

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

-----



GIANG MINH NHẬT

VAI TRÒ  
SIÊU ÂM ĐÁNH DẤU MÔ CƠ TIM  
TRONG CHẨN ĐOÁN  
BỆNH CƠ TIM DO HÓA TRỊ UNG THƯ VÚ  
Ở BỆNH NHÂN CÓ YẾU TỐ NGUY CƠ  
TIM MẠCH

Ngành: Nội khoa

Mã số: 9729107

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. Hồ Chí Minh, 2024

Công trình được hoàn thành tại:  
Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Người hướng dẫn khoa học:  
PGS.TS Hồ Huỳnh Quang Trí  
PGS.TS Võ Tấn Đức

Phản biện 1: .....  
Phản biện 2 .....  
Phản biện 3: .....

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường  
hợp tại Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh  
vào lúc        giờ        ngày        tháng        năm

Có thể tìm hiểu Luận án tại thư viện:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp
- Thư viện Đại học

## 1. Giới thiệu luận án

Bệnh tim mạch và ung thư là hai nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới. Các bệnh lý tim mạch chiếm 10% nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân ung thư. Trong đó, bệnh cơ tim do hoá trị là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất, với tử vong tim mạch trong vòng 2 năm ở bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị có thể lên đến 60%. Anthracycline và ức chế HER-2 (trastuzumab) là những thuốc hóa trị chính ở bệnh nhân ung thư vú, và cũng là hai nhóm thuốc có mối liên quan rõ ràng nhất với bệnh cơ tim do hóa trị qua các cơ chế tổn thương cơ tim khác nhau. Bên cạnh đặc tính của các thuốc hóa trị, nguy cơ tổn thương cơ tim do anthracycline hoặc trastuzumab còn được quyết định bởi các yếu tố nguy cơ tim mạch nền tảng của người bệnh.

Hình ảnh học tim mạch đóng vai trò trung tâm trong phân tầng nguy cơ ban đầu và phát hiện kịp thời bệnh cơ tim do hóa trị. Các hướng dẫn điều trị chuyên ngành tim mạch - ung thư hiện tại đều khuyến cáo sử dụng LV-GLS thường qui cho tất cả bệnh nhân trong quá trình hóa trị các thuốc có nguy cơ tổn thương cơ tim, nhằm dự báo sớm và đáng tin cậy bệnh cơ tim do hóa trị.

Tại Việt Nam, tần suất bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab chưa được báo cáo qua các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn và theo dõi dài hạn. Đồng thời, thời điểm xuất hiện và mức độ nặng bệnh cơ tim dựa trên thay đổi LV-GLS cũng chưa được kiểm định tiên cứu ở các phân tầng nguy cơ HFA-ICOS khác nhau trong các nghiên cứu trên thế giới, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân tích lũy nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch. Thiếu hụt dữ liệu

trên dẫn đến khuyến cáo tần suất theo dõi lặp lại LV-GLS và LVEF ở các phân tầng nguy cơ khác nhau chủ yếu dựa trên ý kiến chuyên gia. Cá thể hóa tần suất theo dõi LVEF và LV-GLS trong quá trình hóa trị anthracycline hoặc trastuzumab vừa giúp tiết kiệm chi phí y tế, vừa giúp chẩn đoán sớm bệnh cơ tim do hóa trị. Chính vì thế, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “vai trò siêu âm đánh dấu mô cơ tim trong chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị ung thư vú ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch”.

### **Mục tiêu nghiên cứu**

1. Mô tả động học giá trị phân suất tổng máu thất trái (LVEF) và sức căng theo chiều dọc toàn bộ thất trái (LV-GLS) trong quá trình hóa trị và 12 tháng sau hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch được hóa trị anthracycline hoặc trastuzumab.
2. Xác định tần suất, mức độ nặng và thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline hoặc trastuzumab trong quá trình hóa trị và 12 tháng sau hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch.
3. Xác định giá trị dự báo bệnh cơ tim do anthracycline hoặc trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng của LV-GLS ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch.

### **1. Tổng quan tài liệu**

Suy tim do hóa trị được mô tả đầu tiên do tác dụng phụ của daunorubicin, thế hệ đầu của nhóm anthracycline được sử dụng trên lâm sàng. Đến thời điểm hiện tại, anthracycline và ức chế HER-2 (trastuzumab) - hai nhóm thuốc nền tảng điều trị ung thư

vú - cũng là hai nguyên nhân chính gây ra bệnh cơ tim do hóa trị. Đặc điểm chung tổn thương cơ tim do anthracycline và trastuzumab là diễn tiến bán cấp hay mạn tính.

Anthracycline là nhóm thuốc hóa trị nền tảng cho bạch cầu cấp nguyên bào lympho, bạch cầu cấp dòng tủy, Hodgkin lymphoma, sarcoma Ewing, sarcoma xương, u nguyên bào thần kinh và ung thư vú. Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline dao động từ 9,3% đến 43,8% trong các nghiên cứu. Liều tích lũy được xem là yếu tố nguy cơ mạnh nhất của tổn thương cơ tim do hóa trị anthracycline. Trastuzumab là một kháng thể đơn dòng ức chế thụ thể tyrosine kinase yếu tố thụ thể tăng trưởng biểu bì 2 ở người (HER2). Tăng biểu hiện HER2 hiện diện trong khoảng 25% bệnh nhân ung thư vú, với tăng nguy cơ tăng sinh tế bào và di căn xa. Những thử nghiệm lâm sàng lớn hơn trên bệnh nhân ung thư vú chứng minh mặc dù trastuzumab làm tăng tỉ lệ sống còn không ung thư, nhưng đồng thời cũng làm tăng tỉ lệ tổn thương cơ tim do hóa trị. Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab nhìn chung dao động 3-19%. Khác với anthracycline, nguy cơ bệnh cơ tim do trastuzumab phụ thuộc vào thời gian sử dụng thuốc và hoá trị phối hợp anthracycline.

