

Tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 trên bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính

Lưu Nguyễn Nguyệt Trâm^{1*} và Đặng Thị Thanh Lũy²

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế

²Trường Cao đẳng Y tế Bình Định

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 được khuyến cáo sử dụng cho bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính. Nghiên cứu về các tác dụng không mong muốn của phác đồ này vẫn còn hạn chế ở Việt Nam. **Mục tiêu:** Khảo sát một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 trên bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính tại Bệnh viện Trung ương Huế. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang. Hồi cứu hồ sơ bệnh án và phỏng vấn trực tiếp 51 bệnh nhân. **Kết quả:** Có 17.6% bệnh nhân giảm bạch cầu đa nhân trung tính ở mức độ 1 và 2. Có 2.0% sốt do giảm bạch cầu. Khoảng 45% bệnh nhân có giảm huyết sắc tố, 3.9% giảm ở mức độ 3. Có 15.7% bệnh nhân giảm tiểu cầu ở mức độ 1. Không có bệnh nhân nào giảm chỉ số creatinin và chỉ số phân suất tổng máu. Hơn 90% bệnh nhân cảm thấy không khỏe, 88% lo lắng về sức khỏe. **Kết luận:** Phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 có độc tính thấp trên chỉ số huyết học và chức năng gan, chưa ghi nhận có độc tính trên chức năng thận và tim mạch. Hầu hết bệnh nhân đều cảm thấy thể trạng không khỏe và lo lắng về sức khỏe bản thân.

Từ khóa: HER2 dương tính, kháng HER2, tác dụng không mong muốn, ung thư vú

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là căn bệnh ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở phụ nữ trên thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo Globocan, UTV là loại ung thư có số lượng ca mắc nhiều thứ hai trên thế giới, ước tính có hơn 2.3 triệu ca mắc mới và hơn 666,000 ca tử vong do UTV trong năm 2022 [1]. Tại Việt Nam, UTV cũng là loại ung thư phổ biến nhất với hơn 24,500 ca mắc mới và hơn 10,000 ca tử vong [1].

Trong số các loại UTV, nhóm UTV có thụ thể tăng trưởng biểu bì người 2 (Human epidermal growth factor receptor 2-HER2) dương tính, chiếm từ 15 - 20% số ca UTV, được xem một trong số các phân nhóm nguy cơ (độ ác tính) cao và có tiên lượng xấu nhất [2]. Tuy nhiên, việc ra đời các thuốc kháng HER2 như trastuzumab, lapatinib, pertuzumab, trastuzumab emtansine, ... đã tạo một dấu mốc quan trọng trong điều trị UTV, cải thiện rõ rệt hiệu quả điều trị với việc giảm đáng kể nguy cơ tái phát, nguy cơ tử vong, cải thiện thời

gian sống cho nhóm bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính [3]. Do đó, các phác đồ kết hợp thuốc kháng HER2 được khuyến cáo là các phác đồ điều trị chuẩn cho bệnh nhân UTV có HER2 dương tính, theo các hướng dẫn điều trị của nhiều quốc gia trên thế giới, trong đó có Việt Nam [4]. Bên cạnh hiệu quả điều trị, các thuốc điều trị đích kháng HER2 cũng được biết đến với các phản ứng có hại như các biến cố tim mạch, tiêu chảy, phát ban... [5]. Cho đến nay, các nghiên cứu về tác dụng không mong muốn của các phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 trên các bệnh nhân UTV có HER2 dương tính vẫn còn hạn chế ở Việt Nam. Vì vậy, nhằm góp phần cung cấp dữ liệu về độ an toàn của các thuốc kháng HER2 trong điều trị UTV có HER2 dương tính, nghiên cứu “Tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 trên bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính được thực hiện với mục tiêu: Khảo sát một số tác dụng không mong muốn trên bệnh nhân UTV có HER2 dương tính được điều trị

Tác giả liên hệ: Lưu Nguyễn Nguyệt Trâm

Email: lnntram@huemed-univ.edu.vn

với phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 tại Bệnh viện Trung ương Huế.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán UTV có HER2 dương tính, điều trị hóa trị và thuốc kháng HER2 (trastuzumab kết hợp hoặc không pertuzumab), thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, được lựa chọn để đưa vào nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Bệnh nhân nữ, từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán chính mắc ung thư vú, mã bệnh C50.

+ Có xét nghiệm chẩn đoán HER2 dương tính (bao gồm: có kết quả hóa mô miễn dịch HER2 +++ hoặc có kết quả HER2++ kết hợp FISH+).

+ Có ít nhất 1 đợt điều trị bằng hóa trị kết hợp trastuzumab tính đến thời điểm phỏng vấn.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân mang thai.

+ Bệnh nhân đang mắc cùng 1 loại ung thư khác trong thời gian khảo sát.

