

Revised Criteria for Diagnosis of Systemic Lupus Erythematosus. Autoimmune Dis Ther, 2.

5. **Williams B., Mancía G., Spiering W.** and et al. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Heart J, 39(33), 3021 - 3104.

6. **Ben Hmida M., Chaabouni Y., Kaddour N.** and et al. (2010). Hypertension in systemic lupus erythematosus: PP.15.60. J Hypertens, 28, e266.

7. **Al-Herz A., Ensworth S., Shojania K.** and et al. (2003). Cardiovascular risk factor screening in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 30(3), 493 - 496.

8. **Nghiêm Trung Dũng** (2018). Nghiên cứu đánh giá mức độ hoạt động, tổn thương mô bệnh học và tính đa hình thái gen STAT4, IRF5, CDKN1A trong viêm thận lupus..

9. **Sabio J.M., Vargas-Hitos J.A., Navarrete-Navarrete N.** and et al. (2011). Prevalence of and Factors Associated with Hypertension in Young and Old Women with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol, 38(6), 1026 - 1032.

10. **Chaiamnuay S., Bertoli A.M., Roseman J.M.** and et al. (2007). African-American and Hispanic ethnicities, renal involvement and obesity predispose to hypertension in systemic lupus erythematosus: results from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINAXLV). Ann Rheum Dis, 66(5), 618 - 622.

11. **Ginzler E.M., Felson D.T., Anthony J.M.** and et al. (1993). Hypertension increases the risk of renal deterioration in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol, 20(10), 1694 - 1700.

12. **Sabio J.M., Mediavilla J.D., Fernández-Torres C.** and et al. (2001). Risk factors related to hypertension in a Spanish systemic lupus erythematosus cohort. Lupus, 10(6), 451 - 452.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ TRƯỚC UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN II, III Ở PHỤ NỮ MẠN KINH

NGÔ TRƯỜNG SƠN¹, VŨ HỒNG THĂNG^{2,3}

¹Bệnh viện E

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện K

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng lâm sàng và một số yếu tố tiên lượng sống thêm 3 năm của hóa trị bổ trợ trước ung thư vú giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh.

Đối tượng và phương pháp: nghiên cứu tiến hành trên 50 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh được hóa trị bổ trợ trước đơn thuần hoặc kết hợp trastuzumab. Đánh giá đáp ứng lâm sàng theo RECIST 1.1, đánh giá sống thêm 3 năm theo phương pháp Kaplan meier.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là đáp ứng toàn bộ là 26%, đáp ứng một phần (70%), bệnh ổn định 2 trường hợp (4%). Tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ là 95,5%, tỷ lệ sống thêm 3 năm không tái phát di căn là 95,5%. Tỷ lệ sống thêm 3 năm của nhóm đáp ứng toàn bộ là 100%, đáp ứng một phần (96,9%), bệnh ổn định (50%). Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$).

Kết luận: Hóa trị bổ trợ trước đơn thuần hoặc kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú

giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh có tỷ lệ đáp ứng cao và cải thiện sống thêm.

Từ khóa: Hóa chất bổ trợ trước, trastuzumab, ung thư vú.

SUMMARY

Aims: To evaluate clinical response and some predictive factors for 3-year survival of adjuvant chemotherapy before stage II,III breast cancer in postmenopausal women.

Subjects and methods: The study was conducted on 50 patients with stage II, III breast cancer in neoadjuvant chemotherapy alone or in combination with trastuzumab. Evaluation of clinical response according to RECIST 1.1, assessment of 3-year survival according to Kaplan meier method.

Results: The rate of total response was 26% complete response, partial response (70%), stable disease in 2 cases (4%). The overall 3-year survival rate was 95.5%, the 3-year survival rate without metastasis was 95.5%. The 3-year survival rate of the complete response group was 100%, partial response (96.9%), stable disease (50%). The difference was statistically significant ($p = 0.004$).

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy alone or in combination with trastuzumab in postmenopausal patients with stage II, III breast cancer has a high response rate and

Chịu trách nhiệm: Ngô Trường Sơn
Email: ngotruongsonna10@gmail.com
Ngày nhận: 02/8/2021
Ngày phản biện: 26/8/2021
Ngày duyệt bài: 13/9/2021

improved survival.

