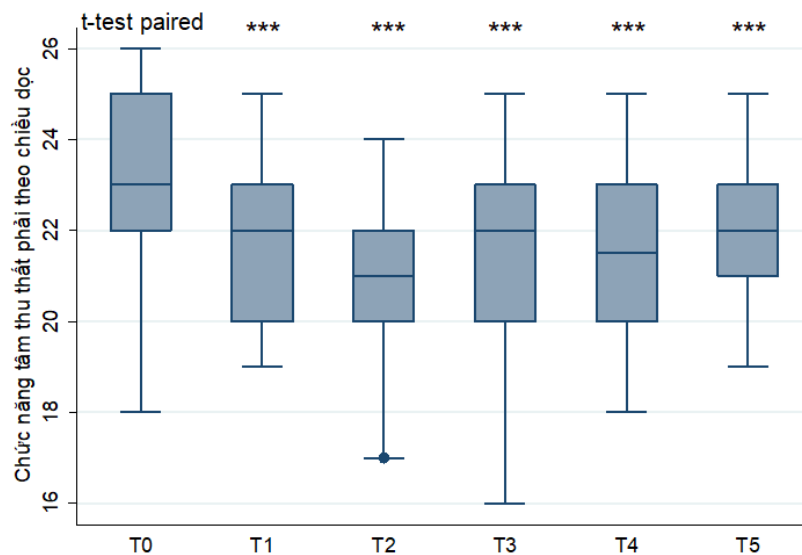
Nhận xét: Sự thay đổi của tốc độ tối đa dòng hở van ba lá qua các thời điểm T1, T2, T3, T4 là có ý nghĩa thống kê và giá trị trung bình của chỉ số này ở các thời điểm nghiên cứu trên nằm trong giới hạn bình thường.

3.2.2. Thay đổi của thất phải qua các thời điểm nghiên cứu:

3.2.2.1. Thay đổi của kích thước thất phải

- Chúng tôi nhận thấy rằng, đường kính ngang giữa, đường kính ngang đáy, đường kính dọc thất phải, đường ra thất phải đoạn gần và đường ra thất phải đoạn xa có thay đổi trong 6 thời điểm nghiên cứu. Tuy nhiên sự thay đổi này vẫn nằm trong khoảng giá trị bình thường và không có ý nghĩa thống kê.

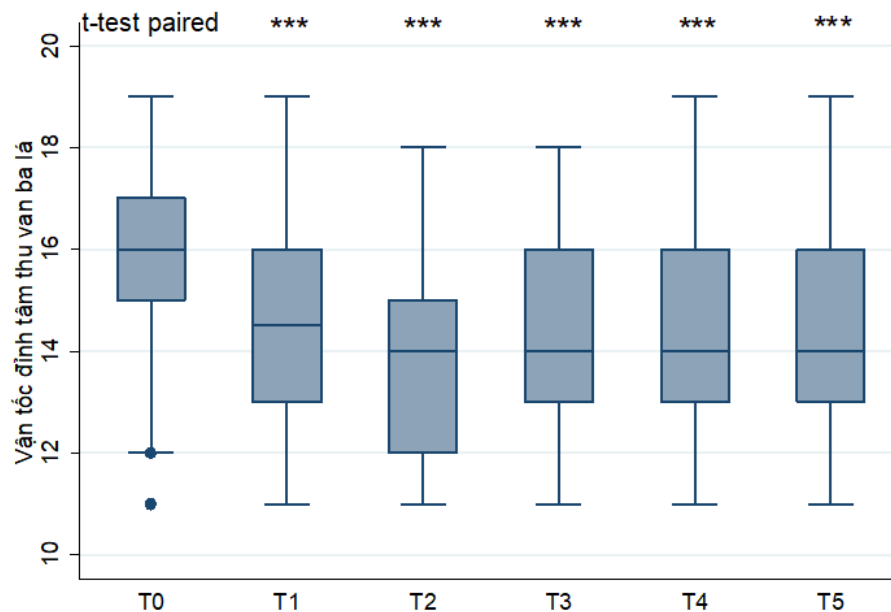
3.2.2.2. Sự thay đổi của chức năng tâm thu thất phải qua các thời điểm nghiên cứu



Biểu đồ 3.23 Thay đổi của chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc

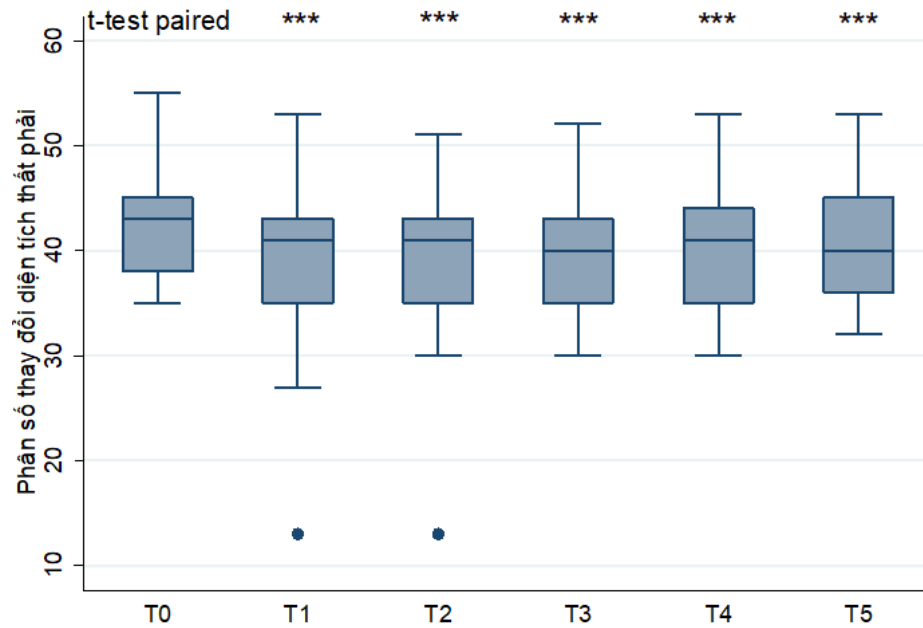
Nhận xét: Khi so sánh chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc ở các thời điểm nghiên cứu T1, T2, T3, T4, T5 với thời điểm T0 cho thấy, mặc dù giá trị trung bình của chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường nhưng giá trị này giảm trong các thời điểm nghiên cứu, giá trị thấp nhất ở thời điểm T2 sau đó phục hồi dần, tuy nhiên vẫn không hồi phục về giá trị ban đầu, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình thấp nhất của chức năng tâm thu thất phải theo

chiều dọc ở thời điểm T2 là $21,05 \pm 1,71$, giá trị cao nhất ở thời điểm T0 $23,49 \pm 1,47$.



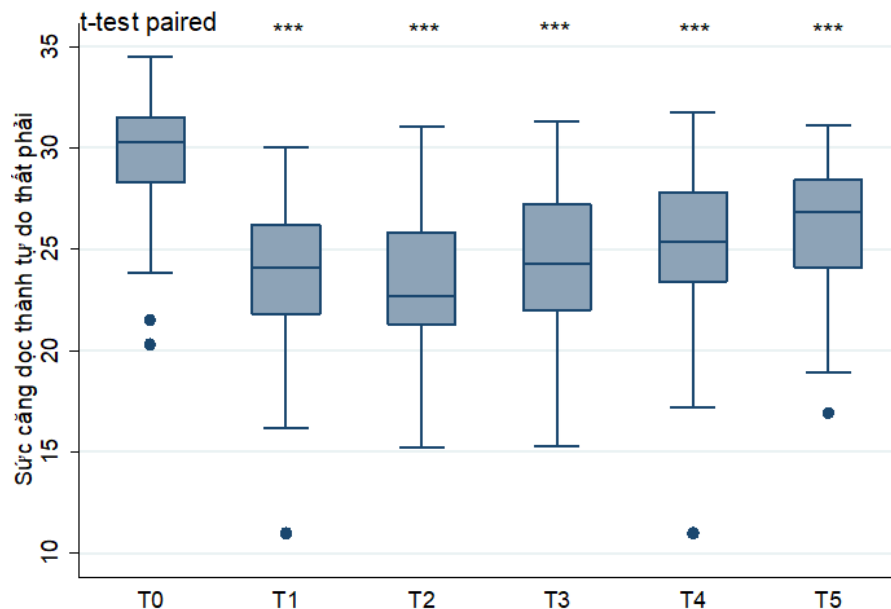
Biểu đồ 3.24. Thay đổi của vận tốc đỉnh tâm thu van ba lá

Nhận xét: Giống như chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc, giá trị của vận tốc đỉnh tâm thu van ba lá ở các thời điểm nghiên cứu T0, T1, T2, T3, T4, T5 có thay đổi và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê. Giá trị này giảm trong các thời điểm nghiên cứu, giá trị thấp nhất ở thời điểm T2 sau đó phục hồi dần, tuy nhiên vẫn không hồi phục về giá trị ban đầu, nhưng các giá trị trung bình của vận tốc đỉnh tâm thu van ba lá ở các thời điểm nghiên cứu nằm trong giới hạn bình thường. Giá trị trung bình thấp nhất của vận tốc đỉnh tâm thu van ba lá ở thời điểm T2 là $14,1 \pm 1,76$, giá trị cao nhất ở thời điểm T0 $15,49 \pm 1,78$.



Biểu đồ 3.25. Thay đổi của phân số thay đổi diện tích thất phải

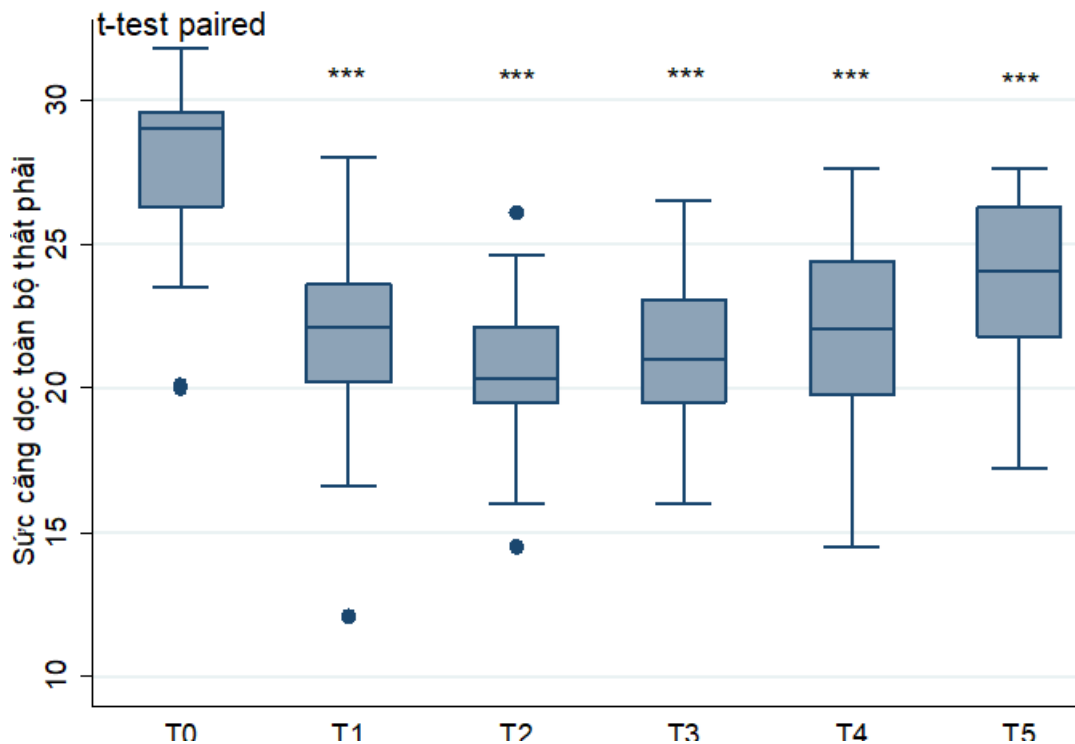
Nhận xét: Cùng xu hướng của bảng 3.28 và 3.29, sự thay đổi của phân số thay đổi diện tích thất phải ở các thời điểm nghiên cứu là có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên vẫn nằm trong giá trị bình thường. Giá trị trung bình cao nhất ở thời điểm T0 là $42,67 \pm 4,97$ và thấp nhất ở thời điểm T2 là $39,92 \pm 6,76$.



Biểu đồ 3.26. Thay đổi của sức căng dọc thành tự do thất phải

Nhận xét: Khi so sánh sức căng dọc thành tự do thất phải với thời điểm ban đầu (T0) thì chỉ số này giảm ở các thời điểm nghiên cứu T1, T2, T3, T4, T5

và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê, giá trị tuyệt đối của sức căng thành tự do thất phải thấp nhất ở T2 là $-23,22 \pm 3,61$ và cao nhất ở T0 là $29,7 \pm 3,16$. Tuy giá trị trung bình của sức căng dọc thất phải ở các thời điểm nghiên cứu vẫn duy trì ở mức cao nhưng giá trị nhỏ nhất của chỉ số này ở mỗi thời điểm nghiên cứu đều thấp, thấp nhất là $|11|$.



Biểu đồ 3.27. Thay đổi của sức căng dọc toàn bộ thất phải

Nhận xét:

Tương tự như sức căng dọc thành tự do thất phải, sức căng dọc toàn bộ thất trái cũng giảm ở các thời điểm nghiên cứu khi so với thời điểm T0, sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê. Giá trị tuyệt đối của sức căng dọc toàn bộ thất phải thấp nhất ở T2 là $|20,62 \pm 2,42|$ và cao nhất ở T0 $|27,98 \pm 2,6|$. Tuy giá trị trung bình của sức căng dọc thất phải ở các thời điểm nghiên cứu vẫn duy trì ở mức cao nhưng giá trị nhỏ nhất của chỉ số này ở mỗi thời điểm nghiên cứu đều thấp, thấp nhất là $|12,1|$.

Bảng 3.9. Sự chênh lệch sức căng thành tự do thất phải ở các thời điểm nghiên cứu so với thời điểm T0

Thời điểm NC	$\Delta RVFWS$ (%)			
	$\bar{X} \pm SD$		Max	Min
T0	0	0	0	0
T1	6,03	3,57	10,3	10
T2	6,56	4,09	13,5	8
T3	5,37	3,3	13,6	7,5
T4	4,79	4,6	10,6	5,2
T5	3,48	3,64	10	7,5
Trung bình	5,25	3,98	13,6	10

Nhận xét: Bảng 3.9 cho thấy có sự thay đổi của sức căng dọc thành tự do thất phải qua các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với thời điểm T0. Giá trị chênh lệch trung bình của sức căng dọc thành tự do thất phải ở các thời điểm T1, T2, T3, T4, T5 với T0 là $5,25 \pm 3,98$, cao nhất của sức căng dọc thành tự do thất phải là ở thời điểm T2 là $6,56 \pm 4,09$ %.

