

13. **Nguyễn Duy Ánh** (2010). Nghiên cứu một số yếu tố nguy cơ của viêm nhiễm đường sinh dục dưới ở phụ nữ Hà Nội từ 18 - 40 tuổi đã có chồng. Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

14. **Đào Thị Liên** (2005). Nghiên cứu tình hình viêm nhiễm đường sinh dục dưới của phụ nữ trước

ngạo hút thai tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng năm 2004, Luận văn Bác sĩ Chuyên khoa I, Đại học Y Hải Phòng.

15. **Đàm Phi Long** (2003). Viêm âm đạo do những tác nhân thường gặp và các yếu tố liên quan. Luận văn Thạc sĩ Y học.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ TRƯỚC PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ, TRASTUZUMAB VÀ PERTUZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ HER2 DƯƠNG TÍNH

**ĐẶNG TÀI VÓC, ĐÀO VĂN TÚ,
HÀ THÀNH KIẾN, ĐINH THỊ LAN ANH,
HOÀNG ĐỨC THÀNH NGUYỄN TIỀN QUANG
Bệnh viện K**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của phác đồ hóa trị kết hợp trastuzumab và pertuzumab trước phẫu thuật trên bệnh nhân ung thư vú có HER2 (+)

Đối tượng nghiên cứu: 30 bệnh nhân ung thư vú có HER2 (+) được điều trị trước phẫu thuật hóa chất kết hợp trastuzumab và pertuzumab tại Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ T1/2018 tới T8/2021

Phương pháp nghiên cứu: can thiệp lâm sàng tiến cứu và hồi cứu

Kết quả nghiên cứu: Tuổi mắc bệnh trung bình 49,5 tuổi, cao nhất 69 tuổi, thấp nhất 30 tuổi. Tỷ lệ giai đoạn bệnh IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC tương ứng là 3,4%; 10,0%, 53,3%; 20,0%; 13,3%. UTBM thể ống xâm nhập chiếm 100%. Độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất 83,3%. 100% có đáp ứng trên lâm sàng. Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học đạt 70%. 100% bệnh nhân chuyển từ không phẫu thuật được sang phẫu thuật được. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng có mối tương quan với đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Các độc tính trên huyết học và ngoài huyết học gặp chủ yếu độ 1,2. Không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị.

Kết luận: Phác đồ hóa chất kết hợp trastuzumab và pertuzumab là một phác đồ an toàn và hiệu quả trong điều trị hóa chất trước ở

bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính.

Từ khóa: Ung thư vú, tân bổ trợ, HER2 dương tính, đáp ứng hoàn toàn.

SUMMARY

NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY PLUS TRASTUZUMAB AND PERTUZUMAB IN PATIENTS WITH HER2-POSITIVE BREAST CANCER

Background: Adding pertuzumab to chemotherapy-based plus trastuzumab neoadjuvant regimen has shown a significant response among HER2-positive breast cancer patients. However, the safety of this procedure still remains yet determined.

Objectives: In this paper, we investigate the feasibility of using Pertuzumab and Trastuzumab with chemotherapy (Doxorubicin and Cyclophosphamide followed Paclitaxel or Docetaxel and Carboplatin) as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer.

Methods. Thirty patients were recruited. All participants ($n = 30$) were treated with doxorubicin (60 mg/m^2) and cyclophosphamide (600 mg/m^2) followed by (175 mg/m^2) taxane plus trastuzumab and pertuzumab or Docetaxel (75 mg/m^2) and Carboplatin ($\text{AUC} = 6$) plus Trastuzumab and Pertuzumab.

Results: We observe that all patients completed the regimen with no incidence of toxicity-related death. The hormone receptor-negative was the most common subtype, representing 56,7% of the patient population. Pathologic response rate (pCR) in primary tumor and axillary lymph node was 70,0%. Hormone

Chịu trách nhiệm: Đặng Tài Vóc

Email: taivoc2017@gmail.com

Ngày nhận: 20/9/2021

Ngày phân biện: 22/10/2021

Ngày duyệt bài: 04/11/2021

receptor-negative appeared to be a predictor for pCR following neoadjuvant therapy. Hematologic toxicities, including neutropenia, mostly observed in grade 1/2, and thrombocytopenia occurred on a rare basis. Non-hematologic toxicities, such as nausea, vomiting, anorexia, etc., were mostly found with grade 1/2.