Dựa trên hiểu biết về đặc tính tổn thương cơ tim của anthracycline và trastuzumab, các phác đồ điều trị ung thư vú hiện tại đều có liều tích lũy anthracycline không cao, trastuzumab chỉ được giới hạn sử dụng trong 1 năm và hiếm khi được sử dụng kèm với anthracycline. Trên cơ sở đó, tác động của các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hoá trị lên tần suất bệnh cơ tim do

anthracycline và trastuzumab càng được chứng minh rõ. Các yếu tố nguy cơ tim mạch mạch (cao tuổi, tăng huyết áp, rung nhĩ, bệnh mạch vành mạn, đái tháo đường, bệnh thận mạn, béo phì...) có tác động cộng hợp, làm tăng tần suất bệnh cơ tim do hóa trị gấp 1,5 – 2 lần, độc lập với cơ chế tổn thương cơ tim do anthracycline hoặc trastuzumab. Phân tầng khả năng rối loạn chức năng tim trước hóa trị dựa trên các yếu tố nguy cơ tim mạch nền tảng (thang điểm HFA-ICOS) được khuyến cáo thực hiện cho tất cả bệnh nhân theo Hướng dẫn điều trị Hội Tim Châu Âu (ESC) 2022, nhằm đưa ra chiến lược can thiệp cá thể hóa, phòng ngừa tiên phát tổn thương cơ tim trước, trong và dài hạn sau hóa trị. Dựa trên phân tầng HFA-ICOS, bệnh nhân được đề xuất các chiến lược theo dõi chức năng tim cá thể hoá nhằm chẩn đoán sớm bệnh cơ tim do hoá trị. Tuy nhiên, tần suất lặp lại siêu âm tim ở các phân tầng nguy cơ HFA-ICOS khác nhau chủ yếu dựa trên ý kiến chuyên gia.

Sức căng theo chiều dọc toàn thất trái (LV-GLS) là một thông số siêu âm tim được khuyến cáo sử dụng trong nhiều đồng thuận tim mạch và ung thư trong thời gian gần đây để chẩn đoán sớm bệnh cơ tim do hoá trị. Trong hầu hết các nghiên cứu, giảm LV-GLS đều được chứng minh xuất hiện trước khi LVEF giảm có ý nghĩa lâm sàng, đặc biệt ở bệnh nhân hóa trị anthracycline. LV-GLS qua siêu âm đánh dấu mô cơ tim là thông số ít phụ thuộc lực tải, giúp phát hiện các tổn thương cơ tim ở giai đoạn sớm hơn so với LVEF thông thường. Điểm cắt giảm tương đối  $\Delta$ LV-GLS >15% được xác định có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu giúp dự

đoán bệnh cơ tim do hoá trị có kèm giảm LVEF <50%. Bằng chứng về vai trò LV-GLS trong chẩn đoán sớm bệnh cơ tim do hoá trị chủ yếu tập trung ở bệnh nhân hoá trị anthracycline và được ngoại suy cho bệnh nhân hoá trị trastuzumab.

Bên cạnh đó, mặc dù LV-GLS là công cụ hiệu quả giúp chẩn đoán sớm bệnh cơ tim do hoá trị, phối hợp phân tầng nguy cơ HFA-ICOS và LV-GLS được kì vọng chứng minh dự báo tối ưu hơn tổn thương cơ tim do anthracycline và trastuzumab.

## **2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

**Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu quan sát đoàn hệ tiến cứu

**Tiêu chuẩn chọn bệnh:** (1) bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán và được chỉ định hóa trị lần đầu với phác đồ có anthracycline hoặc phác đồ có trastuzumab; (2) bệnh nhân có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ tim mạch theo điểm HFA-ICOS đối với anthracycline và trastuzumab: tuổi  $\geq 65$ , tăng huyết áp, bệnh thận mạn, đái tháo đường, rối loạn lipid máu, béo phì, tiền căn nhồi máu cơ tim hoặc tái thông động mạch vành, rung nhĩ.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** (1) LVEF thất trái giảm trước hóa trị (LVEF < 50%); (2) hẹp van/hoặc hở van tim từ mức độ trung bình trở lên; (3) chất lượng hình ảnh siêu âm tim kém ( $\geq 2$  vùng cơ tim không quan sát được ở mô hình 18 vùng); (4) không hoàn tất các lần siêu âm tim theo đề cương nghiên cứu; (5) suy tim cấp trong quá trình hóa trị do hội chứng vành cấp

**Thời gian nghiên cứu:** từ 01.10.2020 đến 31.10.2023

**Địa điểm nghiên cứu:** Bệnh viện Ung Bướu TP.Hồ Chí Minh và Bệnh viện Nhân dân Gia Định

**Kết cục nghiên cứu:** bệnh cơ tim do hoá trị không triệu chứng (được định nghĩa theo khuyến cáo ESC 2022):

Bệnh nhân không có triệu chứng cơ năng chính của suy tim (khó thở, phù mắt cá chân, giảm khả năng gắng sức) và không có triệu chứng thực thể điển hình (tăng áp lực tĩnh mạch cảnh, ran ẩm hai phổi, phù ngoại biên). Bệnh cơ tim không triệu chứng được chia thành 3 mức độ:

- Nhẹ:  $LVEF \geq 50\%$  và giảm  $\Delta LV\text{-}GLS > 15\%$  (giá trị tương đối) so với giá trị ban đầu
- Trung bình:
  - $LVEF$  giảm  $< 10\%$  (giá trị tuyệt đối) so với giá trị ban đầu xuống mức  $LVEF$  40-49% và giảm  $\Delta LV\text{-}GLS > 15\%$  (giá trị tương đối) so với giá trị ban đầu, hoặc
  - Giảm  $LVEF \geq 10\%$  (giá trị tuyệt đối) so với giá trị ban đầu xuống mức  $LVEF$  40-49%
- Nặng: giảm  $LVEF$  mới xuất hiện xuống mức  $< 40\%$

**Phương pháp nghiên cứu:**

Tất cả bệnh nhân được phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hoá trị, với tỉ lệ bệnh nhân nguy cơ cao chỉ chiếm 1,1% dân số nghiên cứu.

