

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**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

TP. HỒ CHÍ MINH, 2024

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: 9720107

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:

- PGS.TS HỒ HUỖNH QUANG TRÍ
- PGS.TS VÕ TẤN ĐỨC

TP. HỒ CHÍ MINH, 2024

LỜI CẢM ƠN

Tôi xin chân thành cảm ơn khoa Nội tuyến vú-tiêu hoá-gan-niệu Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh và khoa Ngoại Lồng ngực-mạch máu Bệnh viện Nhân dân Gia Định đã tạo điều kiện cho tôi thu thập dữ liệu nghiên cứu.

Tôi cũng xin phép tỏ lòng biết ơn PGS.TS.BS Hồ Huỳnh Quang Trí, PGS.TS.BS Võ Tấn Đức đã tận tâm hướng dẫn tôi thực hiện đề tài nghiên cứu này.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 08 năm 2024

Tác giả

Giang Minh Nhật

LỜI CAM ĐOAN

Tôi tên là Giang Minh Nhật, là Nghiên cứu sinh ngành Nội khoa, khóa 2019–2022 xin cam đoan:

- (1) Luận án là do chính bản thân tôi thực hiện, dưới sự hướng dẫn khoa học của PGS.TS.BS Hồ Huỳnh Quang Trí và PGS.TS.BS Võ Tấn Đức
- (2) Các tài liệu tham khảo được tôi xem xét, chọn lọc kỹ lưỡng, trích dẫn và liệt kê tài liệu tham khảo đầy đủ;
- (3) Kết quả trình bày trong luận án được hoàn thành dựa trên các kết quả nghiên cứu của bản thân tôi và các kết quả của nghiên cứu này chưa được dùng cho bất cứ đề tài cùng cấp nào khác.

TP. Hồ Chí Minh, ngày 16 tháng 08 năm 2024

Người hướng dẫn

Tác giả thực hiện

PGS.TS.BS Hồ Huỳnh Quang Trí

Giang Minh Nhật

PGS.TS.BS Võ Tấn Đức

MỤC LỤC

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ TIẾNG ANH	v
DANH MỤC BẢNG	viii
DANH MỤC BIỂU ĐỒ	ix
DANH MỤC HÌNH	xi
DANH MỤC SƠ ĐỒ	xii
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	4
1.1. Bệnh cơ tim do hóa trị	4
1.2. Vai trò siêu âm đánh dấu mô cơ tim trong chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị ..	25
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	37
2.1. Thiết kế nghiên cứu	37
2.2. Đối tượng nghiên cứu.....	37
2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	38
2.4. Cỡ mẫu nghiên cứu	39
2.5. Xác định các biến số nghiên cứu.....	41
2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu	52
2.7. Quy trình nghiên cứu.....	53
2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.....	56
2.9. Đạo đức trong nghiên cứu	58
Chương 3. KẾT QUẢ.....	59
3.1. Đặc điểm chung dân số nghiên cứu.....	60
3.2. Động học giá trị phân suất tổng máu thất trái (LVEF), sức căng theo chiều dọc 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.....	62
3.3. Tần suất và mức độ nặng bệnh cơ tim do hóa trị	69
3.4. 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.....	83

Chương 4. BÀN LUẬN	95
4.1 Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu	95
4.2 Động học chức năng tâm thu thất trái (LVEF, LV-GLS) ở bệnh nhân hóa trị anthracycline và trastuzumab.....	100
4.3 Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab	110
4.4 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.....	121
HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU.....	134
KẾT LUẬN	135
KIẾN NGHỊ	137
DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN.....	138
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC 1 Bản thu thập số liệu nghiên cứu	
PHỤ LỤC 2 Chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học	
PHỤ LỤC 3 Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú – Bộ Y tế	
PHỤ LỤC 4 Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim cấp và mạn - Bộ Y tế	