Bảng 3.10. Sự chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất phải ở các thời điểm nghiên cứu so với thời điểm T0

Thời điểm NC	$\Delta RVGLS$ (%)			
	$\bar{X} \pm SD$		Max	Min
T0	0	0	0	0
T1	6,1	2,91	13,6	10
T2	7,37	3,07	14,6	10
T3	6,55	2,78	13,3	8
T4	5,75	3,57	11,6	7,5
T5	4,06	3,06	9,7	5,2
Trung bình	5,96	3,2	14,6	7,5

Nhận xét: Bảng 3.10 cho thấy sự thay đổi của sức căng dọc toàn bộ thất phải qua các thời điểm nghiên cứu khi so sánh với thời điểm T0. Giá trị chênh lệch trung bình của sức căng dọc thành tự do thất phải của các thời điểm T1, T2, T3, T4, T5 đối với T0 là $5,96 \pm 3,2$, cao nhất là ở thời điểm T2 là $7,37 \pm 3,07$

3.3. CTRCD ở các thời điểm nghiên cứu và mối liên quan với các thông số siêu âm tim, các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng.

3.3.1. Tỷ lệ xuất hiện CTRCD ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Rối loạn chức năng tim liên quan đến điều trị ung thư (Cancer Therapeutics Related Cardiac Dysfunction (CTRCD) thay thế cho khái niệm CTRCD (cardiotoxicity) vẫn được sử dụng từ trước. CTRCD được xác định khi LVEF giảm $>10\%$ và $LVEF < 53\%$ [46].

Trong số 46 bệnh nhân nghiên cứu, trải qua 6 thời điểm nghiên cứu, chúng tôi đã phát hiện ra 11 bệnh nhân có xuất hiện CTRCD chiếm tỷ lệ 23,9%. Trong 11 bệnh nhân này, có 5 bệnh nhân xuất hiện CTRCD ở hai thời điểm nghiên cứu. Trong 16 lượt xuất hiện CTRCD thì ở thời điểm T1 là 1 lượt, T2 là 9 lượt, T3 là 5 lượt và T4 là 1 lượt. Như vậy, thời điểm T2 là thời điểm xuất hiện nhiều CTRCD nhất, sau đó là thời điểm T3.

Bảng 3.11. Tần suất xuất hiện CTRCD ở các thời điểm nghiên cứu

Thời điểm xuất hiện CTRCD Số bệnh nhân CTRCD	T1	T2	T3	T4	T5	Tổng lượt xuất hiện CTRCD
1	1					
1				1		
1		1				
1		1				
1		1				
1		1				
5		5	5			
11	1	9	5	1	0	16

3.3.2. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số siêu âm tim

3.3.2.1. Mối liên quan giữa CTRCD và thất trái ở các thời điểm nghiên cứu

3.3.2.1.1. Mối liên quan giữa CTRCD và kích thước thất trái ở các thời điểm nghiên cứu

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số kích thước thất trái

Chỉ số siêu âm tim	CTRCD	n	$\bar{X} \pm SD$	P
Dd	Có	16	$48,94 \pm 2,95$	0,346
	Không	260	$48,10 \pm 3,48$	
Ds	Có	16	$33,44 \pm 2,92$	0,063
	Không	260	$31,90 \pm 3,22$	
Vd	Có	16	$120,44 \pm 18,48$	0,0001
	Không	260	$101,70 \pm 17,80$	
Vs	Có	16	$43,06 \pm 7,88$	0,008
	Không	260	$37,85 \pm 7,53$	

Nhận xét:

Trong thời gian điều trị hóa chất, sự thay đổi của thể tích buồng thất trái cuối tâm trương và cuối tâm thu có liên quan đến CTRCD. Ở bệnh nhân có CTRCD thì giá trị trung bình của thể tích buồng thất trái thời kỳ tâm thu tăng nhẹ là 120.44 ± 18.48 , giá trị trung bình của thể tích thất trái thời kỳ tâm trương tăng nhẹ là 43.06 ± 7.88 . Ở bệnh nhân không có CTRCD thì hai giá trị này duy trì ở giới hạn bình thường là 101.70 ± 17.80 và 37.85 ± 7.53 .

3.3.2.1.2. Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng tâm thu thất trái ở các thời điểm nghiên cứu

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng tâm thu thất trái, sức căng dọc toàn bộ thất trái

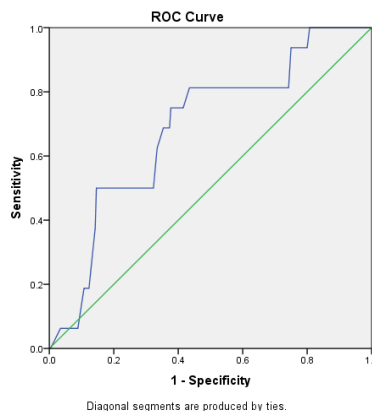
Chỉ số siêu âm tim	CTRCD	n	$\bar{X} \pm SD$	P
EF	Có	16	$51,69 \pm 0,48$	< 0.0001
	Không	260	$59,73 \pm 3,49$	
LVGLS	Có	16	$-15,56 \pm 2,32$	< 0.01
	Không	260	$-17,48 \pm 3,25$	

Nhận xét: Trong thời gian điều trị hóa chất, sự thay đổi của phân suất tổng máu có liên quan đến CTRCD. Ở bệnh nhân có CTRCD thì giá trị trung bình của phân suất tổng máu thất trái là 51.69 ± 0.48 , như vậy giá trị của phân suất tổng máu thất trái của nhóm có CTRCD giảm nhẹ, tuy nhiên còn trong giá trị bảo tồn. Như biểu đồ 3.15 cho thấy, giá trị trung bình thấp nhất của phân suất tổng máu thất trái ở thời điểm T2, và giá trị thấp nhất của phân suất tổng máu thất trái là 51% ở thời điểm T2 và T4.

Giá trị tuyệt đối của sức căng dọc toàn bộ thất trái ở nhóm CTRCD cũng giảm hơn so với nhóm không có CTRCD, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Và sức căng dọc toàn bộ thất trái giảm hơn so với giá trị bình thường. Giá trị tuyệt đối của giá trị trung bình sức căng dọc toàn bộ thất trái ở nhóm có CTRCD là $|15,56 \pm 2,32|$. Trong biểu đồ 3.16, giá trị tuyệt đối của giá trị trung bình sức căng dọc thất trái thấp nhất ở thời điểm T2 và giá trị thấp nhất của cũng ở thời điểm này là $|12,1|$.

Bảng 3.14. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị LVGLS

Test Result Variable(s)	Area	P	Asymptotic 95% Confidence Interval		Cut-off	Sensitivity	1 - Specificity	Specificity	J =max(Se+Sp-1)
LVGLS	0,668	0,012	0,562	0,813	-16,35	0,812	0,435	0,565	0,378



Biểu đồ 3.28. Mối liên quan giữa CTRCD và LVGLS

Nhận xét: Giá trị cut-off của LVGLS và CTRCD là -16,35 % với độ nhạy là 0,812 và độ đặc hiệu là 0,565 với $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê. Vì vậy, khả năng dự đoán xuất hiện CTRCD của LVGLS là ở giá trị - 16,35%

3.3.2.1.3 Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng tâm trương thất trái

Bảng 3.15. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số siêu âm của chức năng tâm trương thất trái

Chỉ số siêu âm tim	CTRCD	n	$\bar{X} \pm SD$	p
LAEVS	Có	16	26,16 ± 5,36	0,087
	Không	260	24,02 ± 4,81	
E/e' vách	Có	16	8,9 ± 0,26	0,143
	Không	260	7,9 ± 0,19	
E/e' bên	Có	16	9,9 ± 0,21	0,151
	Không	260	8,9 ± 0,18	
e' vách	Có	16	9,04 ± 3,22	0,011
	Không	260	10,63 ± 2,35	
e' bên	Có	16	11,05 ± 3,79	0,053
	Không	260	12,85 ± 3,59	
TRVmax	Có	16	2,19 ± 0,15	0,850
	Không	260	2,18 ± 0,23	

Nhận xét: Theo bảng 3.15, không có sự liên quan giữa CTRCD với các chỉ số thể tích nhĩ trái, e' bên, vận tốc tối đa dòng hở van ba lá và tỷ lệ E/e'. Nhưng có mối liên quan giữa CTRCD với chỉ số e' vách với $p < 0,05$, tuy nhiên giá trị trung bình của e' vách ở nhóm có CTRCD vẫn nằm trong giá trị bình thường và là $9,04 \pm 3$.

3.3.2.2. Mối liên quan giữa CTRCD và thất phải ở các thời điểm nghiên cứu

3.3.2.2.1. Mối liên quan giữa CTRCD và kích thước thất phải:

Bảng 3.16. Mối liên quan giữa CTRCD và kích thước thất phải

Chỉ số siêu âm tim	CTRCD	n	$\bar{X} \pm SD$	p
RVD1	Có	16	$29,44 \pm 1,82$	0,094
	Không	260	$28,56 \pm 3,38$	
RVD2	Có	16	$20,56 \pm 1,59$	0,810
	Không	260	$20,46 \pm 1,64$	
Đường kính dọc thất phải	Có	16	$51,25 \pm 5,17$	0,557
	Không	260	$50,37 \pm 5,84$	
RVOTprox	Có	16	$22,31 \pm 2,09$	0,751
	Không	260	$22,77 \pm 5,67$	
RVOTdistal	Có	16	$20,25 \pm 1,44$	0,783
	Không	260	$20,36 \pm 1,58$	

Nhận xét: Không có sự liên quan giữa CTRCD và các chỉ số đường kính ngang đáy, đường kính ngang giữa, đường dọc thất phải, đường ra thất phải đoạn gần, đường ra thất phải đoạn xa trong quá trình điều trị.

3.3.2.2.2. Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng thất phải

Bảng 3.17. Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng thất phải

Chỉ số siêu âm tim	CTRCD	n	$\bar{X} \pm SD$	p
TAPSE	Có	16	$22,19 \pm 1,91$	0,478
	Không	260	$21,84 \pm 1,89$	
FAC	Có	16	$38,44 \pm 5,18$	0,195
	Không	260	$40,40 \pm 5,91$	
RVS'	Có	16	$15,00 \pm 1,63$	0,270
	Không	260	$14,46 \pm 1,92$	
RVFWS	Có	16	$-23,79 \pm 2,79$	0,048
	Không	260	$-25,42 \pm 4,16$	
RVGLS	Có	16	$-20,71 \pm 1,51$	0,0001
	Không	260	$-23,15 \pm 3,77$	

Nhận xét:

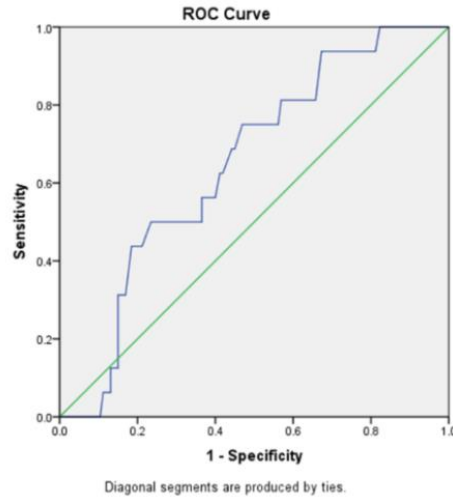
Ở 6 thời điểm nghiên cứu, không có sự liên quan giữa CTRCD với phân số thay đổi diện tích thất phải, chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc và vận tốc đỉnh tâm thu ở van ba lá.

Sức căng thành tự do thất phải và CTRCD có mối liên quan với nhau và mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0.05$. Ở nhóm bệnh nhân có CTRCD, giá trị trung bình của sức căng thành tự do thất phải là $-23,79 \pm 2,79$.

Sức căng dọc toàn bộ thất phải và CTRCD có mối liên quan chặt chẽ với $p < 0,001$. Ở nhóm bệnh nhân có CTRCD, giá trị trung bình của sức căng dọc toàn bộ thất phải là $-20,71 \pm 1,51$, trong khi ở nhóm không có CTRCD thì giá trị trung bình của chỉ số này là $-23,15 \pm 3,77$.

Bảng 3.18. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị của RVFWS

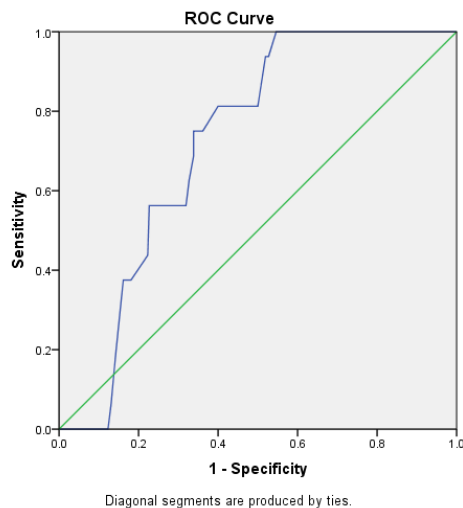
Test Result Variable(s)	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval		Cut-off point	Sensitivity	1 - Specificity	Specificity	J = max(Se+Sp-1)
RVFWS	0,647	0,048	0,531	0,764	-25,15	0,750	0,469	0,531	0,2808

**Biểu đồ 3.29. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị của RVFWS**

Nhận xét: Theo bảng 3.17, giá trị cut-off của sức căng thành tự do thất phải và CTRCD là -25,15 % với độ nhạy là 0,75 và độ đặc hiệu là 0,531.

Bảng 3.19. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị của RVGLS

Test Result Variable(s)	Area	p	Asymptotic 95% Confidence Interval		Điểm cắt	Sensitivity	1 - Specificity	Specificity	J = max(Se+Sp-1)
RVGLS	0,723	0,003	0,641	0,804	-23,45	1,00	0,55	0,45	0,45

**Biểu đồ 3.30. Mối liên quan giữa CTRCD và giá trị RVGLS**

Nhận xét: Theo bảng 3.18, giá trị cut-off của sức căng dọc toàn bộ thất phải và CTRCD là -23,45 % với độ nhạy là 1 và độ đặc hiệu là 0,45

3.3.3. Mối liên quan giữa CTRCD và các yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng

3.3.3.1. Mối liên quan giữa CTRCD và các yếu tố lâm sàng

Bảng 3.20. Mối liên quan giữa CTRCD và tuổi

			CTRCD		Tổng	p	OR
			Có	Không			
Tuổi	< 50	n	9	153	162	0.006	4,56
		%	5,6%	94,4%	100,0%		(0,56-36,40)
	50 - <60	N	1	77	78		1
		%	1,3%	98,7%	100,0%		
	≥ 60	N	6	30	36		15,40
		%	16,7	83,3	100,0		
Tổng		n	16	260	276		
		%	5,8%	94,2%	100,0%		

Nhận xét: Tuổi và CTRCD có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$. Nhóm bệnh nhân có tuổi trung bình ≥ 60 tuổi có tỷ lệ CTRCD cao nhất, chiếm 16,7%, sau đó là nhóm tuổi < 50 có tỷ lệ CTRCD là 5,6%.

