

Kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú có HER2/neu dương tính tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp

Results of adjuvant trastuzumab combined chemotherapy regimen in HER2/neu positive breast cancer patients at Viet Tiep Friendship Hospital

Nguyễn Thị Phương Thảo^{2*}, Đỗ Thị Phương Chung¹,
Hoàng Thị Nhung¹, Nguyễn Thị Thanh Hoa¹,
Nguyễn Mai Chi¹ và Phạm Văn Sang¹

¹Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng,

²Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú có HER2/neu dương tính. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu được tiến hành trên 42 bệnh nhân UTV giai đoạn I- IIIA sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú triệt căn hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm vét hạch nách hệ thống được điều trị bổ trợ bằng hóa trị kết hợp với trastuzumab tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp trong khoảng thời gian từ tháng 01/2018 đến hết tháng 03/2025. **Kết quả:** Độ tuổi thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 50-59 tuổi chiếm 31,0%. Đa số bệnh nhân ở giai đoạn II chiếm 69,1%. Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật Patey tuyến vú chiếm 88,1%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 78,6%. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt trung tính là 57,1%; Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt trung tính độ 3-4 chiếm 31,0%; Tỷ lệ hạ bạch cầu có sốt chiếm 28,6%; Trong quá trình theo dõi, không ghi nhận trường hợp nào thiếu máu hoặc giảm tiểu cầu độ 3-4. Không có ca tử vong hay ngừng điều trị liên quan đến giảm bạch cầu. Mức phân suất tổng máu thất trái (EF) ở tất cả bệnh nhân đều ổn định, không có trường hợp nào giảm quá 10%. **Kết luận:** Phác đồ hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab có hiệu quả tốt và độc tính ở mức chấp nhận được.

Từ khóa: Ung thư vú, HER2, trastuzumab, hóa trị liệu bổ trợ.

Summary

Objective: To assess the efficacy and safety of adjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab in patients with HER2/-positive breast cancer. **Subject and method:** This retrospective descriptive study included 42 patients diagnosed with stage I-III A HER2-positive breast cancer who underwent either modified radical mastectomy or breast-conserving surgery with axillary lymph node dissection. All patients received adjuvant chemotherapy combined with trastuzumab at Viet Tiep Friendship Hospital between January 2018 and March 2025. **Result:** The most common age group was 50-59 years (31.0%). The majority of patients were diagnosed at stage II (69.1%).

Ngày nhận bài: 15/9/2025, ngày chấp nhận đăng: 5/10/2025

* Tác giả liên hệ: ntphuongthao@hpmu.edu.vn - Trường đại học Y Dược Hải Phòng

Modified radical mastectomy (Patey procedure) was performed in 88.1% of cases. The 5-year disease-free survival (DFS) rate was 78.6%. Neutropenia occurred in 57.1% of patients, with grade 3-4 neutropenia observed in 31.0%. Febrile neutropenia was reported in 28.6% of cases. No cases of grade 3-4 anemia or thrombocytopenia were reported. There were no treatment-related deaths or discontinuations due to neutropenia. Left ventricular ejection fraction (LVEF) remained stable in all patients, with no recorded decreases exceeding 10%. *Conclusion:* Adjuvant chemotherapy combined with trastuzumab demonstrated good efficacy with an acceptable toxicity profile.

Keywords: Breast cancer, HER2, trastuzumab, adjuvant chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến, là nguyên nhân chính gây tử vong đối với phụ nữ trên toàn cầu trong đó có Việt Nam¹. Theo GLOBOCAN năm 2022, trên toàn thế giới có 2.296.840 trường hợp UTV mắc mới (chiếm 23,8% trong tổng số tất cả các loại ung thư ở nữ giới)².

Đối với bệnh nhân UTV giai đoạn sớm, phẫu thuật là phương pháp điều trị quan trọng nhất, theo sau đó là các điều trị bổ trợ khác: Tia xạ, hóa chất, điều trị nội tiết, điều trị đích. HER-2 là một thụ thể tyrosine kinase, khuếch đại gen ERBB2 (gen mã hóa cho protein HER2 neu) xuất hiện trong khoảng 20 - 25% bệnh nhân UTV. Khi gen ERBB2 bị khuếch đại, thụ thể HER2 neu bộc lộ quá mức dẫn đến thúc đẩy sự phát triển của các tế bào, ức chế quá trình chết theo chương trình và tăng cường quá trình sinh mạch của khối u^{3,4,5}. Việc thêm thuốc kháng HER-2 (Trastuzumab) vào các phác đồ hóa chất bổ trợ ở bệnh nhân ung thư vú có HER2/neu dương tính đã làm tăng đáng kể thời gian sống thêm không bệnh, giảm tỷ lệ tử vong và đã được chứng minh qua các nghiên cứu lớn: HERA, NSABP B-31, NCCTG N9831, BCIRG 006^{6,7,8}.