Keywords: Neoadjuvant chemotherapy, trastuzumab, breast cancer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ác tính phổ biến nhất và nguyên nhân tử vong thứ hai ở phụ nữ trên toàn thế giới và tại Việt Nam. Hiện nay có nhiều nghiên cứu về bệnh học, sinh học phân tử và tiến bộ về điều trị nên mang lại hiệu quả điều trị cao. Tuy nhiên hóa trị vẫn là phương pháp điều trị toàn thân cơ bản đối với ung thư vú và được chỉ định đối với nhiều giai đoạn cũng như nhiều phân nhóm khác nhau, trong đó hóa trị bổ trợ trước có xu hướng được chỉ định nhiều hơn trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm và giai đoạn tiến triển tại chỗ. Vai trò hóa trị bổ trợ trước đã được chứng minh tăng tỷ lệ điều trị bảo tồn tuyến vú và giảm tỷ lệ phẫu thuật vét hạch nách so với hóa trị bổ trợ sau phẫu thuật, đồng thời làm giảm tỷ lệ tái phát và di căn xa đặc biệt trên nhóm có thụ thể HER2 dương tính hoặc bộ ba âm tính. Ngoài ra có những lợi ích khác như đánh giá đáp ứng và tiên lượng bệnh dựa trên mức độ đáp ứng. Ung thư vú khi được chẩn đoán có kích thước từ 2-3 cm, nguy cơ di căn ở hạch nách hoặc vi di căn xa lớn hơn 50%. Khi sử dụng hóa trị toàn thân tại thời điểm này để giảm nguy cơ tử vong do bệnh ung thư lan tràn. Mặc khác bệnh được kiểm soát trước khi điều trị phẫu thuật có thể mang lại kết quả điều trị tốt hơn vì có thể trì hoãn bệnh ung thư tiến triển. Kết quả từ nhiều nghiên cứu cho thấy rằng trong quá trình hóa trị bổ trợ trước ung thư vú hiếm khi tiến triển, hoặc nếu bệnh tiến triển thì phản ánh khối u không đáp ứng với hóa trị^[1, 3, 4, 5, 6, 7]. Tuy nhiên, Tại Việt Nam hiện chưa có nghiên cứu nào về vai trò của hóa trị bổ trợ trước trên ung thư vú ở phụ nữ mạn kinh, vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu đánh giá đáp ứng hóa trị bổ trợ trước và tỷ lệ sống thêm 3 năm trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

50 bệnh nhân ung thư vú mạn kinh giai đoạn II, III được hóa trị bổ trợ trước tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 5/2021. Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh từ tháng 1/2018-5/2021 tại Bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh.

Có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô.

Có lưu trữ hồ sơ bệnh án đầy đủ.

Chỉ số toàn trạng: 0 - 2 điểm (ECOG).

Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân:

Không có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

Đã điều trị trước

Thể trạng lâm sàng và xét nghiệm không đủ để hóa trị.

2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu, tiến cứu, theo dõi dọc.

- Phác đồ: Phác đồ hóa trị đơn thuần hoặc kết hợp trastuzumab.

- Sau liệu trình điều trị bổ trợ trước bệnh nhân được ghi nhận đáp ứng lâm sàng theo tiêu chuẩn RECIST phiên bản 1.1. Sau hóa trị bổ trợ trước sẽ được tiến hành phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi.

- Bệnh nhân không mổ được sau hóa trị bổ trợ trước hoặc tiến triển trong quá trình điều trị sẽ được chuyển phác đồ điều trị hoặc phẫu thuật nếu còn chỉ định.

- Bệnh nhân sau phẫu thuật nếu có chỉ định sẽ được chỉ định xạ trị bổ trợ và điều trị nội tiết, kháng HER2 đủ 12 tháng nếu điều kiện cho phép. Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan-Meier.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố tình trạng TTNT, HER2(+)

TTNT(+), HER2(+)	Số trường hợp	Tỷ lệ %
ER	35	70,0
PR	29	58,0
ER(+), PR(+)	29	58,0
HER2(+)	19	38,0

Nhận xét: TTNT(+) chiếm tỷ lệ 70%, HER2(+) là 38%, thể bộ ba âm tính 6%.

