

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TÂN BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ HER2 DƯƠNG TÍNH BẰNG PHÁC ĐỒ AC-T LIỀU DÀY KẾT HỢP LIỆU PHÁP KHÁNG HER2 TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Trần Đình Anh<sup>1,✉</sup>, Trịnh Lê Huy<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Nghiên cứu mô tả cắt ngang nhằm mục tiêu đánh giá hiệu quả của điều trị ung thư vú HER2 dương tính bằng phác đồ hóa trị AC-T liều dày kết hợp các thuốc kháng HER2 (trastuzumab, pertuzumab) tại Khoa Ung bướu và chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2016 đến tháng 09/2023. Kết quả cho thấy: trong 37 bệnh nhân được ghi nhận vào nghiên cứu, tuổi trung bình là 50,2 (33 - 74 tuổi), 24 (64,9%) giai đoạn II và 13 (35,1%) giai đoạn III. Kích thước u trung bình là 40mm, tỷ lệ thụ thể nội tiết dương tính là 62,2%. Tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (tpCR) đạt 54,1%. Bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ tpCR cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ), trong khi đó không có mối liên quan giữa tỷ lệ tpCR với tuổi, kích thước khối u, độ mô học, chỉ số Ki-67 và phác đồ điều trị. Không ghi nhận bệnh nhân nào có bệnh tiến triển trong quá trình điều trị.

**Từ khóa:** Ung thư vú HER2 dương tính, điều trị tân bổ trợ, AC-T liều dày, liệu pháp kháng HER2.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ giới.<sup>1</sup> Trong đó, nhóm ung thư vú HER2 dương tính thường có tiên lượng xấu, tiến triển nhanh và thường tái phát sớm.<sup>2</sup>

Điều trị tân bổ trợ hay còn gọi là điều trị bổ trợ trước là phương pháp sử dụng điều trị toàn thân trước mổ, đã được chứng minh mang lại hiệu quả tương đương về kết cục sống thêm khi so sánh với điều trị bổ trợ.<sup>3</sup> Đồng thời, điều trị tân bổ trợ có một số mặt lợi thế hơn so với điều trị bổ trợ như chuyển từ giai đoạn không thể phẫu thuật được thành phẫu thuật được, tăng tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn,

theo dõi được đáp ứng của khối u.<sup>3</sup>

Điều trị tân bổ trợ ung thư vú HER2 dương tính bằng phác đồ hóa trị kết hợp với điều trị đích mang lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với hóa trị đơn thuần.<sup>4</sup> Trong thực hành lâm sàng ở nước ta, một trong những phác đồ được ưu tiên sử dụng trong điều trị tân bổ trợ ung thư vú HER2 dương tính là phác đồ AC-T liều dày kết hợp với trastuzumab (có hoặc không kết hợp pertuzumab), tuy nhiên chưa có nghiên cứu đánh giá về hiệu quả của phác đồ này tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị tân bổ trợ ung thư vú HER2 dương tính bằng phác đồ AC-T liều dày kết hợp liệu pháp kháng HER2.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Gồm 37 bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính được điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ AC-T liều dày kết hợp với trastuzumab (có hoặc

Tác giả liên hệ: Trần Đình Anh

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: trandinhanh93@gmail.com

Ngày nhận: 24/09/2023

Ngày được chấp nhận: 09/11/2023

không kết hợp pertuzumab) tại Khoa Ung bướu và Chăm sóc giảm nhẹ, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2023.

### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vú xâm nhập bằng mô bệnh học theo hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế.

- Xét nghiệm HER2 dương tính xác định bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch (IHC) hoặc xét nghiệm lai tại chỗ (FISH/Dual-ISH).

- Được điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ AC-T liều dày kết hợp với trastuzumab (có hoặc không kết hợp pertuzumab).

- Không có bệnh chống chỉ định với các thuốc anthracyclin: các bệnh lý tim mạch nặng như suy tim, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim...

- Các chỉ số về huyết học, sinh hóa, cho phép điều trị hóa chất (bạch cầu  $\geq 3$  G/L, bạch cầu đa nhân trung tính  $\geq 1,5$  G/L, tiểu cầu  $\geq 100$  G/L, AST  $\leq 100$  U/L, ALT  $\leq 100$  U/L, creatinin huyết  $\leq 120$   $\mu$ mol/l, ure huyết  $\leq 7,5$  mmol/l, bilirubin toàn phần  $\leq 55$  mmol/L).