Trastuzumab đã được sử dụng tại Bệnh viện Hữu nghị Việt-Tiệp Hải Phòng từ nhiều năm nay cho những bệnh nhân UTV có HER2/neu dương tính. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm không bệnh và nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú có HER2/neu dương tính tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Hữu nghị Việt-Tiệp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân UTV giai đoạn I - II - IIIA sau phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú triệt căn hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm vét hạch nách hệ thống được hóa trị bổ trợ kết hợp trastuzumab tại Bệnh viện Hữu nghị Việt-Tiệp Hải Phòng trong khoảng thời gian từ tháng 01/2018 đến hết tháng 03/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

UTV nguyên phát được khẳng định bằng giải phẫu bệnh lý.

Giai đoạn I - IIIA theo phân loại của AJCC 2017.

Được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm vét hạch nách hệ thống.

Thể mô bệnh học thuộc loại ung thư biểu mô xâm lấn.

Có HER2/neu dương tính xác định bằng IHC (3+) hoặc FISH (+) hoặc dual-ISH (+).

Điều trị hóa chất bổ trợ TCH hoặc AC-TH, duy trì trastuzumab đủ 1 năm.

Có đầy đủ hồ sơ bệnh án ghi nhận quá trình điều trị.

Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn bình thường.

Chỉ số tổng máu thất trái trước điều trị LVEF $\geq$ 55%.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân bỏ dở trong quá trình điều trị không phải vì lý do chuyên môn.

Bệnh nhân mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian gần như suy tim, suy gan, suy thận.

Tiền sử đã từng mắc bệnh ung thư hoặc mắc một ung thư thứ hai trong quá trình điều trị.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện ($n = 42$).

Phương pháp thu thập số liệu: Dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu.

Các biến số của nghiên cứu:

- Hành chính: Tuổi.

Đặc điểm lâm sàng - cận lâm sàng: Vị trí khối u, tình trạng di căn hạch, giai đoạn bệnh, đặc điểm mô bệnh học (thể mô bệnh học, độ mô học), đặc điểm sinh học phân tử (thu thể nội tiết, Ki-67).

Độc tính của điều trị: Trên hệ tạo huyết, gan, thận theo tiêu chuẩn CTCAE v5.0;

Trên tim mạch (đánh giá thay đổi LVEF, tình trạng suy tim theo phân loại NYHA).

Thời gian sống thêm không bệnh (DFS), mối liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh với phác đồ hoá trị (ACTH hoặc TCH), giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch, tình trạng thụ thể nội tiết.

Phác đồ hoá trị sử dụng trong nghiên cứu:

Phác đồ AC-TH:

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

Cyclophosphamid $600\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày 1.

Chu kỳ 21 ngày $\times$ 4 chu kỳ.

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

Trastuzumab liều khởi đầu $8\text{mg}/\text{kg}$ sau đó duy trì $6\text{mg}/\text{kg}$.

Chu kỳ 21 ngày $\times$ 4 chu kỳ.

Duy trì Trastuzumab đủ 1 năm.

Phác đồ TCH.

Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch ngày 1.

Carboplatin AUC 6 truyền tĩnh mạch ngày 1.

Trastuzumab liều khởi đầu $8\text{mg}/\text{kg}$ sau đó duy trì $6\text{mg}/\text{kg}$.

Pegfilgrastim 6mg tiêm dưới da.

Chu kỳ 21 ngày $\times$ 6 chu kỳ.

- Duy trì trastuzumab đủ 1 năm.

Phân tích và xử lý số liệu. Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ AC-TH và TCH là phác đồ chuẩn đã được áp dụng điều trị tại nhiều quốc gia trên thế giới.

Nghiên cứu được thông qua hội đồng Hội đồng bảo vệ đề cương nghiên cứu của Bệnh viện Hữu Nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

Đảm bảo bảo mật thông tin liên quan đến đối tượng tham gia.

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Tuổi mắc bệnh

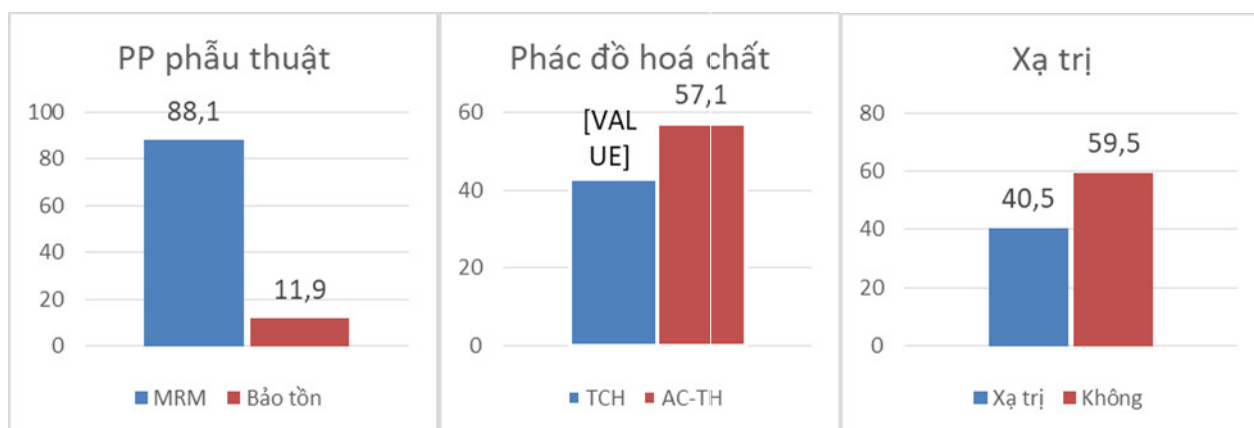
Nhóm tuổi	Số BN	Tỷ lệ %
< 40	4	9,5
40-49	8	19,0
50-59	13	31,0
60-69	10	23,8
≥ 70	7	16,7

Nhận xét: Nhóm tuổi thường gặp nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 50-59 tuổi chiếm 31,0%. Tuổi trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $56,5 \pm 6,8$ tuổi. Bệnh nhân trẻ tuổi nhất trong nghiên cứu là 34 tuổi và lớn tuổi nhất là 77 tuổi.