Bảng 2. Phân bố phác đồ hóa trị bổ trợ trước

Phác đồ	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Hóa chất đơn thuần	46	92,0
Hóa chất+trastuzumab	4	8,0
Tổng	50	100,0

Nhận xét: Hóa trị bổ trợ trước đơn thuần chiếm tỷ lệ 92%, hóa trị kết hợp trastuzumab 8%.

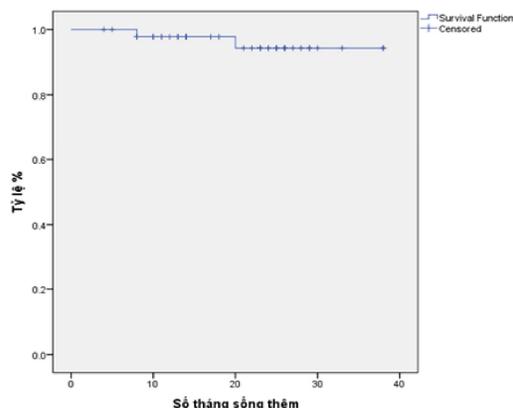
Bảng 3. Phân bố đáp ứng trên lâm sàng

Đáp ứng lâm sàng	Số trường hợp	Tỷ lệ %
Toàn bộ	13	26,0
Một phần	35	70,0
Ổn định	2	4,0
Tổng	50	100,0

Nhận xét: Phân bố đáp ứng lâm sàng: Đáp ứng toàn bộ là 26%, đáp ứng một phần 70%, bệnh ổn định 2 trường hợp 4%.

Bảng 4. Thời gian sống thêm sau 3 năm

Tình trạng sống thêm	n	%	Sống thêm (%)
Toàn bộ	45	95,7	95,5
Không tái phát di căn	45	95,7	95,5



Biểu đồ 2a. Sống thêm toàn bộ sau 3 năm

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 95,5%, tỷ lệ sống thêm 3 năm không tái phát đi căn 95,5%.

Bảng 5. Liên quan sống thêm 3 năm theo phác đồ có trastuzumab

Trastuzumab	Số trường hợp	Tỷ lệ %	BN sống thêm (%)
Có	4	8,5	4 (100,0)
Không	43	91,5	41 (95,3)
Tổng	47	100,0	P = 0,7

Nhận xét: Phác đồ chứa trastuzumab có 4 trường hợp, chiếm tỷ lệ 8,5%, phác đồ không chứa trastuzumab có 43 trường hợp chiếm tỷ lệ 91,5%. Tỷ lệ sống thêm 3 năm của phác đồ có trastuzumab là 100%, của phác đồ không chứa trastuzumab (95,3%). Sự khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,7$).

Bảng 6. Liên quan sống thêm 3 năm theo đáp ứng lâm sàng

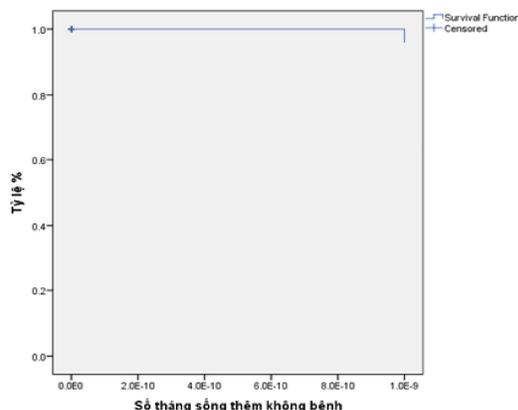
	Số trường hợp	Tỷ lệ %	BN sống thêm (%)	Giá trị p
Toàn bộ	13	27,7	13 (100,0)	0,004
Một phần	32	68,1	31 (96,9)	
Ổn định	2	4,3	1 (50,0)	

Nhận xét: Có 32 trường hợp đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (68,1%), có 13 trường hợp đáp ứng toàn bộ (27,7%), bệnh ổn định có 2 trường hợp (4,3%). Tỷ lệ sống thêm 3 năm của nhóm đáp ứng toàn bộ là 100%, đáp ứng một phần (96,9%), bệnh ổn định (50%). Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p = 0,004$.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 50 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III ở phụ nữ mạn kinh chẩn đoán từ 45 đến 72 tuổi, trong đó lứa tuổi < 60 chiếm tỷ lệ cao (72%), kết quả này tương tự như các nghiên cứu khác. Phân loại sinh học phân tử của khối u, nhóm BN được



Biểu đồ 2b. Sống thêm không bệnh 3 năm

tham gia nghiên cứu có tỉ lệ HER2(+) chiếm tỷ lệ 38%, cao hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới nhưng tương tự như các nghiên cứu trong nước do đối tượng là phụ nữ mạn kinh người Việt Nam. Nhóm giai đoạn III chiếm tỷ lệ cao (94%) so với nhóm giai đoạn II (6%).