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT VÀ THUẬT NGỮ TIẾNG ANH

Chữ viết tắt	Tiếng Việt	Tiếng Anh
2D	Hai chiều (siêu âm)	Two-dimension
3D	Ba chiều (siêu âm)	Three-dimension
ACC	Hội Trường Môn Tim Hoa Kỳ	American College of Cardiology
ACE-i	Ức chế men chuyển angiotensin	Angiotensin-converting enzyme inhibitors
AC → T	Phác đồ hoá trị anthracycline, cyclophosphamide, docetaxel	
AHA	Hội Tim Hoa Kỳ	American Heart Association
ARB	Chẹn thụ thể angiotensin	Angiotensin receptor blocker
ASE	Hội Siêu Âm Tim Hoa Kỳ	American Society of Echocardiography
ASCO	Hội Ung Thư Lâm Sàng Hoa Kỳ	American Society of Clinical Oncology
AUC	Diện tích dưới đường cong	Area under the curve
Bcr-Abl inhibitor	Một loại thuốc ức chế tyrosine kinase	Breakpoint Cluster Region-Abelson murine leukemia inhibitor
BMI	Chỉ số khối cơ thể	Body mass index
BNP	Peptide lợi niệu natri typ B	B-type natriuretic peptide
CCO	Hội đồng Tim-Ung thư	Council of Cardio-Oncology
CLEOPATRA	Đánh giá lâm sàng Pertuzumab và Trastuzumab	Clinical evaluation of Pertuzumab and Trastuzumab
CTCAE	Tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố bất lợi	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DICOM	Hình ảnh kỹ thuật số và truyền thông trong y tế	Digital imaging and communications in medicine
DNA	Axít deoxyribonucleic	Deoxyribonucleic acid

EACVI	Hội Hình ảnh học Tim Mạch Châu Âu	European Association of Cardiovascular Imaging
EDV	Thể tích cuối tâm trương	End diastolic volume
ESV	Thể tích cuối tâm thu	End systolic volume
ER	Thụ thể estrogen	Estrogen receptor
ESC	Hội Tim Châu Âu	European Society of Cardiology
ESMO	Hội Ung Thư Nội khoa Châu Âu	European Society for Medical Oncology
FDA	Cục Quản Lý Dược và Thực Phẩm Hoa Kỳ	Food and Drug Administration
FS	Phân suất rút ngắn	Fractional shortening
GLOBOCAN	Nghiên cứu gánh nặng ung thư toàn cầu	Global Burden of Cancer Study
GCS	Sức căng theo chiều chu vi toàn bộ	Global circumferential strain
GFR	Độ lọc cầu thận	Glomerular filtration rate
GRS	Sức căng theo chiều ngang toàn bộ	Global radial strain
HDL	Lipoprotein tỉ trọng cao	High density lipoprotein
HER-2	Yếu tố thụ thể tăng trưởng biểu bì 2 ở người	Human epidermal growth factor receptor-2
HFA	Hội suy tim	Heart Failure Association
HR	Tỉ số nguy hại	Hazard ratio
hsTroponin	Troponin độ nhạy cao	High-sensitive Troponin
ICD	Máy khử rung tim cấy dưới da	Implantable cardioverter defibrillator
ICI	Ức chế điểm kiểm soát miễn dịch	Immune checkpoint inhibitor
ICOS	Hội Tim-Ung thư quốc tế	International Cardio-Oncology Society
KTC	Khoảng tin cậy	