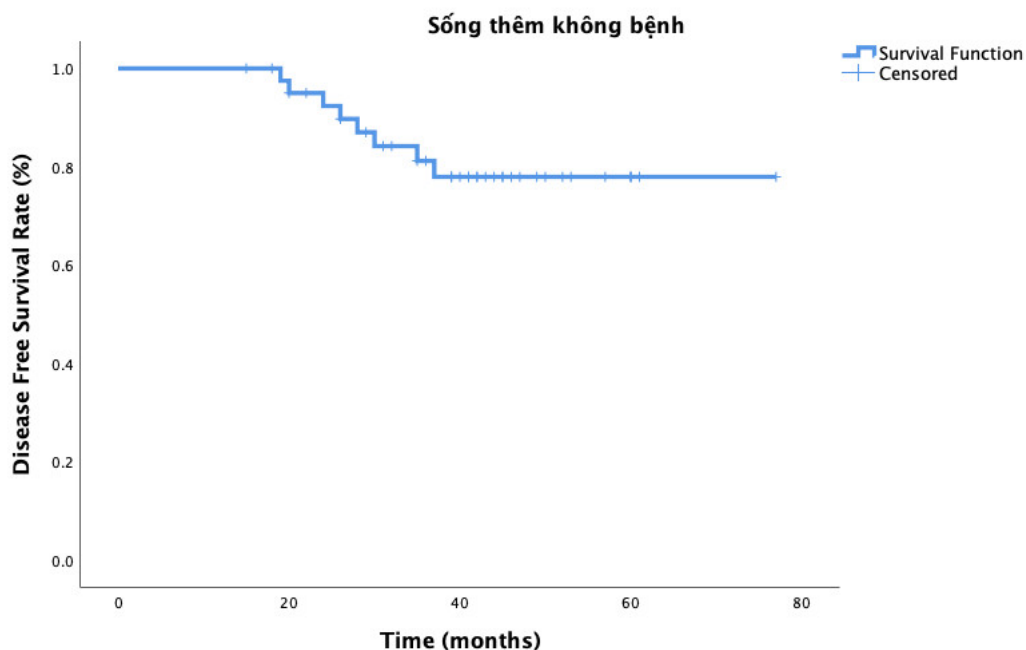
Bảng 2. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm		Số BN	Tỷ lệ %
Vị trí u	Trái	15	35,7
	Phải	27	64,2
Di căn hạch	N0	19	45,2
	N1	19	45,2
	N2	4	9,5
Giai đoạn bệnh	I	9	21,4
	IIA	18	42,9
	IIB	11	26,2
	IIIA	4	9,5
Thể mô bệnh học	Thể ÔXN	34	81,0
	Tiểu thủy XN	6	14,3
	Loại khác	2	4,8
Độ mô học	I	1	2,4
	II	17	40,5
	III	20	47,6
	Không xếp loại	4	9,5
TTNT	Dương tính	29	69,0
	Âm tính	13	30,9
Ki67	< 20%	18	42,9
	≥ 20%	24	57,1

Nhận xét: Thường gặp u vú phải hơn với tỷ lệ 64,2%. Có 45,2% bệnh nhân không di căn hạch nách. Bệnh nhân giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất (69,1%). Thể mô bệnh học hay gặp là thể ống xâm nhập (81,0%). Đa số khối u có độ mô học II, III chiếm 88,1%. Tỷ lệ BN có thụ thể nội tiết dương tính là 69,0%. Các BN có Ki67 ≥ 20% chiếm 57,1%.