+ Bệnh nhân không đồng ý tham gia phỏng vấn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho một tỷ lệ [6]:

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

Trong đó:

+ n: Cỡ mẫu tối thiểu;

$Z_{1-\alpha/2}$: Giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên mức ý nghĩa thống kê. $Z_{1-\alpha/2} = 1.96$ với mức ý nghĩa thống kê 5%.

+ p: Tỷ lệ xuất hiện 1 tác dụng không mong muốn từ 1 nghiên cứu trước. Lựa chọn tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính của phác đồ hóa trị kết hợp trastuzumab và pertuzumab năm 2021 là 15% [7].

+ d: Độ chính xác mong muốn. Lựa chọn $d = 0.1$

Thay vào công thức, tính được cỡ mẫu tối thiểu dự kiến là: $n = 49$ (bệnh nhân).

Dựa trên các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ, có tổng cộng 51 bệnh nhân UTV có HER2 dương tính điều trị phác đồ kết hợp hóa trị và trastuzumab

được đưa vào nghiên cứu.

2.2.3. Phương pháp chọn mẫu

Với phương thức lấy mẫu thuận tiện, tiến hành thu thập dữ liệu của tất cả các bệnh nhân UTV có HER2 dương tính nhập viện điều trị tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế trong thời gian nghiên cứu, từ tháng 10/2022 đến tháng 8/2023.

2.2.4. Phương pháp thu thập số liệu

Tham khảo việc khảo sát độc tính của các phác đồ theo các nghiên cứu tại Bệnh viện K năm 2021 - 2023 [6 - 8] và các tác dụng phụ theo một nghiên cứu tại Bệnh viện Trung ương Huế năm 2020 [9], các tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 khảo sát trong đề tài bao gồm 2 nhóm sau:

+ Các tác dụng lên hệ huyết học, chức năng gan, thận, tim mạch thông qua các chỉ số cận lâm sàng tương ứng.

+ Các tác dụng không mong muốn ảnh hưởng lên chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTV theo bộ câu hỏi EORTC QLQ BR23 phiên bản tiếng Việt. Đây là bộ câu hỏi chuyên biệt về đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTV, trong đó các câu hỏi về các tác dụng bất lợi từ phương pháp điều trị hệ thống (điều trị toàn thân), các triệu chứng ở cánh tay và ở vú [10].

Dựa trên các nội dung nghiên cứu, các dữ liệu được thu thập theo hai phương pháp:

+ Hồi cứu hồ sơ bệnh án của các đợt điều trị (các đợt hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 hoặc các đợt thuốc kháng HER2 đơn trị) của bệnh nhân, để thu thập dữ liệu về đặc điểm bệnh nhân và các tác dụng lên hệ huyết học, chức năng gan, thận, tim mạch.

+ Phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân trong các đợt hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 hoặc các đợt thuốc kháng HER2 đơn trị bằng bộ câu hỏi EORTC QLQ BR23 phiên bản tiếng Việt, để thu thập các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị hệ thống. Đây là một bảng câu hỏi về chất lượng sống của Tổ chức nghiên cứu và điều trị ung thư châu Âu (The European Organization for Research and Treatment of Cancer - EORTC) và nhóm nghiên cứu đã được Tổ chức EORTC cho phép sử dụng bộ câu hỏi này trong đề tài.

2.2.5. Các chỉ số nghiên cứu

Các chỉ số khảo sát của nghiên cứu bao gồm:

- + Đặc điểm bệnh nhân: Họ tên, tuổi, chẩn đoán bệnh (mã bệnh), giai đoạn bệnh, thời gian chẩn đoán mắc UTV lần đầu, kết quả hóa mô miễn dịch, phác đồ điều trị, các thuốc sử dụng trong thời gian khảo sát.
- + Kết quả xét nghiệm tổng phân tích tế bào máu ngoại vi: Chỉ số bạch cầu, bạch cầu đa nhân trung tính, hemoglobin và tiểu cầu.
- + Kết quả xét nghiệm sinh hóa máu: Chỉ số SGOT, SGPT (chức năng gan), creatinin (chức năng thận).
- + Kết quả siêu âm tim: Chỉ số chức năng thất trái EF (Ejection Fraction-Phân suất tổng máu).
- + Các tác dụng không mong muốn theo bộ công cụ EORTC QLQ BR23 phiên bản tiếng Việt mà bệnh nhân gặp phải trong thời gian điều trị, bao gồm 3 nhóm:
 - Các tác dụng có hại trong quá trình điều trị hệ thống: Khô miệng; Vị khác thường khi ăn uống; Đau, kích thích hay chảy nước mắt; Rụng tóc; Buồn vì rụng tóc; Cảm thấy không khỏe (cảm thấy ốm, bệnh), Bốc hỏa trong người; Đau đầu và lo lắng về sức khỏe bản thân.
 - Các triệu chứng ở cánh tay: Đau ở cánh tay hoặc vai; Sưng cánh tay hoặc bàn tay; Khó khăn khi nâng cánh tay hoặc đưa sang bên.