LV-GLS	Sức căng theo chiều dọc toàn bộ thất trái	Left ventricular global longitudinal strain
LDL	Lipoprotein tỉ trọng thấp	Low density lipoprotein
LGE	Tăng tín hiệu gadolinium muộn	Late gadolinium enhancement
LVEF	Phân suất tống máu thất trái	Left ventricular ejection fraction
LV-GLS	Sức căng theo chiều dọc toàn bộ thất trái	Left ventricular global longitudinal strain
LVT	Mức độ xoắn thất trái	Left ventricular torsion
MPI	Chỉ số hoạt động cơ tim	Myocardial Performance Index
MRI	Hình ảnh cộng hưởng từ	Magnetic Resonance Imaging
MUGA	Xạ hình đa cổng (quét MUGA)	Multigated Acquisition Scan
NYHA	Hội Tim New York	New York Hear Association
NT-proBNP	Tiền thân peptide lợi niệu natri tít B đầu tận N	N-terminal pro B-type natriuretic peptide
OR	Tỉ số số chênh	Odds ratio
PH	Phác đồ hoá trị paclitaxel, trastuzumab	
PS	Sức căng tối đa	Peak strain
PSS	Sức căng tối đa thì tâm thu	Peak systolic strain
RNA	Axit Ribonucleic	Ribonucleic acid
ROI	Vùng quan tâm	Region of interest
TCH	Phác đồ hoá trị docetaxel, carboplatin, trastuzumab	
TKI	Ức chế tyrosine kinase	Tyrosine kinase inhibitor
VEGF	Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu	Vascular endothelial growth factor
WMSI	Chỉ số điểm vận động vùng	Wall motion score index

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1 Phân típ bệnh cơ tim do hóa trị.....	8
Bảng 1.2 Định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị theo các khuyến cáo và hướng dẫn trước 2022.....	12
Bảng 1.3 Định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị theo ESC	14
Bảng 1.4 Phân tầng nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab theo HFA-ICOS	17
Bảng 1.5 Các phương pháp hình ảnh học chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị.....	30
Bảng 2.1 Liều tương đương anthracycline	45
Bảng 2.2 Giá trị các biến số sử dụng trong nghiên cứu	50
Bảng 3.1 Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu.....	60
Bảng 3.2 Khác biệt các yếu tố nguy cơ lâm sàng trước hóa trị giữa bệnh nhân không có bệnh cơ tim do anthracycline và bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng	84
Bảng 3.3 Độ nhạy và độ đặc hiệu của Δ LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng.....	87
Bảng 3.4 Khác biệt các yếu tố nguy cơ lâm sàng trước hóa trị giữa bệnh nhân không có bệnh cơ tim do anthracycline và bệnh nhân có bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng	89
Bảng 3.5 Độ nhạy và độ đặc hiệu của Δ LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng.....	93
Bảng 4.1 Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline dựa trên thay đổi LVEF	111
Bảng 4.2 Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab dựa trên thay đổi LVEF	116

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1 Nguy cơ tổn thương cơ tim tăng theo số yếu tố nguy cơ tim mạch trong hóa trị trastuzumab	15
Biểu đồ 1.2 Ý nghĩa tiên đoán biến cố tim mạch phối hợp của LVEF và LV-GLS trước hóa trị anthracycline.....	32
Biểu đồ 3.1 Động học LVEF ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline.....	63
Biểu đồ 3.2 Động học LVEF ở bệnh nhân hóa trị anthracycline theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu	63
Biểu đồ 3.3 Động học LV-GLS ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline	64
Biểu đồ 3.4 Động học LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị anthracycline theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu	65
Biểu đồ 3.5 Động học LVEF ở tất cả bệnh nhân hóa trị trastuzumab.....	66
Biểu đồ 3.6 Động học LVEF ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu	67
Biểu đồ 3.7 Động học LV-GLS ở tất cả bệnh nhân hóa trị trastuzumab	68
Biểu đồ 3.8 Động học LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu	68
Biểu đồ 3.9 Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline trong thời gian nghiên cứu.....	69
Biểu đồ 3.10 Phân bố thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline theo mức độ nặng (A) và tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ-trung bình theo thời gian (B) 71	
Biểu đồ 3.11 Động học LVEF theo nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do anthracycline	72
Biểu đồ 3.12 Động học LVEF trong bệnh cơ tim do anthracycline theo các mức độ nặng	73
Biểu đồ 3.13 Động học LV-GLS theo nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do anthracycline	74
Biểu đồ 3.14 Động học LV-GLS trong bệnh cơ tim do anthracycline theo các mức độ nặng	75

