

DOI: 10.58490/ctump.2024i74.2559

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ TÂN HỒ TRỢ KẾT HỢP TRASTUZUMAB
ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN II-III
TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH****Dương Đoàn Yên Ngọc***, Lê Thanh Vũ

Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

* Email: yenny.kunni@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/4/2024

Ngày phản biện: 25/5/2024

Ngày duyệt đăng: 27/5/2024

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư vú là bệnh ung thư hay gặp nhất ở phụ nữ và cũng là nguyên nhân gây tử vong do ung thư nhiều nhất tại các nước trên thế giới, hiện đang được từng bước tiến bộ điều trị đa mô thức phối hợp như phẫu thuật, hoá trị, xạ trị, nội tiết và miễn dịch. Điều trị hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng kháng Her-2 là tiêu chuẩn vàng cho bệnh nhân có thụ thể Her-2 dương tính, đặc biệt là trastuzumab. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá tỉ lệ đáp ứng hóa trị tân hỗ trợ kết hợp trastuzumab điều trị bệnh nhân nữ ung thư vú giai đoạn II-III. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 111 bệnh nhân nữ ung thư vú Her-2 dương tính giai đoạn II-III được chỉ định hóa trị trước phẫu thuật phác đồ trastuzumab, docetaxel, carboplatin tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2022-03/2024. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của quần thể nghiên cứu là 49 tuổi, đa số bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn IIIB. Sau hóa trị tân hỗ trợ, hiệu quả điều trị đạt được rất khả quan kèm độc tính ghi nhận rất thấp. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại u và hạch (tpCR) đạt tới 45%, trong đó đáp ứng hoàn toàn tại u chiếm 55,9% và đáp ứng hoàn toàn tại hạch chiếm 64%. **Kết luận:** Hóa trị tân hỗ trợ kết hợp trastuzumab tăng tỉ lệ đáp ứng mô bệnh học ngoại mục, giúp giảm giai đoạn bệnh, tăng tỉ lệ phẫu thuật có ý nghĩa và tỉ lệ phẫu thuật bảo tồn vú.

Từ khóa: ung thư vú, hóa trị tân hỗ trợ, trastuzumab, đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (pCR), đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại u và hạch (tpCR).

ABSTRACT**EFFICACY OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY COMBINED WITH
TRASTUZUMAB IN STAGE II AND III BREAST CANCER
AT HO CHI MINH ONCOLOGY HOSPITAL****Dương Đoàn Yên Ngọc***, Lê Thanh Vũ

Can Tho University of Medicine and Pharmacy

Background: Breast cancer is the most common cause of death among women. Consequently, multimodal treatment has been studied, researched, and developed such as surgery, chemotherapy, endocrine therapy, radiotherapy, targeted therapy, and immunotherapy. Trastuzumab is the first-line anti-Her-2 monoantibody for positive Her-2 receptor breast cancer patients. **Objectives:** To evaluate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy combined with trastuzumab in stage II-III breast cancer female patients. **Materials and methods:** Cross-sectional descriptive study on 111 patients with Her-2 positive breast cancer stages II-III prescribed: trastuzumab, docetaxel, carboplatin regimen at Ho Chi Minh Oncology Hospital from January 2022 to the end of March 2024. **Results:** The average age of the study was 49 years old. The majority of patients in the study were in stage IIIB. Treatment results was satisfactory and toxicities were minimal. The total pathological complete response (tpCR) rate reached 44.1%, of which tumor pathological complete response accounted for 55.9% and lymph node pathological complete response accounted for 64%. **Conclusion:** Neoadjuvant chemotherapy

combined with trastuzumab increases pathological complete response rate and disease downstage dramatically, ensures efficacy for mastectomy and breast-conserving surgery.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant chemotherapy, trastuzumab, pathological complete response (pCR), total pathological complete response (tpCR).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư hay gặp nhất ở phụ nữ và cũng là nguyên nhân gây tử vong do ung thư nhiều nhất tại các nước trên thế giới, hiện đang được điều trị đa mô thức như phẫu thuật, hoá trị, xạ trị, nội tiết và miễn dịch. Điều trị hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng kháng Her-2 là tiêu chuẩn vàng cho bệnh nhân có thụ thể Her-2 dương tính, đặc biệt trastuzumab là thuốc điều trị đầu tay. Hơn nữa, việc lựa chọn phác đồ điều trị thường dựa trên những khuyến cáo, những chứng cứ từ những nghiên cứu trên thế giới mà chưa rõ hiệu quả trên bệnh nhân tại Việt Nam. Nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá bước đầu hiệu quả điều trị tân hỗ trợ trên những bệnh nhân ung thư vú có thể bệnh Her-2 dương tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân nữ ung thư vú giai đoạn II-III, được hóa trị tân hỗ trợ phác đồ trastuzumab, docetaxel, carboplatin tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2022 đến hết tháng 03/2024.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô vú xâm nhập, giai đoạn II-III, thụ thể Her-2 dương tính trên xét nghiệm hóa mô miễn dịch hoặc xét nghiệm kỹ thuật lai huỳnh quang tại chỗ, chỉ định hóa trị tân hỗ trợ và được hóa trị tân hỗ trợ phác đồ trastuzumab, docetaxel, carboplatin (TCH), tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Mặc ung thư thứ hai, ung thư hai vú, có bệnh lý nội khoa điều trị chưa ổn định nguy cơ cao khi hóa trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- **Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** Áp dụng công thức ước lượng 1 tỉ lệ

