

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT PACLITAXEL - CARBOPLATIN + DOXORUBICIN - CYCLOPHOSPHAMIDE TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ BỘ BA ÂM TÍNH

Lê Thị Yến¹, Đinh Thị Lan Anh^{1,2}, Phạm Thị Hân³, Nguyễn Văn Thi⁴

¹Khoa Nội Quán Sứ, Bệnh Viện K, Hà Nội

²Trung Tâm Nghiên Cứu Lâm Sàng, Viện Ung Thư Quốc Gia, Bệnh Viện K, Hà Nội

³Khoa Giải Phẫu Bệnh, Tế Bào, Bệnh Viện K, Hà Nội

⁴Khoa Chẩn Đoán Hình Ảnh, Bệnh Viện K, Hà Nội

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Kết quả của nghiên cứu Brightness công bố kết quả tại ESMO 2021 cho thấy hiệu quả của việc thêm Carboplatin vào phác đồ bổ trợ trước trên đối tượng bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính. Hóa chất phác đồ Paclitaxel - Carboplatin + Doxorubicin - Cyclophosphamide (TC-AC) đã được áp dụng trong điều trị bổ trợ trước với bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính tại bệnh viện K và cho những kết quả khả quan trên lâm sàng.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 31 bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính điều trị hóa chất trước phác đồ TC-AC tại bệnh viện K từ tháng 1-2021 đến tháng 1-2024.

Kết quả: Tuổi trung bình 44,2 (30-71 tuổi). Tỷ lệ giai đoạn II và III tương ứng 12,8% và 87,2%. Có 9,7% mang gen đột biến BRCA1 hoặc BRCA2. Có 3,2% mang gen đột biến PALB2. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học đạt 46,7%. Độc tính trên hệ tạo huyết thấp, có 25,8% bệnh nhân thiếu máu độ 3; 4. Độc tính ngoài hệ tạo huyết chủ yếu gồm độc tính lên chức năng gan, mệt mỏi và tiêu chảy.

Kết luận: TC-AC là phác đồ hóa chất an toàn và hiệu quả khi áp dụng điều trị bổ trợ trước trên bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính với tỷ lệ đạt được đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học cao, độc tính thấp, có thể áp dụng rộng rãi trên lâm sàng.

Từ khóa: Ung thư vú bộ ba âm tính, điều trị bổ trợ trước ung thư vú, điều trị ung thư vú.

ABSTRACT

EFFICACY AND SAFETY NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY PACLITAXEL AND CARBOPLATIN FOLLOWED BY DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE IN TRIPLE - NEGATIVE BREAST CANCER

Le Thi Yen¹, Dinh Thi Lan Anh^{1,2}, Pham Thi Han³, Nguyen Van Thi⁴

Background: Outcome of the BRIGHTNESS study, presented at ESMO 2021, demonstrated the efficacy of adding Carboplatin to the Neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (TNBC) patients. The regimen of Paclitaxel - Carboplatin + Doxorubicin-Cyclophosphamide (TC-AC) chemotherapy has been applied in Neoadjuvant chemotherapy treatment for TNBC patients at K Hospital and has shown promising clinical practice results.

Methods: Cross-sectional study on 31 triple-negative breast cancer (TNBC) patients underwent treatment with Neoadjuvant chemotherapy regimen of TC-AC at K Hospital from January 2021 to January 2024. The primary endpoint was the total complete pathological response (ptCR). The secondary endpoint was safety of TC-AC regimen.

Results: The median age was 44,2 (range 30 - 71 years). Of these 31 patients, 4 (12.8%) were at stage II, 27 (87,2%) were at stage III, 3 (9,7%) patients carried mutated BRCA1 and/or BRCA2 genes, 1 (3,2%) patient carried

Ngày nhận bài: 23/6/2024. Ngày chỉnh sửa: 29/7/2024. Chấp thuận đăng: 19/8/2024

Tác giả liên hệ: Lê Thị Yến. Email: leyenbvk@gmail.com. ĐT: 0915057676

Kết quả bước đầu hóa trị tân bổ trợ phác đồ hóa chất...

mutated PALB2. Total pathological complete response (tpCR) was achieved in 14 (46,7%) of the evaluated patients. Grade 3 or 4 hematological toxicity occurred in 8 (25,8 %) patients with anemia. Grade 3 or 4 non-hematological toxicities 12 (38,7%) patients include hepatotoxicity, fatigue, and diarrhea.