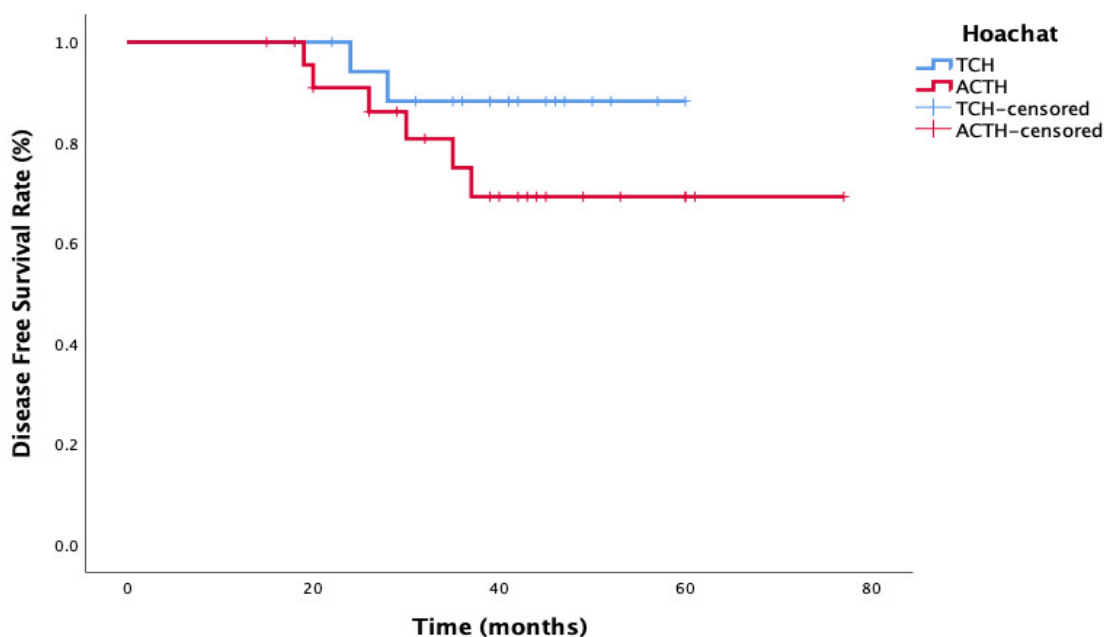
**Biểu đồ 1. Phương pháp điều trị**

Nhận xét: Đa số bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi (MRM), tỷ lệ 88,1%. Phác đồ AC-TH được sử dụng nhiều hơn trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu với tỷ lệ 57,1%. 40,5% bệnh nhân được xạ trị sau mổ.



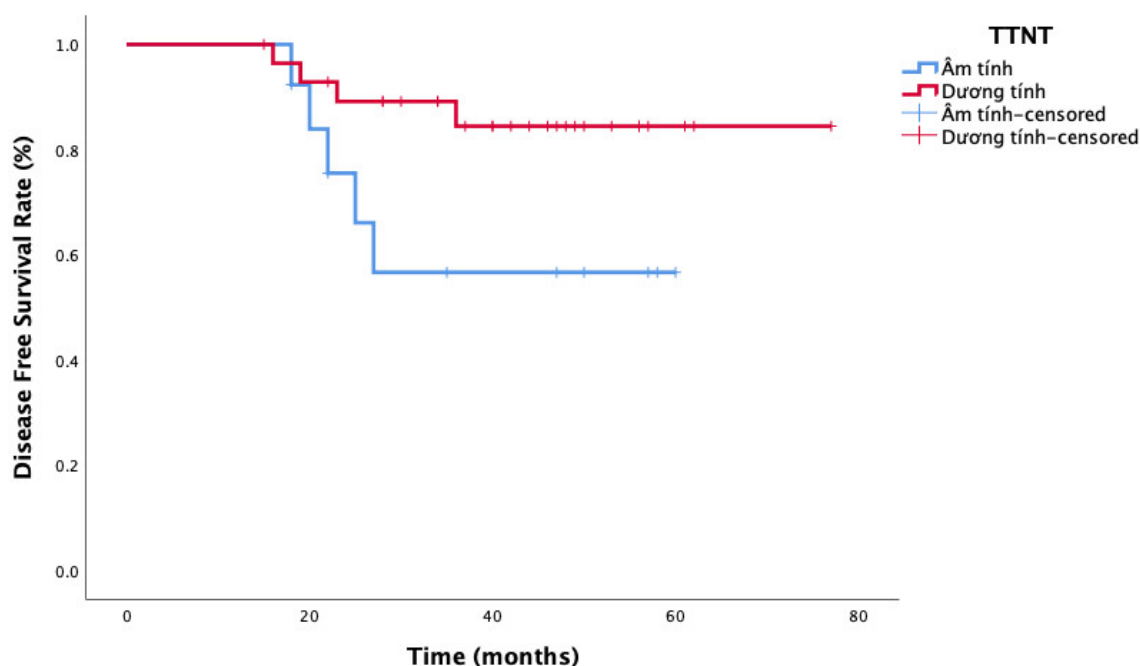
Biểu đồ 2. Sống thêm không bệnh tích lũy

Thời gian theo dõi trung bình $47,0 \pm 10,0$ tháng, bệnh nhân theo dõi ngắn nhất 15 tháng, dài nhất 77 tháng (tính từ thời điểm phẫu thuật). Tại thời điểm kết thúc theo dõi (tháng 3 năm 2025), có 9/42 trường hợp tái phát. Tỷ lệ sống thêm không bệnh ở thời điểm 5 năm là 78,6%.