Conclusions. Chemotherapy plus trastuzumab and pertuzumab in patients with HER2-positive breast cancer was a well-tolerated and feasible regimen without causing serious complications.

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, breast cancer, HER2, side-effect.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ghi nhận tại Việt Nam năm 2020 có 21.555 trường hợp mới mắc ung thư vú với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 22,1/100.000 dân^[1]. Nhiều phác đồ khác nhau đã được nghiên cứu trong điều trị hỗ trợ trước trên các bệnh nhân có HER2 dương tính. Nghiên cứu này với hai mục tiêu:

Đánh giá đáp ứng hỗ trợ trước phẫu thuật của phác đồ hóa trị, trastuzumab và pertuzumab trên bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính

Đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ trên

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

30 bệnh nhân ung thư vú có HER2 (+) được điều trị hỗ trợ trước bằng hóa chất kết hợp Trastuzumab và Pertuzumab tại Bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 1/2018 đến tháng 8/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân nữ trên 18 tuổi ở giai đoạn mô được, chưa điều trị trước đó, mô được, tiến triển tại chỗ hoặc thể viêm, u kích thước trên 2cm.

HER2 (+) được xác định bằng IHC (+++) hoặc IHC (++) kèm FISH/ Dual-ISH (+) của tổn thương u ban đầu.

LVEF \geq 55%

ECOG \leq 1.

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

Tiêu chuẩn loại trừ:

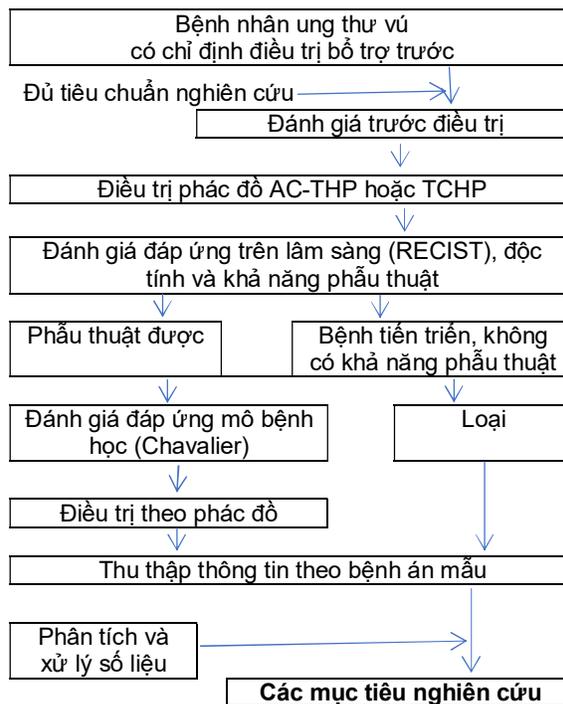
Điều trị ung thư vú trước đó, ung thư vú 2 bên.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Sơ đồ nghiên cứu :



Phân tích và xử lý số liệu

Các mục tiêu nghiên cứu

Phân tích và xử lý số liệu

- Nhập liệu và xử lý số liệu dựa vào phần mềm SPSS 20.0

- Các thuật toán thống kê: trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị max, min. Kiểm định so sánh dùng χ^2 , trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher.

Phê duyệt: Nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức, Trường Đại học Y Hà Nội và Bệnh viện K phê duyệt.

KẾT QUẢ

1. Đặc điểm bệnh nhân

1.1. Tuổi

Phân bố tuổi bệnh nhân: Tuổi trung bình là $49,5 \pm 11,9$ tuổi, thấp nhất là 30 tuổi, cao nhất 69 tuổi.