Conclusions: These findings support the TC-AC neoadjuvant chemotherapy for early-stage TNBC with improvement in tpCR and manageable safety profile.

Keywords: Triple-negative breast cancer, breast cancer treatment, neo-adjuvant chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư (UT) phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở nữ giới [1,2]. Tại Việt Nam, theo số liệu ghi nhận ung thư từ GLOBOCAN năm 2020, nước ta có 21.555 trường hợp mới mắc UTV, với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 34,2/100.000 phụ nữ [3].

Ung thư vú bộ ba âm tính (triple negative breast cancer - TNBC) chiếm khoảng 15% số ca UTV mới chẩn đoán, là nhóm bệnh có tiên lượng xấu, thường tiến triển nhanh [4,5]. Đối với nhóm bệnh nhân này, hóa chất bổ trợ trước phác đồ phối hợp dựa trên anthracyclin, taxane đã trở thành điều trị chuẩn trong một thời gian dài và đem lại những kết quả tích cực. Nhằm mục đích tiếp tục cải thiện hiệu quả điều trị, vai trò của việc thêm carboplatin đã được nghiên cứu qua 3 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên [2]. Đặc biệt kết quả từ nghiên cứu Brightness được công bố tại ESMO 2021 đã chứng minh được hiệu quả của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin + Doxorubicin - Cyclophosphamide trong điều trị bổ trợ trước bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học tăng từ 31 đến 58%, khả năng dung nạp tốt, độc tính thấp, kéo dài thời gian sống thêm không sự kiện 4 năm đến 79% [6]. Hiện tại hóa chất phác đồ TC-AC đã được áp dụng trong điều trị tân bổ trợ với bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính tại bệnh viện K và cho những kết quả khả quan trên lâm sàng. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả bước đầu và các tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất TC-AC trong điều trị tân bổ trợ bệnh nhân TNBC tại Bệnh Viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 31 BN có chẩn đoán xác định ung thư vú bộ ba âm tính giai đoạn II và III, được điều trị hóa chất tân bổ trợ phác đồ TC-AC tại bệnh viện K từ tháng 1/2021 đến hết tháng 1/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng xét nghiệm mô bệnh học; Ung thư vú một bên và chưa từng điều trị ung thư vú trước đó; Bệnh nhân giai đoạn sớm T1c và giai đoạn tiến triển tại chỗ T3N1 hoặc T4 hoặc N2, N3; Có thông tin về ER và PR âm tính < 1% được xác định bằng IHC, Her-2/neu âm tính được xác định bằng IHC (-), IHC(+) hoặc IHC(++) và FISH (-) của tổn thương u ban đầu; Có kết quả mô bệnh học, hóa mô miễn dịch (nếu còn tổn thương) sau phẫu thuật; Có tổn thương đánh giá được đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST; Chỉ số toàn trạng ECOG 0-1; Chức năng gan thận tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất; Bệnh nhân không mắc các bệnh cấp và mãn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong trong thời gian gần; Không tham gia vào thử nghiệm lâm sàng với các thuốc khác; Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ về chẩn đoán và điều trị trước đó; Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có thai, nuôi con bú. Bệnh nhân mắc cảm hay dị ứng với các thuốc sử dụng trong nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang với cỡ mẫu thuận tiện

Các chỉ tiêu nghiên cứu: Đánh giá đáp ứng trên lâm sàng tại thời điểm hoàn thành 4 chu kỳ hóa chất và kết thúc điều trị hóa chất tân bổ trợ, có thể đánh giá tại bất kỳ thời điểm nào bệnh nhân có dấu hiệu bệnh tiến triển. Đánh giá đáp ứng về mô bệnh học tại thời điểm sau phẫu thuật. Đánh giá độc tính trước mỗi chu kỳ hóa chất

Cách tiến hành: Bệnh nhân sau khi được chẩn đoán ung thư vú với đủ các tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu được điều trị phác đồ Paclitaxel - Carboplatin + Doxorubicin - Cyclophosphamide

Paclitaxel - Carboplatin: Paclitaxel 80mg/m² Ngày 1, 8, 15; Carboplatin AUC = 6 Ngày 1; Chu kỳ 21 ngày x 4 ck

Kết quả bước đầu hóa trị tân bổ trợ phác đồ hóa chất...