Biểu đồ 3.15 Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab trong thời gian nghiên cứu.....	76
Biểu đồ 3.16 Phân bố thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do trastuzumab theo mức độ nặng (A) và tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ-trung bình theo thời gian (B)	78
Biểu đồ 3.17 Động học LVEF theo nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do trastuzumab	79
Biểu đồ 3.18 Động học LVEF trong bệnh cơ tim do trastuzumab theo các mức độ nặng	80
Biểu đồ 3.19 Động học LV-GLS theo nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do trastuzumab	81
Biểu đồ 3.20 Động học LV-GLS trong bệnh cơ tim do trastuzumab theo các mức độ nặng	82
Biểu đồ 3.21 Đường cong Kaplan-Meier dự đoán nguy cơ bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình theo phân tầng HFA-ICOS ban đầu	86
Biểu đồ 3.22 Đặc điểm đường cong ROC trong các mô hình dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình.....	88
Biểu đồ 3.23 Đường cong Kaplan-Meier dự đoán nguy cơ bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình theo phân tầng HFA-ICOS ban đầu.....	92
Biểu đồ 3.22 Đặc điểm đường cong ROC trong các mô hình dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình.....	94

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1 Tác động bất lợi các thuốc hóa trị ung thư lên hệ tim mạch	4
Hình 1.2 Cơ chế bệnh sinh tổn thương cơ tim do anthracycline	9
Hình 1.3 Cơ chế tổn thương cơ tim do ức chế HER2	10
Hình 1.4 Tối ưu quản lý biến cố tim mạch ở người bệnh điều trị ung thư.....	19
Hình 1.5 Quy trình theo dõi chức năng tim trong quá trình hóa trị anthracycline	22
Hình 1.6 Quy trình theo dõi chức năng tim trong quá trình hóa trị trastuzumab	23
Hình 1.7 Cấu tạo các lớp cơ thất trái và sức căng theo 3 chiều trong không gian ...	25
Hình 1.8 Nguyên lý xác định chỉ dấu âm trong siêu âm đánh dấu mô cơ tim	27
Hình 1.9 Nguyên lý theo dõi các kiểu đốm trong siêu âm đánh dấu mô cơ tim	28

DANH MỤC SƠ ĐỒ

Sơ đồ 2.1	Lưu đồ nghiên cứu	54
Sơ đồ 3.1	Lược đồ nghiên cứu theo thời gian	59

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh tim mạch và ung thư là hai nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới.¹ Số liệu thống kê GLOBOCAN 2020 ghi nhận 19,3 triệu trường hợp mới mắc và 10 triệu trường hợp tử vong do ung thư hàng năm. Trong đó, ung thư vú đã vượt qua ung thư phổi trở thành loại ung thư thường gặp nhất, ước tính cứ 1 trong 8 người bệnh được chẩn đoán ung thư vào năm 2020 là ung thư vú.²

Các bệnh lý tim mạch chiếm 10% nguyên nhân tử vong ở bệnh nhân ung thư.³ Tử vong do các bệnh lý tim mạch được ghi nhận còn cao hơn cả tử vong liên quan ung thư ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, cao tuổi và có tiên lượng sống còn ung thư dài hạn.⁴ Trong mối quan hệ tác động tương hỗ về cơ chế bệnh sinh giữa tim mạch và ung thư, các liệu pháp điều trị ung thư cũng có thể gây ra nhiều tác động bất lợi lên hệ tim mạch, trong đó, rối loạn chức năng tim do thuốc hóa trị là biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất và ảnh hưởng nặng nề đến kết cục bệnh nhân,⁵ 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%.⁶ 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.⁷

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.⁷ Các yếu tố nguy cơ tim 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.^{8,9} 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.⁷