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa CTRCD và BMI

			CTRCD		Tổng	p	OR
			Có	Không			
BMI	18.5 - 22.9	Số lượng	8	160	168	0,3	1,72 (0,62 – 4,72)
		Tỷ lệ %	4,8%	95,2%	100.0%		
	≥ 23	Số lượng	8	100	108		
		Tỷ lệ %	7,4%	92,6%	100,0%		
Tổng		Số lượng	16	260	276		
		Tỷ lệ %	5,8%	94,2%	100,0%		

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có BMI cao có số bệnh nhân mắc CTRCD cao gấp 1,72 lần so với nhóm có BMI bình thường, tuy nhiên giá trị này không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,3$.

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa CTRCD và nguy cơ tim mạch (NCTM)

		CTRCD		Tổng	p	OR
		Có	Không			
NCTM thấp	Số lượng	10	248	258	0,001	12,4 (3,86-39,8)
	Tỷ lệ %	3,9%	96,1%	100,0%		
NCTM trung bình	Số lượng	6	12	18		
	Tỷ lệ %	33,3%	66,7%	100,0%		
Tổng	Số lượng	16	260	276		
	Tỷ lệ %	5,8%	94,2%	100,0%		

Nhận xét:

Nguy cơ tim mạch và CTRCD có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$. Nhóm bệnh nhân có nguy cơ tim mạch trung bình có tỷ lệ CTRCD cao hơn 2,4 lần so với nhóm có NCTM thấp.

3.3.3.2. Mối liên quan giữa CTRCD và các yếu tố cận lâm sàng**Bảng 3.23. Mối liên quan giữa CTRCD với Troponin I**

			CTRCD		Tổng	p	OR
			Có	Không			
TroponinI	Tăng	n	10	88	98	0.02	3.258 (1.15-9.26)
		%	10,2%	89,8%	100,0%		
	Không tăng	n	6	172	178		
		%	3,4%	96,6%	100,0%		
Tổng		n	16	260	276		
		%	5,8%	94,2%	100,0%		

Nhận xét:

Trong 6 thời điểm nghiên cứu có tổng số 98 lượt tăng Troponin I, và nhóm này có tỷ lệ mắc CTRCD cao gấp 3,258 lần so với nhóm không tăng Troponin I. Mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3.24. Mối liên quan giữa CTRCD với NT-ProBNP

			CTRCD		Tổng	P	OR
			Có	Không			
NT-ProBNP	Tăng	n	0	6	6	1.0	0,00
		%	0,0%	100,0%	100,0%		
	Không tăng	n	16	254	270		
		%	5,9%	94,1%	100,0%		
Tổng		n	16	260	276		
		%	5,8%	94,2%	100,0%		

Nhận xét:

Trong quá trình điều trị, có 6 lượt tăng NT-proBNP ở các thời điểm T2, T3, T4, sau đó trở về bình thường ở thời điểm T5. Ta thấy rằng, không có mối liên quan giữa CTRCD và NT-proBNP.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $47,5 \pm 9,5$ tuổi, cao nhất là 72 tuổi và thấp nhất 22 tuổi, độ tuổi hay gặp nhất là dưới 50 tuổi chiếm 62.8 %. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu tương tự với tuổi trong nghiên cứu của Phùng Thị Huyền, Phạm Tuấn Anh và Nguyễn Thị Minh Phương [89],[90],[91].

Liên quan đến tỷ lệ nam giới là 0% trong nghiên cứu, nhiều tài liệu đã cho thấy sự phát triển của tuyến vú, nội tiết khác nhau giữa nam và nữ, nên ung thư vú ở nam giới thường được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật cắt tuyến vú và xạ trị sau phẫu thuật [92], hơn nữa thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (HER-2) thường âm tính ở nam giới [93],[11], đây là lý do tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu của chúng tôi là 0%.

Tổn thương vú phải là 49 người, chiếm 57%. Tổn thương vú trái là 37 người, chiếm 43%.

Rối loạn chuyển hóa lipid và tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ và bệnh lý tim mạch xuất hiện trong nhóm nghiên cứu. Số bệnh nhân mắc rối loạn chuyển hóa lipid là 8 người chiếm 17,4%, số bệnh nhân có tăng huyết áp là 4 người, chiếm 8,7%. Cả 4 bệnh nhân tăng huyết áp đều kèm theo rối loạn chuyển hóa lipid. Phân tầng nguy cơ tim mạch thì có 40 bệnh nhân có nguy

cơ thấp chiếm 87%, 6 bệnh nhân có nguy cơ cao chiếm 13%. Tỷ lệ bệnh nhân tăng huyết áp, nguy cơ tim mạch trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Phạm Tuấn Anh [90].

Trong 46 bệnh nhân nghiên cứu, 28 bệnh nhân có BMI ở mức độ trung bình (18,5-22,9) chiếm 60,9 %, có 13 bệnh nhân ở mức độ thừa cân (23-24,9) chiếm 28,3 % và có 5 bệnh nhân béo phì (≥ 25) chiếm 10,8 %.

Tuy nhiên, trong nghiên cứu của các tác giả nước ngoài như Arciniegas Calle và cộng sự [12],[94], Tanindil A. và cộng sự [13],[95] Nakano S. và cộng sự [14],[96] thì số lượng các yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh tim mạch là nhiều hơn, bao gồm đái tháo đường, hút thuốc lá, béo phì, rối loạn chuyển hóa lipid, tăng huyết áp, bệnh động mạch vành. Sở dĩ có sự khác biệt này có thể là sự khác nhau của tập quán sinh hoạt, dinh dưỡng ở các nước khác nhau.

Trải qua 15 tháng điều trị với 6 thời điểm nghiên cứu, 46 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được điều trị với liệu hóa chất không thay đổi. Theo bảng 3.4, liều tích lũy trung bình của Anthracyclin là 271,77mg/m², Cyclophosphamide là 915,91mg/ m²/ngày với tổng liều là 2797,73 mg/m², Doxorubicin (taxan) là 100mg/m² /ngày tổng liều tích lũy trung bình là 457,31mg, trastuzumab với liều từ 2mg/kg đến 6mg/kg. Như đã biết, liều gây CTRCD của anthracycline là ≥ 450 mg/m² da, Cyclophosphamide là 1500mg/ m²/ngày. Như vậy, liều điều trị hóa chất của nhóm bệnh nhân nghiên cứu thấp hơn so với liều gây CTRCD của các hóa chất trên.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

4.1.2.1. Đặc điểm lâm sàng

Qua 6 thời điểm nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận xuất hiện các trường hợp đau thắt ngực theo định nghĩa của CCS và triệu chứng suy tim theo NYHA. Sự xuất hiện triệu chứng đau ngực và suy tim là rất khác nhau ở các nghiên cứu trong nước và thế giới.

Nghiên cứu của Phùng Thị Huyền ở 63 bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline và trastuzumab, tuổi trung bình là 49, yếu tố nguy cơ tim mạch chiếm 12,8% gồm tăng huyết áp và đái tháo đường. Sau 9 tháng điều trị có 1 bệnh nhân xuất hiện triệu chứng suy tim NYHA 2 [89].

Trong nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang ở 30 bệnh nhân U lympho không Hodgkin điều trị anthracycline, tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $58,8 \pm 10,0$, nhiều yếu tố nguy cơ và bệnh lý tim mạch. Các bệnh nhân được theo dõi ở 2 thời điểm: bắt đầu và kết thúc điều trị anthracycline. Sau điều trị, có 5 bệnh nhân có triệu chứng suy tim chiếm 17,2% [8].

Nghiên cứu của Sawaya và cộng sự ở 81 bệnh nhân ung thư vú, tuổi trung bình 50 ± 10 , nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, điều trị anthracycline và trastuzumab. Bệnh nhân được theo dõi ở 6 thời điểm nghiên cứu. Kết quả có 6% bệnh nhân trong nhóm xuất hiện triệu chứng suy tim [58].

Nghiên cứu của Arciniegas Calle ở 66 bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracyclien hoặc trastuzumab, tuổi trung bình 52 ± 9 , các bệnh nhân

được đánh giá ở 3 thời điểm: bắt đầu nghiên cứu, khoảng 3 và 6 tháng sau thời điểm nghiên cứu đầu tiên. Kết quả nghiên cứu không ghi nhận bệnh nhân có xuất hiện triệu chứng suy tim [96]. Cũng không có bệnh nhân nào xuất hiện triệu chứng suy tim ở nghiên cứu của Negishi và cộng sự [101].

Sự xuất hiện triệu chứng đau ngực theo CCS và suy tim theo NYHA khác nhau là do đối tượng của các nghiên cứu là khác nhau về tuổi, giới, tỷ lệ và số lượng yếu tố nguy cơ, bệnh lý tim mạch, phác đồ hóa chất điều trị và thời điểm nghiên cứu.

Các nghiên cứu về anthracycline và trastuzumab cho thấy các yếu tố nguy cơ của tăng CTRCD của các hóa chất này là tuổi, đái tháo đường, tăng huyết áp, béo phì. Người bệnh BMI trên 30kg/m^2 làm tăng phơi nhiễm với hóa chất [97], trên 65 tuổi hoặc dưới 4 tuổi có nguy cơ độc tính lên tim cao [98], đái tháo đường và tăng huyết áp làm tăng nguy cơ độc tính lên tim, những bệnh nhân điều trị hóa chất anthracycline có tăng huyết áp thì nguy cơ xuất hiện suy tim gấp 12 lần so với những bệnh nhân không có tăng huyết áp [99],[100]. Như đã đề cập ở trên, số lượng và tỷ lệ yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh lý tim mạch ở nhóm nghiên cứu là thấp, tỷ lệ BMI trong giới hạn bình thường cao, liều tích lũy hóa chất không cao nên 46 bệnh nhân trong nghiên cứu, mặc dù có thay đổi về các chỉ số siêu âm tim như phân suất tống máu thất trái này vẫn nằm trong khoảng an toàn cho phép, vì vậy các biểu hiện của đau ngực hay khó thở không thấy xuất hiện trong nhóm nghiên cứu.

4.1.2.2. Đặc điểm cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu

** Sự biến đổi của Troponin I và NT-proBNP qua các thời điểm nghiên cứu*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị trung bình của Troponin I tăng cao nhất ở thời điểm T2 với $p < 0,05$. Ở các thời điểm nghiên cứu, Troponin I có thay đổi và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị trung bình của Troponin I cao nhất ở thời điểm T2 là $12,65 \pm 8,0$, sau đó giảm và thấp nhất là ở thời kỳ T5. Giá trị cao nhất cũng xuất hiện ở thời điểm T2 là 41,4, sau đó là thời điểm T3 là 23,3 mmol/l.

Đối với NT-proBNP sự thay đổi trong quá trình điều trị cũng có ý nghĩa thống kê, nhưng giá trị trung bình và giá trị cao nhất của NT-proBNP vẫn nằm trong giới hạn bình thường.

Trong nghiên cứu của Sawaya và cộng sự ở 81 bệnh nhân ung thư vú, tuổi trung bình 50 tuổi, được điều trị hóa chất phác đồ anthracycline và trastuzumab, các tác giả đã thấy rằng Troponin I và NT-proBNP cũng tăng theo thời điểm nghiên cứu và cao nhất ở thời điểm T1 [58]. Trong nghiên cứu của Putt ở 78 bệnh nhân nữ ung thư vú có kết quả là Troponin T tăng cao nhất ở thời điểm T2 và giá trị trung bình tại thời điểm đó là 12ng/l [102]. Hai nghiên cứu này có kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi có thể do đối tượng nghiên cứu và phác đồ điều trị tương đối giống nhau.

** Sự biến đổi của điện tâm đồ qua các thời điểm nghiên cứu*

Nhịp xoang là nhịp chủ đạo ở tất cả các thời điểm nghiên cứu. Không có rối loạn nhịp như: khoảng QT kéo dài, rung nhĩ, ngoại tâm thu thất ... xuất hiện. Ở thời điểm T0 có 3 bệnh nhân có nhịp xoang nhanh, tăng dần ở các thời điểm nghiên cứu và tỷ lệ bệnh nhân có nhịp xoang nhanh cao nhất ở thời điểm T1 (30,4%) sau đó là thời điểm T2 (25%). Kết quả này cũng tương tự với kết quả trong nghiên cứu của Phùng Thị Huyền, có 7 bệnh nhân có nhịp xoang nhanh chiếm 11,1%, không có các rối loạn nhịp khác [89].

** Sự biến đổi của hệ tạo máu qua các thời điểm nghiên cứu*

Kết quả nghiên cứu cho thấy sự thay đổi của bạch cầu và hemoglobin trong các thời điểm nghiên cứu là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên giá trị trung bình của hai chỉ số này vẫn nằm trong giới hạn bình thường, trong đó có 1 bệnh nhân giảm bạch cầu ở thời điểm T3 (2,17%) , có 8 bệnh nhân với 15 lượt giảm hemoglobin (5,43) ở các thời điểm khác nhau và đều giảm ở mức độ 1.

Trong nghiên cứu của Phùng Thị Huyền ở 63 bệnh nhân ung thư vú điều trị phác đồ AC-TH thì tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 chiếm 1,6%, hạ hemoglobin ở mức độ 1 [89].

Nghiên cứu của Phạm Tuấn Anh ở bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất phác đồ 4AC-4P liều dày cho thấy có 13,8% bệnh nhân có giảm bạch cầu mức độ 3-4, 23,3% giảm hemoglobin và chủ yếu là giảm ở mức độ 1 [90].

Anthracycline là nguyên nhân chính gây độc tủy xương. Đã có nhiều nghiên cứu trên thế giới trình bày về tác dụng không mong muốn trên hệ tạo máu là giảm số lượng và chức năng các dòng tế bào máu ngoại vi và suy tủy xương. Biến cố giảm các dòng tế bào máu là một trong những nguyên nhân chính gây hạn chế việc sử dụng cũng như hiệu quả điều trị của Anthracycline.