$LVEF$  và  $LV\text{-}GLS$  được đánh giá bằng siêu âm qua thành ngực 2D, được phân tích bán tự động ngoại tuyến bằng phần mềm QLAB-aCMQ v15.0 (Philips Healthcare, Andover, MA, Hoa Kỳ) trên máy siêu âm tim Philips Affiniti 50. Dữ liệu thô được

lưu trữ dưới dạng DICOM và tất cả dữ liệu DICOM được xử lý ngoại tuyến bởi 02 bác sĩ có kinh nghiệm siêu âm đánh dấu mô cơ tim tại bệnh viện Nhân dân Gia Định để báo cáo kết quả LV-GLS lớp nội mạc. Sai số trung bình tương đối giữa hai người thực hiện là 3,9% đối với LV-GLS và 8,6% đối với LVEF trong nghiên cứu.

- LVEF và LV-GLS ở mỗi bệnh nhân hóa trị nhóm anthracycline được đánh giá tại 9 thời điểm: trước hóa trị chu kỳ 1 – 2 – 3 – 4 (mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày), sau kết thúc hóa trị 3 tuần, sau kết thúc hóa trị 3 tháng – 6 tháng – 9 tháng – 12 tháng
- LVEF và LV-GLS ở mỗi bệnh nhân hóa trị trastuzumab được đánh giá tại 22 thời điểm: trước hóa trị chu kỳ từ 1 đến chu kỳ 18, sau kết thúc hóa trị 3 tuần, sau kết thúc hóa trị 3 tháng – 6 tháng – 9 tháng – 12 tháng

Đề tài đã được thông qua bởi Hội Đồng Đạo Đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh số 230/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 24 tháng 03 năm 2020.

### 3. Kết quả

**443 bệnh nhân** ung thư vú mới chẩn đoán được đưa vào nghiên cứu, trong đó, 333 bệnh nhân được hóa trị lần đầu với nhóm anthracycline và 110 bệnh nhân được hóa trị lần đầu với trastuzumab. Tổng cộng 5.417 kết quả siêu âm tim được lưu trữ và phân tích và phân tích.

### 3.1 Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

Bảng 4.1 Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

|                                                     | Nhóm<br>anthracycline<br>(n=333) | Nhóm<br>trastuzumab<br>(n=110) | p            |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|--------------|
| Tuổi (năm)                                          | 57,8 ± 7,5                       | 60,2 ± 8,3                     | <b>0,005</b> |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )                            | 24,3 ± 3,3                       | 24,2 ± 2,8                     | 0,775        |
| Liều tích lũy<br>doxorubicin (mg/m <sup>2</sup> )   | 227,7 ± 11,8                     | không áp<br>dụng               |              |
| <b>Giai đoạn ung thư vú, n (%)</b>                  |                                  |                                |              |
| Giai đoạn 0 -I                                      | 11 (3,3)                         | 9 (8,2)                        | 0,168        |
| Giai đoạn II                                        | 179 (53,8)                       | 57 (51,8)                      | 0,787        |
| Giai đoạn III                                       | 120 (36)                         | 35 (31,8)                      | 0,758        |
| Giai đoạn IV                                        | 23 (6,9)                         | 9 (8,2)                        | 0,765        |
| <b>Yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị, n (%)</b> |                                  |                                |              |
| Tuổi ≥ 80                                           | 0                                | 1 (0,9)                        | 0,116        |
| Tuổi 65 – 79                                        | 136 (40,8)                       | 63 (57,3)                      |              |
| Tăng huyết áp                                       | 218 (65,5)                       | 69 (62,7)                      | 0,717        |

|                                                  | <b>Nhóm<br/>anthracycline<br/>(n=333)</b> | <b>Nhóm<br/>trastuzumab<br/>(n=110)</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|----------|
| Đái tháo đường                                   | 90 (27)                                   | 25 (22,7)                               | 0,453    |
| Rung nhĩ                                         | 4 (1,2)                                   | 1 (0,9)                                 | 0,346    |
| Rối loạn lipid máu                               | 132 (39,6)                                | 43 (39,1)                               | 0,532    |
| Béo phì                                          | 24 (7,2)                                  | 5 (4,5)                                 | 0,427    |
| Bệnh thận mạn                                    | 27 (8,1)                                  | 10 (9,1)                                | 0,646    |
| <b>Phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị</b>  |                                           |                                         |          |
| Nguy cơ thấp                                     | 198 (59,5)                                | 60 (54,5)                               | 0,331    |
| Nguy cơ trung bình-<br>cao                       | 135 (40,5)                                | 50 (45,5)                               | 0,454    |
| <b>Điều trị các thuốc tim mạch trước hóa trị</b> |                                           |                                         |          |
| ACE-i / ARB                                      | 79 (23,7)                                 | 27 (24,5)                               | 0,9      |
| Chẹn beta                                        | 48 (14,4)                                 | 13 (11,8)                               | 0,897    |

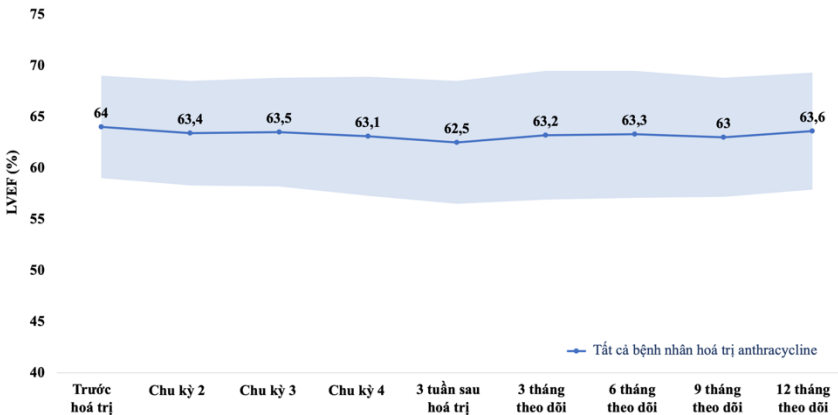
100% dân số nghiên cứu là nữ giới. Ngoại trừ tuổi, các đặc điểm ung thư học, yếu tố nguy cơ tim mạch, điều trị tim mạch trước hoá trị không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm anthracycline

và nhóm trastuzumab.