$$n = Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu, d là sai số cho phép (chọn d=10%), p là tỉ lệ thành công mong muốn. Theo nghiên cứu của NeoCarh của tác giả Hong-Fei Gao và cộng sự (năm 2021), tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (pCR) đạt 55,9% [1]. Vậy p = 0,559. Z là hệ số tin cậy (với độ tin cậy 95%). $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96^2$.

Thay các giá trị vào công thức trên ta được số lượng mẫu nghiên cứu:

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,559 \times (1 - 0,559)}{0,1^2} = 95$$

Từ tháng 01/2022-3/2024 chúng tôi đã chọn được 111 bệnh nhân tiến hành nghiên cứu.

- **Nội dung nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân (BN) thỏa điều kiện chọn mẫu sẽ tiến hành ghi nhận: tuổi, lý do vào viện, tình trạng kinh nguyệt, bệnh lý nền, siêu âm tuyến vú, chụp nhũ ảnh, chụp cắt lớp vi tính lồng ngực hoặc chụp cộng hưởng từ lồng ngực, xét nghiệm công thức máu, hóa sinh máu bao gồm đánh giá chức năng gan, thận trước mỗi chu

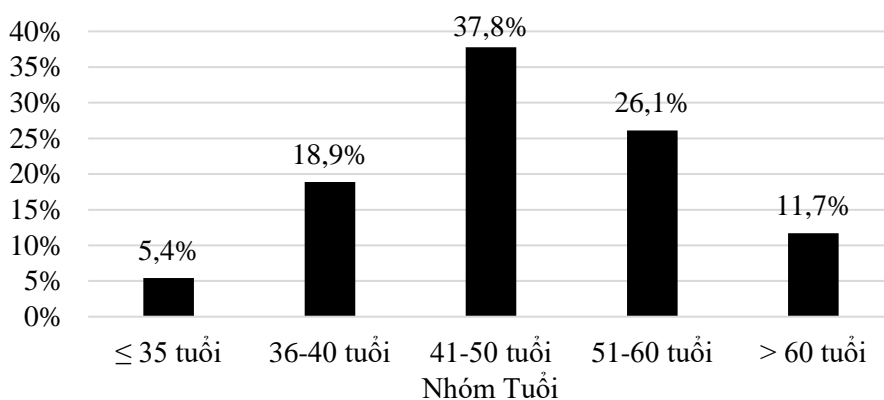
kỳ hóa trị, siêu âm tim vào mỗi 4 chu kỳ hóa trị. Đánh giá độc tính của hóa trị kết hợp trastuzumab trong suốt quá trình điều trị.

Dựa vào thể trạng, độ tuổi, chức năng tim, gan, thận, tình trạng đáp ứng với hóa trị mà bác sĩ lâm sàng quyết định dừng hóa trị tân hỗ trợ cho bệnh nhân, tối thiểu 4 chu kỳ và tối đa 6 chu kỳ TCH.

- **Xử lý thống kê số liệu:** nhập giá trị và xử lý các biến số vào bảng dữ liệu thuộc phần mềm Statistical Package for Social Sciences 22.0 (SPSS 22.0).