** Sự biến đổi của các cơ quan khác ngoài hệ tạo huyết*

Trong suốt quá trình nghiên cứu, sự thay đổi của các chỉ số lipid máu, chức năng gan, chức năng thận và HbA1C đều không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, các chỉ số này vẫn trong giới hạn bình thường và tỷ lệ mắc mới là 0%. Trong nghiên cứu của Phạm Tuấn Anh và Phùng Thị Huyền cũng cho kết quả tương tự [89],[90]. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác về tác dụng không mong muốn của Anthracycline rằng nhóm hóa chất này ít gây độc tính trên gan, gây tăng men gan, ứ mật và suy gan cấp.

4.2. Sự biến đổi hình thái và chức năng tim qua các thời điểm nghiên cứu

4.2.1. Sự biến đổi của hình thái và chức năng thất trái qua các thời điểm nghiên cứu.

4.2.1.1. Sự biến đổi của hình thái thất trái qua các thời điểm nghiên cứu.

Theo biểu đồ 3.11, 3.12 ta thấy, sự thay đổi của đường kính thất trái ở thời kỳ tâm thu và tâm trương qua các thời điểm nghiên cứu là không có ý

nghĩa thống kê, tuy nhiên các giá trị này ở thời điểm T2 là cao nhất, lên tới 57mm (Dd) và 41mm (Ds).

Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang năm 2022 ở bệnh nhân U lympho không Hodgkin điều trị Anthracycline, so sánh trước và sau điều trị Anthracycline thì các chỉ số kích thước tim thay đổi không có ý nghĩa thống kê [8]. Kazuaki Negishi và cộng sự theo dõi 127 bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất anthracyline và trastuzumab cũng cho ra kết quả nghiên cứu tương tự [101].

Theo kết quả Biểu đồ 3.13 3.14ta thấy, thể tích buồng thất trái thời kỳ tâm thu và tâm trương có thay đổi ở thời điểm T2, T3 và sự thay đổi này có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang và Kuzuaki Negishi không cho thấy kết quả này, nhưng trong nghiên cứu của Eliza de Almeida Gripp và cộng sự lại có kết quả tương tự. Chỉ có chỉ số thể tích buồng thất trái qua các thời kỳ tâm thu và tâm trương có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê và chỉ có duy nhất chỉ số thể tích buồng thất trái là có thay đổi [103],[104].

Kết quả nghiên cứu cho thấy, giá trị trung bình của độ dày vách liên thất và thành sau thất trái ở thời kỳ tâm thu và tâm trương, cùng với giá trị trung bình của chỉ số khối thất trái không thay đổi trong các thời điểm nghiên cứu. Tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Quỳnh Trang [8] và Kazuaki Negishi [102].

4.2.1.2. Sự biến đổi của chức năng tâm thu thất trái qua các thời điểm nghiên cứu.

Theo Biểu đồ 3.15, sự thay đổi về giá trị của phân suất tổng máu thất trái và sức căng dọc toàn bộ thất trái trong các thời điểm là có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình của EF và LVGLS đều giảm trong quá trình điều trị. Giá trị trung bình ở thời điểm T0 là $63,2 \pm 2,42\%$ và $-22,67 \pm 2,05\%$. Trong quá trình điều trị thì hai thông số này giảm dần và giảm thấp nhất ở T2 là $57,28 \pm 4,3$ và $-15,18 \pm 2,88\%$. Trong nhóm bệnh nhân có xuất hiện CTRCD ta thấy, giá trị EF nhỏ nhất là 51 và tập trung xuất hiện ở thời điểm T2. Đến khi kết thúc điều trị thì giá trị trung bình tăng hơn ở thời điểm T2 nhưng vẫn thấp hơn T0. Điều này xảy ra bởi thời điểm T2, là thời điểm khi kết thúc 4 đợt hóa chất kết hợp giữa anthracycline và Cyclophosphamide tim tiếp tục phải chịu tác động của 4 đợt hóa chất Doxetaxel và trastuzumab theo phác đồ, vì vậy chức năng tim phải chịu tác dụng cộng hưởng của hai hóa chất này. Trong nghiên cứu của Eliza de Almeida Gripp ở 49 bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất anthracycline và/hoặc trastuzumab, phân số tổng máu thất trái cũng giảm ở các thời điểm nghiên cứu và giảm nhất ở T2 [103]. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Arciniegas Calle và cộng sự [94].

Biểu đồ 3.15 cho thấy, giá trị trung bình của phân suất tổng máu thất trái dù có thay đổi qua các thời điểm nghiên cứu nhưng vẫn nằm trong miền giá trị bình thường. Như vậy, nếu chỉ nhìn vào sự thay đổi của phân

suất tổng máu thất trái thì khó có thể phát hiện sớm các trường hợp xuất hiện CTRCD sớm và kín đáo. Trong khi đó, giá trị tuyệt đối của sức căng dọc toàn bộ thất trái cũng thay đổi qua các thời điểm nghiên cứu như phân suất tổng máu thất trái, nhưng giá trị tuyệt đối của chỉ số này lại thấp hơn giá trị bình thường. Trong nhóm bệnh nhân xuất hiện CTRCD, tuy LVGLS không giảm $>15\%$ nhưng giá trị LVGLS thấp nhất là $-12,5\%$ và ở thời điểm T2. Do đó, sức căng dọc toàn bộ thất trái là một chỉ số có thể giúp phát hiện sớm các trường hợp xuất hiện CTRCD trong quá trình điều trị.

Giá trị trung bình của chênh lệch sức căng dọc toàn bộ thất trái (Δ LVGLS) qua các thời điểm nghiên cứu là $6,37 \pm 2,45\%$. Giá trị cao nhất là $12,4\%$, thấp nhất là $6,9\%$. Kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang. Sự khác biệt này có thể do đối tượng nghiên cứu khác nhau. Trong nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang, đối tượng nghiên cứu có tuổi trung bình cao hơn ($58,8 \pm 10,0$), nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh lý tim mạch mắc phải hơn [8].

4.2.3. Sự biến đổi về chức năng tâm trương thất trái qua các thời điểm nghiên cứu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự thay đổi của các thông số thể tích nhĩ trái, vận tốc dòng hở tối đa van ba lá, tỷ lệ E/e' vách và E/e' bên trước và sau điều trị không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, sự thay đổi của thông số e' vách và e' bên ở các thời điểm nghiên cứu là có ý nghĩa thống kê. Mặc dù giá trị trung bình của hai thông số này vẫn nằm trong

giới hạn bình thường, nhưng giá trị nhỏ nhất ở các thời điểm từ T1 đến T5 có xu hướng giảm dưới giá trị bình thường, đặc biệt là chỉ số e' bên. Trong nghiên cứu của Upshaw và cộng sự ở 362 bệnh nhân ung thư vú, thời gian theo dõi trung bình 2,1 năm (từ 1,5 năm đến 4 năm), tác giả nhận thấy chức năng tâm trương thất trái luôn giảm, với sự giảm của tỷ số A/E , e' vách và e' bên, và tăng của tỷ số E/e' . 60% bệnh nhân xuất hiện rối loạn chức năng tâm trương thất trái sau 1 năm, sau 2 năm là 70% và sau 3 năm là 80% [104].

4.2.4. Sự biến đổi hình thái và chức năng của thất phải qua các thời điểm nghiên cứu.

4.2.4.1. Sự biến đổi của hình thái thất phải qua các thời điểm nghiên cứu.

Các chỉ số hình thái thất phải như đường kính ngang đáy, đường kính ngang giữa, đường kính dọc thất phải, đường kính đường ra thất phải đoạn gần và đoạn xa đều không thay đổi qua các thời điểm nghiên cứu. Các nghiên cứu trên thế giới cũng không thấy sự thay đổi của các chỉ số hình thái thất phải [105],[106]. Trong nghiên cứu của Jenica Upshaw và cộng sự ở 362 bệnh nhân ung thư vú điều trị doxorubicin, doxorubicin và sau đó là trastuzumab hoặc trastuzumab đơn thuần, hay kết luận của Marijana T. sau khi đã tổng hợp gần mười nghiên cứu ở bệnh nhân ung thư vú điều trị các phác đồ hóa chất khác nhau có anthracyclin, cyclophosphamide, doxetacel và trastuzumab đều trong thấy không có sự biến đổi của các chỉ số hình thái thất phải trong quá trình điều trị hóa chất.

4.2.4.2. Sự biến đổi của chức năng thất phải qua các thời điểm nghiên cứu

Các chỉ số chức năng thất phải như chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc, vận tốc đỉnh tâm thu van ba lá, phân số thay đổi diện tích thất phải, sức căng dọc thành tự do thất phải và sức căng dọc toàn phần thất phải đều thay đổi qua các thời điểm nghiên cứu với $p < 0,05$. Giá trị trung bình của các chỉ số này tuy vẫn nằm trong khoảng giá bình thường nhưng đều giảm qua các thời điểm nghiên cứu, thấp nhất ở thời điểm T2 và cao nhất ở T0. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Boczar và cộng sự ở 49 bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline trong thời gian 3 tháng với 2 thời điểm theo dõi là trước và sau điều trị (T0, T1), giá trị trung bình của chỉ số RVFAC ở nhóm bệnh nhân này giảm từ 48,3% xuống còn 42,1% ($p = 0,01$) [107],[21]. Kết quả tương tự cũng thấy ở nghiên cứu của Calleja và cộng sự ở 40 bệnh nhân nữ ung thư vú được điều trị trastuzumab đơn thuần hoặc cùng với anthracycline, RVFAC giảm từ 47% xuống còn 42% ($p = 0,01$) [108]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Moudgil và cộng sự thì TAPSE chỉ giảm sau 6 tháng điều trị và không thấy thay đổi của RVS'[109].

- Biểu đồ 3.26 và 3.27 cho thấy sức căng dọc toàn bộ thất phải (RVGLS) và sức căng dọc thành tự do thất phải (RVFWS) giảm theo các thời điểm nghiên cứu, cao nhất ở T0 và giá trị thấp nhất tương ứng là $-21,06\% \pm 2,13$ và $-23,4 \pm 3,02$ đo được ở thời điểm T2 đó là khi vừa kết thúc hóa chất AC và Trastuzumab lại được bổ sung vào phác đồ, vì vậy

chức năng tim phải chịu tác dụng cộng hưởng của hai hóa chất này. Kết quả này cũng tương tự với các nghiên cứu khác [110],[111],[112]. Tuy nhiên giá trị thấp nhất và thời điểm giảm thấp nhất của sức căng dọc toàn bộ thất phải trong nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu khác bởi thiết kế nghiên cứu khác nhau. Geris Mazzutti và cộng sự [109] đánh giá rối loạn thất phải khi bệnh nhân ung thư vú được điều trị chỉ với Trastuzumab kéo dài 9 tháng với 4 lần đánh giá, thời điểm sức căng dọc toàn bộ thất phải đạt giá trị thấp nhất trong nghiên cứu này là T1 và giá trị là $-22,5 \pm 2,1\%$. Michal và cộng sự [100] lại đánh giá sức căng dọc toàn bộ thất phải ở bệnh nhân ung thư vú chỉ được điều trị Anthracycline với 3 lần theo dõi trong gần 6 tháng, thời điểm sức căng dọc toàn bộ thất phải đạt giá trị thấp nhất ở T1 và giá trị là $-23,4 \pm 5.3\%$. Còn nghiên cứu của Anna Callega và cộng sự [108] lại là 1 nghiên cứu hồi cứu và đánh giá lại sức căng dọc toàn bộ thất phải ở thời điểm 3 tháng sau kết thúc điều trị.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi, giá trị giảm (chênh lệch Δ) của RVGLS và RVFWS tương ứng là $3,48 \pm 2,91 \%$ và $5,25 \pm 3,98 \%$, thấp hơn so với một số nghiên cứu khác là do đối tượng nghiên cứu khác nhau. Đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi là phụ nữ có tuổi trung bình trẻ hơn, chỉ có 17,4% trong số đó có yếu tố nguy cơ tim mạch, và 8,7% có bệnh lý tim mạch kèm theo, các bệnh nhân chỉ điều trị hóa chất đơn thuần mà không có các trị liệu khác kèm theo như xạ trị, nội tiết [109],[110],[111].

4.3. CTRCD ở các thời điểm nghiên cứu và mối liên quan với các thông số siêu âm tim, các chỉ số lâm sàng, cận lâm sàng.

4.3.1. CTRCD qua các thời điểm nghiên cứu.

Có tổng số 16 lượt xuất hiện CTRCD ở 11 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu qua 6 thời điểm, chiếm 23,9% (theo số bệnh nhân). Trong đó có 6 bệnh nhân xuất hiện CTRCD 1 lần và 5 bệnh nhân xuất hiện CTRCD 2 lần. Số lượt xuất hiện CTRCD nhiều nhất ở T2 (9 lượt), sau đó là T3 (5 lượt) và các bệnh nhân này đều hồi phục ở thời điểm T5. Các bệnh nhân này có EF giảm và thấp nhất là 51%, LVGLS giảm thấp nhất xuống còn – 12,5% không có bệnh nhân nào có $\Delta LVGLS > 15\%$. Điểm cut-off của CTRCD và LVGLS là – 16,35%.

Kết quả tương tự như nghiên cứu của Heloisa Sawaya và cộng sự ở 81 bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất có anthracycline và trastuzumab cũng có tỷ lệ xuất hiện CTRCD là 32% do EF giảm, giá trị trung bình của LVGLS trong nhóm CTRCD là $15 \pm 3\%$, $\Delta LVGLS$ là $4,2 \pm 3,9\%$, không thấy bệnh nhân nào có $\Delta LVGLS \geq 15\%$ [58].

Trong nghiên cứu của Arciniegas Calle ở 66 bệnh nhân điều trị anthracycline hoặc trastuzumab thì tỷ lệ CTRCD là 20%, điểm cut-off - 14.6% $p=0.003$, tỷ lệ xuất hiện CTRCD cao nhất ở thời điểm T2 [94]. Trong nghiên cứu của Negishi K và cộng sự thì 20% bệnh nhân có CTRCD và $\Delta LVGLS=2.0 \pm 2.3\%$ [101]. Trong nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang, tỷ lệ xuất hiện CTRCD là 44,8% [8]. Sự khác nhau này có thể do

đặc điểm của đối tượng nghiên cứu khác nhau: các nghiên cứu trên có tuổi trung bình cao hơn, đối tượng nghiên cứu có nhiều yếu tố nguy cơ hơn, phác đồ điều trị có chút khác biệt và thời điểm theo dõi khác trong nghiên cứu có khác nhau.