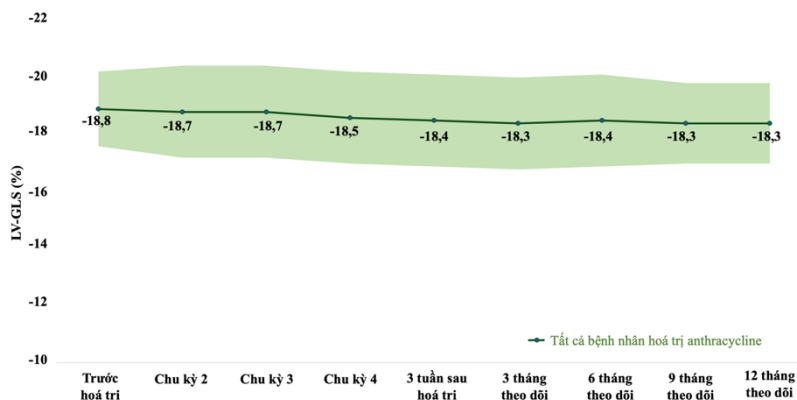
#### **4.2 Động học LVEF và LV-GLS trong quá trình hoá trị và 12 tháng sau hoá trị**

##### **Động học LVEF và LV-GLS ở bệnh nhân hoá trị anthracycline**

LVEF ổn định trong suốt quá trình hóa trị và 12 tháng theo dõi sau hóa trị. LVEF tại thời điểm kết thúc hóa trị ( $62,5 \pm 6 \%$ ) và LVEF tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ( $63,6 \pm 5,7\%$ ) giảm không ý nghĩa so với LVEF ban đầu ( $64 \pm 5\%$ ) với p lần lượt là 0,867 và 0,344 (Biểu đồ 4.1). Ngược lại, LV-GLS giảm dần theo thời gian trong suốt quá trình hóa trị và 12 tháng theo dõi sau hóa trị. LV-GLS bắt đầu giảm có ý nghĩa so với giá trị ban đầu kể từ chu kỳ hóa trị thứ 4 ( $-18,5 \pm 1,6$  so với  $-18,8 \pm 1,3\%$ ,  $p=0,049$ ) và giảm kéo dài cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu ( $-18,3 \pm 1,4$  so với  $-18,8 \pm 1,3\%$ ,  $p<0,0001$ ). (Biểu đồ 4.2).



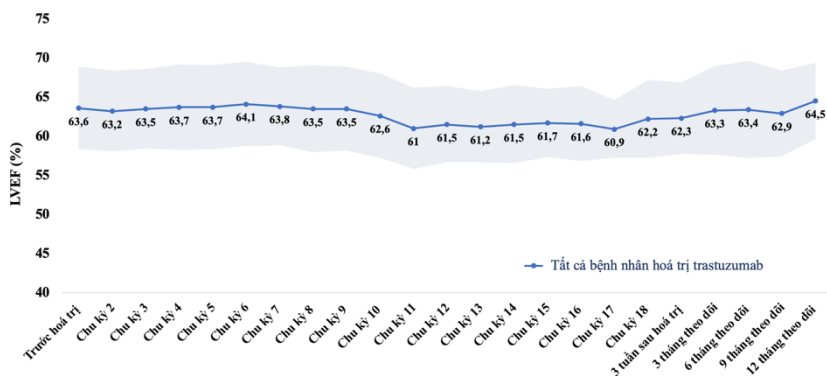
Biểu đồ 4.1 Động học LVEF ở bệnh nhân hoá trị anthracycline



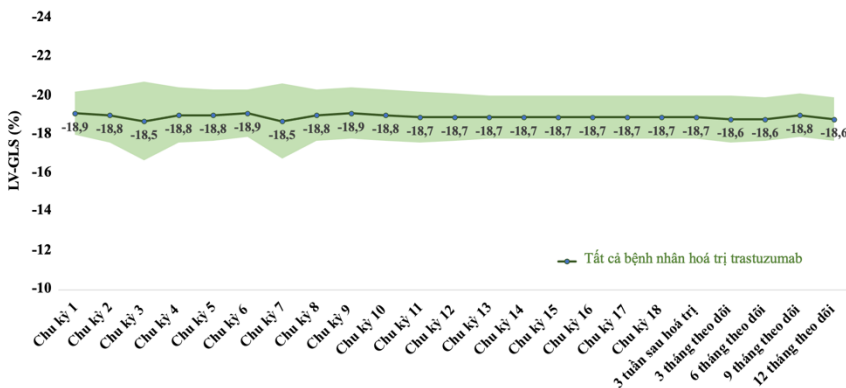
Biểu đồ 4.2 Động học LV-GLS ở bệnh nhân hoá trị anthracycline

### ***Động học LVEF và LV-GLS ở bệnh nhân hoá trị trastuzumab***

Động học LVEF và LV-GLS diễn tiến gần như không thay đổi ở các thời điểm siêu âm tim theo dõi ở bệnh nhân hoá trị trastuzumab.



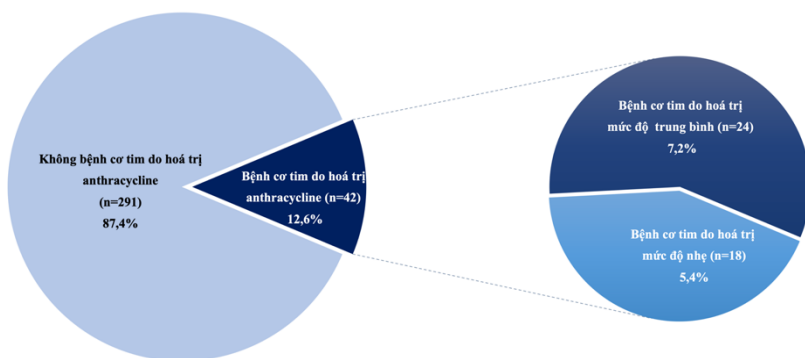
Biểu đồ 4.3 Động học LVEF ở bệnh nhân hoá trị trastuzumab