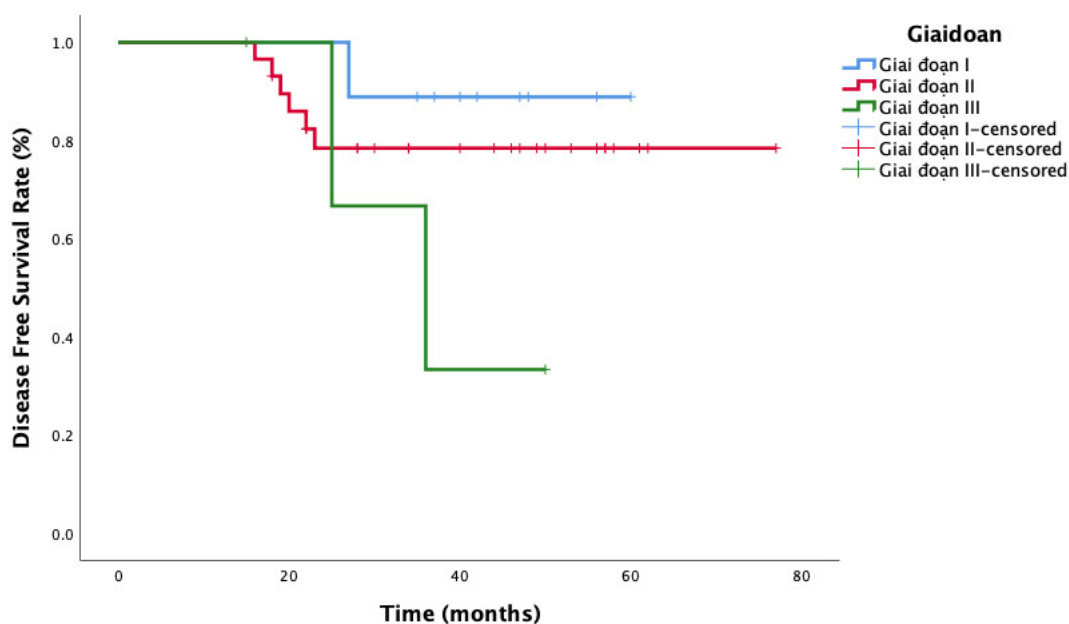
Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh với phác đồ hoá chất

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm không bệnh ở 2 nhóm điều trị phác đồ TCH và AC-TH ở thời điểm 6 năm lần lượt là 88,2% và 69,2%, giá trị $p=0,77$



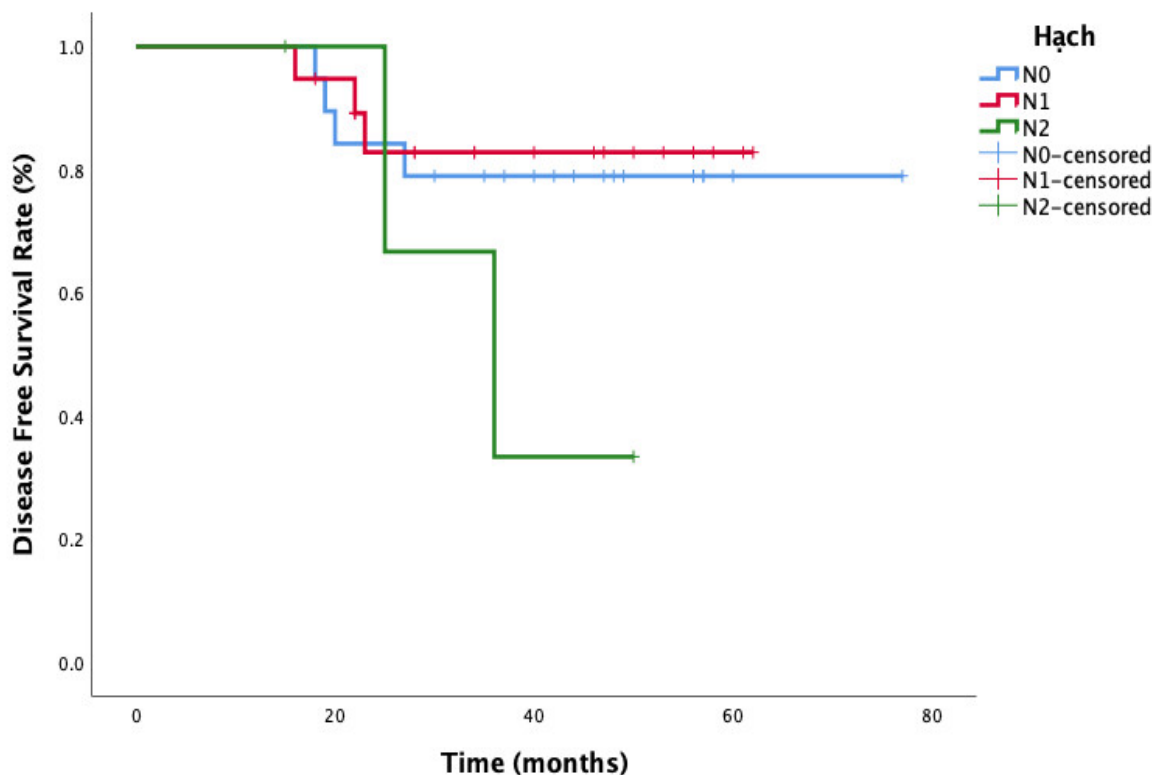
Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm không bệnh với tình trạng thụ thể nội tiết

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm không bệnh thời điểm 5 năm trong nghiên cứu ở nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính là 84,5% và nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính là 56,6% với giá trị $p=0,053$.