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, bởi tổn thương cơ tim được chẩn đoán càng sớm trong quá trình theo dõi, khả năng hồi phục càng cao.^{7,10} Chẩn đoán tổn thương cơ tim dựa trên giảm phân suất tổng máu thất trái (LVEF) thường ở giai đoạn trễ và khả năng cơ tim hồi phục kém khi khởi động điều trị nội khoa bảo vệ tim.⁷ Sức căng theo chiều dọc thất trái (LV-GLS) qua siêu âm đánh dấu mô cơ tim, được chứng minh hằng định qua các nghiên cứu có độ chính xác khi lặp lại tốt hơn, phát hiện sớm hơn tổn thương cơ tim, ổn định hơn với những thay đổi tiền tải và hậu tải do tác dụng phụ của hóa trị so với LVEF.^{11,12} 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.^{7,13,14} Đến hướng dẫn điều trị ESC 2022, LV-GLS được tích hợp trong tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng khi LVEF chưa giảm dưới 40%.⁷

Mặc dù tần suất bệnh cơ tim do anthracycline có thể lên đến 43,8% và do trastuzumab chiếm đến 19% trong các nghiên cứu trước đây,^{15,16} dựa trên hiểu biết về các đặc tính tổn thương cơ tim do thuốc, tỉ lệ bệnh cơ tim được ghi nhận thấp hơn nhiều ở bệnh nhân ung thư vú với các phác đồ hóa trị hiện hành.¹⁷ 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.^{18,19} Đồng thời, thời điểm xuất hiện và mức độ nặng bệnh cơ tim dựa trên thay đổi LV-GLS cũng chưa được kiểm định tiến 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.⁷ 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”.

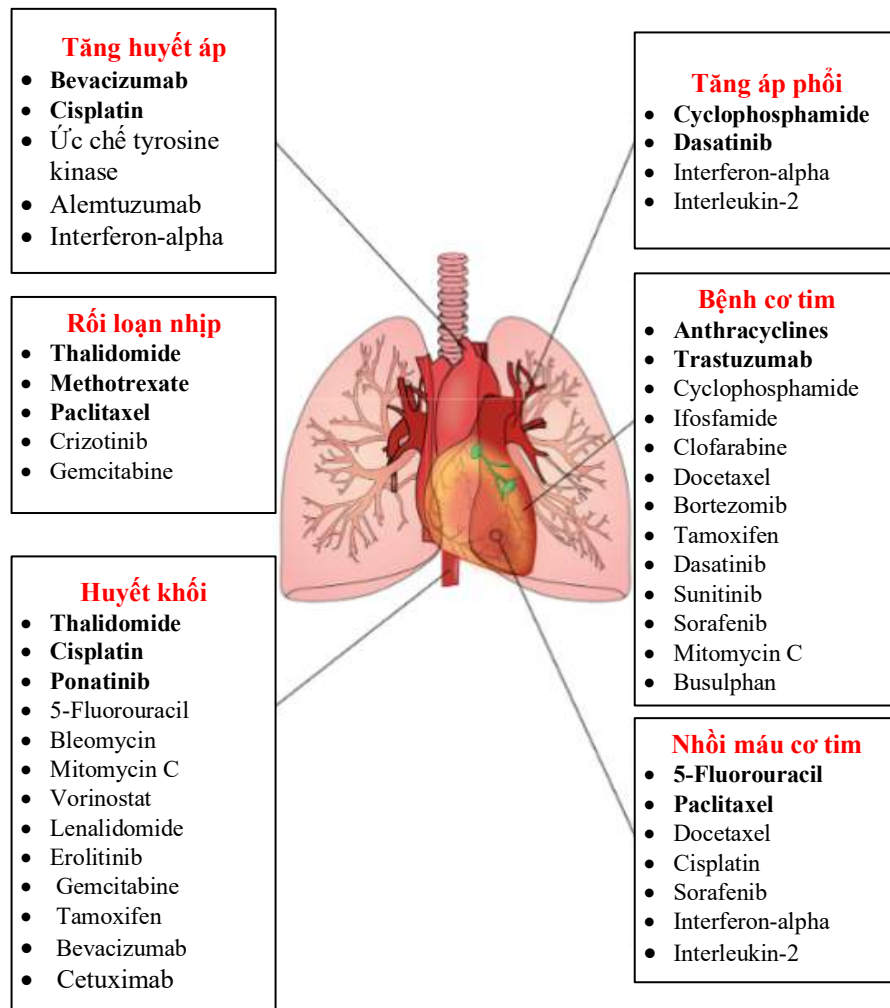
MỤC TIÊU NGHIÊN CỨU

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 sức căng theo chiều dọc toàn bộ thất trái (LV-GLS) ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Bệnh cơ tim do hóa trị