4.3.2. Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số siêu âm tim qua các thời điểm nghiên cứu

4.3.2.1. Mối liên quan giữa CTRCD và thất trái ở các thời điểm nghiên cứu.

* Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số kích thước thất trái.

Các chỉ số đường kính thất trái, chiều dày vách liên thất và thành sau thất trái, chỉ số khối cơ tim ở các thời điểm nghiên cứu không có liên quan đến CTRCD.

Chỉ số thể tích thất trái cuối tâm thu và tâm trương (V_d , V_s) có liên quan đến CTRCD với $p=0,0001$ và $p=0,008$. Giá trị trung bình chỉ số này ở nhóm CTRCD là $120,44 \pm 18,48\text{mm}$ ở cuối tâm thu và là $43,06 \pm 7.8\text{ mm}$ ở cuối tâm trương. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Hong-wen Fei và cộng sự. Nghiên cứu thực hiện ở 95 bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất AC-H (gồm 3 loại hóa chất là anthracycline, cyclophosphamide và trastuzumab) trong 17 tháng với 5 thời điểm nghiên cứu, tác giả thấy rằng chỉ có chỉ số thể tích thất trái ở nhóm có CTRCD cao hơn so với nhóm không CTRCD và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê [27],[113]. Mặt khác, trong nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang, nhóm nghiên cứu không thấy mối liên quan giữa CTRCD và chỉ số thể tích thất trái, có thể là do thời gian nghiên

cứu và hóa chất điều trị khác nhau. Nguyễn Quỳnh trang chỉ theo dõi 2 lần, cách nhau 3 tháng và bệnh nhân chỉ điều trị anthracycline đơn thuần, trong khi nghiên cứu của chúng tôi kéo dài trong khoảng 15 tháng và kết hợp hai hóa chất anthracycline và trastuzumab [8].

* Mối liên quan giữa *CTRCD* và các chỉ số chức năng tâm thu thất trái

Trong nghiên cứu, chúng tôi chẩn đoán *CTRCD* theo tiêu chuẩn của Hướng dẫn điều trị của ESC 2016. *CTRCD* xuất hiện khi giá trị phân suất tống máu thất trái (LVEF) giảm $< 53\%$ và LVEF giảm $> 10\%$ so với giá trị nền. Giá trị trung bình của LVEF ở nhóm *CTRCD* là $51,69 \pm 0,48\%$. Trong 11 bệnh nhân xuất hiện *CTRCD*, 6 bệnh nhân xuất hiện *CTRCD* 1 lần trong đó 5 bệnh nhân xuất hiện ở thời điểm T2 với LVEF là 51 và 52%, 1 bệnh nhân xuất hiện *CTRCD* ở thời điểm số 4 và LVEF là 52%. 5 bệnh nhân xuất hiện *CTRCD* ở 2 thời điểm T2 và T3, LVEF ở T2 là 51% và T2 là 52%.

Sức căng dọc toàn bộ thất trái (LVGLS) trong nghiên cứu giảm ở các thời điểm nghiên cứu và thấp nhất ở thời điểm T2 với $p < 0.001$. Giá trị của LVGLS ở các thời điểm theo dõi từ T1 đến T5 đều giảm hơn so với thời điểm T0 và liên quan chặt chẽ với *CTRCD* ($p < 0,01$). Giá trị trung bình của LVGLS trong nhóm có *CTRCD* là $-15,56 \pm 2,32\%$, giá trị thấp nhất là -12.5% ở thời điểm T2. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Eliza de Almeida Gripp ở 49 bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất anthracycline và/hoặc trastuzumab, và nghiên cứu của Arciniegas Calle [92],[103].

Bảng 3.14 cho thấy mối liên quan có ý nghĩa giữa LVGLS và CTRCD ($p=0.012$) với điểm cut-off của CTRCD và LVGLS $-16,35$. Kết quả này tương tự trong nghiên cứu của Eliza de Almeida Gripp, là $16,6\%$ [103].

Giá trị chênh lệch hay mức độ giảm của sức căng dọc toàn bộ thất trái ($\Delta LVGLS$) thu được trong nghiên cứu của chúng tôi cao nhất là $12,4\%$, giá trị trung bình của $\Delta LVGLS$ là $6,37 \pm 2,45\%$ với $p < 0,05$, giá trị này cao hơn kết quả nghiên cứu của Kazuaki Negishi và cộng sự. Sự khác biệt này có thể do tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi trẻ hơn và tỷ lệ người bệnh có yếu tố nguy cơ tim mạch thấp hơn [102].

Ngoài ra, trong 11 bệnh nhân nghiên cứu có CTRCD thì có 9 bệnh nhân có LVGLS giảm dưới $16,5\%$ ở thời điểm trước khi xuất hiện CTRCD và lúc đó $EF > 53\%$. Như vậy, theo kết quả nghiên cứu, để phát hiện CTRCD ở bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất hỗ trợ (phác đồ AC-TH), ngoài phân suất tống máu thất trái thì có thể dựa vào chỉ số sức căng dọc toàn phần thất trái, điểm cut-off của độ tính và $LVGLS = -16,35\%$.

* Mối liên quan giữa CTRCD và các chỉ số chức năng tâm trương thất trái

Trong bảng 3.15 ta thấy, CTRCD không liên quan đến các chỉ số chức năng tâm trương thất trái bao gồm thể tích nhĩ trái, E/e' , e' bên và vận tốc tối đa dòng hở van ba lá, tuy nhiên CTRCD có liên quan đến chỉ số e' vách với $p=0,011$. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự thay đổi của thông số e' vách và e' bên ở các thời điểm nghiên cứu là có ý nghĩa thống kê. Mặc dù

giá trị trung bình của hai thông số này vẫn nằm trong giới hạn bình thường, nhưng giá trị nhỏ nhất ở các thời điểm từ T1 đến T5 có xu hướng giảm dưới giá trị bình thường, đặc biệt là chỉ số e' bên. Trong nghiên cứu của Upshaw và cộng sự ở 362 bệnh nhân ung thư vú, thời gian theo dõi trung bình 2,1 năm (từ 1,5 năm đến 4 năm), tác giả nhận thấy chức năng tâm trương thất trái luôn giảm, với sự giảm của tỷ số A/E, e' vách và e' bên, và tăng của tỷ số E/ e' . 60% bệnh nhân xuất hiện rối loạn chức năng tâm trương thất trái sau 1 năm, sau 2 năm là 70% và sau 3 năm là 80% [105].

CTRCD không liên quan đến chức năng tâm trương của thất trái qua các thời điểm nghiên cứu là kết quả tương tự như nghiên cứu của Arciniegas Calle, Negishi K, Heloisa Sawaya [94],[101],[58].

4.3.2.2. *Mối liên quan giữa CTRCD và thất phải ở các thời điểm nghiên cứu.*

* Mối liên quan giữa CTRCD và kích thước thất phải

Theo kết quả bảng 3.15 thì không có mối liên quan giữa CTRCD và kích thước thất phải trong nghiên cứu. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Tanindi và cộng sự [95] El-Sherbeny và cộng sự [114]. Hình thái thất phải rất phức tạp, siêu âm tim 2D thường hạn chế khi đánh giá các thay đổi về hình thái thất phải. Để đánh giá chính xác thì phải sử dụng kỹ thuật cộng hưởng từ tim tuy nhiên phương pháp này thì mất thời gian và đắt tiền, không phù hợp để áp dụng cho mọi bệnh nhân [115],[116].

* Mối liên quan giữa CTRCD và chức năng thất phải

Nghiên cứu của Tanindin và cộng sự ở 37 bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline cho thấy bất thường ở các chỉ số chức năng thất phải bao

gồm: chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc, vận tốc đỉnh tâm thu ở van ba lá trong quá trình điều trị hóa chất nhưng hầu hết các chỉ số này vẫn nằm trong giới hạn bình thường [95].

Nghiên cứu của Arciniegas Calle cũng không thấy đề cập đến sự thay đổi của các chỉ số chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc, vận tốc đỉnh tâm thu ở van ba lá và phân số thay đổi diện tích thất phải ở các thời điểm nghiên cứu nhưng sức căng dọc toàn bộ thất phải lại thay đổi có ý nghĩa thống kê [98].

Trong nghiên cứu của El-Sherbeny ở 66 bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất anthracycline được đánh giá chức năng thất phải bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D, và siêu âm 3D ở các thời điểm bắt đầu điều trị, sau 4 chu kỳ anthracycline, tháng thứ 6 và tháng thứ 9 từ khi kết thúc hóa chất. Kết quả có 18 bệnh nhân xuất hiện CTRCD. Trong nhóm không có CTRCD thì không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê ở thời điểm bắt đầu với các thời điểm nghiên cứu khác. Tuy nhiên, ở nhóm có xuất hiện CTRCD, chỉ số chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc, vận tốc đỉnh tâm thu ở van ba lá và phân số thay đổi diện tích thất phải không thay đổi có ý nghĩa thống kê ở các thời điểm nghiên cứu nhưng sức căng thành tự do thất phải và sức căng dọc toàn bộ thất phải lại thay đổi có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) [103].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy các chỉ số chỉ số chức năng tâm thu thất phải theo chiều dọc, vận tốc đỉnh tâm thu ở van ba lá và

phân số thay đổi diện tích thất phải có giảm ở các thời điểm nghiên cứu tuy nhiên vẫn nằm trong giá trị bình thường và không liên quan đến CTRCD. Nhưng sức căng thành tự do thất phải và sức căng dọc toàn bộ thất phải thì có thay đổi ở các thời điểm nghiên cứu, biểu hiện là sức căng thành tự do thất phải và sức căng dọc toàn bộ thất phải trong quá trình điều trị, giảm nhiều nhất ở thời điểm T2, sau đó hồi phục dần ở thời điểm T3, T4, T5. Sự thay đổi này có liên quan đến CTRCD với $p < 0,005$. Ở các bệnh nhân có CTRCD, tuy RVFWS và RVGLS không giảm xuống giá trị dưới bình thường, nhưng các chỉ số này vẫn giảm và thấp nhất ở thời điểm T2 đối với bệnh nhân xuất hiện 1 lần CTRCD, và thấp ở cả 2 thời điểm T2 và T3 đối với bệnh nhân có xuất hiện 2 lần CTRCD.

Điểm cut-off giữa sức căng thành tự do thất phải và sức căng dọc toàn bộ thất phải với CTRCD trong nghiên cứu là -25,15% và - 23,45%, giá trị này cao hơn trong nghiên cứu của El-Sherbeny là 19,3% và 14,8% và của Arciniegas Calle là RVGLS -14,3% [108],[114]. Có thể đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình trẻ hơn và ít có các yếu tố nguy cơ tim mạch hơn, thời điểm nghiên cứu và hóa chất điều trị có khác trong hai nghiên cứu trên. Và có thể do số lượng nghiên cứu chưa đủ lớn nên giá trị cut-off trong nghiên cứu của chúng tôi còn cao.

Kalliopi Keramida, Dimitrios Farmakis đã kết luận rằng, ảnh hưởng của hóa trị và xạ trị lên chức năng thất phải đã được nghiên cứu nhiều ở bệnh nhân ung thư vú và những bệnh nhân có ung thư từ thời niên thiếu.

Các đánh giá chức năng của thất phải ở các thời điểm khác nhau trong hoặc sau hóa trị vẫn còn nhiều tranh cãi. Tuy nhiên, sức căng toàn phần thất phải dường như là yếu tố không đổi trong việc phát hiện tổn thương cơ tim thất phải. Đáng kể nữa, độc tính của thất phải được phát hiện nhờ thay đổi của sức căng toàn phần thất phải luôn song hành với độc tính thất trái và với các giá trị cut-off tương tự nhau, điều này gợi ý đến tính tác động hệ thống của ung thư và các phác đồ điều trị ung thư lên cơ tim. Các giá trị tiên lượng CTRCD lên thất phải cần được khảo sát ở các nghiên cứu tiền cứu có cỡ mẫu lớn [117].

4.3.3. Mối liên quan giữa CTRCD, lâm sàng và các chỉ số cận lâm sàng

4.3.3.1. Mối liên quan giữa CTRCD và lâm sàng

* Tuổi là một yếu tố nguy cơ của CTRCD ở bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất, đặc biệt là anthracycline. Cơ chế bệnh sinh gây CTRCD ở người lớn tuổi là do cơ tim bị lão hóa, tiêu cơ tim, đa bệnh tật. Độ tuổi trung bình trong nhóm nghiên cứu là $47,5 \pm 9,45$, tuổi cao nhất là 72, có 6 bệnh nhân ở nhóm tuổi trên 60 chiếm 13%. Mối liên quan giữa tuổi và CTRCD trong nghiên cứu là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,006$. Trong số 6 bệnh nhân có tuổi trên 60 thì có 3 bệnh nhân xuất hiện CTRCD, chiếm 50% so với lứa tuổi. Ở nhóm có CTRCD, số bệnh nhân có tuổi trên 60 là 3 chiếm 27,2%, 2 bệnh nhân trong độ tuổi từ 50-60 tuổi chiếm 18,1%, có 6 bệnh nhân có độ tuổi dưới 50 chiếm 44,7%. Trong số 11 bệnh nhân xuất hiện CTRCD có 5 bệnh nhân xuất hiện CTRCD ở 2 thời điểm nghiên cứu T2 và T3. Trong số 5 bệnh nhân đó có 3 bệnh nhân ở lứa tuổi trên 60. Các con số trên cho thấy

sự liên quan chặt chẽ giữa tuổi và CTRCD. Ở các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy nguy cơ suy giảm chức năng tăng lên ở nhóm tuổi nhỏ hơn 4 tuổi và lớn hơn 60 tuổi [107],[118]. Kết quả nghiên cứu của Eliza de Almeida Gripp và cộng sự ở 49 bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline và/hoặc trastuzumab cũng tương tự. Tuổi trung bình trong nhóm có CTRCD cao hơn tuổi trung bình của nhóm không có CTRCD [103].

*** Liều hóa chất điều trị**

Bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được điều trị phác đồ AC-TH với liều và thời gian như sau:

1. ► Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày thứ 1

► Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày thứ 1

Chu kỳ là 21 ngày x 4 chu kỳ

Sau đó là

2. ► Docetaxel $100\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày thứ 1

Chu kỳ là 21 ngày x 4 chu kỳ

Với

► Trastuzumab $4\text{mg}/\text{kg}$ truyền tĩnh mạch tuần thứ 1

Sau đó là

► Trastuzumab $2\text{mg}/\text{kg}$ truyền tĩnh mạch hàng tuần từ tuần thứ 2, đủ

11 tuần

3. Tiếp theo

► Trastuzumab $6\text{mg}/\text{kg}$ truyền tĩnh mạch chu kỳ 21 ngày, đến khi đủ

1 năm liệu trình trastuzumab.