- Các triệu chứng ở vú bao gồm: Đau ở vùng vú bị ảnh hưởng; Bị sưng ở vùng vú bị ảnh hưởng; Vùng vú bị ảnh hưởng rất nhạy cảm; Có vấn đề về da ở vùng vú bị ảnh hưởng (ngứa, khô da, bong da...).

2.2.6. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 26.0.

Các biến số định tính được mô tả bằng tần số (n) và tỷ lệ (%). Biến số định lượng được mô tả bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

Các tác dụng không mong muốn trên kết quả xét nghiệm máu, siêu âm tim được phân loại các mức độ theo thang phân loại của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ CTCAE 5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events- Hệ thống thuật ngữ biến cố bất lợi chuẩn hoá thông dụng), quy định tại Quyết định 29/2022/QĐ-BYT ngày 05/01/2022 về việc ban hành hướng dẫn giám sát phản ứng có hại của thuốc (ADR) tại các cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.

2.2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức Y sinh học của Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế theo Quyết định số H2022/495 ngày 20/09/2022 và nghiên cứu đã được sự cho phép thực hiện của Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế - nơi thu thập dữ liệu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng bệnh nhân nghiên cứu (n = 51)

Đặc điểm		Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	< 40	4	7.8
	40 - 49	12	23.5
	50 - 59	21	41.2
	≥ 60	14	27.5
	TB (SD)	53.7 ± 9.9	
	GTNN - GTLN	28 - 75	
Giai đoạn UTV	I	4	7.8
	II	27	52.9
	III	5	9.8
	IV	15	29.4
Thời gian mắc ung thư vú (tháng)	< 12	29	56.9
	12 - 36	16	31.4
	> 36	6	11.8
	GTNN - GTLN	1 - 41	
Tình trạng di căn	Có	15	29.4
	Không	36	70.6
Bệnh kèm	Có	9	17.6
	Không	42	82.4

Đặc điểm		Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%)
Sinh con	Có sinh con	48	94.1
	Không sinh con	3	5.9
Tình trạng mãn kinh	Đã mãn kinh	34	66.7
	Chưa mãn kinh	17	33.3
Thụ thể nội tiết	Âm tính	31	60.8
	Dương tính	20	39.2
Loại thuốc sử dụng tại đợt điều trị khảo sát	Hóa chất + trastuzumab	33	64.7
	Trastuzumab (có/không thuốc nội tiết)	18	35.3

Ghi chú: TB: Trung bình, SD: Độ lệch chuẩn, GTNN: Giá trị nhỏ nhất, GTLN: Giá trị lớn nhất.

Nhận xét: Trong 51 bệnh nhân khảo sát, bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn II chiếm tỷ lệ cao nhất 52.9%, tiếp đến là giai đoạn IV (di căn) (29.4%) và thấp nhất là giai đoạn I (7.8%). Hơn 50% bệnh nhân có thời gian mắc bệnh dưới 12 tháng. Phần lớn bệnh nhân không có bệnh kèm. Hầu hết bệnh nhân đã từng sinh con và khoảng

2/3 bệnh nhân đã mãn kinh. Về tình trạng thụ thể nội tiết, hơn 60% bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính. Trong các đợt điều trị khảo sát tác dụng không mong muốn của bệnh nhân, có khoảng 65% bệnh nhân điều trị bằng hóa chất kết hợp trastuzumab, còn 35% bệnh nhân điều trị bằng trastuzumab có hoặc không kèm thuốc nội tiết.

3.2. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Bảng 2. Các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học (n = 51)

Tác dụng	Mức độ	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)	Tổng n (%)
Giảm bạch cầu		6 (11.8)	3 (5.8)	0	0	9 (17.6)
Giảm bạch cầu đa nhân trung tính		7 (13.7)	2 (3.9)	0	0	9 (17.6)
Sốt do giảm bạch cầu		0	0	1 (2.0)	0	1 (2.0)
Giảm huyết sắc tố		18 (35.3)	3 (5.9)	2 (3.9)	0	23 (45.1)
Giảm tiểu cầu		8 (15.7)	0	0	0	8 (15.7)

Ghi chú: n: số lượng bệnh nhân.