Giai đoạn bệnh

Bảng 1. Giai đoạn bệnh

Giai đoạn	N	%
IIA	1	3,3
IIB	3	10,0
IIIA	16	53,3
IIIB	6	20,0
IIIC	4	13,3

Nhận xét: Đa số BN ở giai đoạn IIIA (chiếm 53,3%), với giai đoạn hạch N2 chiếm nhiều nhất (chiếm 60,0%).

1.2. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học

Đặc điểm	N	%
Loại mô bệnh học:		
UTBM thể ống xâm nhập (OXN)	30	100,0%
Độ mô học:		
I	0	0,0%
II	25	83,3%
III	5	16,7%

Nhận xét:

- 100% thể mô bệnh học là UTBM OXN
- Đa số BN có độ mô học II, chiếm 83,3%

Đặc điểm hóa mô miễn dịch

Bảng 3. Thể bệnh học theo St. Gallen 2013

Thể bệnh học theo phân loại mới	N	%
Luminal B/HER2 (+)	17	56,7
HER2 (+)	13	43,3
Tổng	30	100

Nhận xét: Nhóm Luminal B/HER2 (+) và nhóm HER2 (+) chiếm tỉ lệ lần lượt là 56,7% và 43,3%.

2. Đáp ứng và các yếu tố liên quan

2.1. Đáp ứng lâm sàng

Bảng 5. Đáp ứng lâm sàng

Đáp ứng	N	%
Đáp ứng hoàn toàn	17	56,7%
Đáp ứng một phần	13	43,3%
Bệnh giữ nguyên	0	0,0%
Bệnh tiến triển	0	0,0%
Tổng	30	100

Nhận xét: 56,7% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng. 43,3% bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần. Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật sau điều trị.

2.2. Đáp ứng mô bệnh học

Bảng 6. Kết quả đáp ứng mô bệnh học theo Chevallier

Đáp ứng theo phân loại Chevallier	n	%
Nhóm 1: Biến mất hoàn toàn tế bào ung thư	19	63,3
Nhóm 2: Biểu hiện của UTBM tại chỗ	2	6,7
Nhóm 3: Còn UTBM xâm nhập, có biến đổi hoại tử, xơ hóa	9	30,0
Nhóm 4: Có ít thay đổi diện mạo u	0	0,0
Không xác định: Bệnh không mổ được sau hóa trị	0	0,0
Tổng		

Nhận xét: Có 19 BN đạt pCR (chiếm 63,3%), có 2 BN còn tổ chức ung thư tại chỗ

(chiếm 6,7%). Tỷ lệ đạt pCR (nhóm 1 và nhóm 2) là 70%.

3. Các yếu tố liên quan tới đáp ứng

3.1. Các yếu tố liên quan tới đáp ứng lâm sàng

Bảng 7. Đáp ứng lâm sàng theo các đặc điểm lâm sàng

Yếu tố	Không ĐƯHT		ĐƯHT (Đáp ứng hoàn toàn)		P
	N	(%)	N	(%)	
Tuổi					
< 50	4	(13,3)	9	(30,0)	0,225
≥ 50	9	(30,0)	8	(26,7)	
Tổng ĐKLN của u					
< 5cm	4	(13,3)	6	(20,0)	0,554 (Fisher)
≥ 5cm	9	(30,0)	11	(36,7)	
Tính chất di động					
Cố định	3	(10,0)	1	(3,3)	0,204 (Fisher)
Di động	10	(33,3)	16	(53,3)	
Giai đoạn					
IIA, IIB	0	(0,0)	4	(13,4)	0,043 (Fisher)
IIIA, IIIB, IIIC	13	(43,3)	13	(43,3)	

Nhận xét: Sự khác biệt ĐƯHT về lâm sàng không có ý nghĩa thống kê theo nhóm tuổi (≤ 50 tuổi và >50 tuổi), đường kính u (≤ 5 cm và >5 cm), tính chất di động của khối u nhưng có ý nghĩa thống kê về giai đoạn bệnh.