- Siêu âm tim: tỷ số tổng máu thất trái (LVEF)  $\geq 50\%$ .

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Ung thư vú hai bên hoặc mắc ung thư thứ 2 khác.

- Ung thư vú giai đoạn IV theo phân loại của AJCC phiên bản số 8.

- Mắc các bệnh khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.

- Không tuân thủ liệu trình điều trị.

## **2. Phương pháp**

**Thiết kế nghiên cứu:** mô tả cắt ngang.

**Thời gian:** Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2023 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

**Cỡ mẫu:** thuận tiện. Nghiên cứu thu nhận 37 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

### **Cách thức tiến hành**

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Lựa chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và trong quá trình điều trị.

- Ghi nhận kết quả điều trị của phác đồ.

- Xử lý số liệu

### **Phác đồ sử dụng trong nghiên cứu:**

**AC-TH(P):** Doxorubicin liều 60 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup>, truyền liều dày mỗi 2 tuần. Sau đó truyền trastuzumab 8 mg/kg chu kì 1 và 6 mg/kg từ chu kì 2 (có hoặc không kết hợp pertuzumab 840 mg chu kì 1 và 420mg từ chu kì 2), docetaxel 75 - 100 mg/m<sup>2</sup> mỗi 3 tuần hoặc paclitaxel 80 mg/m<sup>2</sup> ngày 1, 8, 15 chu kì 3 tuần.

### **Các chỉ số, biến số nghiên cứu**

- Đặc điểm quần thể bệnh nhân: tuổi, chỉ số toàn trạng, tình trạng mãn kinh, đặc điểm khối u (kích thước u, hóa mô miễn dịch, Dual-ISH, thể mô bệnh học, độ mô học), tình trạng hạch nách trước điều trị, giai đoạn bệnh, phác đồ điều trị.

- **Kết quả điều trị:** Đánh giá đáp ứng, tác dụng không mong muốn của phác đồ.

+ Đáp ứng lâm sàng khối u và hạch được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 chia thành 4 mức độ đáp ứng: đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng 1 phần (PR), bệnh giữ nguyên (SD) và bệnh tiến triển (PD) sau mỗi 4 chu kỳ.

+ Đáp ứng mô bệnh học tại khối u, hạch, cả u và hạch theo phân loại Chevallier. Từ phân loại của Chevallier, đáp ứng tại u và hạch được chia làm 2 loại: đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (pCR) và không đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (No pCR). Trường hợp đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học toàn bộ cả u và hạch được gọi là tpCR (total pathologic complete response), trường hợp còn lại được gọi là (No tpCR).

+ Các ghi nhận về độc tính được phân loại

theo CTCAE 5.0: các độc tính về lâm sàng được đánh giá qua thăm khám trực tiếp, các độc tính về huyết học được đánh giá qua thăm khám lâm sàng và xét nghiệm huyết học sau mỗi chu kỳ điều trị

- Xử lý tác dụng không mong muốn do điều trị:

+ Dự phòng Hạ bạch cầu bằng thuốc dự phòng hạ bạch cầu G-CSF (granulocyte colony-stimulating factor - filgrastim) vào thời điểm ngày 3-10 của chu kỳ hóa trị phác đồ AC liều đầy.

+ Các bệnh nhân có độc tính trên hệ huyết học theo CTCAE từ độ 2 trở lên sẽ trì hoãn điều trị tới khi hồi phục về độ 1 hoặc bình thường. Các điều trị nâng đỡ có thể kèm theo (truyền máu, tiêm filgrastim, truyền tiểu cầu nếu cần thiết). Các bệnh nhân có độc tính huyết học kéo dài ( $\geq 2$  tuần gián đoạn/trì hoãn điều trị) sẽ được chuyển tới bác sĩ chuyên khoa huyết học.

+ Quản lý độc tính trên tim liên quan tới doxorubicin và trastuzumab: nghiên cứu lựa chọn các BN có LVEF  $\geq 50\%$ ; siêu âm tim đánh giá lại sau khi hoàn thành điều trị hoặc có dấu

hiệu lâm sàng nghi ngờ độc tính trên tim. Nếu LVEF  $< 50\%$  hoặc LVEF giảm  $\geq 10\%$ , BN sẽ ngừng điều trị, chuyển khám chuyên khoa tim mạch.