3.3. Tác dụng không mong muốn trên chức năng gan, thận và tim mạch

Bảng 3. Các tác dụng không mong muốn trên chức năng gan, thận và tim mạch (n = 51)

Tác dụng	Mức độ	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)	Tổng n (%)
Tăng SGOT		19 (37.3)	1 (2.0)	0	0	20 (39.2)
Tăng SGPT		17 (33.3)	1 (2.0)	0	0	18 (35.3)
Giảm Creatinin		0	0	0	0	0
Giảm chỉ số EF		0	0	0	0	0

Nhận xét: Hầu hết các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học ở mức độ 1 và 2 (mức độ nhẹ và trung bình) theo phân loại CTCAE. Trong đó, tác dụng giảm huyết sắc tố có số bệnh nhân gặp nhiều nhất (45%) và có 2 bệnh nhân (3.9%) gặp ở mức độ 3. Tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu và

giảm bạch cầu đa nhân trung tính là như nhau (17.6%), và hầu hết các trường hợp ở mức độ 1. Kết quả ghi nhận có 1 trường hợp (2.0%) bị sốt do giảm bạch cầu trong thời gian khảo sát. Khoảng 15.7% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu và tất cả đều ở mức độ 1.

3.4. Các tác dụng không mong muốn từ điều trị hệ thống theo bộ công cụ EORTC QLQ BR23

Bảng 4. Các tác dụng không mong muốn từ điều trị hệ thống theo bộ công cụ EORTC QLQ BR23 (n = 51)

Triệu chứng	Mức độ	Không có n (%)	Ít n (%)	Nhiều n (%)	Rất nhiều n (%)	Tổng n có triệu chứng (%)
Khô miệng		14 (27.5)	29 (56.9)	7 (13.7)	1 (2.0)	37 (72.5)

Mức độ Triệu chứng	Không có n (%)	Ít n (%)	Nhiều n (%)	Rất nhiều n (%)	Tổng n có triệu chứng (%)
Vị khác thường khi ăn uống	17 (33.3)	26 (51.0)	8 (15.7)	0 (0.0)	34 (66.7)
Đau, kích thích hay chảy nước mắt	23 (45.1)	19 (37.3)	8 (15.7)	1 (2.0)	28 (54.9)
Rụng tóc	9 (17.6)	19 (37.3)	13 (25.5)	10 (19.6)	42 (82.4)
Buồn vì rụng tóc*	6 (14.3)	23 (54.7)	11 (26.2)	2 (4.8)	42 (100.0)
Cảm thấy không khỏe (ốm, bệnh)	5 (9.8)	28 (54.9)	18 (35.3)	0 (0.0)	46 (90.2)
Bốc hỏa trong người	10 (19.6)	23 (45.1)	14 (27.5)	4 (7.8)	41 (80.4)
Đau đầu	16 (31.4)	27 (52.9)	4 (7.8)	4 (7.8)	35 (68.6)
Lo lắng về sức khỏe	6 (11.8)	11 (21.6)	19 (37.3)	15 (29.4)	45 (88.2)

Ghi chú: *: Tỷ lệ % được tính trên số bệnh nhân trả lời có rụng tóc (n = 42)

Nhận xét: Hầu hết các bệnh nhân đều gặp phải các tác dụng không mong muốn từ điều trị toàn thân theo bộ câu hỏi BR23 (từ 54.9% đến 90.2% số bệnh nhân). Có đến 90% số bệnh nhân cảm thấy không khỏe (cảm thấy như bị ốm, bệnh) và trong đó, có 35% bệnh nhân cảm thấy không được khỏe ở mức độ “nhiều”. Bên cạnh đó, có đến 88% bệnh nhân lo lắng về sức khỏe bản

thân, trong đó mức độ lo lắng nhiều gặp 37% bệnh nhân và mức độ lo lắng rất nhiều gặp ở 29%. Triệu chứng đau, kích thích hay chảy nước mắt có tỷ lệ bệnh nhân xuất hiện thấp nhất (54.9%). Phần lớn các bệnh nhân bị rụng tóc đều cảm thấy buồn vì điều này (86%), trong đó, 37% các bệnh nhân này cảm thấy buồn nhiều và rất nhiều.

3.5. Triệu chứng ở cánh tay theo bộ công cụ EORTC QLQ BR23

Bảng 5. Các triệu chứng ở cánh tay theo bộ công cụ EORTC QLQ BR23 (n = 51)

Mức độ Triệu chứng	Không có n (%)	Ít n (%)	Nhiều n (%)	Rất nhiều n (%)	Tổng n có triệu chứng (%)
Đau ở cánh tay hoặc vai	15 (29.4)	27 (52.9)	7 (13.7)	2 (3.9)	36 (70.6)
Sưng cánh tay hoặc bàn tay	35 (68.6)	14 (27.5)	2 (3.9)	0 (0.0)	16 (31.4)
Khó khăn khi nâng cánh tay hoặc đưa sang bên	27 (52.9)	18 (35.3)	4 (7.8)	2 (3.9)	24 (47.1)

Nhận xét: Đối với các triệu chứng ở cánh tay, có hơn 70% bệnh nhân bị đau ở cánh tay hoặc ở vai, 47% bệnh nhân gặp khó khăn khi nâng cánh tay hoặc

đưa sang bên, và khoảng 31% bệnh nhân bị sưng cánh tay hoặc bàn tay. Tuy nhiên, hầu hết các triệu chứng gặp phải đều ở mức độ nhẹ (mức độ “ít”).