1.1.1. Tổng quan bệnh cơ tim do hóa trị



Hình 1.1 Tác động bất lợi các thuốc hóa trị ung thư lên hệ tim mạch ²⁰

Nguồn: Moudgil T et al, 2017

Kể từ những năm 1990, sự ra đời của đa mô thức điều trị ung thư đã cải thiện đáng kể tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Khi tỉ lệ bệnh nhân ung thư có thời gian sống còn ≥ 5 năm ngày càng tăng, tác dụng phụ lâu dài của các liệu pháp điều trị ung thư lên hệ thống tim mạch được nhận diện và quan tâm nhiều hơn (Hình 1.1).²⁰ Đặc biệt, ở bệnh nhân tích lũy càng nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch, tần suất các biến cố tim và mạch máu liên quan điều trị ung thư càng cao.²¹

Suy tim do hóa trị được mô tả đầu tiên do tác dụng phụ của daunorubicin, thể hệ đầu của nhóm anthracycline được sử dụng trên lâm sàng. Đến thời điểm hiện tại, mặc dù anthracycline và trastuzumab (ức chế HER-2 – Human epidermal growth factor receptor-2) vẫn là nguyên nhân chính gây ra bệnh cơ tim do hóa trị, các thuốc điều trị ung thư mới như cyclophosphamide liều cao, ức chế con đường tín hiệu VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), paclitaxel, ức chế Bcr-Abl, ức chế proteasome cũng có thể gây tổn thương trực tiếp lên cơ tim với tần suất hiếm hơn. Đặc điểm chung tổn thương cơ tim do anthracycline và trastuzumab là diễn tiến bán cấp hay mạn tính.²² Ngược lại, viêm cơ tim do các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (immune checkpoint inhibitor – ICI) cũng được mô tả gần đây với tần suất không cao như bệnh cơ tim do anthracycline (0,3-0,5%), nhưng diễn tiến cấp tính, trung bình 34 ngày sau khởi đầu hóa trị, và tử vong do viêm cơ tim cấp có thể lên đến 50%.²³

1.1.2 Tần suất và đặc điểm bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab

Các thuốc hóa trị ung thư tác động lên cơ tim qua nhiều cơ chế khác nhau. Trong hóa trị ung thư, hai nhóm thuốc có cơ chế tác động rõ ràng và có nhiều bằng chứng trực tiếp tổn thương cơ tim là anthracycline và ức chế HER-2 (trastuzumab).²²

Anthracycline

Anthracycline (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin) 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.²⁴ Tác động bất lợi được quan tâm nhiều nhất khi sử dụng anthracycline trong điều trị ung thư là rối loạn chức năng tim, và nguy cơ diễn tiến suy tim.²⁵ So với dân số chung, trẻ em sống còn sau hóa trị anthracycline có nguy cơ rối loạn chức năng tim cao gấp 5-15 lần,^{26,27} và tiên lượng sống còn 5 năm ở bệnh nhân được chẩn đoán suy tim do anthracycline dưới 50%.⁶ Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline dao động từ 9,3% đến 43,8% trong các nghiên cứu, tùy theo tiêu chuẩn chẩn đoán, thời gian theo dõi, yếu tố nguy cơ tim mạch và liều tích lũy anthracycline.¹⁶ Liều tích lũy được xem là yếu tố nguy cơ mạnh nhất của tổn thương cơ tim do hóa trị anthracycline.⁷ Trong một phân tích gộp từ 3 nghiên cứu hồi cứu, tần suất bệnh cơ tim do doxorubicin