Các đF  $\geq 50\%$ ; siêu âm tim đánh giá lg điều trị, chuyển khám chuyên khoa tim mạch. ệu lâm sàng ngo đF  $\geq 50\%$ ; siêu âm tim đánh giá lg điều trị, chuyển khám định có trì hoãn điều trị hóa chất hay điều trị nâng đỡ hay không.

Xử lý số liệu

Nghiên cứu sử dụng phần mềm xử lý số liệu SPSS 20.0. Bao gồm các thuật toán thống kê: mô tả, kiểm định so sánh đối với biến định tính (Khi bình phương), so sánh các trung bình.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ nghiên cứu được chấp thuận và ban hành trong hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của Bộ Y tế. Việc tiến hành nghiên cứu có xin phép và được sự đồng ý của lãnh đạo Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thông tin về tình trạng bệnh và thông tin cá nhân khác của BN được giữ bí mật. Các thông tin thu được của BN chỉ nhằm mục đích nghiên cứu để nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm bệnh nhân	n	Tỷ lệ (%)
<i>Tuổi (Tuổi trung bình: 50,2)</i>		
< 40	5	13,5
40 - 60	24	64,9
> 60	8	21,6
<i>Tình trạng kinh nguyệt</i>		
Mãn kinh	15	40,5
Chưa mãn kinh	22	59,5

<b>Đặc điểm bệnh nhân</b>	<b>n</b>	<b>Tỷ lệ (%)</b>
<i>Giai đoạn khối u trước điều trị</i>		
cT1	1	2,7
cT2	26	70,3
cT3	5	13,5
cT4	5	13,5
Kích thước u trung bình: 40,0mm		
<i>Giai đoạn hạch trước điều trị</i>		
cN0	17	45,9
cN1	12	32,4
cN2	8	21,6
<i>Giai đoạn bệnh trước điều trị</i>		
IIA	13	35,1
IIB	11	29,7
IIIA	8	21,6
IIIB	5	13,5
<i>Mô bệnh học khối u</i>		
Ung thư biểu mô xâm nhập tấp NST	35	94,6
Ung thư biểu mô tuyến nhầy	2	5,4
<i>Độ mô học khối u (n = 33)</i>		
2	29	87,9
3	4	12,1
<i>Tình trạng thụ thể nội tiết</i>		
Dương tính (ER và/hoặc PR dương tính)	23	62,2
Âm tính	14	37,8
<i>Tình trạng HER2</i>		
IHC (+++)	34	91,9
IHC (++) - Dual-ISH (+)	3	8,1
<i>Ki-67</i>		
< 20%	3	8,1
≥ 20%	34	91,9
<i>Phác đồ điều trị</i>		
AC-TH	32	86,5
AC-THP	5	13,5

Trong khoảng thời gian nghiên cứu từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2023, nhóm nghiên cứu ghi nhận được 37 bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính được điều trị tân bổ trợ phác đồ

AC-T liều dày kết hợp với trastuzumab (có hoặc không có pertuzumab). Các đặc điểm về đối tượng nghiên cứu được trình bày trong Bảng 1.

## 2. Kết quả điều trị

**Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và mô bệnh học**

Đáp ứng điều trị		Số bệnh nhân (n = 37)	Tỷ lệ (%)
<b>Đáp ứng lâm sàng</b>			
<i>U vú</i>	CR	18	48,6
	PR	18	48,6
	SD	1	2,7
	Tổng	37	100
<i>Hạch</i>	CR	18	80
	PR	1	5
	SD	1	5
	Tổng	20	100
<i>U và hạch</i>	CR	18	48,6
	PR	18	48,6
	SD	1	2,7
	Tổng	37	100
<b>Đáp ứng mô bệnh học</b>			
<i>U vú</i>	pCR	20	54,1
	No pCR	17	45,9
	Tổng	37	100
<i>Hạch</i>	pCR	18	90
	No pCR	2	10
	Tổng	20	100
<i>U và hạch</i>	tpCR	20	54,1
	No tpCR	17	45,9
	Tổng	37	100

Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần) cả u và hạch đạt 97,3%, có 1 bệnh nhân bệnh

giữ nguyên, không có bệnh nhân nào ghi nhận bệnh tiến triển trong quá trình điều trị. Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học toàn bộ (tpCR) đạt 54,1%.