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** nghiên cứu này được thông qua Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ (số: 22.084.HV/PCT-HĐĐĐ).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



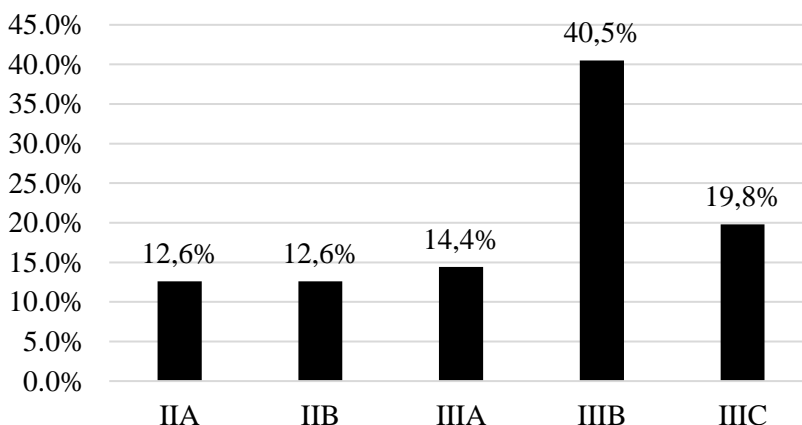
Biểu đồ 1. Nhóm tuổi đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 49 tuổi, trẻ tuổi nhất là 30 tuổi, cao tuổi nhất là 77 tuổi.

Bảng 1. Vú mang bướu

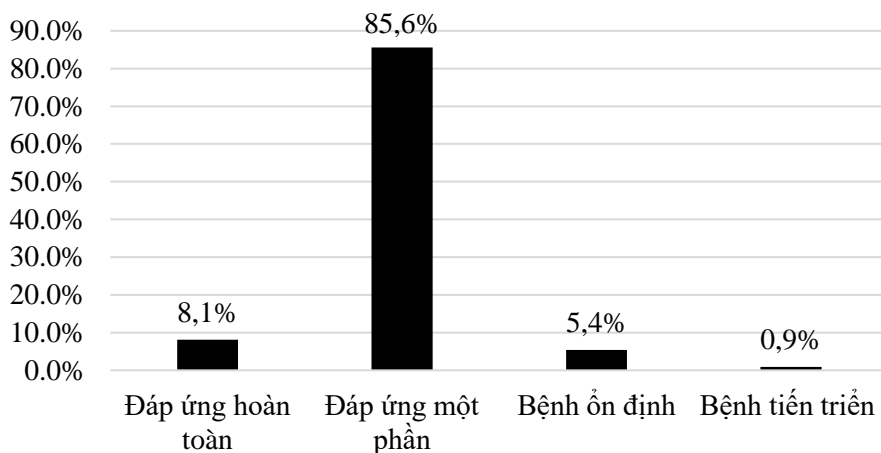
Vú mang bướu	n (N=111)	Tỷ lệ (%)
Vú trái	65	58,6
Vú phải	46	41,4

Nhận xét: Vú mang bướu gặp ở vú trái nhiều hơn vú phải, chiếm 58,6%.



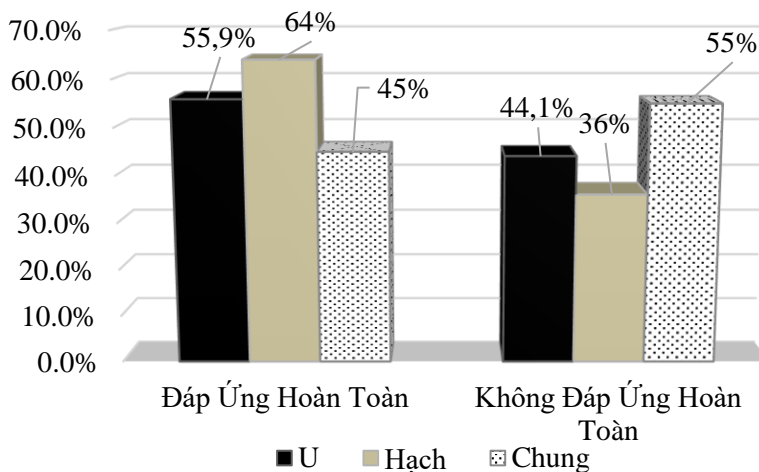
Biểu đồ 2. Nhóm giai đoạn bệnh quần thể nghiên cứu

Nhận xét: Nghiên cứu của chúng tôi nhóm giai đoạn IIIB chiếm đa số, tới 40,5%.



Biểu đồ 3. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng sau hóa trị tân hỗ trợ TCH, đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ 85,6%, cao nhất trong quần thể nghiên cứu. Theo sau là đáp ứng hoàn toàn chiếm 8,1% và bệnh ổn định chiếm 5,4%. Bệnh tiến triển chiếm tỷ lệ thấp khoảng 0,9%.