Biểu đồ 4.4 Động học LV-GLS ở bệnh nhân hoá trị trastuzumab

### 4.3 Tần suất và đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab

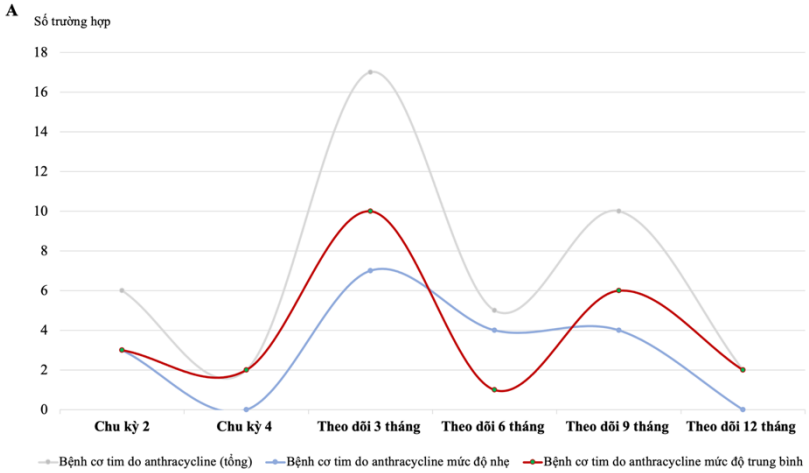
#### Tần suất và đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline



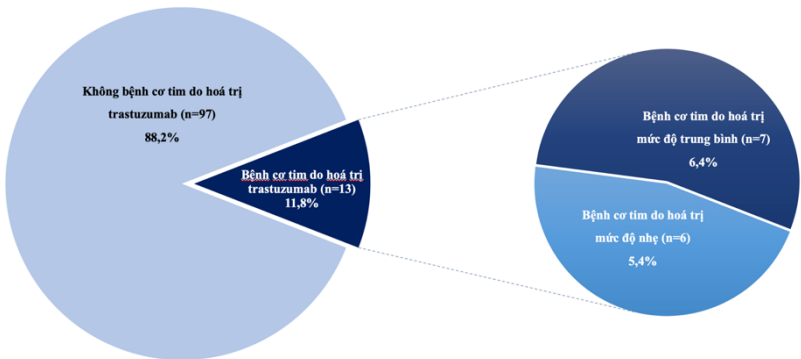
Biểu đồ 4.5 Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline

Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline chiếm 12,6%, với tất cả các trường hợp bệnh cơ tim đều được chẩn đoán ở giai đoạn

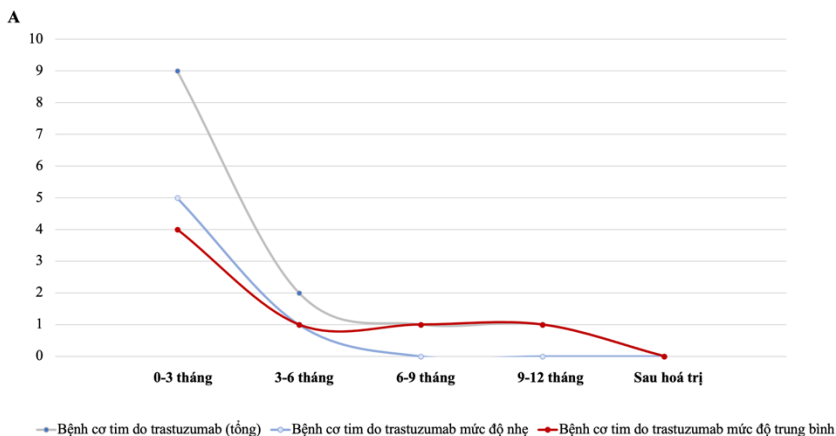
không triệu chứng. Hầu hết 80,9% các trường hợp bệnh cơ tim do anthracycline được ghi nhận sau khi kết thúc hoá trị.



Biểu đồ 4.6 Đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline  
*Tần suất và đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do trastuzumab*



Biểu đồ 4.7 Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab



**Biểu đồ 4.8 Đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do trastuzumab**

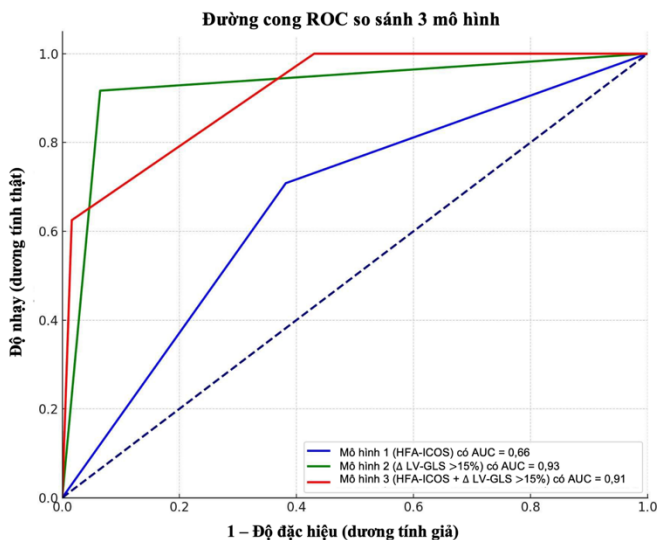
Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab chiếm 11,8%, với tất cả các trường hợp bệnh cơ tim đều được chẩn đoán ở giai đoạn không triệu chứng. Tất cả các trường hợp bệnh cơ tim do trastuzumab đều được ghi nhận trong quá trình hoá trị.