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng và các yếu tố liên quan

Yếu tố liên quan	tpCR	No tpCR	p
<i>Tuổi (Tuổi trung bình: 50,2)</i>			
< 40	1	4	0,154
40 - 60	13	11	
> 60	6	2	
<i>Giai đoạn khối u trước điều trị</i>			
cT1	1	0	0,725
cT2	14	12	
cT3	2	3	
cT4	3	2	
<i>Giai đoạn hạch trước điều trị</i>			
cN0	9	8	0,853
cN1	6	6	
cN2	5	3	
<i>Giai đoạn bệnh trước điều trị</i>			
IIA	8	5	0,175
IIB	3	8	
IIIA	6	2	
IIIB	3	2	
<i>Mô bệnh học khối u</i>			
Ung thư biểu mô xâm nhập tấp NST	20	15	0,115
Ung thư biểu mô tuyến nhầy	0	2	
<i>Độ mô học khối u (n = 33)</i>			
2	14	15	0,051
3	4	0	
<i>Tình trạng thụ thể nội tiết</i>			
Dương tính (ER và/hoặc PR dương tính)	9	14	0,020
Âm tính	11	3	
<i>Ki-67</i>			
< 20%	0	3	0,050
≥ 20%	20	14	

Yếu tố liên quan	tpCR	No tpCR	p
<i>Phác đồ điều trị</i>			
AC-TH	17	15	0,774
AC-THP	3	2	

Khi phân tích các yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng, nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ đạt tpCR cao hơn có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ); trong khi đó chúng tôi chưa ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ

lệ đạt tpCR khi phân tích liên quan với các yếu tố tuổi, giai đoạn u, giai đoạn hạch, giai đoạn bệnh, mô bệnh học khối u, độ mô học, chỉ số Ki-67 và phác đồ điều trị ( $p > 0,05$ ) (Bảng 3).

**Bảng 4. Tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị**

Độc tính độ 3, 4	n = 37	Tỷ lệ
Hạ Bạch cầu trung tính	5	13,5
Sốt hạ bạch cầu trung tính	0	0
Hạ tiểu cầu	0	0
Buồn nôn, nôn	4	10,8
Độc tính thận	0	0
Tăng men gan	0	0
Suy tim/Giảm LEVF phải trì hoãn/ngừng điều trị	0	0

Trong quá trình điều trị, chúng tôi ghi nhận độc tính độ 3, 4 thường gặp nhất là hạ bạch cầu trung tính và buồn nôn, nôn. Không ghi nhận độc tính độ 3, 4 về hạ tiểu cầu, độc tính gan, thận. Nghiên cứu không ghi nhận bệnh nhân nào bị suy tim hoặc giảm phân số tổng máu thất trái dẫn đến trì hoãn/ngừng điều trị. Trong quá trình điều trị, nghiên cứu ghi nhận có 5 đợt hoãn truyền do độc tính liên quan đến hạ bạch cầu độ 3, 4 trong tổng số 296 đợt điều trị (1,7%).

#### IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (tpCR) thường là kết quả nghiên cứu chính trong các nghiên cứu về điều trị tân bổ trợ ung thư vú. Các thử nghiệm cũng chỉ ra việc đạt được tpCR liên quan đến giảm tỷ lệ bệnh

tái phát và tử vong.<sup>5</sup> Việc phối hợp hóa trị với trastuzumab và pertuzumab giúp cải thiện đáng kể tỷ lệ đạt tpCR trong điều trị tân bổ trợ.<sup>4</sup>

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tpCR đạt 54,1% trong đó tỷ lệ đạt pCR tại vú và hạch lần lượt là 54,1% và 90%. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cao hơn đáng kể so với kết quả của nghiên cứu NeoSphere.<sup>6</sup> Trong nghiên cứu NeoSphere, đối tượng nghiên cứu được phân thành 4 nhóm điều trị bao gồm trastuzumab phối hợp docetaxel, pertuzumab phối hợp trastuzumab và docetaxel, pertuzumab kết hợp trastuzumab, docetaxel kết hợp pertuzumab. Mục tiêu chính của nghiên cứu NeoSphere là đánh giá đáp ứng toàn bộ mô bệnh học tại thời điểm bệnh nhân phẫu thuật. Kết quả, nhóm được điều trị bổ trợ trước bằng phác đồ