3.2. Đáp ứng về mô bệnh học

Bảng 8. Đáp ứng lâm sàng theo đặc điểm mô bệnh học

Yếu tố	Không ĐƯHT		ĐƯHT		P
	N	(%)	N	(%)	
Độ mô học					
Độ 2	11	(36,7)	14	(46,7)	0,633 (Fisher)
Độ 3	2	(6,7)	3	(10,0)	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ ĐƯHT lâm sàng theo thể mô bệnh học và độ mô học ($p>0,05$).

Bảng 9. Đáp ứng lâm sàng theo các đặc điểm hóa mô miễn dịch

Yếu tố	Không ĐƯHT		ĐƯHT		P
	N	(%)	N	(%)	
Thể bệnh học phân loại mới					
Luminal B/HER2 (+)	7	(23,3)	10	(33,3)	0,538
HER2 (+)	6	(20,0)	7	(23,3)	

Nhận xét:

Không có sự khác biệt về tỷ lệ ĐƯHT lâm sàng theo thể mô bệnh học và độ mô học ($p>0,05$).

3.3. Đáp ứng mô bệnh học

Bảng 10. Đáp ứng mô bệnh học theo các đặc điểm mô bệnh học

Yếu tố	Không ĐƯHT		ĐƯHT		P
	N	(%)	N	(%)	
Độ 2	7	(23,3)	18	(60,0)	0.047 (Fisher)
Độ 3	4	(13,3)	1	(3,3)	

Khác biệt về tỷ lệ ĐƯHT trên mô bệnh học có ý nghĩa thống kê về độ mô học ($p > 0,05$).

3.4. Liên quan giữa đáp ứng lâm sàng với đáp ứng mô bệnh học

Bảng 11. Đối chiếu đáp ứng trên mô bệnh học với đáp ứng lâm sàng

Lâm sàng	ĐƯHT n (%)	Không ĐƯHT n (%)	Tổng n (%)	P	
Đáp ứng hoàn toàn	12 (40,0%)	7 (23,3%)	13 (100)		< 0,001
Không đáp ứng hoàn toàn	5 (16,7%)	6 (20,0%)	11 (100)		

Tỷ lệ pCR cao hơn ở nhóm đáp ứng hoàn toàn về lâm sàng (66,7% so với 13,3%, $p < 0,001$)

4. Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

4.1. Tác dụng không mong muốn trên huyết học

Bảng 12. Độc tính trên huyết học

Độ	Hạ bạch cầu Số chu kỳ (%)	Hạ BC ĐNTT Số chu kỳ (%)	Hạ tiểu cầu Số chu kỳ (%)	Hạ huyết sắc tố Số chu kỳ (%)
0	180 (78,9)	178 (78,0)	227 (99,6)	88 (38,6)
1	28 (12,2)	30 (13,1)	1 (0,4)	120 (52,6)
2	7 (3,4)	10 (4,3)	0 (0)	20 (8,8)
3	10 (4,3)	7 (3,4)	0 (0)	0 (0)
4	3 (1,3)	3 (1,3)	0 (0)	0 (0)
Tổng	228 (100)	228 (100)	228 (100)	228 (100)

Nhận xét: Độc tính huyết học chủ yếu ở độ 1,2

4.2. Tác dụng không mong muốn ngoài huyết học

Bảng 13. Độc tính ngoài huyết học

	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Nôn, buồn nôn	20 (66,7)	4 (13,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Chán ăn	21 (70,0)	3 (10,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Viêm niêm mạc miệng	10 (33,4)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tiêu chảy	2 (6,7)	1 (3,3)	-	-
Rụng tóc	24 (80,0)	6 (20,0)	-	-
Gan	5 (16,7)	1 (3,3)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thận	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Tim	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Thần kinh	16 (53,3)	2 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)

Nhận xét: Các độc tính ngoài huyết học chủ yếu ở độ 1,2.