### ***3.2 Giá trị dự báo bệnh cơ tim do hoá trị mức độ trung bình không triệu chứng của LV-GLS***

#### ***Vai trò giảm tương đối LV-GLS >15% trong dự báo bệnh cơ tim do hoá trị anthracycline***

Mô hình chỉ dựa trên điểm HFA-ICOS có độ nhạy 70,8%, độ đặc hiệu 61,8% và AUC = 0,66 (KTC 95% 0,61 – 0,71); mô hình chỉ dựa trên  $\Delta$ LV-GLS có độ nhạy 87,5%, độ đặc hiệu 93,2% với AUC = 0,93 (KTC 95% 0,89 – 0,96); mô hình kết hợp có độ nhạy 62,5%, độ đặc hiệu 98,4% với AUC = 0,91 (KTC 95% 0,84 – 0,97) trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức

độ trung bình. Phối hợp thêm điểm HFA-ICOS không làm cải thiện độ chính xác chẩn đoán bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng của  $\Delta LV$ -GLS.

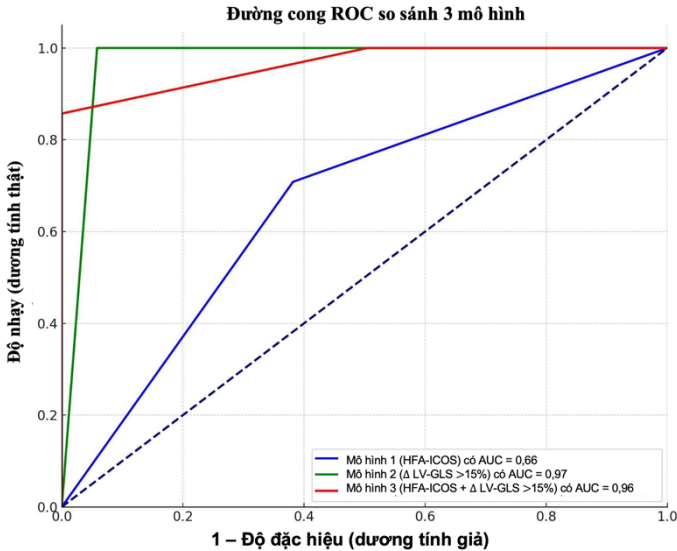


Biểu đồ 4.9 Đặc điểm đường cong ROC trong các mô hình dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình

***Vai trò giảm tương đối LV-GLS >15% trong dự báo bệnh cơ tim do hoá trị trastuzumab***

Mô hình chỉ dựa trên điểm HFA-ICOS có AUC = 0,70 (KTC 95% 0,48 – 0,93), độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 55,3%; mô hình chỉ dựa trên  $\Delta LV$ -GLS có AUC = 0,97 (KTC 95% 0,88 – 0,99), độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 93,2%; mô hình kết hợp có AUC = 0,96 (KTC 95% 0,86 – 0,99), độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 98,4% trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab không triệu

chúng, mức độ trung bình. Phối hợp HFA-ICOS không làm cải thiện hiệu suất chẩn đoán bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng của  $\Delta LV$ -GLS.



Biểu đồ 4.10 Đặc điểm đường cong ROC trong các mô hình dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình

#### 4. Bàn luận

##### ***Động học LVEF và LV-GLS ở bệnh nhân hoá trị anthracycline và trastuzumab***

Ở bệnh nhân hoá trị anthracycline, mặc dù LVEF và LV-GLS đều là các thông số đánh giá chức năng tâm thu thất trái, nhưng kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy nếu biến thiên LVEF chỉ phản ánh đặc tính tổn thương cơ tim không hồi phục của anthracycline thì biến thiên LV-GLS sẽ giúp chứng minh

thêm đặc điểm bệnh học quan trọng khác của anthracycline, với các tổn thương cơ tim dưới lâm sàng có thể xuất hiện rất sớm chỉ sau liều hóa trị đầu tiên. Qua khảo sát biến thiên LV-GLS, nghiên cứu chúng tôi chứng minh LV-GLS nhạy hơn LVEF trong phát hiện tổn thương cơ tim do anthracycline. LV-GLS tại thời điểm kết thúc nghiên cứu thấp hơn có ý nghĩa so với LV-GLS ban đầu, bất kể bệnh nhân có hay không có bệnh cơ tim và bất kể mức độ nặng của bệnh cơ tim do anthracycline. Ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình nếu LVEF thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim từ chu kỳ hóa trị thứ 4, thì sự khác biệt LV-GLS xảy ra sớm hơn, kể từ chu kỳ 2 và LV-GLS giảm ngày càng nhiều cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

Khác với anthracycline, tác động của trastuzumab lên LVEF và LV-GLS ở bệnh nhân hoá trị ung thư vú thường không đáng kể, phản ánh đặc điểm tổn thương cơ tim có thể hồi phục được của trastuzumab. Tuy nhiên, so với LVEF, LV-GLS vẫn được khẳng định là thông số nhạy với tổn thương cơ tim do trastuzumab khi LV-GLS ở nhóm bệnh cơ tim mức độ trung bình giảm sớm và giảm có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim (mặc dù LV-GLS ban đầu ở hai nhóm tương tự nhau) từ sau 2 chu kỳ hóa trị trastuzumab.

### ***Tần suất và đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline***

Theo các dữ liệu về bệnh cơ tim do anthracycline đã được công bố mà chúng tôi có được, nghiên cứu chúng tôi là đoàn hệ tiến cứu đầu tiên xác định tần suất và thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline cả trong quá trình hóa trị và theo dõi 12

tháng sau hóa trị; trong đó, hình ảnh học sức căng cơ tim toàn diện (cả tim trái và tim phải) được theo dõi bằng một qui trình chặt chẽ, được định trước. Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị được chẩn đoán dựa trên LVEF dao động khá nhiều trong các nghiên cứu từ 9,3% đến 43,8% bệnh nhân điều trị anthracycline, phụ thuộc vào liều tích lũy anthracycline, các yếu tố nguy cơ tim mạch nền tảng, thời gian theo dõi sau hóa trị và điểm cắt LVEF cho chẩn đoán. Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị dựa trên LVEF có xu hướng giảm trong những năm gần đây với liều tích lũy anthracycline không còn cao trong các phác đồ hóa trị. Trong nghiên cứu SUCCOUR (2023), mức thay đổi LVEF trong vòng 3 năm ở bệnh nhân hóa trị anthracycline chỉ  $-0,03 \pm 7,9\%$ , và tần suất bệnh cơ tim do hóa trị (LVEF giảm  $<55\%$ ) chỉ chiếm 9,1%. Đoàn hệ CARDIOTOX cũng ghi nhận tần suất bệnh cơ tim do anthracycline (LVEF giảm  $<53\%$ ) chiếm 6,1%. Nhìn chung, mặc dù giữa các nghiên cứu có sự khác nhau về thời gian theo dõi và đặc điểm yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị, tần suất bệnh cơ tim do anthracycline dựa trên giảm LVEF trong các nghiên cứu gần đây đều  $< 10\%$ . Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị có giảm LVEF (LVEF giảm  $\geq 10\%$  xuống mức  $< 50\%$  theo khuyến cáo ESC) trong nghiên cứu chúng tôi là 7,2%, phù hợp với dữ liệu chung trên thế giới.