Biểu đồ 4. Đáp ứng mô bệnh học tại u, hạch và đáp ứng chung

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn tại u là 55,9% và đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn tại hạch là 64%, đều cao hơn tỷ lệ đáp ứng không hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học tại cả u và hạch (tpCR) tương đối cao, đạt tới 45%.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi: Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu chúng tôi là $49,1 \pm 10,1$, trẻ tuổi nhất là 30 tuổi, cao tuổi nhất là 77 tuổi. Nhóm tuổi từ 41 đến 50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 37,8%. So với các nghiên cứu tại Việt Nam: tuổi trung bình của tác giả Lê Trần Thị Mỹ Hòa năm 2016 là 45,8 tuổi (32-66 tuổi) [2]. Nghiên cứu của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai năm 2022 có 25/33 (75,8%) bệnh nhân lớn hơn 50 tuổi [3]. Qua đây cho thấy nghiên cứu của chúng tôi giống hầu hết các nghiên cứu trước đó. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($< 0,001$). Tỷ lệ mắc bệnh tăng phụ thuộc vào độ tuổi tăng nên hầu hết các nghiên cứu trong nước hay ngoài nước đều gặp ở những đối tượng lớn tuổi.

Trong nghiên cứu này, bứu ưu thế ở vú trái (58,6%) hơn vú phải. Nghiên cứu của tác giả Trần Nguyên Hà cũng cho kết quả gần tương tự, tỉ lệ bứu vú trái là 68,2% [4]. Điều này phù hợp với y văn ghi nhận ung thư vú thường xảy ra ở vú trái hơn vú phải với tỉ lệ khoảng 5% [5].

Hầu hết trong các nghiên cứu tương tự của nước ngoài không chú trọng đến giai đoạn bệnh mà thường ghi nhận yếu tố T, N để mô tả về đặc điểm của nhóm nghiên cứu. Do đó chúng tôi chưa ghi nhận được số liệu về giai đoạn bệnh của các nghiên cứu tương tự ở nước ngoài. Nghiên cứu trong nước của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai trên 33 BN ung thư vú giai đoạn II, III được hóa trị tân hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ TCH có giai đoạn II chiếm tỉ lệ 12,1%, giai đoạn III là 88,9%. Nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ BN ở giai đoạn II là 25,2% cao hơn của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai và giai đoạn III là 74,8%.

Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại u và hạch (tpCR) hiện nay là một trong những tiêu chí đánh giá chính của các nghiên cứu trong điều trị tân hỗ trợ. Tỉ lệ tpCR đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu có liên quan tới việc giảm tỉ lệ tái phát và tử vong. Mục tiêu chính trong nghiên cứu của chúng tôi là đánh giá tỉ lệ đạt được đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học hóa trị trước phẫu thuật bằng phác đồ TCH. Có 2 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên liên quan đến hóa trị tân hỗ trợ kết hợp trastuzumab với pCR là tiêu chí đánh giá. Trong nghiên cứu HERA, số BN được hóa trị tân hỗ trợ rất ít mà chủ yếu là điều trị hỗ trợ. Do đó, kết quả của nghiên cứu HERA không thể sử dụng để phân tích hiệu quả của hóa trị tân hỗ trợ. Nghiên cứu thứ hai được tiến hành bởi Buzdar và cộng sự nhằm khảo sát hiệu quả của phác đồ P+H→FEC+H (trastuzumab 24 tuần). Nghiên cứu này dự kiến thu nhận 164 BN, nhưng đã ngưng tại thời điểm thu nhận BN thứ 42 vì hiệu quả vượt trội về pCR ở nhóm có trastuzumab [6]. Tỉ lệ pCR ở nhóm BN có sử dụng trastuzumab là từ 55 – 65%, so với chỉ 26,3% nhóm điều trị với phác đồ T-FEC. Một nghiên cứu lớn khác, NOAH, với pCR là tiêu chí đánh giá phụ cho thấy sự khác biệt tuyệt đối trong nhóm HER2 dương tính có sử dụng trastuzumab cao hơn 20% so với nhóm chỉ hóa trị ($p = 0,0002$) [7]. Lợi ích về tỉ lệ đáp ứng cũng chuyển hóa thành lợi ích sống còn không biến cố (EFS), qua đó đưa ra lựa chọn điều trị qui chuẩn cho BN có HER2 dương tính là phối hợp hóa trị và trastuzumab.

So sánh với các nghiên cứu trong nước, tỉ lệ tpCR của chúng tôi cũng gần tương tự với kết quả của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai và cộng sự là 45% so với 57,6%, ngoài ra tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại vú và hạch lần lượt là 55,9% và 64% so với 66,7% và 60,6% của tác giả Đỗ Thị Thanh Mai.