Biểu đồ 5. Thời gian sống thêm không bệnh với giai đoạn bệnh

Nhận xét: Tại thời điểm 4 năm, nhóm bệnh nhân ở giai đoạn I, II và III có tỷ lệ sống thêm không bệnh lần lượt là: 88,9%, 78,4% và 33,3%. Giá trị $p=0,224$.



Biểu đồ 6. Thời gian sống thêm không bệnh với tình trạng hạch

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm không bệnh 4 năm của các bệnh nhân có hạch N2 là 33,3%. Trong khi đó, tỷ lệ này ở các bệnh nhân hạch N0 là 78,9% và hạch N1 là 82,8%. Sự khác biệt không có ý nghĩa với $p=0,287$.

Bảng 3. Tác dụng không mong muốn của điều trị

Độc tính	Mức độ	Tổng số bệnh nhân n(%) (n = 42)	Tổng số chu kỳ hoá chất n (%) (n = 300)
Hạ bạch cầu trung tính	Tất cả	24 (57,1)	77 (25,6)
	Độ 3-4	13 (31)	14 (4,7)
Sốt hạ bạch cầu		12 (28,6)	12 (4,0)
Hạ tiểu cầu	Tất cả	10 (23,8)	13 (4,3)
	Độ 3-4	0 (0)	0 (0)
Thiếu máu	Tất cả	37 (88)	188 (62,7)
	Độ 3-4	0 (0)	0 (0)

Độc tính	Mức độ	Tổng số bệnh nhân n(%) (n = 42)	Tổng số chu kỳ hoá chất n (%) (n = 300)
Tăng men gan	Tất cả	11 (26,2)	15 (5,0)
	Độ 3-4	1 (2,3)	1 (0,3)
Suy thận	Tất cả	2 (4,8)	2 (0,7)
	Độ 3-4	0 (0)	0 (0)

Nhận xét: Tính theo số bệnh nhân, tỷ lệ hạ BCTT là 57,1%; tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3 – 4 chiếm 31,0%; tỷ lệ hạ bạch cầu có sốt chiếm 28,6%; không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu, thiếu máu, suy thận độ 3 – 4. Có 1 bệnh nhân suy gan

độ 3 sau điều trị, chiếm 2,3%. Tính theo tổng số chu kỳ điều trị hóa chất: Tỷ lệ hạ BCTT chiếm 20,9%; tỷ lệ hạ BCTT độ 3 – 4 chiếm 3,8%; tỷ lệ hạ bạch cầu có sốt chiếm 3,3%; tỷ lệ suy gan độ 3 chiếm 0,5%.

Bảng 4. Thay đổi phân suất tổng máu thất trái (LVEF) qua các thời điểm đánh giá so với giá trị ban đầu

Thay đổi LVEF (%)	Sau 3 tháng	Sau 6 tháng	Sau 9 tháng	Sau 12 tháng
Giảm > 16%	0	0	0	0
Giảm từ 11% đến 16%	0	0	0	0
Giảm từ 1% đến 10%	18	27	24	25
Không giảm	24	15	18	17
Tổng số	42	42	42	42

Nhận xét: Trong nghiên cứu không có bệnh nhân nào giảm hệ số phân suất tổng máu thất trái > 10%.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi: Hầu hết các thống kê trên thế giới chỉ ra khoảng 80% bệnh nhân mắc ung thư vú có độ tuổi > 50. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi thường gặp nhất là 50 - 60 tuổi chiếm 31,0%, nhóm tuổi 60 - 69 cũng gặp với tỷ lệ cao 23,8%, thấp nhất là 34 tuổi, cao nhất là 77 tuổi. Tuổi cao được cho là có liên quan đến biến cố tim mạch khi điều trị trastuzumab. Vì vậy, việc sử dụng phác đồ hóa chất có trastuzumab phải đem lại hiệu quả tốt đồng thời ít gây ra biến chứng tim mạch cho bệnh nhân, đặc biệt là những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ^{6, 7, 8}.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí khối u bên phải gặp nhiều hơn bên trái chiếm 64,2%, không có sự khác biệt so với các nghiên cứu trước. Các bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn II chiếm 69,1%, có 45,2% bệnh nhân không có di căn hạch nách. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước^{6, 7, 8}. Các đặc điểm về thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu trước.

Phương pháp điều trị: Hầu hết các bệnh nhân UTV còn trong giai đoạn phẫu thuật được chỉ định cắt toàn bộ tuyến vú. Một số trường hợp khi thỏa mãn các tiêu chuẩn sau và bệnh nhân đồng ý có thể phẫu thuật bảo tồn: Kích thước khối u < 3cm,

có một ổ tổn thương, hạch vùng chưa di căn hoặc di căn số lượng ít, chưa có di căn xa, canxi hóa khu trú trên phim chụp X-quang tuyến vú¹. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa số bệnh nhân được phẫu thuật Patey tuyến vú chiếm 88,1% cao hơn so với các nghiên cứu khác mặc dù đa số bệnh nhân ở giai đoạn bệnh I, II có thể do đặc điểm tuyến vú người Việt Nam nhỏ so với kích thước khối u, bệnh nhân không có mong muốn phẫu thuật bảo tồn do lo sợ về việc khối u tái phát, chỉ có 11,9% bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn tuyến vú. Đây là vấn đề cần được quan tâm vì bảo tồn vú gắn liền với chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Việc tăng cường truyền thông, tư vấn và lựa chọn phù hợp có thể giúp cải thiện tỷ lệ này trong tương lai^{6,7,8}.