Khi phân tích thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim ở bệnh nhân hóa trị anthracycline, Cardinale và cộng sự cho thấy 98% bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện trong vòng 1 năm đầu sau hóa trị, với thời gian trung vị 3,5 tháng. Nghiên cứu chúng tôi cũng

ghi nhận 80,9% bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sau khi kết thúc hóa trị, đồng thời, tỉ lệ bệnh cơ tim được ghi nhận cao nhất ở 3 tháng đầu sau ngưng thuốc và giảm dần sau đó.

Đến thời điểm hiện tại, các nghiên cứu khảo sát tần suất bệnh cơ tim do anthracycline hầu hết dựa trên mức giảm LVEF và LV-GLS ở thời điểm sau khi kết thúc hóa trị so với thời điểm ban đầu, và dữ liệu về tần suất bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sớm trong quá trình hóa trị vẫn còn thiếu. Trong tổng số 42 trường hợp bệnh cơ tim do anthracycline được ghi nhận trong nghiên cứu chúng tôi, 19,1% trường hợp xuất hiện rất sớm trong 4 chu kỳ hóa trị đầu tiên, với đa số hiện diện ở nhóm nguy cơ trung bình-cao. Theo khuyến cáo ESC 2022, siêu âm tim chỉ được thực hiện lặp lại sau kết thúc hoá trị ở nhóm nguy cơ thấp và trung bình. Dựa trên dữ liệu nghiên cứu chúng tôi, tần suất siêu âm tim này có thể dẫn đến chẩn đoán trễ 19,1% các trường hợp bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sớm.

Bên cạnh đó, sau khi kết thúc hoá trị, bệnh cơ tim do anthracycline cũng được ghi nhận với tần suất 40,5%, 11,8%, 23,8% và 4,8% lần lượt tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng, và 12 tháng. Với hầu hết dân số nghiên cứu chúng tôi thuộc nhóm trung bình-thấp, khuyến cáo ESC về tần suất siêu âm tim lặp lại ở nhóm nguy cơ này có thể dẫn đến chẩn đoán trễ 76,1% các trường hợp bệnh cơ tim xuất hiện trước thời điểm 12 tháng ngừng hoá trị.

***Tần suất và đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do trastuzumab***

Dựa trên mức giảm LVEF được định nghĩa khác nhau trong các nghiên cứu, tần suất bệnh cơ tim do hóa trị khi trastuzumab sử dụng cùng lúc anthracycline được báo cáo có thể lên đến 28%, và tần suất này thấp hơn, dao động 3% - 19% khi trastuzumab sử dụng theo sau anthracycline. Trong các phác đồ hiện tại, khi anthracycline không cần thiết phải dùng kèm trastuzumab, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab đơn thuần qua các thử nghiệm lâm sàng chỉ chiếm 3% đến 4%. Mặc dù vậy, khuyến cáo ESC 2022 vẫn đề nghị siêu âm tim lặp lại mỗi 3 tháng ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab bất kể phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị. Tần suất siêu âm tim này được đưa ra dựa trên qui trình siêu âm tim trong các thử nghiệm lâm sàng của trastuzumab và chưa được kiểm chứng trong các đoàn hệ bệnh nhân có nguy cơ HFA-ICOS ban đầu thấp hay cao.

Với đặc tính tổn thương cơ tim do trastuzumab thường không đi kèm biến đổi cấu trúc vi thể tế bào và có khả năng tự phục hồi không cần ngưng thuốc, dữ liệu thực sự về tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab trong quá trình hóa trị vẫn còn thiếu qua các nghiên cứu khi khoảng cách các lần siêu âm tim cách nhau đến 12 tuần (mỗi 4 chu kỳ) và thời gian hồi phục trung vị bệnh cơ tim do trastuzumab được báo cáo chỉ trong 5 tuần. Trong nghiên cứu chúng tôi, trastuzumab không sử dụng kèm anthracycline, siêu âm tim đánh giá chức năng thất trái (LVEF và LV-GLS) được lặp lại thường xuyên ở mỗi chu kỳ hóa trị, mỗi 3 tháng sau hóa trị, và tất cả bệnh nhân đều được theo dõi 12 tháng sau liều cuối trastuzumab. Dựa trên qui trình nghiên cứu

đó, tần suất 11,8% bệnh nhân hóa trị trastuzumab được ghi nhận có bệnh cơ tim, với bệnh cơ tim mức độ trung bình chiếm 6,4% là phù hợp với y văn trên thế giới.

Khi phân tích tương quan giữa các mức độ bệnh cơ tim trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận khoảng một nửa bệnh cơ tim ở mức độ nhẹ. Tuy nhiên, bệnh nhân có nguy cơ HFA-ICOS ban đầu thấp sẽ đáp ứng với điều trị trastuzumab khác với nhóm nguy cơ trung bình-cao. Chỉ có 1 trường hợp bệnh cơ tim mức độ trung bình xuất hiện ở nhóm nguy cơ HFA-ICOS thấp, và hầu hết (85,8%) các trường hợp bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình hiện diện ở nhóm nguy cơ trung bình-cao. Ngược lại, đa số (85,7%) các trường hợp bệnh cơ tim do trastuzumab ở mức độ nhẹ được chẩn đoán ở nhóm nguy cơ HFA-ICOS thấp, và tất cả đều xuất hiện trong 9 tháng đầu điều trị trastuzumab. Kết hợp với đặc điểm tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình trong các nghiên cứu trước đây đều <1% ở nhóm bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ tim mạch và không hóa trị anthracycline đi kèm, chúng tôi đề nghị siêu âm tim tái đánh giá chức năng tâm thu thất trái không cần thiết phải thực hiện mỗi 3 tháng cho tất cả bệnh nhân nguy cơ HFA-ICOS thấp trước hóa trị, cụ thể, siêu âm tim chỉ nên thực hiện lặp lại mỗi 6 hay 9 tháng ở nhóm bệnh nhân này.