Doxorubicin - Cyclophosphamide: Doxorubicin 60mg/m² ngày 1; Cyclophosphamide 600mg/m² ngày 1; Tiêm thuốc tăng bạch cầu dự phòng sau 24h truyền hóa chất; Chu kỳ 14 ngày x 4 ck

Thu nhận thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu

2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin thu thập được mã hóa, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh tỷ lệ: dùng test χ^2 ($p < 0,05$) để kiểm định ý nghĩa thống kê.

2.4. Vấn đề y đức

Nghiên cứu đã được thông qua đề cương đề tài cơ sở cấp bệnh viện

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Đặc điểm		Kết quả	%
Tuổi trung bình		44,2 (30-71)	
Tuổi	< 40	12	38,7
	40 - 59	14	45,2
	≥ 60	5	16,1
Tình trạng kinh nguyệt	Chưa mãn kinh	20	64,6
	Mãn kinh	11	35,4
Giai đoạn	IIA	2	6,4
	IIB	2	6,4
	IIIA	18	58,1
	IIIB	6	19,3
	IIIC	3	9,7
Ki67	< 20%	5	16,1
	≥ 20%	26	83,9
Her2/ neu	Her2 (-)	17	54,8
	Her2 Low	14	45,2
Độ mô học	Độ 1 và 2	25	80,6
	Độ 3	6	19,4

Đặc điểm		Kết quả	%
Tuổi trung bình		44,2 (30-71)	
BRCA 1/2	Có đột biến	2	6,4
	Không đột biến	29	93,6
Phẫu thuật	Phẫu thuật bảo tồn	2	6,5
	MRM	28	93,5

Kết quả cho thấy trong tổng số 31 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, số bệnh nhân dưới 60 tuổi chiếm đa số, số bệnh nhân ở dưới 40 tuổi và bệnh nhân ở độ tuổi 40-50 tương ứng là 38,7 và 42,5%. Tuổi trung bình của các đối tượng nghiên cứu là 44,2 thấp nhất là 30 tuổi, cao nhất là 71 tuổi. Hầu hết bệnh nhân chưa mãn kinh chiếm 64,6%. Có 87,2% bệnh nhân ở giai đoạn III, trong đó giai đoạn IIIA có tỷ lệ cao nhất chiếm 58,1%. Tỷ lệ Ki67 < 20% và Ki67 ≥ 20% tương ứng là 16,1 % và 83,9%. Tỷ lệ bệnh nhân có Her2 (-) và Her2 Low gần ngang bằng chiếm tỷ lệ tương ứng 54,8% và 45,2%. Có 2 bệnh nhân mang đột biến BRCA1/2 chiếm 6,4%. Sau khi kết thúc điều trị hóa chất phần lớn bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật triệt căn biến bởi tuyến vú với 93,5% số bệnh nhân nghiên cứu.

3.2. Kết quả điều trị và một số yếu tố liên quan

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng trên lâm sàng và mô bệnh học

	Đáp ứng	Đáp ứng trên lâm sàng, N (%)	Đáp ứng mô bệnh học, N (%)
U vú	Đáp ứng hoàn toàn	10(33,3)	20(66,7)
	Đáp ứng một phần	20(66,7)	10(33,3)
	Tổng	30(100)	30(100)
Hạch	Đáp ứng hoàn toàn	22(73,3)	20(66,7)
	Đáp ứng một phần	8(26,7)	10(33,3)
	Tổng	30(100)	30(100)
Cả u và hạch	Đáp ứng hoàn toàn	10(33,3)	14(46,7)
	Đáp ứng một phần	20(66,7)	16(53,3)
	Tổng	30(100)	30(100)

Kết quả bước đầu hóa trị tân bổ trợ phác đồ hóa chất...

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng tại u, hạch và ở cả u và hạch tương ứng là 33,3%; 66,7% và 33,3%. Có 1 bệnh nhân tiến triển di căn phổi ngay sau kết thúc hóa trị tân bổ trợ.

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học sau hoá trị tân bổ trợ và phẫu thuật của u, hạch và trên cả u và hạch tương ứng là 66,7%; 66,7% và 46,7%.