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị phác đồ AC-TH chiếm 57,1%, trong khi phác đồ TCH chiếm 42,9%. Sự lựa chọn này phản ánh thực tế lâm sàng tại Hải Phòng, nơi bác sĩ thường ưu tiên AC-TH do đã quen thuộc trong thực hành lâm sàng và có sẵn thuốc. Tuy nhiên cần lưu ý rằng Việt Nam là quốc gia có tỷ lệ bệnh lý tim mạch ngày càng gia tăng, đặc biệt ở nhóm tuổi trung niên và cao tuổi vốn là nhóm chiếm tỷ lệ lớn trong ung thư vú. Do đó, nguy cơ độc tính tim mạch khi sử dụng anthracycline trong phác đồ AC-TH cần được cân nhắc thận trọng. Kết quả nghiên cứu BCIRG-006 cho thấy nhóm AC-TH có tỷ lệ suy tim cao hơn đáng kể (2%) so với nhóm TCH (0,4%), trong khi hiệu quả về thời gian sống thêm không bệnh giữa hai phác đồ là tương đương⁶. Điều này gợi ý rằng, đối với bệnh nhân có nguy cơ tim mạch hoặc ở bối cảnh tỷ lệ bệnh tim mạch nền cao như ở Việt Nam, phác đồ TCH có thể là lựa chọn an toàn hơn, giúp hạn chế biến cố tim mạch mà không làm giảm hiệu quả điều trị.

Chỉ định xạ trị bổ trợ ung thư vú trong các trường hợp¹: (1) Ung thư vú phẫu thuật bảo tồn; (2) Ung thư vú phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú có di căn hạch hoặc u kích thước lớn hơn 5cm, hoặc có các đặc điểm tăng nguy cơ tái phát cao như sát

thành ngực, diện cắt gần dưới 1mm, cân nhắc trong trường hợp u < 5cm nhưng kích thước tuyến vú nhỏ... Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có xạ trị bổ trợ chiếm 40,5%.

Thời gian sống thêm: Trong nghiên cứu của chúng tôi tính tại thời điểm kết thúc tháng 3/2025 có 9 bệnh nhân tái phát.

Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 78,6% tương đồng so với kết quả của nghiên cứu HERA là 77,4%⁷. Sự tương đồng này có thể lý giải do đặc điểm quần thể nghiên cứu khá giống nhau, chủ yếu ở giai đoạn sớm và đều được điều trị chuẩn bằng trastuzumab trong thời gian đủ 1 năm. Tuy nhiên khi so sánh với nghiên cứu BCIRG-006, tỷ lệ sống thêm không bệnh của chúng tôi thấp hơn so với nhóm TCH (84%) và nhóm AC-TH (81%)⁶. Nguyên nhân là có thể do trong nghiên cứu của chúng tôi có bệnh giai đoạn II chiếm ưu thế (69,1%), trong đó vẫn có một số trường hợp giai đoạn IIIA góp phần làm giảm thời gian sống thêm không bệnh. Bên cạnh đó điều kiện kinh tế xã hội, sự tuân thủ điều trị và theo dõi sau điều trị tại Việt Nam còn hạn chế hơn so với các thử nghiệm quốc tế, cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả sống thêm.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích dưới nhóm, tỷ lệ sống thêm không bệnh (DFS) có sự khác biệt giữa các yếu tố điều trị và đặc điểm bệnh học, mặc dù chưa đạt ý nghĩa thống kê.

Ở nhóm phác đồ điều trị, bệnh nhân sử dụng TCH có DFS cao hơn so với AC-TH (88,2% so với 69,2% tại 6 năm, $p=0,77$). Kết quả này phù hợp với thử nghiệm BCIRG-006, trong đó TCH cho hiệu quả DFS tương đương AC-TH nhưng có ưu thế về độc tính tim mạch. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê, nhiều khả năng do cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi chưa đủ dài⁶.

Về tình trạng thụ thể nội tiết, bệnh nhân ER/PR dương tính có DFS 5 năm cao hơn nhóm âm tính (84,5% so với 56,6%, $p=0,053$). Xu hướng này tương tự kết quả của HERA và BCIRG-006, khi

nhóm thụ thể nội tiết dương tính thường có tiên lượng tốt hơn nhờ hiệu quả của liệu pháp nội tiết hỗ trợ^{6, 7}.

Khi xét theo giai đoạn bệnh, DFS 4 năm ở nhóm giai đoạn I và II của chúng tôi đạt 88,9% và 78,4%, trong khi giai đoạn III chỉ còn 33,3%. Xu hướng này hoàn toàn tương đồng với các nghiên cứu HERA và BCIRG-006, vốn ghi nhận bệnh nhân giai đoạn sớm có lợi ích rõ rệt hơn về DFS khi điều trị trastuzumab. Nghiên cứu của Phùng Thị Huyền tại Việt Nam cũng cho thấy giai đoạn bệnh là yếu tố tiên lượng quan trọng đối với DFS^{6, 7, 9}.