2. Đáp ứng về lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 19 trường hợp HER2(+) chiếm tỷ lệ 38% nhưng chỉ có 4 bệnh nhân được điều trị trastuzumab chiếm tỷ lệ 8%. So với các nghiên cứu trên thế giới thì tỷ lệ bệnh nhân được điều trị trastuzumab thấp hơn do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là phụ nữ mạn kinh nên nhiều tuổi và thường kết hợp các bệnh lý tim mạch nên chỉ định điều trị trastuzumab sẽ hạn chế hơn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 26%, đáp ứng một phần (70%), bệnh ổn định 2 trường hợp (4%). Theo nghiên cứu của Nguyễn Bá Đức và CS năm 2004 nghiên cứu trên 57 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ paclitaxel kết hợp doxorubicin cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 64,9%, bệnh ổn định (24,6%). Theo nghiên cứu của Mariko Asaoka và CS năm 2020 hóa trị hỗ trợ trước (phân tích 12 nghiên cứu về mối liên quan giữa đáp ứng toàn bộ với kết quả lâu dài). Nhóm kết luận rằng mối liên quan giữa đáp ứng toàn bộ và kết quả lâu dài lớn nhất ở các phân nhóm ung thư vú xâm lấn. Đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học, được định nghĩa là không có khối u còn sót lại ở vú hoặc các hạch bạch huyết nguyên phát, chiếm tỷ lệ cao nhất (50,3%). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở nhóm bộ ba âm tính là 33,6%, nhóm (HER2(+), TTNT(-)) không có trastuzumab (30,2%) và nhóm độ III(TTNT(+), HER2(-)) (16,2%). Trong nghiên cứu của Nekljudova và CS gần đây tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn đáng kể ở nhóm (HER2(+),TTNT(-)) (52,9%) và TNBC (34,2%), so với nhóm TTNT(+)(14,7%). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cũng tương tự

như trong nghiên cứu I-SPY2 trên ung thư vú giai đoạn II, III. Tỷ lệ đáp ứng thấp nhất đối với nhóm TTNT(+) và HER2(-) là (17,4%), và tăng lên gần như cộng thêm đối với nhóm HER2(+) và TTNT(-), tỷ lệ đáp ứng là 68% đối với HER2(+) và TTNT(-).^[1, 4, 5, 7]

