

ĐÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH TRÊN TIM MẠCH KHI SỬ DỤNG TRASTUZUMAB BIOSIMILAR (HERTICAD) TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ HER2 DƯƠNG TÍNH TẠI KHOA NỘI TÂM HIỆP - BỆNH VIỆN K

Đỗ Anh Tú¹, Trần Khắc Hùng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính khi sử dụng trastuzumab biosimilar (HERTICAD) tại khoa Nội Tâm Hiệp - Bệnh viện K và một số yếu tố làm tăng nguy cơ xuất hiện độc tính trên tim mạch.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả trên 51 bệnh nhân ung thư vú có Her2 dương tính đã điều trị Herticad (39 bệnh nhân giai đoạn hỗ trợ, 12 giai đoạn di căn) tại Khoa Nội Tâm Hiệp- Bệnh viện K từ 1/2021 đến 8/2022.

Kết quả: Độ tuổi hay gặp là <50 tuổi, tuổi trung bình là $51,3 \pm 9,2$. Tỷ lệ bệnh nhân (BN) mắc tăng huyết áp (THA) là 7,8%. Tỷ lệ BN có $18,5 \leq \text{BMI} \leq 24,9$ là 88,3%. Có 2 BN mắc độc tính trên tim mạch (ĐTTTM) chiếm tỷ lệ 3,9%. Không có BN tử vong hoặc gặp ĐTTTM nghiêm trọng. THA và $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ là hai yếu tố nguy cơ làm tăng xuất hiện ĐTTTM.

Kết luận: Tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM khi sử dụng thuốc Herticad ở mức chấp nhận được khi so sánh với Herceptin. THA, $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ có

liên quan đến tăng xuất hiện ĐTTTM khi sử dụng thuốc Herticad.

Từ khóa: Độc tính trên tim mạch, Trastuzumab, thuốc tương đương sinh học Herticad.

SUMMARY

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR TOXICITY WHEN USING TRASTUZUMAB BIOSIMILAR (HERTICAD) IN HER2- POSITIVE BREAST CANCER PATIENTS AT TAM HIEP INTERNAL MEDICINE DEPARTMENT - K HOSPITAL

Objective: To describe characteristic of HER2-positive breast cancer patients using trastuzumab biosimilar (HERTICAD) at Tam Hiep Internal Medicine Department – K Hospital and some factors that increase the risk of cardiovascular toxicity.

Patients and research methods: The study describes 51 Her2-positive breast cancer patients who were treated with Herticad at at Tam Hiep Internal Medicine Department – K Hospital from 1/2021 to 8/2022.

Results: - The common age is <50 years olds, the mean age is 51.3 ± 9.2 years. The rate of patients with hypertension was 7.8%. The percentage of patients with $18 < \text{BMI} \leq 24.9$ was 88.3%. There are 2 patients with cardiovascular toxicity, accounting for 3.9%. There is no death or severe cardiovascular toxicity. Hypertension

¹TS. BS. Phó giám đốc, Trưởng khoa Nội Tâm Hiệp, Bệnh viện K

²BS. Khoa Nội Tâm Hiệp - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Anh Tú

SĐT: 0986003888

Email: doanhtu.bvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/01/2023

Ngày phản biện khoa học: 10/03/2023

Ngày duyệt bài: 31/03/2023

and BMI ≥ 25 kg/m² are two risk factors that increase the occurrence of cardiovascular toxicity.

Conclusion: The incidence of cardiovascular toxicity when using Herticad is acceptable when compared with Herceptin. Hypertension and BMI ≥ 25 kg/m² are two risk factors that increase the occurrence of cardiovascular toxicity.

Keywords: cardiovascular toxicity, Trastuzumab, trastuzumab biosimilar (herticad).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, ung thư vú (UTV) là loại ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trong các loại ung thư ở phụ nữ toàn cầu [12]. Thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người số 2 (HER2) là một thụ thể tyrosine kinase, khuếch đại gen ERBB2 xuất hiện ở khoảng 15-25% các trường hợp UTV [4] và thông thường được đánh giá hóa mô miễn dịch (IHC), lai tại chỗ huỳnh quang (FISH), lai tại chỗ gắn bạc màu (DUA-ISH)[9]. Bệnh nhân (BN) UTV có tế bào u dương tính với HER2 có xu hướng tăng nguy cơ tiến triển của bệnh và giảm tỷ lệ sống còn toàn bộ [4]. Trastuzumab (Herceptin; Genentech Inc) là một kháng thể đơn dòng tái tổ hợp ở người nhắm mục tiêu chọn lọc vào vùng ngoại bào của HER2. Trong điều trị bổ trợ BN UTV có HER2 dương tính, trastuzumab có thể phối hợp với phác đồ có anthracycline hoặc không anthracycline. Thời gian điều trị bổ trợ chuẩn là 1 năm. Trường hợp bệnh ở giai đoạn di căn với HER2 dương tính, ngoài kết hợp Trastuzumab với hóa trị, những BN có thụ thể nội tiết dương tính có thể kết hợp với điều trị nội tiết, nếu bệnh tiến triển chậm hoặc không có triệu chứng, hoặc không có di căn tạng [2]. Việc phối hợp điều trị Trastuzumab và hóa trị làm giảm tỷ lệ tái phát sớm ở BN được điều trị bổ trợ cũng như