3.6. Triệu chứng ở vú theo bộ công cụ EORTC QLQ BR23

Bảng 6. Các triệu chứng ở vú theo bộ công cụ EORTC QLQ BR23 (n = 51)

Mức độ Triệu chứng	Không có n (%)	Ít n (%)	Nhiều n (%)	Rất nhiều n (%)	Tổng n có triệu chứng (%)
Đau ở vùng vú bị ảnh hưởng	34 (66.7)	13 (25.5)	4 (7.8)	0 (0.0)	17 (33.3)
Bị sưng ở vùng vú bị ảnh hưởng	42 (82.4)	9 (17.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	9 (17.6)
Vùng vú bị ảnh hưởng rất nhạy cảm	39 (76.5)	9 (17.6)	2 (3.9)	1 (2.0)	12 (23.5)
Có vấn đề về da ở vùng vú bị ảnh hưởng (ngứa, khô da, bong da...)	34 (66.7)	13 (25.5)	3 (5.9)	1 (2.0)	17 (33.3)

Nhận xét: Đối với các triệu chứng ở vú, triệu chứng phổ biến nhất là đau và có vấn đề về da ở vùng vú bị ảnh hưởng, với cùng tỷ lệ 33.3% bệnh nhân gặp phải. Tiếp theo là triệu chứng vùng vú bị ảnh hưởng rất nhạy cảm (23.5%) và bị sưng ở vùng vú bị ảnh hưởng (17.6%). Tuy nhiên, hầu hết các trường

hợp đều xuất hiện ở mức độ nhẹ.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân UTV trong mẫu nghiên cứu là 53.7 ± 9.9 tuổi, tương đương với tuổi

trung bình của 338 bệnh nhân UTV có HER2 dương tính tại 6 bệnh viện tại Việt Nam theo nghiên cứu của Tô Huệ Nghi và cộng sự năm 2021 (53.87) [11]. Bệnh nhân ở nhóm 50 - 59 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất, tương tự với kết quả của nghiên cứu của Trần Văn Dũng và cộng sự trên 80 bệnh nhân UTV có HER2 dương tính tại Bệnh viện K năm 2020 [12]. Về giai đoạn bệnh, tỷ lệ chẩn đoán ở giai đoạn II trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu của Trần Văn Dũng và cộng sự (52.9% và 55%) [12]. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân đã di căn (giai đoạn IV) trong nghiên cứu của chúng tôi là gần 30%, cao hơn so với tỷ lệ này ở nghiên cứu của Trần Văn Dũng và cộng sự (7.5%) [12]. Sự khác biệt này có thể là do sự khác biệt về chọn mẫu nghiên cứu. Một điểm đáng lưu ý là hơn 60% bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu có thụ thể nội tiết âm tính. UTV có thụ thể nội tiết âm tính (ER và PR âm tính) thường có nguy cơ tái phát cao hơn và có tiên lượng xấu hơn so với tình trạng thụ thể nội tiết dương tính (ER hoặc PR dương tính) [13].

4.2. Các tác dụng không mong muốn lên hệ huyết học, chức năng gan, thận và tim mạch

Về các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học, các ảnh hưởng của phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 lên các chỉ số bạch cầu, huyết sắc tố và tiểu cầu xuất hiện với tỷ lệ bệnh nhân thấp và chủ yếu ở mức độ nhẹ và trung bình (mức độ 1 và 2). Các kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác về phác đồ hóa trị kết hợp trastuzumab (có hoặc không pertuzumab) trong điều trị tân bổ trợ, bổ trợ và di căn tại Việt Nam. Theo nghiên cứu của Phùng Thị Huyền trên 20 bệnh nhân điều trị tân bổ trợ với phác đồ hóa chất kết hợp trastuzumab và pertuzumab, tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính mức độ 3, 4 là 15% và chỉ có 1 trường hợp giảm bạch cầu có sốt (5%) [7]. Mặt khác, theo một nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa và cộng sự trên 51 bệnh nhân điều trị bổ trợ với phác đồ docetaxel-carboplatin-trastuzumab tại Bệnh viện K, tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính là 43.1%, trong đó mức độ 3 - 4 chiếm 17.6%; tỷ lệ giảm bạch cầu có sốt chiếm 11.8%, và không có trường hợp nào thiếu máu hoặc hạ tiểu cầu độ 3 - 4 [8]. Theo một nghiên cứu của Lê Thanh Đức và cộng sự về phác đồ docetaxel kết hợp trastuzumab trong điều trị bước 1 với 56 bệnh nhân UTV tái phát, di căn, độc tính của phác đồ xuất hiện với tỷ lệ thấp, chủ yếu là độ 1 - 2 (tỷ lệ bệnh nhân giảm bạch cầu hạt trung tính độ 1 và 2 lần lượt là 30.3% và 21.4%, tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu (giảm huyết sắc tố) độ 3 - 4 là 5.4%, và không có bệnh nhân nào giảm tiểu cầu độ 3 - 4) [14]. Theo kết quả của tổng quan hệ thống với

2,367 bệnh nhân sử dụng trastuzumab, chỉ có 6.8% bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính, 3.7% bệnh nhân thiếu máu và 2.6% bệnh nhân bị giảm tiểu cầu [5].