Phân tích theo tình trạng hạch cho thấy bệnh nhân N0 và N1 có DFS 4 năm lần lượt 78,9% và 82,8%, cao hơn đáng kể so với N2 (33,3%). Kết quả này tuy chưa có ý nghĩa thống kê ($p=0,287$) nhưng phù hợp với BCIRG-006 và HERA, trong đó bệnh nhân có số lượng hạch dương tính nhiều thường có nguy cơ tái phát cao hơn. Nghiên cứu của Phùng Thị Huyền cũng cho thấy tình trạng hạch là yếu tố tiên lượng mạnh mẽ đối với sống thêm không bệnh^{6, 7, 9}.

Nghiên cứu của chúng tôi không đánh giá thời gian sống còn toàn bộ vì đặc thù nhóm bệnh nhân nghiên cứu giai đoạn sớm (I, II, IIIA) có tiên lượng khá tốt, tỷ lệ sống còn thường cao. Trong nghiên cứu, thời gian theo dõi trung bình mới chỉ khoảng 47 ± 10 tháng, mới có 4 bệnh nhân tử vong nên chưa đủ dữ liệu để tính toán OS có ý nghĩa thống kê.

Độc tính

Hệ tạo huyết: Tính theo số bệnh nhân, tỷ lệ hạ BCTT là 57,1%; tỷ lệ hạ BCTT độ 3 - 4 chiếm 31,0%; tỷ lệ hạ bạch cầu có sốt chiếm 28,6%; không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu và thiếu máu độ 3-4. Kết quả NC của chúng tôi tương đương NC BCIRG-006⁶.

Các trường hợp gặp độc tính hạ bạch cầu độ 3 - 4 hoặc hạ bạch cầu có sốt đều được sử dụng thuốc nâng bạch cầu, kháng sinh phối hợp điều trị tích cực theo khuyến cáo và các bệnh nhân hồi phục tốt không gặp tình trạng nhiễm khuẩn nặng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 trường hợp tăng men gan độ 3 trong một chu kỳ, bệnh nhân này có tiền sử viêm gan virus B mạn dù đã được sử dụng thuốc kháng virus trước điều trị nhưng vẫn tăng men gan. Khi đó bệnh nhân được điều trị thuốc hỗ trợ tế bào gan và tri hoãn hóa chất 2 tuần, men gan về bình thường bệnh nhân được tiếp tục điều trị hóa chất.

Hệ tim mạch: Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào bị giảm EF > 10% hay phải ngừng trastuzumab do độc tính tim mạch. Kết quả này an toàn hơn so với nghiên cứu HERA, trong đó tỷ lệ suy tim sung huyết có triệu chứng là 1,7% và tỷ lệ giảm LVEF là 7%⁷. So với nghiên cứu BCIRG-006, sự khác biệt còn rõ rệt hơn khi nhóm AC-TH ghi nhận tỷ lệ suy tim 2%, nhóm TCH 0,4%⁷. Sự khác biệt này có thể giải thích bởi cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ, chưa đủ để phản ánh biến cố hiếm gặp như suy tim, ngoài ra tất cả các bệnh nhân được chọn đều có chức năng tim mạch bình thường trước điều trị ($LVEF \geq 55\%$) và không có bệnh tim mạch nền, đồng thời được theo dõi sát sao trong suốt quá trình điều trị. Như vậy, phác đồ điều trị kết hợp trastuzumab tại trung tâm chúng tôi cho thấy độ an toàn tim mạch cao, song cần các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để khẳng định chắc chắn.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab có hiệu quả tốt và độc tính ở mức chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Trần Văn Thuấn (2011) *Điều trị nội khoa bệnh ung thư vú*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
2. GLOBOCAN 2022: New Global Cancer Data | UICC. accessed: 05/07/2022.
3. Tạ Văn Tờ và cộng sự (2001) *Nghiên cứu thụ thể yếu tố phát triển biểu mô trong ung thư vú bằng nhuộm hóa mô miễn dịch*. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh, 5(4), tr. 23-28.

4. Tạ Văn Tờ (2004) *Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú*. Luận văn Tiến sỹ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.
5. Owens MA, Horten BC, Da Silva MM (2004) *HER2 amplification ratios by fluorescence in situ hybridization and correlation with immunohistochemistry in a cohort of 6556 breast cancer tissues*. ClinBreast Cancer 5(1): 63-69.
6. Slamon D, Eiermann W, Robert N et al (2016) *Abstract S5-04: Ten years follow-up of BCIRG-006 comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (AC→T) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC→TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer*. Cancer Res 76 (4_Supplement): S5-04.
7. Cameron D, Piccart-Gebhart MJ, Gelber RD et al (2017) *Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: Final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial*. Lancet 389(10075): 1195-1205.
8. Perez EA, Romond EH, Suman VJ, Jeong JH, Davidson NE, Geyer CE Jr et al (2014) *Planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. J Clin Oncol 32(33): 3744-3750.
9. Phùng Thị Huyền, Nguyễn Thị Huyền (2022) *Kết quả sống thêm 10 năm ở bệnh nhân ung thư vú dưới 35 tuổi tại Bệnh viện K*. Tạp chí Nghiên cứu Y học (Đại học Y Hà Nội) 151(03), tr. 129-138.