4.3. Liên quan giữa độc tính và điều trị

Bảng 14. Ảnh hưởng của độc tính hóa chất lên kế hoạch điều trị

	Số chu kỳ		Số BN	
	N	(%)	n	(%)
Hoãn điều trị	25	(10,9)	10	(33,3)
Không hoãn điều trị	203	(90,1)	20	(66,7)
Tổng	228	(100)	30	(100)

Nhận xét: 10 BN phải hoãn điều trị do độc tính (chiếm 33,3%), có 25 chu kỳ phải hoãn điều trị trong tổng 228 chu kỳ (chiếm 10,9%).

BÀN LUẬN

1. Tuổi

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $49,5 \pm 11,9$ tuổi, thấp nhất là 30 tuổi, cao nhất 69 tuổi. Nhóm tuổi từ 50-59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 43,3%. Tuổi trung bình cao hơn một số nghiên cứu trong nước đã công bố [2], [3].

2. Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn IIIA, chiếm tỷ lệ 53,3%. Giai đoạn IIIB, IIIC lần lượt 20,0% và 13,3%. Giai đoạn II có 4 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 13,3%. Nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ trước mổ cho UTV giai đoạn III không mổ được tại Bệnh viện K của H.T.Kiên (2018), tỷ lệ bệnh nhân ở các giai đoạn IIIA, IIIB, IIIC lần lượt là 72,2%, 22,2% và 5,6% [2]. N.T.Thủy (2016), nghiên cứu trên 59 BN UTV giai đoạn III, cho kết quả gần tương tự chúng tôi, nhóm BN giai đoạn IIIA chiếm đa số với 55,9%, giai đoạn IIIC chỉ chiếm 6,8% [4]. Các bệnh nhân trong nghiên cứu này có xu hướng ở giai đoạn muộn hơn nghiên cứu của chúng tôi.

3. Mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Trong nghiên cứu UTBM OXN chiếm tỷ lệ 100%. Nhìn chung về tỷ lệ phân bố loại mô học không có sự khác biệt lớn so với các nghiên cứu trong và ngoài nước trong quần thể bệnh nhân ung thư vú nói chung. Kết quả nghiên cứu của P.T.Anh (2021), phân bố loại mô học trên 152 bệnh nhân UTV thì tỷ lệ UTBM ống xâm nhập chiếm 80,3%, thể tiểu thùy xâm nhập 17,1%, thể tủy 2,6% [5].

Các thụ thể estrogen và progesteron (ER và PR) là những dấu ấn hóa mô miễn dịch quan trọng nhất trong UTV. Tình trạng thụ thể nội tiết (TTNT) là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV, bệnh nhân UTV có TTNT (-) liên quan đến tiên lượng xấu. Ngoài vai trò tiên lượng bệnh, xét nghiệm các thụ thể này nhằm mục đích quyết định điều trị hỗ trợ nội tiết hay không cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân có TTNT (+) (ER và/hoặc PR (+)) là 56,7%, TTNT (+) là 43,3%.

4. Đáp ứng

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng 100%; ĐƯHT là 56,7% và đáp ứng một phần là 43,3%. Năm 2018, nghiên cứu của tác giả H.T.Kiên có 13 bệnh nhân có HER2 (+) thì tỉ lệ ĐƯHT và đáp ứng một phần lần lượt là 30,8%; 69,2% [2]. Trong thử nghiệm lâm sàng (TNLS) Neosphere nhóm dùng Docetaxel phối hợp Trastuzumab và Pertuzumab cho đáp ứng cao nhất [6]. Trong TNLS TRYPHAENA (2017), nhóm dùng TCHP cho hiệu quả cao nhất [7].

Nghiên cứu của chúng tôi thấy tỷ lệ ĐƯHT về mô bệnh học cao hơn ở nhóm u ≤ 5cm so với nhóm u > 5cm và u di động so với u không di động (tuy nhiên sự khác biệt này đều không có ý nghĩa thống kê, có thể do cỡ mẫu của chúng tôi chưa đủ lớn). Các yếu tố khác như tuổi, giai đoạn bệnh không liên quan đến đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Kuerer và cs (1999) trên 372 bệnh nhân UTV tiến triển tại chỗ, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học lần lượt 13% và 9% ở nhóm tuổi ≤ 50 và > 50 (p= 0,25), giai đoạn II so với giai đoạn III là 15% so với 11% (p= 0,3) [8].