Về tác dụng không mong muốn trên chức năng gan thận, có khoảng 35% - 40% bệnh nhân có sự tăng men gan nhưng đều ở mức độ nhẹ và không có bệnh nhân nào bị giảm chức năng thận trong thời gian khảo sát. Kết quả này cũng tương tự với kết quả các nghiên cứu khác tại Bệnh viện K. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa và cộng sự cho thấy không có bệnh nhân nào suy thận, 1 bệnh nhân bị suy gan độ 3 (2%) trên nền viêm gan B [8]. Nghiên cứu của Phùng Thị Huyền và cộng sự cũng không ghi nhận trường hợp nào hạ tiểu cầu, tăng men gan và tăng creatinin mức độ 3 - 4 [7]. Còn theo nghiên cứu của Lê Thanh Đức và cộng sự trên đối tượng bệnh nhân tái phát, di căn, phác đồ docetaxel kết hợp trastuzumab điều trị bước 1 chỉ làm tăng men gan và creatinin ở mức độ 1 và 2 (37.9% bệnh nhân tăng men gan mức độ 1 - 2 và 7.7% bệnh nhân tăng creatinin mức độ 1) [14]. Theo kết quả của nghiên cứu tổng quan hệ thống, chỉ có 0.1% bệnh nhân tăng SGPT, và không có bệnh nhân nào bị tăng SGOT khi sử dụng trastuzumab [5].

Tác dụng trên tim mạch là một độc tính được quan tâm ở bệnh nhân được điều trị với thuốc kháng HER2 (trastuzumab) vì đây là độc tính đáng kể nhất của thuốc trastuzumab được báo cáo trong các nghiên cứu trước đây. Trong nghiên cứu của chúng tôi thì chưa ghi bệnh nhân nào có chỉ số EF thấp hơn giá trị 50% trong thời gian khảo sát. Tương tự, nghiên cứu của Phùng Thị Huyền cũng không ghi nhận trường hợp xuất hiện các biến cố liên quan đến tim mạch phải trì hoãn hoặc ngừng điều trị [7]. Đối với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hoa thì chỉ ghi nhận 1 bệnh nhân bị giảm EF > 16% tại thời điểm 6 tháng (2%) [8]. Một nghiên cứu khác của Phùng Thị Huyền với phác đồ AC-TH điều trị bổ trợ cũng ghi nhận không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị trastuzumab do độc tính tim mạch, 1 bệnh nhân suy tim độ II có hồi phục chiếm 1.6% [15]. Trong nghiên cứu của Lê Thanh Đức và cộng sự trong điều trị tái phát, di căn, không có bệnh nhân xuất hiện giảm phân số tổng máu thất trái từ 10% trở lên so với trước điều trị và không có bệnh nhân nào xuất hiện suy tim [14]. Còn theo kết quả của tổng quan hệ thống, khoảng 4.5% bệnh nhân có giảm phân suất tổng máu và 2.7% bệnh nhân bị suy tim khi sử dụng trastuzumab [5].

Bên cạnh các chỉ số về lâm sàng và thời gian sống thêm của bệnh nhân, chất lượng cuộc sống là một yếu tố đầu ra quan trọng, ngày càng được quan tâm để đánh giá hiệu quả của các liệu pháp điều trị

ung thư. Trong số các bộ công cụ đánh giá chất lượng cuộc sống, bộ công cụ EORTC QLQ BR23 là tập hợp các câu hỏi đặc trưng cho bệnh nhân UTV. Do đó, chúng tôi lựa chọn các câu hỏi về triệu chứng từ bộ công cụ này nhằm khảo sát các tác dụng không mong muốn liên quan đến chất lượng sống của bệnh nhân đang trong quá trình điều trị hệ thống. Kết quả khảo sát cho thấy, phần lớn các bệnh nhân đều gặp phải các tác dụng bất lợi theo bộ công cụ BR23 mặc dù ở mức độ không nghiêm trọng. Một số triệu chứng thường gặp nhất có thể kể đến như: Tình trạng thể trạng cảm thấy không được khỏe (90%), lo lắng về sức khỏe (88%). Tương tự, kết quả của nghiên cứu trên bệnh nhân UTV điều trị hóa trị hỗ trợ tại Bệnh viện Trung ương Huế năm 2020 cũng chỉ ra rằng 80% bệnh nhân cũng cảm thấy không khỏe và 98% bệnh nhân lo lắng cho sức khỏe (trong đó có 50.8% bệnh nhân lo lắng rất nhiều) [9]. Tình trạng này cho thấy sự cần thiết của việc tăng cường hỗ trợ bệnh nhân nâng cao thể trạng (như tư vấn chế độ ăn uống sinh hoạt phù hợp) cũng như cải thiện vấn đề tâm lý của bệnh nhân trong điều trị. Từ đó, có thể nâng cao được chất lượng sống của bệnh nhân.