Gần đây hơn, nghiên cứu NeoCarh là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, giai đoạn II so sánh hiệu quả cũng như tính an toàn của phác đồ EC-TH và TCH trong hóa trị tân hỗ trợ ung thư vú ở BN HER2 dương tính. Trong nghiên cứu này có 140 BN ung thư vú giai đoạn II – III có HER2 dương tính, được phân ngẫu nhiên vào 2 nhánh sử dụng phác đồ EC-TH 8 chu kỳ hoặc TCH 6 chu kỳ trước phẫu thuật. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ đạt được pCR của 2 nhánh khác biệt có ý nghĩa thống kê, với tỉ lệ pCR tương ứng là 37,3% và 55,9% với $p = 0,032$ [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ đáp ứng mô học hoàn toàn ở mô vú là 55,9%, tỉ lệ đạt đáp ứng mô học hoàn toàn ở mô hạch là 64% và tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn về mô học tại bứu và hạch (tpCR) là 45% gần tương tự với nghiên cứu NeoCarh ở nhánh được hóa trị tân hỗ trợ bằng phác đồ TCH.

Hoãn hóa trị: nghiên cứu chúng tôi sau đợt điều trị thì chỉ có 1 trường hợp hoãn hóa trị đến 2 tuần do giảm tiểu cầu độ 3 (0,9%), hơn 50% các trường hợp độc tính huyết học ghi nhận là giảm bạch cầu hạt độ 3, có thể do 100% bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu của

chúng tôi đều được tiêm dưới da peg-filgrastim sau 24 giờ hóa trị để dự phòng giảm bạch cầu hạt. Không ghi nhận được trường hợp nào giảm LVEF trên 15% sau điều trị.

Nghiên cứu giai đoạn III, nhãn mở KATHERINE tiến hành khảo sát trên 1486 BN ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính giai đoạn sớm đã được hóa trị tân hỗ trợ mà kết quả sau phẫu thuật ghi nhận vẫn còn ung thư xâm lấn ở vú và hạch được ngẫu nhiên chia làm 2 nhóm điều trị hỗ trợ sau mổ với T-DM1 hoặc trastuzumab, cho kết quả tỉ lệ sống còn không bệnh xâm lấn (IDFS) sau 3 năm lần lượt là 88,3% so với 70,0% (khác biệt 11,3%) [8]. Nhóm nghiên cứu của chúng tôi, trong những BN không đạt được tpCR rất tiếc là không có trường hợp nào được sử dụng T-DM1 điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật, mà chỉ tiếp tục được duy trì bằng thuốc trastuzumab.

V. KẾT LUẬN

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $49,1 \pm 10,1$ tuổi. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) là 93,7%, bệnh ổn định chiếm 5,4%, bệnh tiến triển chiếm 0,9%. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tại u và hạch (tpCR) là 45%, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn tại u là 55,9%, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn tại hạch là 64%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gao HF, Wu Z, Lin Y, et al. Anthracycline-containing versus carboplatin-containing neoadjuvant chemotherapy in combination with trastuzumab for HER2-positive breast cancer: the neoCARH phase II randomized clinical trial. *Ther Adv Med Oncol*. 2021. 13, 17588359211009003, doi:10.1177/17588359211009003.
 2. Hòa. LTTM. Bước đầu đánh giá đáp ứng điều trị tân hỗ trợ ung thư vú có thụ thể HER2 dương tính. Đại học Y Dược TP.HCM. 2016.
 3. Đỗ Thị Thanh Mai, Nguyễn Tiên Quang, Phạm Văn Quân. Kết quả hóa trị trước phẫu thuật bệnh ung thư vú giai đoạn II, III bằng phác đồ TCH. *Tạp chí Y học Việt Nam*. tập 519 (2), 133 – 138, 2022.
 4. Trần Nguyên Hà, Hoàng Thị Mai Hiền, Võ Ngọc Đức và cộng sự. Bước đầu đánh giá điều trị tân hỗ trợ ung thư vú có thụ thể HER2 (+). *Tạp chí Ung thư học Việt Nam – Hội thảo phòng chống ung thư TP. Hồ Chí Minh lần XVI* 5. 2013. số 4, 400 – 408, 2013.
 5. Graeser M, Harbeck N, Gluz O, et al. The use of breast ultrasound for prediction of pathologic complete response in different subtypes of early breast cancer within the WSG-ADAPT subtrials. *Breast*. 2021. 59, 58-66, doi:10.1016/j.breast.2021.06.001.
 6. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the z trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010. 375(9712), 377-84, doi:10.1016/s0140-6736(09)61964-4.
 7. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*. 2010. 375(9712), 377-84, doi:10.1016/s0140-6736(09)61964-4.
 8. Von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019. 380(7):617-628, doi:10.1056/NEJMoa1814017.
-