giúp tăng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ ở nhóm đối tượng đã di căn. Kết quả theo dõi 11 năm sau điều trị bổ trợ trastuzumab từ nghiên cứu HERA, việc điều trị bổ trợ Trastuzumab 1 năm làm giảm 24% nguy cơ bệnh tái phát và giảm 26% tỷ lệ tử vong so với nhóm chứng [3]. Bên cạnh hiệu quả điều trị, ĐTTTM của Trastuzumab đã được ghi nhận là một tác dụng phụ quan trọng thường biểu hiện giảm chỉ số tổng máu thất trái (LVEF) không triệu chứng lâm sàng hoặc suy tim có triệu chứng lâm sàng. Tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM thay đổi theo từng nghiên cứu khác nhau với tỷ lệ <12% [5], khi dùng đồng thời với Anthracycline tỷ lệ này có thể lên tới 34% [5].

Herticad là thuốc sinh học tương tự trastuzumab giúp giảm chi phí và mở rộng khả năng tiếp cận thuốc trên toàn thế giới. Thuốc đã được sử dụng rộng rãi ở các trung tâm điều trị ung thư tại Việt Nam. Hiệu quả điều trị và tính an toàn đã được chứng minh qua nghiên cứu so sánh với thuốc gốc Herceptin [11]. Tuy nhiên, dữ liệu đời thực về việc sử dụng thuốc sinh học tương tự trastuzumab Herticad còn hạn chế, chính vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Đánh giá độc tính trên tim mạch khi sử dụng trastuzumab biosimilar (HERTICAD) trên bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 51 BN UTV có HER2 dương tính đã điều trị Herticad tại Khoa Nội Tam Hiệp- Bệnh viện K từ 1/2021 đến 8/2022.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- + BN nữ, $18 \leq \text{tuổi} \leq 70$
- + Được chẩn đoán xác định UTV nguyên phát bằng mô bệnh học.

+ Đánh giá ER, PR, Ki67, Her2 dương tính xác định bằng IHC (3+) hoặc FISH (+).

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

+ Chỉ số tổng máu thất trái trước điều trị LVEF $\geq 55\%$.

+ Có đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Các BN không có chẩn đoán chính xác giai đoạn.

+ BN mắc các bệnh mạn tính khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.

+ BN mắc các bệnh tim mạch trước đó hoặc mắc ung thư thứ 2.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. **Phương pháp chọn mẫu:** Lấy mẫu thuận tiện

2.2.3. Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được lựa chọn vào nghiên cứu sẽ được tiến hành thu thập thông tin theo mẫu nghiên cứu lập trước:

- Thu thập các thông tin về đặc điểm bệnh nhân: Tuổi, bệnh mạn tính kèm theo, chỉ số BMI, chẩn đoán giai đoạn TNM, mô bệnh học, tình trạng ER, PR, Ki67, HER2

- Thu thập các thông tin về điều trị: phẫu thuật, tia xạ, tiền sử sử dụng Anthracycline, sử dụng Taxane, điều trị nội tiết, thời gian sử dụng Herticad.

- Đánh giá chức năng tim mạch trước điều trị: khám lâm sàng, điện tâm đồ, siêu âm tim.

- Theo dõi chức năng tim mạch: khám lâm sàng trước mỗi chu kỳ điều trị, siêu âm tim, làm điện tâm đồ mỗi 3 tháng hoặc khi lâm sàng có triệu chứng nghi ngờ ĐTTTM.

- Thu thập các thông tin về ĐTTTM tại thời điểm khảo sát, ĐTTTM được xác định là một trong các bệnh cảnh: rối loạn nhịp tim, giảm LVEF không triệu chứng lâm sàng, suy tim có triệu chứng lâm sàng, tử vong do nguyên nhân tim mạch. ĐTTTM nghiêm trọng là suy tim độ III-IV.