docetaxel kết hợp trastuzumab và pertuzumab có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học tại u vú (bpCR) là 45,8% và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cả vú và hạch (tpCR) đạt 39,3%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm còn lại, tuy nhiên thấp hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi.<sup>6</sup> Theo chúng tôi, kết quả của nghiên cứu NeoSphere đạt tỷ lệ tpCR thấp hơn có thể một phần đến từ phác đồ hóa trị kết hợp. Trong nghiên cứu này, phác đồ hóa trị là docetaxel đơn trị, trong khi đó thực tế cho thấy việc điều trị phác đồ đa hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 như ACTH(P) hoặc TCH(P) thường mang lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn. Bên cạnh đó, vai trò của nhóm anthracyclin vẫn chưa thể bác bỏ, đặc biệt trong hoàn cảnh nhiều bệnh nhân không đủ điều kiện để tiếp cận với thuốc kháng HER2 thế hệ sau là pertuzumab. Chính vì vậy, với mục tiêu nhằm đạt được tỷ lệ đáp ứng cao, chúng tôi đã lựa chọn phác đồ AC-T liều dày kết hợp với trastuzumab có hoặc không kết hợp pertuzumab, và phác đồ này cũng được đưa vào nhiều hướng dẫn điều trị tân bổ trợ cho bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính.

Một nghiên cứu khác, nghiên cứu TRYPHAENA cho thấy tỷ lệ tpCR dao động từ 54,7 - 63,6% ở các nhóm điều trị, trong đó tỉ lệ đáp ứng đạt cao nhất ở nhóm sử dụng phác đồ TCHP. Mặc dù mục tiêu chính của nghiên cứu này không phải là đánh giá tpCR tuy nhiên ở mục tiêu phụ, kết quả tpCR ở nhóm sử dụng phác đồ TCHP gần tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi mặc dù phác đồ hóa trị kết hợp là khác nhau.<sup>5</sup> Như vậy, phác đồ AC-TH(P) mang lại hiệu quả tương đồng với kết quả của các nghiên cứu lớn trên thế giới. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền (2020) khi nghiên cứu điều trị tân bổ trợ phác đồ ACTH hoặc TCH cho tỷ lệ tpCR đạt 64,1% (n = 39 bệnh nhân).<sup>7</sup> Đồng thời, tác giả Phùng Thị Huyền (2021) cũng đã

công bố kết quả nghiên cứu hiệu quả phác đồ ACTHP và TCHP trên 20 bệnh nhân cho tỷ lệ tpCR đạt 80%, cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi.<sup>8</sup> Sự khác biệt này theo chúng tôi đến từ sự không tương đồng về đối tượng nghiên cứu (cỡ mẫu, đặc điểm về giai đoạn bệnh và các yếu tố về giải phẫu bệnh và sinh học phân tử), vì vậy cần nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá thêm.

Đã có nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra yếu tố dự đoán tpCR trên đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu TECHNO cho thấy không khác biệt tỷ lệ tpCR khi so sánh với các yếu tố tuổi (< 40; ≥ 40), type mô bệnh học, độ mô học, giai đoạn u, giai đoạn hạch và tình trạng nội tiết.<sup>9</sup> Ngược lại, nghiên cứu Gepar Quattro cho thấy tỷ lệ pCR cao hơn ở nhóm thụ thể nội tiết âm tính (43,5%) trong khi nhóm thụ thể nội tiết dương tính chỉ đạt 23,4% với  $p < 0,001$ .<sup>10</sup> Nghiên cứu NOAH ghi nhận sự khác biệt tỷ lệ pCR giữa giai đoạn II (75%) và III (40%) với  $p = 0,03$ .<sup>4</sup> Sau khi phân tích tỷ lệ tpCR với các yếu tố tuổi, giai đoạn u (T), giai đoạn hạch (N), giai đoạn chung, type mô bệnh học, độ mô học, tình trạng nội tiết, Ki67 và phác đồ điều trị qua bảng 3, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu Gepar Quattro, theo đó, nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ tpCR cao hơn (78,6%) so với nhóm có thụ thể nội tiết dương tính (39,1%) với  $p < 0,05$ . Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa các yếu tố còn lại với tỷ lệ đạt tpCR. Việc bổ sung Pertuzumab vào phác đồ AC-TH chưa cho thấy làm tăng tỷ lệ tpCR (5 bệnh nhân), tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi số lượng bệnh nhân còn hạn chế nên cần có những nghiên cứu sau với cỡ mẫu lớn hơn.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ AC-TH(P) cho kết quả dung nạp tốt. Tác dụng phụ độ 3,4 thường gặp nhất là hạ bạch cầu trung tính và buồn nôn, nôn với tỷ lệ lần lượt là