Bảng 3: Đáp ứng hoàn toàn về MBH và một số yếu tố liên quan

	Đặc điểm	Đáp ứng hoàn toàn N (%)	Không đáp ứng hoàn toàn N (%)	P
Tuổi	< 40	6(20)	6(20)	0,111
	40 - 59	6 (20)	7(23,3)	
	≥ 60	2 (6,7)	3(10)	
Độ mô học	2	11(36,7)	14(46,7)	0,212
	3	3(10)	2(6,7)	
Tình trạng Her2	Her2 (-)	8(26,7)	9(3,0)	0,561
	Her low	6(20)	7(23,3)	
Chỉ số Ki67	< 20%	2(6,7)	3(10)	0,641
	≥ 20%	12(40)	13(43,3)	
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn II	2(6,7)	2(6,7)	0,712
	Giai đoạn III	12(40)	14(46,7)	

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học liên quan đến các yếu tố như tuổi, độ mô học khối u, tình trạng Her2, tình trạng Ki67 và giai đoạn bệnh. Có một bệnh nhân dưới 40 tuổi giai đoạn III, độ mô học 3, Her low, Ki67 > 20% tiến triển di căn phổi ngay khi kết thúc hóa trị tân bổ trợ.

3.3. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ TC-AC

Bảng 4: Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

Độc tính	Độ 1 hoặc 2	Độ 3 hoặc 4
Mệt mỏi	28 (90%)	1(3,2%)
Nôn	27 (87,1%)	1 (3,2%)
Tiêu chảy	8 (25,8%)	4 (12,9%)
Độc tính thần kinh	6 (19,4 %)	0 (0%)
Thiếu máu	16 (51,6%)	8(25,8%)
Hạ bạch cầu	18 (58%)	0 (0%)
Hạ bạch cầu trung tính	5 (16,1%)	0 (0%)
Hạ tiểu cầu	7 (22,6%)	0 (0%)
Tăng men gan	18 (58,1%)	6 (19,4%)

Độc tính độ 3 và độ 4 xảy ra ở 8 (25,8%) bệnh nhân thiếu máu. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính, hạ tiểu cầu chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Tăng men gan xảy ra ở 77,5% bệnh nhân, trong đó 19,4% tăng men gan độ 3 và độ 4.

Các độc tính khác được ghi nhận bao gồm độc tính thần kinh, nôn, tiêu chảy, thiếu máu độ 3 hoặc 4 xảy ra ở 12 bệnh nhân chiếm 25,8%. Không ghi nhận độc tính trên thận, không có bệnh nhân nào tử vong do độc tính của hóa chất.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành trên 31 bệnh nhân UTV bộ ba âm tính giai đoạn II, III được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K. Độ tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 44,2 trong đó bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 30 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 71 tuổi. Nhóm tuổi dưới 60 chiếm đa số với 83,9%. Kết quả này tương đồng với một số các tác giả trong và ngoài nước

Kết quả bước đầu hóa trị tân bổ trợ phác đồ hóa chất...

khi nhóm bộ ba âm tính chủ yếu gặp ở phụ nữ trẻ tuổi [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn III chiếm 87,2%, giai đoạn II chiếm 12,8%. Kết quả này được giải thích do nhóm bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính nhìn chung có tiên lượng xấu, bệnh tiến triển nhanh [5,7], tỷ lệ giai đoạn sớm thấp hơn so với một số nghiên cứu thống kê trên thế giới do kế hoạch sàng lọc và phát hiện sớm ung thư vú chưa có sự đồng bộ trên tất cả các địa phương. Tất cả BN trong nghiên cứu của chúng tôi đều có thể mô bệnh học UTBM xâm nhập typ không đặc biệt. Độ mô học 1 và 2 chiếm đa số với 80,6%. Số bệnh nhân Her2 (-) và Her2 low chiếm tỷ lệ gần tương đương, tương ứng 54,8% và 45,2%. Số đông bệnh nhân có tỷ lệ nhân chia cao với chỉ số Ki67 > 20%, chiếm 83,9%. Kết quả của nghiên cứu có sự phù hợp với nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước. Tỷ lệ bệnh nhân có đột biến BRAC1/2 là 6,4%, có sự thấp hơn so với 1 số nghiên cứu khác, thông thường dao động 10-15% [7], nguyên nhân liên quan đến vấn đề dịch tễ khi theo y văn dân số châu Phi và cộng đồng người gốc phi có tỷ lệ TNBC cao hơn (khoảng 20-30% các bệnh nhân mắc UTV) các chủng tộc khác trên thế giới, hơn nữa cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi không đủ lớn, cần phải làm thêm các nghiên cứu thống kê với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ vấn đề này.