2.3. **Xử lý số liệu:** Sử dụng phần mềm SPSS 22.0 để phân tích số liệu thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 3.1 Một số đặc điểm chung của mẫu nghiên cứu

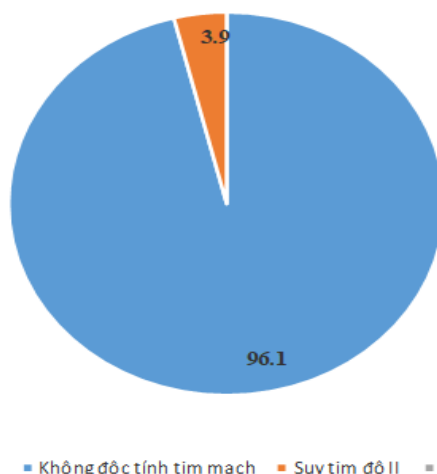
Đặc điểm		Tổng	n	%
Tuổi	<50		25	49,0
	50-60		20	39,2
	>60		6	11,8
BMI	<18,5		4	7,8
	18.5-24,9		45	88,3
	≥ 25		2	3,9
Bệnh mạn tính	THA		4	7,8
	RLLP máu		1	2,0
	Khác		46	90,2
Tổng			51	100

3.2. Một số đặc điểm bệnh học

Bảng 3.2 Một số đặc điểm bệnh học

Đặc điểm		n	%
Thể mô bệnh học	Thể ống	44	86,3
	Thể tiểu thùy	5	9,8
	Khác	2	3,9
Thụ thể nội tiết	Dương tính	31	60,8
	Âm tính	20	39,2
Her2/Neu	IHC (+++)	48	94,1
	FISH (+)	3	5,9
Điều trị	Bổ trợ	39	76,5
	Tái phát , di căn	12	23,5

3.3. Đặc điểm ĐTTTM của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 3.3. Tỷ lệ ĐTTTM chung của mẫu nghiên cứu

3.4. Một số yếu tố về đặc điểm bệnh nhân liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad

Bảng 3.4. Một số yếu tố về đặc điểm bệnh nhân liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad

ĐTTTM		Có		Không		P
		n	%	n	%	
Tuổi	<50	1	4	24	96	0,182
	50-60	0	0	20	100	
	>60	1	20	5	80	
THA	Có	1	16,7	3	83,3	0,024
	Không	1	2,2	46	97,8	
BMI	<18,5	0	0,0	4	100	0,003
	18.5-24,9	1	2,2	44	97,8	
	≥ 25	1	50	1	50	
Tổng		2	3,9	49	96,1	51

3.5. Một số yếu tố về điều trị liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad

Bảng 3.5. Một số yếu tố về điều trị liên quan đến ĐTTTM khi sử dụng Herticad

ĐTTTM		Có		Không		P
		n	%	n	%	
Anthracycline	Có	2	4,3	44	95,7	0,63
	Không	0	0,0	5	100	
Taxane	Có	2	4,2	46	95,8	0.72
	Không	0	0,0	3	100	
Phẫu thuật	Có	1	2,3	43	97,7	0.13
	Không	1	14,3	6	85,7	
Tia xạ	Có	0	0,0	22	100	0,45
	Không	2	6,9	27	93,1	
Nội tiết	Có	1	22,2	18	77,8	0,704
	Không	1	3,1	31	96,9	
Thời gian	<6 tháng	0	0	17	100	0,282
điều trị	6-12 tháng	2	8,7	21	91,3	
Herticad	> 12 tháng	0	0	11	100	
Tổng		2	3,9	49	96,1	

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN <50 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất là 49 %, tuổi trung bình là $51,3 \pm 9,2$ tuổi. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu trong và ngoài nước như trong nghiên cứu HERA [10], tỷ lệ bệnh nhân <50 tuổi chiếm 50%, tuổi trung bình trong nghiên cứu HERA và nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền [9] đều là 49 tuổi. Kết quả của chúng tôi phù hợp với đặc điểm dịch tễ của UTV thường hay gặp ở độ tuổi từ 50-69 tuổi.

Đa phần bệnh nhân có chỉ số BMI bình thường chiếm 88,3%. Chỉ có 4 BN mắc THA chiếm 7,8%, tương đương với nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền [9]

4.2. ĐTTTM khi sử dụng Herticad

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có hai BN xuất hiện ĐTTTM với chẩn đoán suy tim độ II, chiếm tỷ lệ 3,9%, không có BN nào mắc độc tính tim nghiêm trọng hoặc tử vong. Khi so sánh về tỷ lệ ĐTTTM nói chung, nghiên cứu của tác giả Zeeshan Jawa và cs cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ ~ 12% [6]. Về tỷ lệ BN mắc suy tim có triệu chứng nói riêng, nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền và nghiên cứu HERA chiếm tỷ lệ lần lượt là 1,6% và 1,73% đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [10][9]. Sự khác biệt này là do đối tượng BN, phác đồ điều trị, cỡ mẫu của các nghiên cứu khác nhau. Nhìn chung có khoảng 1% đến 4,7% bệnh nhân được điều trị bằng trastuzumab sẽ xuất hiện suy tim có triệu

chứng [1]. Do đó chúng tôi cho rằng tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM khi sử dụng Herticad trong nghiên cứu của chúng tôi là chấp nhận được so với các nghiên cứu sử dụng thuốc gốc Trastuzumab (Herceptin).