3. Sống thêm 3 năm và một số yếu tố liên quan

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 47 trường hợp còn thông tin, chiếm tỷ lệ 94%, có 3 trường hợp mất thông tin (6%). Hiện tại có 45 trường hợp còn sống, 2 trường hợp tử vong. Thời gian theo dõi trung bình 20 tháng, dài nhất 38 tháng, ngắn nhất 4 tháng. Sau 1 năm có 46 trường hợp còn sống, tỷ lệ sống thêm là 97,9%, sau 2 và 3 năm có 45 trường hợp còn sống, tỷ lệ sống thêm là 95,7%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm (95,5%), tỷ lệ sống thêm 3 năm không tái phát di căn (95,5%). Đáp ứng với hóa trị hỗ trợ trước có 32 trường hợp đáp ứng một phần chiếm tỷ lệ cao nhất (68,1%), có 13 trường hợp đáp ứng toàn bộ (27,7%), bệnh ổn định có 2 trường hợp (4,3%). Tỷ lệ sống thêm 3 năm của nhóm đáp ứng toàn bộ là 100%, đáp ứng một phần là 96,9%, bệnh ổn định (50%). Sự khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p = 0,004$). Theo nghiên cứu của Thang Vu Hong và CS năm 2018 trên 248 trường hợp, tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 80,6%, tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 75,8%. Nghiên cứu của Nekljudova V và CS đánh giá lợi ích sống thêm khi dùng trastuzumab kéo dài (điều trị hỗ trợ trước và hỗ trợ) trên bệnh nhân ung thư vú dạng viêm hoặc tiến triển tại chỗ có HER2 dương tính. Tổng số 235 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên thành 2 nhóm; 1 năm điều trị bằng trastuzumab (hỗ trợ và hỗ trợ trước; $n = 117$) và không có trastuzumab ($n=118$). Hóa trị hỗ trợ trước bao gồm doxorubicin, paclitaxel, cyclophosphamide, methotrexate và fluorouracil. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tốt hơn ở những người có nhóm trastuzumab so với những người không có trastuzumab (DFS 3 năm; 71% so với 56%, tỷ lệ nguy cơ; 0,59 so với 0,013). Với kết quả này, việc kết hợp trastuzumab hỗ trợ và hỗ trợ trước với nên được xem xét cho những phụ nữ bị ung thư vú dạng viêm hoặc tiến triển tại chỗ có HER2 dương tính để cải thiện kết quả lâu dài. Nghiên cứu của Yee D và CS cũng phát hiện tương tự cũng được quan sát thấy trong thử nghiệm I-SPY2, trong đó phụ nữ bị ung thư vú giai đoạn II hoặc III. Tỷ lệ pCR thấp nhất đối với nhóm TTNT(+) và HER2(-) là 17,4%, và tỷ lệ này tăng lên xấp xỉ đối với nhóm HER2(+) và TTNT(-), nhóm HER2(+) và TTNT(-) là 68%. Đối với những bệnh nhân được điều trị bằng nội tiết, tỷ lệ

này thấp khoảng 15% đối với nhóm TTNT(+), HER2(-), nhóm TTNT(+), HER2(+) là 17% và khoảng 21% đối với nhóm TTNT(-), HER2(-), nhóm TTNT(-) và HER2(+) là 42%. Tỷ lệ sống thêm sau 3 năm không có biến cố là 95% đối với bệnh nhân đạt pCR so với 78% đối với không pCR, với tỷ lệ nguy cơ là 0,19 (CI 95% 0,12-0,31). Tương tự, tỷ lệ sống không tái phát sau 3 năm là 95% đối với pCR so với 81% đối với không có pCR, với tỷ lệ nguy cơ 0,21 (CI 95%: 0,13-0,34)^[2,6,7]

KẾT LUẬN

Hóa trị hỗ trợ trước đơn thuần hoặc kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III có tỷ lệ đáp ứng cao và cải thiện sống thêm ở phụ nữ mạn kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Lê Thanh Đức.** (2004). Kết quả bước đầu điều trị hỗ trợ ung thư vú giai đoạn II-III bằng hóa chất phức đồ AC-TAXOL. Tạp chí Y học thành phố HCM, 2 (8), 180-186.
2. **Vũ Hồng Thăng, Hoàng Minh Cường, Nghiêm Thị Thanh** (2018), Yếu tố ảnh hưởng sống thêm ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính tái phát, di căn. Tạp chí Ung thư học, 4, 371-6.
3. **Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al.** (2010). 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. The Lancet. 375(9712), 377-84.
4. **Mariko Asaoka, Shipra Gandhi, Takashi Ishikawa.** (2020), Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer: Past, Present, and Future. First Published December 16, 2020.
5. **Nekljudova V, Loibl S, von Minckwitz G, et al.** (2018). Trial-level prediction of long-term outcome based on pathologic complete response (pCR) after neoadjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer (EBC). Contemp Clin Trials. 71, 194-98.
6. **Thang Vu Hong, Duc Nguyen Ba, Lambert Skoog, et al.** (2019). Breast Cancer Survival Defined by Biological Receptor and Menopausal Status in Vietnamese Women. Special Collection on Cancers in Vietnam: Burden and Control Efforts - Research Article. Received February 27, 2019. Received revised June 17, 2019. Accepted for publication June 28, 2019
7. **Yee D, DeMichele AM, Yau C, et al.** (2020). Association of Event-Free and Distant Recurrence-Free Survival With Individual-Level Pathologic Complete Response in Neoadjuvant Treatment of Stages 2 and 3 Breast Cancer: Three-Year Follow-up Analysis for the I-SPY2 Adaptively Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 6(9), 1355-62.