4.2. Đánh giá đáp ứng

Đã có rất nhiều thử nghiệm lâm sàng với các phác đồ hóa chất khác nhau áp dụng trong điều trị tân bổ trợ trên nhóm bệnh nhân TNBC, trước đây các phác đồ có taxane và althacycline được áp dụng rộng rãi cho tỷ lệ pCR dao động 20-39%, sau đó các phác đồ có platinum như paclitaxel-carboplatin, docetaxel – carboplatin cho tỷ lệ pCR trong khoảng 33-77% tùy từng nghiên cứu [8]. Nhằm mục đích cải thiện pCR trong hóa trị tân bổ trợ nhóm bệnh nhân ung thư vú bộ ba âm tính, nghiên cứu CALGB 40603 được tiến hành và cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học đạt 54% với phác đồ AC-T dose dense + carboplatin - bevacizumab, cao hơn nhóm điều trị AC-T dose dense + carbo chỉ là 41% [8]. Nghiên cứu BrighTNess cho kết quả đáp

ứng với phác đồ TC+ AC đạt 58% [1], cao hơn cả hai nghiên cứu kể trên.

Nghiên cứu của chúng tôi cho cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học đạt 46,7%, thấp hơn so với kết quả nghiên cứu BrighTNess, điều này có thể giải thích do sự khác nhau về thiết kế nghiên cứu, quần thể bệnh nhân tham gia nghiên cứu và cỡ mẫu, nghiên cứu của chúng tôi tiến hành với cỡ mẫu nhỏ, tất cả trên đối tượng bệnh nhân ung thư vú TNBC giai đoạn II-III tại một đơn vị điều trị ung thư nên tính đại diện không cao. Nghiên cứu BrighTNess có cỡ mẫu lớn hơn, thực hiện đa trung tâm và lấy cả các bệnh nhân giai đoạn sớm, từ giai đoạn Ic nên quần thể bệnh nhân có thể có tiên lượng tốt hơn và mang tính đại diện cao hơn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi. Cần phải thực hiện thêm các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn tại Việt Nam để làm rõ vấn đề này. Trong số 31 bệnh nhân nghiên cứu có một bệnh nhân tiến triển di căn phổi ngay khi kết thúc điều trị hóa chất bổ trợ trước, đây là bệnh nhân trẻ tuổi có nhiều yếu tố tiên lượng xấu.

Phần lớn bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú triệt căn biến đổi sau khi kết thúc điều trị hóa chất bổ trợ trước, điều này được giải thích do hiện tại việc lập kế hoạch phẫu thuật bảo tồn với bệnh nhân điều trị hóa chất trước chưa có sự đồng thuận hoàn toàn về quy trình, bên cạnh đó đa số bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi từ chối phẫu thuật bảo tồn ngay từ thời điểm lập kế hoạch điều trị.

4.3. Đánh giá đáp ứng và một số yếu tố liên quan

Nhóm ung thư vú bộ ba âm tính tỷ lệ cao ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi, thường kèm theo nhiều yếu tố tiên lượng xấu như độ mô học cao, chỉ số Ki67 cao, nhìn chung khả năng đáp ứng tốt với hóa chất nhưng tái phát sớm, một số bệnh nhân kháng hóa chất sớm, tiến triển di căn nhanh với tiên lượng rất xấu [4,7]. Ki67 là chỉ số tăng sinh nhân, nhiều nghiên cứu chỉ ra Ki67 cao là yếu tố tiên đoán khả năng đáp ứng với hoá chất và chỉ số này có thể thay đổi trước và sau điều trị hoá chất. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng về mô bệnh học không có sự khác biệt liên quan đến các yếu tố tuổi và độ mô học, do nhóm

bệnh nhân lớn tuổi (> 60 tuổi) và nhóm độ mô học cao chiếm số lượng ít chỉ với 5 bệnh nhân, không có sự đồng đều giữa các phân nhóm nên kết quả này chưa đủ tin cậy. Tỷ lệ pCR cũng không có sự khác biệt liên quan đến tình trạng Her2 low hay Her2 (-), giai đoạn bệnh và chỉ số Ki67. Mặc dù các kết quả tương đồng với kết quả nghiên cứu BrighTNess, và kết quả nghiên cứu Keynote 522 với việc thêm Pembrolizumab vào phác đồ hóa chất TC-AC nhưng có thể nhận thấy sự phân bố bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi không đều giữa các nhóm, một phần nguyên nhân được giải thích do TNBC là nhóm có tiên lượng xấu nên thường đi kèm các yếu tố tiên lượng xấu như chỉ số Ki67 cao, độ mô học cao và có tỷ lệ đột biến BRCA1/2 cao hơn các nhóm UTV khác [9]. Cần làm thêm các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ các mối quan hệ này trong quần thể bệnh nhân tại Việt Nam.