Như vậy, 46 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu được điều trị Doxorubicin liều tích lũy là $240\text{mg}/\text{m}^2$ da, Cyclophosphamide liều $600\text{mg}/\text{m}^2$ da, Doxetaxel (taxan) liều $100\text{mg}/\text{m}^2$ da, trastuzumab liều $2\text{mg}/\text{kg}$ đến $6\text{mg}/\text{kg}$. Nhiều nghiên cứu đã đưa ra kết luận: liều hóa chất tích lũy càng cao thì tỷ lệ rối loạn chức năng tim càng cao. Đối với các thuốc nhóm anthracycline, liều tích lũy của doxorubicin $\geq 250\text{ mg}/\text{m}^2$, epirubicin $\geq 600\text{ mg}/\text{m}^2$ hay liều tích lũy của Cyclophosphamide $\geq 150\text{ mg}/\text{kg}$ hoặc $1500\text{ mg}/\text{m}^2$ da/ngày làm tăng khả năng gây rối loạn chức năng tim [20],[27],[28]. So sánh giữa liều hóa chất điều trị trong nhóm nghiên cứu và liều hóa chất được khuyến cáo gây CTRCD thì liều hóa chất điều trị trong nhóm nghiên cứu thấp hơn. Tuy nhiên, trong 11 bệnh nhân có xuất hiện CTRCD có 1 bệnh nhân nữ, 45 tuổi, phân tầng nguy cơ tim mạch ở mức độ thấp, bệnh nhân này có chỉ số diện tích da là $1,65\text{ m}^2$, cao nhất trong nhóm nghiên cứu. Sau khi loại trừ các yếu tố liên quan như tuổi, giới, yếu tố nguy cơ tim mạch, kết quả các xét nghiệm thì có thể lý giải rằng có thể do chỉ số diện tích da cao nên đã làm cho liều điều trị của bệnh nhân này cao, dẫn đến xuất hiện CTRCD. Như vậy, diện tích da cũng là một biến số cần cân nhắc khi chú ý đến liều điều trị của hóa chất.

* Các yếu tố nguy cơ tim mạch

Trong 46 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 8 bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid, trong đó có 4 bệnh nhân có tăng huyết áp kết hợp. Phân tầng nguy cơ tim mạch thì có 40 bệnh nhân ở nguy cơ thấp chiếm 87%, 6 bệnh nhân có cơ trung bình chiếm 13%. Tuy nhiên, trong bảng 3.21 thì các

yếu tố nguy cơ tim mạch của nhóm nghiên cứu lại có liên hệ chặt chẽ với CTRCD với $p = 0,001$. Trong 11 bệnh nhân xuất hiện CTRCD có 3 bệnh nhân được phân tầng nguy cơ tim mạch mức độ trung bình, tức là có 50% bệnh nhân có nguy cơ tim mạch trung bình có thể xuất hiện CTRCD trong khi điều trị hóa chất, trong khi nguy cơ tim mạch thấp chỉ có 17,5% có khả năng xảy ra CTRCD.

* Chỉ số khối cơ thể BMI

Theo Bảng 3.3, trong nhóm nghiên cứu có 28 bệnh nhân có BMI ở mức bình thường (60,9%), 13 bệnh nhân ở mức thừa cân (28,3%) và 5 bệnh nhân ở mức béo phì (10,8%) theo phân loại BMI cho người Châu Á.

Theo Bảng 3.21, không có mối liên quan giữa BMI và CTRCD trong nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$.

Trong số 11 bệnh nhân xuất hiện CTRCD trong quá trình nghiên cứu, có 1 bệnh nhân 41 tuổi, nguy cơ tim mạch thấp, BMI của bệnh nhân là 29,3. Bệnh nhân xuất hiện CTRCD ở thời điểm T2. Sau khi loại trừ các yếu tố liên quan thì có thể lý giải sự xuất hiện của CTRCD bằng chỉ số BMI cao của bệnh nhân.

Theo kết quả nghiên cứu của Jingyuan Guan và cộng sự trên 79 bệnh nhân ung thư vú ở các giai đoạn được điều trị các phác đồ khác nhau. Các nhà nghiên cứu thấy rằng, BMI là một yếu tố tiên lượng tốt cho khả năng xảy ra CTRCD ở những bệnh nhân ung thư vú này [49]. Anthony F. Yu và cộng sự, trong khi đi tìm bộ công cụ để đánh giá khả năng xảy ra CTRCD

ở 1440 bệnh nhân ung thư vú, các tác giả đã thấy rằng ở bệnh nhân có BMI ≥ 30 thì có tỷ lệ xuất hiện CTRCD cao với $p < 0,001$ [119].

* Yếu tố nguy cơ tim mạch

Ở thời điểm bắt đầu nghiên cứu (T0), có 8 bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid chiếm 17,4%, 4 trong số đó có kèm theo bệnh tăng huyết áp, không có bệnh nhân mới mắc trong suốt thời gian nghiên cứu. Trong nhóm CTRCD, có 14,3% bệnh nhân có rối loạn chuyển hóa lipid. Sự thay đổi của lipid trong suốt thời gian nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê nhưng có mối liên quan giữa CTRCD và rối loạn chuyển hóa lipid với $p < 0,05$. Kết quả này được lý giải bởi Mikhail de Jesus và cộng sự. Bệnh lý tim mạch là một gánh nặng của bệnh nhân ung thư bởi tỷ lệ cao của các yếu tố nguy cơ như tăng huyết áp, rối loạn chuyển hóa lipid, đái tháo đường, hội chứng chuyển hóa. Hơn nữa, các thuốc chống ung thư có thể gây CTRCD mạch cũng như tác động đến nồng độ lipid trong máu. Vì vậy, cần phải có những công cụ đánh giá nguy cơ tim mạch ở những bệnh nhân ung thư có nguy cơ cao, từ đó đưa ra những chiến lược phòng chống phù hợp [121].

Sở dĩ có kết quả khác nhau ở các nghiên cứu, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế và đối tượng nghiên cứu tương đối khác nhau, vì vậy cần phải thực hiện các nghiên cứu khác tương tự nhưng có cỡ mẫu lớn hơn.

4.3.3.2 *Mối liên quan giữa CTRCD và cận lâm sàng*

* Mối liên quan giữa CTRCD và Troponin I

Có 35,5% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có Troponin I tăng và 10,2% là tỷ lệ bệnh nhân có troponin I tăng ở nhóm xuất hiện CTRCD, thời điểm tăng cao nhất là T2. Nồng độ troponin I và CTRCD có mối liên quan có ý nghĩa thống kê với $p=0.02$. Kết quả nghiên cứu của tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của Sawaya và cộng sự [58], trong đó Troponin I tăng, cao nhất sau khi truyền 4 chu kỳ anthracycline và Cyclophosphamide và 4 chu kỳ của Doxorubicin cùng trastuzumab, giá trị trung bình của troponin I ở nhóm CTRCD cao hơn nhóm không có CTRCD. Ở nhóm có CTRCD, Troponin I bắt đầu tăng ở thời điểm T1, sau tăng cao nhất ở thời điểm T2, giá trị cao nhất là ng/ml 41,4 sau đó giảm dần. Đến thời điểm T5 thì các giá trị này trở về bình thường. Nghiên cứu của Putt và cộng sự ở 78 bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất, có kết quả troponin I tăng cao nhất ở T2 và có liên quan đến CTRCD [112]. Như vậy, tăng Troponin I có thể xem là yếu tố tiên lượng cho việc xuất hiện CTRCD ở các bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất.

* Mối liên quan giữa CTRCD và NT-proBNP

Liên quan đến NT-proBNP, tỷ lệ NT-proBNP tăng ở nhóm nghiên cứu là 2,1%, không liên quan đến CTRCD với. Nghiên cứu của Kitayama ở 40 bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline và trastuzumab cũng cho thấy không có sự thay đổi có ý nghĩa thống kê của NT-proBNP trong quá

trình điều trị [120]. Và nghiên cứu của Sawaya, của Putt cũng cho kết quả tương tự [58],[112]. Tuy nhiên, ở một số nghiên cứu khác lại có mối liên quan giữa CTRCD và NT-proBNP. Nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang ở bệnh nhân ung thư lympho không Hodgkin cho thấy có sự khác biệt của nồng độ của NT-proBNP ở nhóm không có CTRCD và nhóm có CTRCD và ghi nhận mối liên quan giữa NT-proBNP với thay đổi của LVEF và LVGLS [90]. Kết quả nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Trang khác với kết quả nghiên cứu này có thể do sự khác biệt về đối tượng nghiên cứu, đặc điểm của nhóm nghiên cứu, thời điểm nghiên cứu, số loại hóa chất điều trị và liều điều trị.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 46 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III có HER2 dương tính được chỉ định điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ AC-TH chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Sự biến đổi của lâm sàng, cận lâm sàng và hình thái, chức năng tim trước bằng siêu âm Doppler ở bệnh nhân ung thư vú trước và trong điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ AC-TH

- Có 23,9% bệnh nhân xuất hiện rối loạn chức năng tim liên quan đến hóa chất điều trị ung thư. 100% bệnh nhân này không có biểu hiện lâm sàng.

- Thất trái:

- + Phân suất tống máu thất trái và sức căng dọc toàn bộ thất trái giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, nhiều nhất ở thời điểm T2.

- + Giá trị trung bình của phân suất tống máu thất trái và sức căng dọc toàn bộ thất trái trong nhóm bệnh nhân có CTRCD là $51,69 \pm 0,48\%$ và $-15,56 \pm 2,32$.

- + Sức căng dọc toàn bộ thất trái là chỉ số phát hiện CTRCD ở giai đoạn sớm, với giá trị cut-off là $-16,35\%$. Giá trị trung bình giảm sức căng dọc toàn bộ thất trái trong quá trình điều trị hóa chất là $6,37 \pm 2,45\%$.

- + Không có sự thay đổi của chức năng tâm trương, các chỉ số kích thước thất trái trong quá trình điều trị.

- Thất phải:

- + Sức căng dọc toàn bộ thất phải và sức căng dọc thành tự do thất phải giảm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, giảm nhiều nhất ở thời điểm T2.

- + Giá trị trung bình của sức căng dọc toàn bộ thất phải và sức căng dọc thành tự do thất phải trong nhóm bệnh nhân có CTRCD $-23,79 \pm 2,79\%$ và $-20,74 \pm 1,51\%$.

- + Giá trị cut-off của sức căng dọc toàn bộ thất phải và sức căng dọc thành tự do thất phải là $-23,45\%$ và $-25,15\%$. Giá trị trung bình giảm của sức

căng dọc toàn bộ thất phải và sức căng dọc thành tự do thất phải ở các thời điểm nghiên cứu là $3,48 \pm 2,91\%$ và $5,52 \pm 3,98\%$.

+ Nồng độ Troponin I tăng ở nhóm có rối loạn chức năng tim do hóa chất điều trị ung thư

2. Một số yếu tố liên quan đến sự thay đổi của chức năng tim (CTRCD)

- Tuổi trên 60 thì nguy cơ xuất hiện rối loạn chức năng tim do hóa chất điều trị ung thư càng cao.

- Yếu tố nguy cơ tim mạch có liên quan đến rối loạn chức năng tim do hóa chất điều trị ung thư.

- Troponin I là yếu tố tiên lượng việc xuất hiện CTRCD ở bệnh nhân ung thư vú điều trị phác đồ hóa chất hỗ trợ AC-TH.

KIẾN NGHỊ

1. Để phát hiện sớm rối loạn chức năng tim do hóa chất điều trị ung thư các bệnh nhân ung thư vú được điều trị hóa chất hỗ trợ AC-TH nên theo dõi chức năng tim bằng siêu âm tim thường quy.
2. Nên siêu âm tim trước và trong quá trình điều trị. Đặc biệt cần siêu âm tim ở thời điểm vừa kết thúc 4 chu kỳ taxan kết hợp trastuzumab (thời điểm T2).
3. Sử dụng đồng thời các thông số phân số tổng máu thất trái, sức căng dọc toàn bộ thất trái, sức căng dọc toàn bộ thất phải và sức căng dọc thành tự do thất phải để phát hiện sớm rối loạn chức năng tim.
4. Cần có nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu đủ lớn để khảo sát các yếu tố liên quan đến CTRCD như tuổi, chỉ số khối cơ thể, liều hóa chất điều trị, các yếu tố nguy cơ tim mạch: lipid máu, bệnh lý tim mạch; nồng độ troponin I, tác dụng phụ lên các cơ quan khác ở các thời điểm trước, trong và sau điều trị.

HẠN CHẾ CỦA ĐỀ TÀI

Nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu chưa lớn ($n=46$) đồng thời đối tượng nghiên cứu còn đơn thuần: yếu tố nguy cơ tim mạch, bệnh lý tim mạch đi kèm có tỷ lệ thấp; chưa có các phương pháp điều trị ung thư khác như xạ trị, nội tiết chưa nhiều. Vì vậy, kết quả chỉ đại diện cho một nhánh nhỏ các bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất hỗ trợ.

Cũng do cỡ mẫu chưa đủ lớn nên việc phân tích các yếu tố nguy cơ theo phương pháp hồi quy tuyến tính đa biến để xác định mối liên quan giữa CTRCD và các yếu tố nguy cơ chưa thực hiện được.

Liều tích lũy giống nhau giữa các bệnh nhân nên chưa đánh giá được tác động của liều tích lũy đến độc tính trên tim.