Tỷ lệ pCR cao hơn ở nhóm ĐƯHT về lâm sàng và có ý nghĩa thống kê (66,7% so với 13,3%, p<0,001). Điều này cũng phù hợp với kết quả của một số TNLS [6,7].

Nghiên cứu của chúng tôi có 2 nhóm bệnh nhân : Luminal B/HER2 (+) và HER2 (+). Tỷ lệ ĐƯHT ở nhóm có thụ thể nội tiết cao hơn so với nhóm TTNT (-) nhưng không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này khác với một số TNLS khi tỉ lệ ĐƯHT nghiêng về nhóm TTNT (-), điều này có thể lí giải do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ.

Nghiên cứu của chúng tôi cho tỉ lệ mô được là 100%, kết quả này cao hơn so với một số nghiên cứu [2], [4].

5. Tác dụng không mong muốn

Hạ bạch cầu và bạch cầu hạt là độc tính huyết học thường gặp nhất trong nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân đều hoàn thành quá trình điều trị, trong đó không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị do độc tính không hồi phục. Không có bệnh nhân nào có sốt hạ bạch cầu.

Các độc tính ngoài hệ tạo huyết thường được ghi nhận như độc tính trên đường tiêu hóa: nôn, buồn nôn, viêm miệng, tiêu chảy; độc tính gan, thận, độc tính tim mạch và độc tính thần kinh ngoại vi. Nôn, buồn nôn là độc tính dễ nhận thấy và thường gặp hơn khi điều trị AC.

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 100%. Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng sau quá trình điều trị

hóa chất đạt 56,7%, đáp ứng một phần 43,3%.

- Tỷ lệ bệnh nhân chuyển từ không phẫu thuật được chuyển thành phẫu thuật được là 100%.

- Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học đạt 70%.

- Sự khác biệt trong đáp ứng hoàn toàn về lâm sàng không có ý nghĩa thống kê theo nhóm tuổi (≤ 50 tuổi và >50 tuổi), đường kính u (≤ 5cm và >5cm), tính chất di động của khối u nhưng có ý nghĩa thống kê về giai đoạn bệnh.

- Đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng có liên quan với đáp ứng hoàn toàn trên mô học.

- Tác dụng trong hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết chủ yếu gặp độ 1,2. Không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị.

KIẾN NGHỊ

Do thời gian theo dõi ngắn, chúng tôi chưa công bố kết quả về thời gian bệnh tái phát cũng như thời gian sống còn toàn bộ. Chúng tôi sẽ cập nhật những kết quả trên vào một bài báo khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. IARC (2020). Breast Cancer: Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020, available at <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>

2. Hà Thành Kiên (2018). Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật 4AC-4T trên bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện K, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

3. Lê Thanh Đức (2014). Nghiên cứu hiệu quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật phẫu thuật 4AC-4T trong ung thư vú giai đoạn III, Luận văn Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

4. Nguyễn Thị Thủy (2016). Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật 4AC-4T trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

5. Phạm Tuấn Anh (2021). Đánh giá hiệu quả phẫu thuật 4AC - 4P liều dày trong điều trị bổ trợ ung thư vú. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.

6. Dr Luca Gianni, et al (2012). NeoSphere trial: a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. The Lancet VOLUME 13, ISSUE 1, P25-32, JANUARY 01, 2012.

7. Andreas Schneeweiss, et al (2018). TRYPHAENA trial: Evaluating pertuzumab and trastuzumab plus standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer. Eur J Cancer. 2018 Jan;89:27 - 35.

8. Kuerer H.M., Newman L.A., Smith T.L., et al. (1999). Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. J Clin Oncol, 17(2), 460 - 469.