4.4. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ TC-AC

Carboplatin là hoá chất thuộc nhóm platin với phần lớn các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết, trong thiết kế nghiên cứu của chúng tôi carboplatin được dùng với liều AUC=2, kết hợp paclitaxel hàng tuần liều 80mg/m² da cho khả năng dung nạp tốt tuy nhiên một số nghiên cứu chỉ ra đây là liệu trình có thể gây ảnh hưởng lên chức năng gan. Phác đồ AC dose dense là phác đồ thuộc nhóm nguy cơ cao có chỉ định dự phòng hạ bạch cầu nguyên phát. Trên 31 bệnh nhân nghiên cứu, tỉ lệ các biến cố là chấp nhận được, với độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu độ 1 và độ 2. Không có bệnh nhân hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính độ 3, độ 4, thiếu máu độ 3, độ 4 xảy ra trên 8 bệnh nhân chiếm 25,8%. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu BrighTNess khi số bệnh nhân gặp biến cố hạ bạch cầu và thiếu máu độ 3, độ 4 tương ứng là 53% và 17% trong số 158 bệnh nhân nghiên cứu, nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân hạ bạch cầu trung tính độ 3, và 6 bệnh nhân hạ tiểu cầu. Về độc tính ngoài hệ tạo huyết, trong nghiên cứu của chúng tôi có 19% bệnh nhân tăng men gan độ 3, độ 4 và tất cả xảy ra trong khoảng thời gian điều

trị paclitaxel-carboplatin hàng tuần. Độc tính nôn, tiêu chảy, thần kinh ngoại vi phần lớn đều ở mức độ 1-2, không ghi nhận độc tính trên thận. Không có bệnh nhân phải nhập viện điều trị do độc tính, 1 bệnh nhân mệt mỏi độ 3 và 1 bệnh nhân nôn độ 3, có 4 bệnh nhân tiêu chảy độ 3 đều kiểm soát được bằng các thuốc hỗ trợ [7,10].

Do các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được sử dụng dự phòng hạ bạch cầu nguyên phát nên tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 không gặp do đó hạn chế việc trì hoãn điều trị, hạn chế việc giảm liều và các biến chứng khác liên quan đến hạ bạch cầu.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ TC-AC hóa trị tân bổ trợ trên bệnh nhân thư vú bộ ba âm tính cho kết quả đáp ứng tốt trên lâm sàng và mô bệnh học, cụ thể tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học là 46,7%, đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 33,3%. Các tác dụng không mong muốn của phác đồ chủ yếu xảy ra ở độ 1 hoặc 2, độc tính độ 3, độ 4 thấp và có thể kiểm soát được. Như vậy TC-AC là phác đồ an toàn và hiệu quả trong điều trị hóa chất tân bổ trợ trên nhóm bệnh nhân ung thư vú TNBC, phù hợp với điều kiện hiện tại của đa số các bệnh nhân ung thư vú tại Việt Nam, có thể xem xét áp dụng rộng rãi trong thực hành lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2022;33(4):384-394.
2. GLOBOCAN. New global cancer data. 2020.
3. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data | UICC. Available at <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-global-cancer-data>. Accessed June 28, 2024.
4. de Ruijter TC, Veeck J, de Hoon JPI, van Engeland M, Tjan-Heijnen VC. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011;137(2):183-192.
5. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Long-term outcomes for neoadjuvant versus adjuvant chemotherapy in early breast cancer: meta-

Kết quả bước đầu hóa trị tân bổ trợ phác đồ hóa chất...

- analysis of individual patient data from ten randomised trials. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):27-39.
6. Shepherd JH, Ballman K, Polley MYC, et al. CALGB 40603 (Alliance): Long-Term Outcomes and Genomic Correlates of Response and Survival After Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Carboplatin and Bevacizumab in Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(12):1323-1334.
 7. De Ruijter T.C, Veeck J, de Hoon J.P.J, et al. Characteristics of triple-negative breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2011; 137(2):183–192.
 8. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, et al. Preoperative Chemotherapy: Updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *JCO.* 2008;26(5):778-785.
 9. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(9):810-821.
 10. Geyer CE, Sikov WM, Huober J, et al. Long-term efficacy and safety of addition of carboplatin with or without veliparib to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer: 4-year follow-up data from BrighTNess, a randomized phase III trial. *Annals of Oncology.* 2022;33(4):384-394.