***Giá trị dự báo bệnh cơ tim do hoá trị anthracycline và trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng của LV-GLS***

Về vai trò hình ảnh học chức năng tim, đến thời điểm hiện tại,  $\Delta LV\text{-}GLS$  là biến số có bằng chứng vững chắc nhất trong y văn giúp dự báo bệnh cơ tim do hóa trị. Về mặt lâm sàng, các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị được chứng minh là yếu tố dự báo đáng tin cậy cho bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab. Chính vì vậy, trong mục tiêu xác định mô hình tối ưu dự báo bệnh cơ tim do hoá trị anthracycline và trastuzumab, chúng tôi xác định mô hình tối ưu chẩn đoán bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab mức độ trung bình, không triệu chứng dựa trên mô hình điểm HFA-ICOS đơn độc, mô hình  $\Delta LV\text{-}GLS > 15\%$  đơn độc, và mô hình phối hợp HFA-ICOS với  $\Delta LV\text{-}GLS > 15\%$ .

Ở bệnh nhân nhóm anthracycline, nghiên cứu chúng tôi chứng minh phối hợp HFA-ICOS vào mô hình giảm  $\Delta LV\text{-}GLS$  không làm cải thiện có ý nghĩa độ chính xác của  $\Delta LV\text{-}GLS$ . Kết quả nghiên cứu chúng tôi khác biệt với kết quả nghiên cứu của Milks và cộng sự. Nhóm tác giả này chứng minh biến thiên LV-GLS có  $AUC = 0,84$ , các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị có  $AUC = 0,86$  và mô hình phối hợp có  $AUC = 0,96$ . Khác biệt này có thể được giải thích bởi mô hình các yếu tố nguy cơ tim mạch trong nghiên cứu Milks được xây dựng bằng hồi qui đa biến dựa trên đặc điểm lâm sàng của chính dân số nghiên cứu và nghiên cứu cũng không có qui trình siêu âm tim lặp lại chuẩn hóa do phân tích hồi cứu. Bởi vì siêu âm tim được lặp lại với tần suất không đồng nhất giữa tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu, độ nhạy

của  $\Delta LV$ -GLS giảm tương đối  $>15\%$  trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline trong nghiên cứu Milks chỉ đạt  $45\%$ .

Tương tự, nghiên cứu chúng tôi cũng chứng minh  $\Delta LV$ -GLS đơn độc là biến số đủ tin cậy trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab không triệu chứng, mức độ trung bình trong suốt 18 chu kỳ hóa trị trastuzumab và 12 tháng theo dõi sau đó. Phối hợp thêm điểm HFA-ICOS chỉ giúp cải thiện độ đặc hiệu, nhưng không làm cải thiện diện tích dưới đường cong ROC trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab của mô hình  $\Delta LV$ -GLS. Nghiên cứu chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên xác định mô hình dự báo tối ưu bệnh cơ tim do hoá trị trastuzumab dựa trên HFA-ICOS và giảm  $\Delta LV$ -GLS  $>15\%$ .

## **5. Kết luận và kiến nghị**

Qua theo dõi tiến cứu 443 bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán có kèm yếu tố nguy cơ tim mạch tại bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh và bệnh viện Nhân dân Gia Định, với 333 bệnh nhân hóa trị anthracycline và 110 bệnh nhân hóa trị trastuzumab (tỉ lệ bệnh nhân nguy cơ HFA-ICOS cao chiếm  $1,1\%$ ), nghiên cứu chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

1. Giảm LV-GLS xuất hiện trước khi giảm LVEF có ý nghĩa ở cả bệnh nhân hoá trị anthracycline và trastuzumab, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có bệnh cơ tim do hoá trị mức độ trung bình

2. Tần suất bệnh cơ tim do hoá trị anthracycline chiếm 12,6%, với bệnh cơ tim mức độ trung bình chiếm 7,2%. 80,9% bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sau khi ngưng hoá trị.  
Tần suất bệnh cơ tim do hoá trị trastuzumab chiếm 11,8%, với bệnh cơ tim mức độ trung bình chiếm 6,4%. Tất cả trường hợp bệnh cơ tim do trastuzumab đều được chẩn đoán trong quá trình hoá trị.
3. Giảm tương đối LV-GLS  $>15\%$  là công cụ có độ chính xác tốt (so với HFA-ICOS) trong dự báo bệnh cơ tim do hoá trị anthracycline hay trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng

### **Kiến nghị:**

Siêu âm tim theo dõi LV-GLS nên được thực hiện thường xuyên hơn ở bệnh nhân hoá trị anthracycline trong quá trình hoá trị và theo dõi sau hoá trị, đặc biệt ở nhóm nguy cơ HFA-ICOS trung bình.

Siêu âm tim theo dõi LV-GLS nên cá thể hoá không cần chặt chẽ mỗi 3 tháng ở bệnh nhân hoá trị trastuzumab thuộc phân tầng nguy cơ HFA-ICOS thấp.

## **DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN**

1. Giang M N, Nguyen H H, Vo DT, Ho HQT, Phan THD. Superiority of left heart deformation in early anthracycline-related cardiac dysfunction detection. *Open Heart* 2023; 10:e002493.
2. Nhat GM, Hai NH, Duc VT, Tri HHQ. Features of trastuzumab-related cardiac dysfunction: deformation analysis outside left ventricular global longitudinal strain. *Front. Cardiovasc. Med* 2024; 11:1291180.