Bên cạnh các tác dụng toàn thân, các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu cũng thường gặp các vấn đề ở cánh tay và vùng vú bị ảnh hưởng, chẳng hạn như bị đau ở cánh tay và vai (70%), khó khăn khi di chuyển cánh tay (gần 50%). Những triệu chứng này có thể gây nên sự khó chịu trong cuộc sống hàng ngày của người bệnh và cần có sự hướng dẫn, hỗ trợ cho bệnh nhân về phục hồi chức năng trong quá trình điều trị.

4.3. Ưu điểm và hạn chế của đề tài

Với cỡ mẫu 51 bệnh nhân UTV có HER2 dương tính đang điều trị với phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2, nghiên cứu của chúng tôi đã khảo sát được một số tác dụng không mong muốn của phác đồ dựa trên các chỉ số cận lâm sàng và các triệu chứng liên quan trong bộ công cụ đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTV. Các kết quả

này góp phần vào dữ liệu về độ an toàn của phác đồ nghiên cứu, cũng như việc hiểu rõ về các vấn đề về thể chất, tinh thần của bệnh nhân sẽ tạo cơ sở cho bác sĩ lâm sàng có kế hoạch điều trị và tư vấn đầy đủ, hợp lý cho bệnh nhân trước, trong và sau quá trình điều trị.

Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi cũng còn một số hạn chế. Thứ nhất, với tỷ lệ 15 - 20% bệnh nhân UTV có HER2 dương tính, trong thời gian nghiên cứu gần 1 năm, cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi vẫn còn hạn chế (51 bệnh nhân). Thứ hai, do mô tả cắt ngang theo các đợt điều trị của bệnh nhân nên nghiên cứu chưa phân tích được các tác dụng không mong muốn cho đủ một liệu trình điều trị của bệnh nhân điều trị ở giai đoạn sớm cũng như thời gian điều trị liên tục của bệnh nhân di căn. Do đó, để đánh giá đầy đủ các tác dụng bất lợi có thể xảy ra cho bệnh nhân UTV trong quá trình điều trị phác đồ hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2, cần thực hiện các nghiên cứu theo dõi trong thời gian dài hơn, đủ liệu trình điều trị hỗ trợ hoặc tân bổ trợ của bệnh nhân và khảo sát theo từng thời điểm khác nhau trong quá trình điều trị.

5. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Phác đồ hóa trị kết hợp trastuzumab có độc tính thấp trên hệ huyết học và chức năng gan, chưa ghi nhận có độc tính trên chức năng thận và tim mạch cho bệnh nhân UTV có HER2 dương tính. Hầu hết bệnh nhân đều cảm thấy thể trạng không khỏe, lo lắng, bốc hỏa trong người, gặp một số triệu chứng ở cánh tay và vú. Do đó, cần thực hiện các chiến lược chăm sóc hỗ trợ hợp lý cho bệnh nhân trong quá trình điều trị.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc Bệnh viện Trung ương Huế, các bác sĩ, điều dưỡng và bệnh nhân tại Trung tâm Ung bướu, cán bộ phòng lưu trữ hồ sơ bệnh án của bệnh viện đã giúp đỡ, hỗ trợ cho nhóm nghiên cứu trong suốt quá trình thu thập dữ liệu của đề tài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] F. Bray, M. Laversanne, H. Sung... and A. Jemal, "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA Cancer J Clin*, 74(3), pp.229-263, 2024. Doi: 10.3322/caac.21834.
- [2] S.M. Swain, M. Shastry and E. Hamilton, "Targeting HER2-positive breast cancer: advances and future directions", *Nat Rev Drug Discov*, 22(2), pp.101-26, 2023. Doi: 10.1038/s41573-022-00579-0
- [3] S. Loibl S and L. Gianni, "HER2-positive breast

cancer", *Lancet Lond Engl*, 17, 389 (10087), pp.2415-29, 2017. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)32417-5

[4] Bộ Y tế, *Quyết định số 3128/QĐ-BYT ngày 17/07/2020 ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú"*, 2020.

[5] S.C Sodergren, E. Copson, A. White,... and C.D. Johnson, "Systematic Review of the Side Effects Associated With Anti-HER2-Targeted Therapies Used in the Treatment of Breast Cancer, on Behalf of the EORTC

Quality of Life Group", *Target Oncol*, Vol. 11, No.3, pp.277-92, 2016. DOI: 10.1007/s11523-015-0409-2.