4.3. Một số yếu tố liên quan đến ĐTTTM khi điều trị Herticad.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy BMI ≥ 25 kg/m² hay thừa cân, béo phì có liên quan tới sự xuất hiện ĐTTTM ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Joanna Huszno và cs [7]. Nghiên cứu của tác giả Koulaouzid và cs không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa béo phì và nguy cơ xuất hiện ĐTTTM tuy nhiên tỷ lệ xuất hiện ĐTTTM ở nhóm BN béo phì cao gấp 2,47 lần so với nhóm khác [4]. Giải thích cho kết quả của chúng tôi, thừa cân béo phì có thể gây ra một số bệnh lý rối loạn chuyển hóa mạn tính làm tăng nguy cơ mắc bệnh lý tim mạch.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, THA làm tăng nguy cơ mắc ĐTTTM ($p < 0,05$). Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới [4][6]. Như nghiên cứu của tác giả George Koulaouzidis và cộng sự trên 156141 BN cho thấy THA làm tăng nguy cơ mắc ĐTTTM gấp 2,01 lần ($p < 0,05$) [4].

Hai BN mắc ĐTTTM trong nghiên cứu của chúng tôi đều có tiền sử điều trị Anthracycline, điều này gợi ý xu hướng làm tăng sự xuất hiện ĐTTTM trên những BN có tiền sử điều trị Anthracycline trước đó. Xu hướng này phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Jawa và CS, với sự tăng nguy cơ xuất hiện ĐTTTM gấp 2,14 lần ($p < 0,05$) trên những BN có tiền sử điều trị Anthracycline

trước đó [6]. Các yếu tố làm tăng nguy cơ ĐTTTM đã được nghiên cứu bởi nhiều nghiên cứu khác nhau nhưng các kết quả là không đồng nhất. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có thể phát sinh từ tỷ lệ mắc ĐTTTM thấp, giới hạn quy mô nghiên cứu, cũng như việc sử dụng các tiêu chí bao gồm/loại trừ bệnh nhân khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu về ĐTTTM trên 51 bệnh nhân UTV có Her2 dương tính đang điều trị thuốc tương đương sinh học Herticad:

- Tuổi mắc bệnh hay gặp nhất là <50 tuổi chiếm tỷ lệ 49%, tuổi trung bình là $51,3 \pm 9,2$ tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân mắc THA và BMI bình thường lần lượt là 7,8% và 88,3%.
- Tỷ lệ BN mắc ĐTTTM là 3,9%. Không có bệnh nhân nào tử vong hoặc gặp độc tính nghiêm trọng trong thời gian điều trị.
- THA và BMI ≥ 25 kg/m² là hai yếu tố nguy cơ tăng xuất hiện ĐTTTM với p lần lượt là 0,024 và 0,003.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Advani P.P, Ballman K.V, Dockter T.J et al (2016). Long-Term Cardiac Safety Analysis of NCCTG N9831 (Alliance) Adjuvant Trastuzumab Trial. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, 34(6), 581–587
2. BỘ Y TẾ (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú
3. David Cameron và cs (2017). 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin

- Adjuvant (HERA) trial. *Lancet*, 389(10075), 1195–1205
4. **George Koulaouzidis và cs** (2021). Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Current Problems in Cancer*; 11:50.
 5. **Guenancia, C và cs** (2016). Obesity As a Risk Factor for Anthracyclines and Trastuzumab Cardiotoxicity in Breast Cancer_ A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Clinical*, 34: 1-9.
 6. **Jawa, Z và cs** (2016). Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer. *Medicine*, 95(44): 1-7.
 7. **Joanna Huszno và cs** (2013). Cardiac side effects of trastuzumab in breast cancer patients – single center experiences, *Wspolczesna Onkol* 2013; 17 (2): 190–195.
 8. **Mantarro, S và cs** (2015). Risk of severe cardiotoxicity following treatment with trastuzumab_ a meta-analysis of randomized and cohort studies of 29,000 women with breast cancer. *Intern Emerg Med* , 11:123–140.
 9. **Phùng Thị Huyền** (2016). Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ phác đồ 4AC+4T kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III có Her 2 neu dương tính
 10. **Piccart-Gebhart M.J, Procter M, Leyland-Jones B et al** (2005). Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*, 353(16), 1659–1672
 11. **S M. Alexeev và cs** (2020). Randomized double-blind clinical trial comparing safety and efficacy of the biosimilar BCD-022 with reference trastuzumab. Alexeev et al. *BMC Cancer* (2020) 20:783
 12. **WHO** (2020), “Breast.”, *The Global Cancer Observatory*, 1-2.