Do điều kiện cơ sở vật chất và thời gian nghiên cứu nên việc theo dõi điện tâm đồ bằng phương pháp holter điện tâm đồ chưa thực hiện được, vì vậy kết quả còn hạn chế.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Nguyễn Thị Thu Hằng, Đinh Thị Thu Hương, Lê Thị Lan Hương. 2022. Khảo sát sức căng dọc toàn bộ thất trái bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D ở bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ AC-TH. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2 tháng 7 năm 2022: 13-16.
2. Nguyễn Thị Thu Hằng, Đinh Thị Thu Hương, Lê Thị Lan Hương . 2023. Khảo sát sức căng dọc toàn bộ thất phải bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D ở bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ AC-TH. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2 tháng 3 năm 2023: 336-340.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1 Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M et al. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
- 2 Yan Fang, Zheng Wang, Jiayi Wu et al. 2020. Factors Influencing Adjuvant Chemotherapy and Trastuzumab Choice in Older Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-positive Breast Cancer Patients. Journal of Cancer 2020, Vol. 11, 2602-2609.
- 3 Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú của Bộ Y tế, ban hành kèm theo Quyết định số 3128/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020
- 4 Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. J Am Soc Echocardiogr 2013;26:493-8
- 5 Arciniegas Calle, Maria C., Nicole P. et al. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. 2018. BMC Cancer;18(1);1037
- 6 El-Sherbeny, Nesreen M. Sabry et al. 2023. Cardio-Oncology 9:20 <https://doi.org/10.1186/s40959-023-00169-y>
- 7 Lê Tuấn Thành, Dương Thị Giang, Trần Thị Kiều My, Nguyễn Thị Bạch Yến. 2017. Siêu âm tim đánh dấu mô cơ tim đánh giá ảnh hưởng sớm của hóa chất anthracycline đến chức năng thất trái ở bệnh nhân Lơ xê mi cấp dòng tủy. 2017. Tạp chí y học Việt Nam; 80:128-134
- 8 Nguyễn Quỳnh Trang. 2022. Đánh giá chức năng thất trái bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin sau điều trị bằng phác đồ có anthracycline. Luận văn thạc sĩ. T.42
- 9 American Joint Committee on Cancer .2010. Breast cancer. AJCC Cancer staging hand book. 419-421

- 10 Elston E.W, Ellis I.O . 1993. Method for grading breast cancer. *J Clin Pathol*, 46(2), 189–190.
- 11 Harris J.R et al. 2014. Her2/ERBB2 Testing: Assessment of status for targeted therapies. *Diseases of the breast*. Fifth edition, Wolters Kluwer, Philadelphia.
- 12 Harbeck N, Thomssen C, Gnant M .2013. St. Gallen 2013: Brief Preliminary Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 8(2), 102–109.
- 13 Gnant M, Thomssen C, Harbeck N .2015. St. Gallen/Vienna 2015: A Brief Summary of the Consensus Discussion. *Breast Care*, 10(2), 124–130.
- 14 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.
- 15 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.
- 16 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.
- 17 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.
- 18 National Comprehensive Cancer Network .2015. Breast Cancer version 3. , accessed: 01/10/2015

- 19 D. Cardinale, F. Iacopo, C.M. Cipolla. 2020. Cardiotoxicity of anthracyclines. *Front. Cardiovasc. Med.*, 7: 26
- 20 Rayner D.M. 2014. Anthracycline. *Side Effects of Drugs Annual* Volume 36: 683-694.
- 21 J. Marinello, M. Delcuratolo, G. Capranico. 2018. Anthracyclines as Topoisomerase II poisons: from early studies to new perspectives. *Int. J. Mol. Science*, 19(11): 3480
- 22 Ian Osoro, Amit Sharma, Mohammad Amir et al. 2022. Prevention and management of anthracycline induced cardiotoxicity: A review. *Health Sciences Review*: Vol. 5
- 23 Yeh ET, Tong AT, Lenihan DJ, et al. 2004. Cardiovascular complications of cancer therapy: diagnosis, pathogenesis, and management. *Circulation*. 2004;109:3122-3131.
- 24 Baba J, Watanabe S, Saida Y, et al. 2012. Depletion of radio-resistant regulatory T cells enhances antitumor immunity during recovery from lymphopenia. *Blood*. 2012;120:2417-2427.
- 25 Makinodan T, Santos GW, Quinn RP. 1970. Immunosuppressive drugs. *Pharmacol Rev*. 1970;22:189-247.
- 26 Sumandeep Dhesi, Michael P. Chu, Gregg Blevins et al. 2013. Cyclophosphamide-Induced Cardiomyopathy. J Investig Med High Impact Case Rep. 2013 Jan-Mar; 1-7.
- 27 Shanholtz C. Acute life-threatening toxicity of cancer treatment. *Crit Care Clin*. 2001;17:483-502.
- 28 Kamezaki K, Fukuda T, Makino S, Harada M. 2005. Cyclophosphamide-induced cardiomyopathy in a patient with seminoma and a history of mediastinal irradiation. *Intern Med*. 2005;44:120-123.

- 29 Saito K, Takeda K, Imanaka-Yoshida K, et al. 2003. Assessment of fatty acid metabolism in taxan-induced myocardial damage with iodine-123 BMIPP SPECT: comparative study with myocardial perfusion, left ventricular function, and histopathological findings. *Ann Nucl Med* ;17:481-8. 10.1007/BF03006439
- 30 Rowinsky EK, McGuire WP, Guarnieri T, et al. 1991. Cardiac disturbances during the administration of taxol. *J Clin Oncol* ;9:1704-12. 10.1200/JCO.1991.9.9.1704
- 31 Jiang Z, Zhou M. Neuregulin signaling and heart failure. *Curr 2Heart Failure Reports* 2010; 7:42-7
- 32 Lemmens K, Doggen K, De Keulenaer GW. Role of neuregulin-1/ErbB signaling in cardiovascular physiology and disease: implications for therapy of heart failure. *Circulation* 2007; 116:954-60; PMID:17709650; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.690487>
- 33 Bersell K, Arab S, Haring B, Kuhn B. Neuregulin1/ErbB4 signaling induces cardiomyocyte proliferation and repair of heart injury. *Cell* 2009; 138:257-70; PMID:19632177; <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.04.060>
- 34 Sysa-Shah P, Xu Y, Guo X, Belmonte F et al. 2012. Cardiac-specific over-expression of epidermal growth factor receptor 2 (ErbB2) induces pro-survival pathways and hypertrophic cardiomyopathy in mice. *PloS One* 2012
- 35 Grazette LP, Boecker W, Matsui T, Semigran M, Force TL, Hajjar RJ, Rosenzweig A. Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *J Am College Cardiol* 2004; 44:2231-8; PMID:15582322; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.066>

- 36 Grazette LP, Boecker W, Matsui T, Semigran M, Force TL, Hajjar RJ, Rosenzweig A. Inhibition of ErbB2 causes mitochondrial dysfunction in cardiomyocytes: implications for herceptin-induced cardiomyopathy. *J Am College Cardiol* 2004; 44:2231-8; PMID:15582322 ; [http:// dx.doi.org/ 10.1016/j.jacc.2004.08.066](http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2004.08.066)
- 37 Fedele C, Riccio G, Malara AE et al. 2012. Mechanisms of cardiotoxicity associated with ErbB2 inhibitors. *Breast Cancer Res Treatment*; 134:595-602; PMID:22674190; [http://dx. doi.org/10.1007/s10549-012-2103-8](http://dx.doi.org/10.1007/s10549-012-2103-8)
- 38 ElZarrad MK, Mukhopadhyay P, Mohan N et al. 2013. Trastuzumab alters the expression of genes essential for cardiac function and induces ultrastructural changes of cardiomyocytes in mice. *PloS One* ; 8:e79543; PMID:24255707; [http://dx. doi.org/10.1371/journal.pone.0079543](http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0079543)
- 39 Albin A, Cesana E, Donatelli F, Cammarota R, Bucci EO, Baravelli M, Anza C, Noonan DM. Cardio-oncology in targeting the HER receptor family: the puzzle of different cardiotoxicities of HER2 inhibitors. *Fut Cardiol* 2011; 7:693-704; PMID:21929348; [http://dx. doi.org/10.2217/fca.11.54](http://dx.doi.org/10.2217/fca.11.54)
- 40 Zeglinski M, Ludke A, Jassal DS, Singal PK. Trastuzumab-induced health and disease. *Physiol Rev* 2007; 87:315-424
- 41 Riccio G, Esposito G, Leoncini E et al. 2009.. Cardiotoxic effects, or lack thereof, of anti-ErbB2 immunoagents. *Faseb J* 2009; 23:3171-8; PMID:19417081; <http://dx.doi.org/10.1096/fj.09-131383>
- 42 National Cancer Institute. 1998. Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria (CTC), version 2.0
- 43 Seidman A, Hudis C, Pierri MC, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol*. 2002;20:1215–1221

- 44 Juan Carlos Plana, Maurizio Galderisi, Ana Barac et al. 2014. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, Volume 15, Issue 10, p.1063–1093.
- 45 Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V et al . 2015.Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* ; 28:1–39.e14.
- 46 Authors/Task Force Members. 2016. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016 Sep 21;37(36):2768-2801.
- 47 Authors/Task Force Members: Alexander R. Lyon, Teresa López-Fernández, Liam S. Couch et al . 2022. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *European Heart Journal* (2022) 43, 4229–4361 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>.
- 48 Edimar Alcides Bocchi, Monica Samuel Avila, Silvia Moreira Ayub-Ferreira. 2019. Aging, cardiotoxicity, and chemotherapy. *AGING* 2019, Vol. 11, No. 2

- 49 Jingyuan Guan, Wuyun Bao, Yao Xu et al. 2021. Assessment of Myocardial Work in Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction and Analysis of CTRCD Prediction by Echocardiography. *Frontiers in Pharmacology*. Nov.2021, Vol 12, Art.770580. doi: 10.3389/fphar.2021.770580
- 50 Anthony F. Yu, Stephanie Feldman, I- Hsin Lin et al. 2023. Nomogram for Predicting Risk of Cancer Therapy– Related Cardiac Dysfunction in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2– Positive Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:e029465. DOI: 10.1161/JAHA.123.029465
- 51 Suter TM, Ewer MS. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur Heart J*2013;34:1102-11
- 52 Fukuda S, Watanabe H, Daimon M, Abe Y, Hirashiki A, Hirata K, et al. Normal values of real-time 3-dimensional echocardiographic parameters in a healthy Japanese population: the JAMP-3D Study. *Circ J* 2012;76: 1177-81.
- 53 Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzenkamp DA, Allen LA, Salcedo EE. Performance of 3- dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1799-808.
- 54 Rietzschel ER, De Buyzere ML, Bekaert S, Segers P, De Bacquer D, Cooman L, et al. Rationale, design, methods and baseline characteristics of the Asklepios Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*2007;14:179-91.
- 55 Juan Lacalzada et al. (2011), Establishing Better Standards of Care in Doppler Echocardiography, Computed Tomography and Nuclear Cardiology: Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography, InTech, Chapter 6, pp 99-122.

- 56 Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, et al. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1021-9.
- 57 Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. 2010. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:685-713. quiz 86-8.
- 58 Sawaya H, Sebag IA, Plana JC et al. 2012. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circulation Cardiovascular Imaging* 2012; 5:596-603; PMID:22744937; <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.112.973321>
- 59 Bell SP, Nyland L, Tischler MD, McNabb M, et al (2000), Alterations in the determinants of diastolic suction during pacing tachycardia. *Circ Res*; 87:235- 40.
- 60 James Lambert, Paaladinesh Thavendiranathan. Controversies in the Definition of Cardiotoxicity: Do We Care?. 2016. American College of Cardiology.
- 61 Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al.2014. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from The American Society of Echocardiography and The European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:911-39
- 62 Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol* 2005;23:2900-2

- 63 Liu KL, Chen JS, Chen SC, Chu PH. Cardiovascular toxicity of molecular targeted therapy in cancer patients: a double-edged sword. *Acta Cardiol Sin* 2013;29:295-303
- 64 Bovelli D, Plataniotis G, Roila F. 2010. Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents and radiotherapy-related heart disease: Esmo clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2010;21 Suppl 5:v277-82.
- 65 Villarraga HR, Herrmann J, Nkomo VT. 2014. Cardio-oncology: role of echocardiography. *Prog Cardiovasc Dis* 2014;57:10-8
- 66 Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. 2015. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015
- 4 Negishi K, Negishi T, Hare JL, et al. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:493-8
- 67 Armstrong GT, Plana JC, Zhang N, et al. 2012. Screening adult survivors of childhood cancer for cardiomyopathy: comparison of echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol* 2012;30:2876-84
- 68 Patrick Collier, Dermot Phelan, Allan Klein. (2017). A Test in Context: Myocardial Strain Measured by Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*. Vol. 69, No. 8, 1048
- 69 Jelena Celutkien et al. (2020). Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *European Journal of Heart Failure* 22, 1504–1524

- 70 Ersboll M, Valeur N, Mogensen UM, et al. Prediction of all-cause mortality and heart failure admissions from global left ventricular longitudinal strain in patients with acute myocardial infarction and preserved left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:2365-73.
- 71 Bernacle J, Berry M, Alonso E, et al. Incremental value of global longitudinal strain for predicting early outcome after cardiac surgery. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2013;14:77-84
- 72 Lee HF, Hsu LA, Chan YH, et al. Prognostic value of global left ventricular strain for conservatively treated patients with symptomatic aortic stenosis. *J Cardiol* 2013;62:301-6.
- 73 Stanton T, Leano R, Marwick TH. Prediction of all-cause mortality from global longitudinal speckle strain: comparison with ejection fraction and wall motion scoring. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009;2:356-64.
- 74 Sato K, Seo Y, Ishizu T, et al. Prognostic value of global longitudinal strain in paradoxical low-flow, low-gradient severe aortic stenosis with preserved ejection fraction. *Circ J* 2014;78:2750-9.
- 75 Stoodley PW, Richards DA, Boyd A, et al. Left ventricular systolic function in her2/neu negative breast cancer patients treated with anthracycline chemotherapy: a comparative analysis of left ventricular ejection fraction and myocardial strain imaging over 12 months. *Eur J Cancer* 2013;49:3396-403.
- 76 Cottin Y, Touzery C, Coudert B, et al. Diastolic or systolic left and right ventricular impairment at moderate doses of anthracycline? A 1-year follow-up study of women. *Eur J Nucl Med* 1996; 23:511-6.
- 77 Grover S, Leong DP, Chakrabarty A, et al. Left and right ventricular effects of anthracycline and trastuzumab chemotherapy: a prospective study using novel cardiac imaging and biochemical markers. *Int J Cardiol* 2013;168:5465-7.

- 78 Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, et al. 2015. Right ventricular dysfunction in patients experiencing cardiotoxicity during breast cancer therapy. *J Oncol* 2015;2015:609194
- 79 Mignot A, Donal E, Zaroui A, Reant P, Salem A, Hamon C, et al. 2010. Global longitudinal strain as a major predictor of cardiac events in patients with depressed left ventricular function: a multicenter study. *J Am Soc Echocardiogr* 2010;23:1019-24
- 80 Chun-Li Wang, Pao-Hsien Chu. 2016. Echocardiography for Evaluation of Oncology Therapy-Related Cardiotoxicity. 2016. *Acta Cardiol Sin* 2016;32:560E564
- 81 Sherif F. Nagueh, Otto A. Smiseth, Christopher P. Appleton et al. 2016. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An update from the ASE and EACVI 2016 (bản dịch Tiếng Việt). 2016;290-291
- 82 Donato Mele et al. 2016. Reversibility of Left Ventricle Longitudinal Strain Alterations Induced by Adjuvant Therapy in Early Breast Cancer Patients *Ultrasound Med Biol*. Jan;42(1):125-32.
- 83 Kalliopy K, Dimitriot F. 2020. Right ventricular involvement in cancer therapy-related cardiotoxicity: the emerging role of strain echocardiography. *Heart Failure Reviews*. 26: 1989-1993 (2021).
- 84 W.R. et al. 2013. "Assessment of Cigarette Smoking in Epidemiologic Studies". Volume 25. No. 7, 638 - 648.
- 85 Catapano A.L., Graham I., De Backer G., et al. 2016. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J*, 37(39): 2999-3058.
- 86 Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus . 2010. *Diabetes Care*, 33 (Supplement 1), S62-S69.