13,5 và 10,8%. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền (2021) với tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3, 4 là 15% và buồn nôn, nôn độ 3, 4 là 10%.<sup>8</sup> Tác dụng phụ lên tim mạch luôn được chú trọng khi điều trị các thuốc kháng HER2, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có biến cố tim mạch nặng hoặc phải trì hoãn/dừng điều trị.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ AC-T liều dày kết hợp liệu pháp kháng HER2 (trastuzumab, pertuzumab) trong điều trị tân bổ trợ ung thư vú HER2 dương tính cho hiệu quả điều trị cao với tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (tpCR) đạt 54,1% và dung nạp tốt.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. Chumsri S, Li Z, Serie DJ, et al. Incidence of Late Relapses in Patients With HER2-Positive Breast Cancer Receiving Adjuvant Trastuzumab: Combined Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) and NRG Oncology/NSABP B-31. *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3425-3435. doi:10.1200/JCO.19.00443
3. Davide Mauri, Nicholas Pavlidis, John P A. Ioannidis Neoadjuvant versus adjuvant systemic treatment in breast cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(3):188-94. doi:10.1093/jnci/dji021
4. Ellie Vershovovsky. NOAH Trial Shows Survival Benefit With Neoadjuvant Trastuzumab – Hematology & Oncology. *Clinical Advances in Hematology & Oncology.* 2010;8(2). Accessed February 14, 2023. <https://www.hematologyandoncology.net/archives/february-2010/noah-trial-shows-survival-benefit-with-neoadjuvant-trastuzumab/>
5. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Long-term efficacy analysis of the randomised, phase II TRYPHAENA cardiac safety study: 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;89:27-35. doi:10.1016/j.ejca.2017.10.021
6. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, et al. Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(1):25-32. doi:10.1016/S1470-2045(11)70336-9
7. Phung HT, Nguyen HT, Nguyen TV, et al. Pathological Complete Response with Neoadjuvant Trastuzumab Combined with Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer: A Single Institution Retrospective Analysis from Vietnam. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2020;12:117-122. doi:10.2147/BCTT.S268369
8. Phùng Thị Huyền. Kết quả điều trị bổ trợ trước phác đồ hóa chất kết hợp trastuzumab và pertuzumab trên ung thư vú có HER2-NEU dương tính. *Tạp chí Y học Việt Nam.* 2022;509(1). Published December 1, 2022. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/1761>
9. Untch M, Fasching PA, Konecny GE, et al. Pathologic complete response after neoadjuvant chemotherapy plus trastuzumab predicts favorable survival in human epidermal growth factor receptor 2-overexpressing breast cancer: results from the TECHNO trial of the AGO and GBG study groups. *J Clin Oncol.* 2011;29(25):3351-3357. doi:10.1200/JCO.2010.31.4930

10. Untch M, Rezai M, Loibl S, et al. Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*. 2010;28(12):2024-2031. doi:10.1200/JCO.2009.23.8451

## Summary

### TREATMENT RESULT OF NEOADJUVANT THERAPY WITH DOSE-DENSE AC-T REGIMEN IN COMBINATION WITH ANTI-HER2 THERAPY IN HER2-POSITIVE BREAST CANCER IN HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

A retrospective descriptive study with longitudinal follow-up aimed at evaluating the efficacy of neoadjuvant treatment with dose-dense AC-T chemotherapy in combination with anti-HER2 agents (trastuzumab, pertuzumab) in HER2-positive breast cancer patients at the Department of Oncology and Palliative care, Hanoi Medical University Hospital from January 2016 to September 2023. The results showed that: in 37 patients enrolled in the study, median age was 50.2 (range 33 - 74 years old), 24 (64.9%) were at stage II and 13 (35.1%) were at stage III. Median tumor size was 40mm, and the rate of patients who had hormone receptor (HR) positive diseases was 62.2%. Total pathological complete response (tpCR) was achieved in 54.1% of the evaluated patients. Patients with HR negative had a statistically significant higher response rate ( $p < 0.05$ ), while there was no significant association between tpCR rates and age, tumor size, tumor grade, Ki-67 expression, and regimen. There was no patient who had progressive disease.

**Keywords:** HER2-positive breast cancer, neoadjuvant therapy, dose-dense AC-T, anti-HER2 therapy.