[6] Đ. C. Kiên và L. T. Đức, "Đánh giá kết quả hỗ trợ trước ung thư vú bộ ba âm tính giai đoạn II- III tại Bệnh viện K, giai đoạn 2020 - 2022", *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 527-Tháng 6, Số 2, tr. 317-321, 2023. DOI: <https://doi.org/10.51298/vmj.v527i2.5910>.

[7] P. T. Huyền, "Kết quả điều trị hỗ trợ trước phẫu thuật hóa chất kết hợp trastuzumab và pertuzumab trên ung thư vú có Her2-neu dương tính", *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 509-Tháng 12, Số 1, tr. 310-315, 2021. DOI: <https://doi.org/10.51298/vmj.v509i1.1761>.

[8] N. T. Hoa, P. T. Huyền, L. T. Yến, N. T. Hòa và Đ. T. H. Nhật, "Kết quả hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật docetaxel - carboplatin - trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú có Her2/neu dương tính", *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 518 - tháng 9, Số 1, tr. 36 - 41, 2022. DOI: <https://doi.org/10.51298/vmj.v518i1.3313>.

[9] P. T. Đ. Quyền, L. T. H. Oanh và N. T. Hương, "Đánh giá tác dụng phụ và chất lượng sống của bệnh nhân ung thư vú đang hóa trị hỗ trợ tại trung tâm ung bướu - Bệnh viện Trung ương Huế", *Tạp chí Y học lâm sàng - Bệnh viện Trung ương Huế*, Số 65/2020, tr. 125-131, 2020. DOI: 10.38103/jcmhch.2020.65.18

[10] V. Bjelic-Radisic, F. Cardoso, D. Cameron, ... and A. Bottomley, "An international update of the EORTC questionnaire for assessing quality of life in breast cancer patients: EORTC QLQ-BR45", *Ann*

Oncol, Vol. 31, No.2, pp. 283-288, 2020. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.027.

[11] T. H. Nghi, T. T. Y. Nhi, và N. C. Đ. Huy, N. T. T. Thủy, "Đánh giá chất lượng sống của người bệnh ung thư vú HER2-dương tính tại Việt Nam theo thang đo QLQ-C30", *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 505, số 2, tr. 239-245, 2021.

[12] T. V. Dũng, "Chi phí trực tiếp điều trị ung thư vú HER2 dương tính tại Bệnh viện K năm 2020. *Tạp chí Y học Việt Nam*, Tập 509 - Tháng 12, số 2, tr. 266-269, 2021.

[13] H. Dou, F. Li, Y. Wang, X Chen,..., and M Xiao, "Estrogen receptor-negative/progesterone receptor-positive breast cancer has distinct characteristics and pathologic complete response rate after neoadjuvant chemotherapy". *Diagn Pathol*, Vol. 4; Issue 1, No. 5, 2024. DOI: 10.1186/s13000-023-01433-6.

[14] L.T. Đức và B. T. Lập, "Hiệu quả điều trị bước 1 phẫu thuật docetaxel kết hợp trastuzumab trên ung thư vú Her2 dương tính tái phát, di căn tại Bệnh viện K", *Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế*, Số 85/2023, tr. 132-138, 2023. DOI: 10.38103/jcmhch.85.19

[15] P. T. Huyền, "Đánh giá kết quả hoá trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III", Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, 2016.

Side effects of chemotherapy and anti-HER2 agent regimen on HER2-positive breast cancer patients

Luu Nguyen Nguyet Tram and Dang Thi Thanh Luy

ABSTRACT

Background: Regimens of chemotherapy combined with anti-HER2 agents are recommended for breast cancer patients with HER2-positive. Research on the side effects of these regimens has been limited in Vietnam. **Objectives:** To investigate the side effects of the chemotherapy combined with anti-HER2 agent regimens on HER2-positive breast cancer patients at Hue Central Hospital. **Materials and method:** Descriptive cross-sectional study. Collecting data from medical records and face-to-face interviewing of 51 HER2-positive breast cancer patients. **Results:** About 17.6% of patients had neutropenia in grades 1 and 2. About 2.0% had febrile neutropenia. About 45% of patients had hemoglobin reduction, among them, 3.9% in grade 3. Nearly 15.7% of patients with grade 1 thrombocytopenia. There were no patients with creatinine increase and ejection fraction decrease. More than 90% of patients felt ill or unwell and 88% worried about their health. **Conclusion:** Regimens of chemotherapy combined with anti-HER2 agents had low toxicity on hematopoietic systems and liver function, and no toxicity on kidney and cardiovascular function has been recorded. Most patients felt unwell and got anxious about their health.

Keywords: HER2-positive, anti-HER2, side effects, breast cancer

Received: 28/11/2024

Revised: 06/01/2025

Accepted for publication: 07/01/2025