- 87 A healthy lifestyle - WHO recommendations. 2010.
- 88 SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. 2021. *European Heart Journal*, Volume 42, Issue 25, 1 July 2021, Pages 2439–2454, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab309>
- 89 Phùng Thị Huyền. 2017. Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III. Luận văn nghiên cứu sinh. T.50.
- 90 Phạm Tuấn Anh. 2020. Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa chất 4AC-4P liều dày trong điều trị bổ trợ ung thư vú. Luận văn nghiên cứu sinh. T.47.
- 91 Nguyễn Thị Minh Phương và cộng sự. 2022. Hiệu quả của phác đồ 4AC-4T trong điều trị tân bổ trợ ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III. Tạp chí Nghiên cứu Y- Dược lâm sàng 108. Hội thảo Y học Quân y Việt – Lào lần thứ 7. T.162-168.
- 92 C.E.H. Scott-Conner, P.R Jochimsen, H.R Menck et al. 1999. An analysis of male and female breast cancer treatment and survival among demographically identical pairs of patients. *Central Surgical Association*. Volume 126, issue 4, p775—781.
- 93 Laura Ottini, Carlo Capalbo, Piera Rizzolo et al. 2010. HER2-positive male breast cancer: an update. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. Volume 2, 45-58.
- 94 Arciniegas Calle et al. 2018. Two-dimensional speckle tracking echocardiography predicts early subclinical cardiotoxicity associated with anthracycline-trastuzumab chemotherapy in patients with breast cancer. *BMC*

- 95 Tanindi A, Demirci U, Tacoy G, et al. 2011. Assessment of right ventricular functions during cancer chemotherapy. *Eur J Echocardiogr.* ;12:834–840
- 96 Boczar KE, Aseyev O, Sulpher J, et al. 2016. Right heart function deteriorates in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy. *Echo Res Pract.* ;3:79–84
- 97 Zheng H. 2022. It is time to abandon the use of body surface area derived from a 100-year-old formular. *Am J Med* :135:e308
- 98 Procter M, Suter TM, Azambuja et al. 2010. Longer-term assessment of trastuzumab-related cardiac adverse events in the Herceptin Adjuvant (HERA) trial. *J Clin Oncol*;28:3422
- 99 Doroshow JH. 1991. Doxorubicin-induced cardiac toxicity. *N Engl J Med.* 324:843.
- 100 Qui S, Zhou T, Qiu B. et al. 2021. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*: 8:736854
- 101 Kazuaki Negishi, Tomoko Negishi, Brian A. Haluska et al. 2014. Use of speckle strain to assess left ventricular responses to cardiotoxic chemotherapy and cardioprotection. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 15(3):324-31
- 102 Putt, M., Hahn, V. S., Januzzi, J. L., et al. 2015. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clinical Chemistry*, 61(9), 1164–1172. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.241232>
- 103 Eliza de Almeida Gripp, Gabriela Escudini de Oliveira, Luiz Augusto Feijó. 2018. Global Longitudinal Strain Accuracy for Cardiotoxicity Prediction in a Cohort of Breast Cancer Patients During Anthracycline and/or Trastuzumab Treatment. *Arq Bras Cardiol.* 2018; 110(2):140-150

- 104 Kalliopy K, Dimitriot F. 2020. Right ventricular involvement in cancer therapy–related cardiotoxicity: the emerging role of strain echocardiography. *Heart Failure Reviews*. 26: 1989-1993 (2021).
- 105 Jenica Upshaw, Brian Finkelman, Rebecca A. Hubbard et al. 2020. *JACC Cardiovasc Imaging*. January ; 13(1 Pt 2): 198–210
- 106 Marijana T, Cesare C, Dagmara H. 2017. The influence of chemotherapy on the right ventricle: did we forget something?. *Clinical Cardiology*. 40: 437-443.
- 107 Boczar KE, Aseyev O, Sulpher J, et al. 2016. Right heart function deteriorates in breast cancer patients undergoing anthracycline-based chemotherapy. *Echo Res Pract*. ;3:79–84
- 108 Calleja A, Poulin F, Khorolsky C, et al. 2015. Right ventricular dysfunction in patients experiencing cardiotoxicity during breast cancer therapy. *J Oncol*. ;2015:609194
- 109 Moudgil R, Yeh ET. 2016. Mechanisms of cardiotoxicity of cancer chemotherapeutic agents: cardiomyopathy and beyond. *Can J Cardiol*. ;32:863–870
- 110 Geris Mazzutti et al. 2021. Right Ventricular Function during Trastuzumab therapy for breast cancer. *The International Journal of Cardiovascular Imaging*. <http://doi.org/10.21203/rs.3.rs-721985/v1>.
- 111 Michal Laufer-Perl et al. 2022. Prevalence of right ventricular strain changes following anthracycline Therapy. *Life*. <http://doi.org/10.3390/life12020291>
- 112 Putt, M., Hahn, V. S., Januzzi, J. L., et al. 2015. Longitudinal changes in multiple biomarkers are associated with cardiotoxicity in breast cancer patients treated with doxorubicin, taxanes, and trastuzumab. *Clinical Chemistry*, 61(9), 1164–1172. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2015.241232>

- 113 Hong-wen F, Mohammed T. Ali, Timothy C. Tan. 2016. Left Ventricular Global Longitudinal Strain in HER-2+ Breast Cancer Patients Treated with Anthracyclines and Trastuzumab Who Develop Cardiotoxicity Is Associated with Subsequent Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction. *Echocardiography*.33(4):519-26
- 114 El-Sherbeny, Nesreen M. Sabry et al. 2023. *Cardio-Oncology* 9:20 <https://doi.org/10.1186/s40959-023-00169-y>
- 115 Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. 2015. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* ;17:29.
- 116 Geva T. 2014. Is MRI the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease?: MRI is the preferred method for evaluating right ventricular size and function in patients with congenital heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* ;7:190–7
- 117 Kalliopi Keramida, Dimitrios Farmakis. 2021. Right ventricular involvement in cancer therapy-related cardiotoxicity: the emerging role of strain echocardiography. *Heart Failure Review* Sep;26(5):1189-1193. doi: 10.1007/s10741-020-09938-8
- 118 Luminari s, Montanini A, Caballero D, et al. 2010. Nonpegylated liposomal doxorubicin (Myocet™) combination (R-COMP) chemotherapy in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): results from the phase II EUR018 trial. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2010;21 (7): 1492-1499. doi: 10.1093/annonc/mdp544
- 119 Anthony F. Yu, Stephanie Feldman, I- Hsin Lin et al. 2023. Nomogram for Predicting Risk of Cancer Therapy– Related Cardiac Dysfunction in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2– Positive Breast Cancer. *J Am Heart Assoc*. 2023;12:e029465. DOI: 10.1161/JAHA.123.029465

- 120 Kitayama, H., Kondo, T., Sugiyama, J. et al. 2017. High-sensitive troponin T assay can predict anthracycline- and trastuzumabinduced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Breast Cancer*, 24(6), 774–782.
- 121 Mikhail de Jesus 1, Turab Mohammed1, Meghana Singh. 2022. Etiology and Management of Dyslipidemia in Patients With Cancer. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*: April 25; 9: 892335

PHỤ LỤC 1:
BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU

PHIẾU THEO DÕI BỆNH NHÂN LẦN THỨ... (định kỳ/bất thường)	
Mã số nghiên cứu: Bác sĩ siêu âm tim: Ngày siêu âm tim:	Nơi điều trị: Mã số bệnh nhân: Mã số bệnh án: Họ và tên BN: Giới Năm sinh Ngày vào viện: Ngày bắt đầu điều trị hóa chất: Hóa chất đang điều trị:

THEO DÕI LẦN THỨ ...			
I. Tình trạng theo dõi			
		Có	Không
	Có theo dõi liên tục	☐	☐
	Lý do không theo dõi:		
	☐ Bệnh nhân không bằng lòng tiếp tục tham gia nghiên cứu ☐ Mất dấu bệnh nhân		
	☐ Bệnh nhân không thể đến tái khám		

II. Kết cục lâm sàng sau lần tái khám cuối				
		Có	Không	Không biết
	Tử vong	☐	☐	☐
1.	Nếu có, thời gian tử vong (ngày/tháng/năm):			
2.	Nguyên nhân tử vong (chỉ chọn một trong số dưới đây)			
	☐ Nhồi máu cơ tim có tử vong			
	☐ Đột quỵ có tử vong - Nếu có xin ghi rõ: ☐ thiếu máu ☐ xuất huyết ☐ không rõ nguyên nhân			
	☐ Tử vong do nguyên nhân tim mạch khác			
	☐ Tử vong do liên quan đến ung thư? ☐ có ☐ không			
	☐ Tử vong không rõ nguyên nhân			
3.	Bệnh nhân đã có bao nhiêu lần tái khám về tim mạch sau lần tái khám cuối theo đề cương nghiên cứu? (bao gồm cả lần này) __ __ lần			
II. Yếu tố nguy cơ				
		Có	Không	
1.	Tăng huyết áp	☐	☐	
2.	Tiểu đường	☐	☐	
3.	Tình trạng hút thuốc lá: ☐ Hiện tại ☐ Trước đây ☐ Chưa từng Nếu hiện tại đang hút thuốc lá, số điếu thuốc lá/ xì gà/ ống điếu mỗi ngày: __ __ Nếu trước đây có hút thuốc lá, năm ngưng hút: __ __			

IV. Những triệu chứng cơ năng hiện tại

		Có	Không
	Cơn đau thắt ngực hoặc những triệu chứng cơ năng tương đương	☐	☐
1.	Nếu có: Số cơn đau thắt ngực trung bình: __ __ lần/tháng Phân loại CCS: ☐ độ I ☐ độ II ☐ độ III ☐ độ IV		
2.	Triệu chứng cơ năng của suy tim	☐	☐
	Nếu có: Phân loại NYHA ☐ độ I ☐ độ II ☐ độ III ☐ độ IV		
3.	Khác:		

V. Khám thực thể:

1.	Cân nặng: kg	BMI:
2.	Vòng bụng: cm	
3.	Chiều cao: cm	
4.	Diện tích da: , m ²	
5.	Huyết áp động mạch ở tư thế ngồi (tâm thu/ tâm trương): / mm Hg	
6.	Vú tổn thương: Phải ☐ Trái ☐ Cả hai bên ☐	
7.	Gan to: Không ☐ Có ☐ cm dưới bờ sườn ☐ dưới mũi ức ☐	
8.	Phản hồi gan – TM cổ: Có ☐ Không ☐	
9.	Tình trạng vết mổ: liền sẹo tốt ☐ có dịch ☐	
10.	Xạ trị: Không ☐ Có ☐ Liệu xạ: Thời gian xạ:	

VI. Kết quả xét nghiệm máu lần khám này:	
1.	Glucose: _ _ , _ _ mmol/L
2.	HbA1C: _ _ , _ %
3.	Cholesterol toàn phần: _ _ _ , _ _ mmol/L
4.	HDL: _ _ _ , _ _ mmol/L
5.	LDL: _ _ _ , _ _ mmol/L
6.	Triglyceride : _ _ _ , _ _ mmol/L
7.	Troponin I: _ _ _ , _ _
8.	NT-proBNP : _ _ _ , _ _
9.	SGOT: _ _ _ , _ _
10.	SGPT: _ _ _ , _ _
11.	Ure: _ _ _ , _ _
12.	Creatinin: _ _ _ , _ _
13.	CA 153: _ _ _ , _ _
14.	Hồng cầu : _ _ _ , _ _ T/L
15.	Bạch cầu: _ _ _ , _ _ G/L
16.	Tiểu cầu: _ _ _ , _ _ G/L
17.	Hematocrit: _ _ _ , _ _
18.	Hemoglobin: _ _ _ , _ _ g/l

19	MSCT 128 dãy động mạch vành: Không ☐ Có ☐% động mạch: trái ☐ phải ☐ mũ ☐
14	Điện tâm đồ: - Nhịp - Tần số - Thiếu máu cục bộ cơ tim: - Rối loạn dẫn truyền:

VII. Kết quả siêu âm tim lần khám này:	
1. Thất trái:	
1.	Dd
2.	Ds
3.	Vd
4.	Vs
5	IVSd
6	IVSs
7	LWPWd
8	LWPWs
9	LVd Mass
10	FS
11	EF
12	E
13	A
14	E' vách
15	E' bên
16	TRVmax
17	LAEVS
18	E/A
19	E/E'
20	LVGLS
21	LAGLS
2. Thất phải	
22	RVD1
23	RVD2

24	Đường kính dọc thất phải
25	RVOT prox
26	RVOT distal
27	FAC
28	FWS
29	RVS'
30	Bề dày thành tự do thất phải.
32	TAPSE
33	RVGLS
34	RA area

VIII. Phác đồ điều trị (khi bắt đầu điều trị)	
1.	Xạ trị: không ☐ có ☐ : liều.....bên xạ.....thời gian xạ.....
2.	Hóa chất bổ trợ: Liều Doxorubicin: Liều Cyclophosphamid: Liều Paclitaxel: Liều Trastuzumab:
3.	Các thuốc tim mạch đang dùng: không ☐ Có ☐ Nếu có: Tên thuốc, liều, thời gian uống.
4.	Các thuốc khác:

IX. Các thay đổi về thuốc trong quá trình điều trị			
1.	Có sự thay đổi nào trong điều trị hóa chất hỗ trợ sau lần tái khám cuối không? Lý do thay đổi: Tên thuốc mới: Liều điều trị mới:	Có	Không
2.	Có sự thay đổi nào trong điều trị tim mạch sau lần tái khám cuối không? Lý do thay đổi: Tên thuốc mới: Liều điều trị mới:	Có	Không
3.	Có sự thay đổi nào trong điều trị các thuốc khác sau lần tái khám cuối không? Lý do thay đổi: Tên thuốc mới: Liều điều trị mới:	Có	Không