dao động từ 5% ở liều tích lũy 400 mg/m², 16% với liều tích lũy 500 mg/m², cho đến 26% ở liều 550 mg/m².²⁸ Tuy nhiên, ngay khi ở liều tích lũy 180 – 240 mg/m², 30% bệnh nhân đã có tổn thương cơ tim dưới lâm sàng.²⁹ Những tổn thương bệnh học cơ tim đặc trưng do hóa trị như mất sợi cơ tim và không bào hóa có thể hiện diện ngay cả khi liều tích lũy doxorubicin chỉ đạt 240 mg/m².³⁰ Ở mức liều anthracycline 100 mg/m², một vài bệnh nhân vẫn được ghi nhận có giảm LVEF đáng kể.³¹ Ngược lại, một số bệnh nhân hoàn toàn không có bất kỳ biến cố tim mạch nào mặc dù doxorubicin được dùng liều cao đến 1.000 mg/m².³² Những bằng chứng trên cho thấy mặc dù tổn thương cơ tim do doxorubicin phụ thuộc liều, nhưng khó có thể đưa ra ngưỡng liều an toàn tuyệt đối cho anthracycline.²² Độ nhạy cảm đặc trưng với anthracycline thay đổi ở từng người bệnh, không chỉ phụ thuộc vào liều tích lũy của thuốc, mà còn liên quan tính đa hình của gen điều hòa độc tính cơ tim³³ và các yếu tố nguy cơ khác: cách dùng thuốc (bolus thuốc đường tĩnh mạch), xạ trị kèm hóa trị (đặc biệt tiền căn trường xạ trị liên quan tim), dùng kèm các thuốc hóa trị khác có nguy cơ tổn thương cơ tim, tăng dấu ấn sinh học tim như troponin hay BNP/NT-proBNP trước điều trị, và đặc biệt là các bệnh lý hay yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị.³⁴ Trong các nghiên cứu và thử nghiệm lâm sàng hiện nay của anthracycline, khi liều tích lũy không còn cao, mức giảm LVEF trong quá trình hóa trị anthracycline được ghi nhận khá thấp ở mức 5,4% (KTC 95% 3,5 – 7,3%) sau 6 tháng khởi đầu hóa trị.¹⁷

Xét về thời điểm tổn thương cơ tim do hóa trị anthracycline, Cardinale và cộng sự (2015) cho thấy 98% tổn thương cơ tim do anthracycline xuất hiện trong vòng 1 năm đầu hóa trị, với thời gian trung vị kể từ lúc kết thúc hóa trị cho đến khi xuất hiện tổn thương cơ tim là 3,5 tháng.³⁵

Trastuzumab (kháng thể đơn dòng ức chế HER-2)

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.³⁶ HER2 cũng hiện diện trong tế bào cơ tim và cần thiết cho sự sống còn cơ tim.³⁷ Slamon và cộng sự có báo cáo đầu tiên cho thấy trên bệnh nhân ung thư vú, tần suất

bệnh cơ tim do hóa trị khoảng 8% khi phối hợp anthracycline với cyclophosphamide, và tần suất có thể tăng đến 27% khi thêm vào trastuzumab.³⁸ Sau đó, những thử nghiệm lâm sàng lớn hơn trên bệnh nhân ung thư vú cũng 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. Trong đó, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab nhìn chung dao động 3-19%,¹⁵ và tần suất bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab đơn độc (không dùng kèm anthracycline) dao động 1,7% đến 4,0%.^{39,40}

Các thuốc ức chế thụ thể HER2 khác ít nguy cơ tổn thương tim hơn trastuzumab. Perez và cộng sự phân tích gộp trên 44 thử nghiệm lâm sàng cho thấy lapatinib có độ an toàn tim mạch khá tốt, với chỉ 1,6% bệnh nhân có các biến cố tim mạch trong quá trình theo dõi, và suy tim có triệu chứng chỉ hiện diện ở 0,2% bệnh nhân. Mức biến cố tim mạch này tương đương như ở bệnh nhân nhóm chứng.⁴¹ Tuy nhiên, trong nghiên cứu đối đầu trực tiếp giữa trastuzumab và lapatinib, nhóm bệnh nhân điều trị lapatinib có thời gian sống còn không ung thư ngắn hơn và có tần suất các độc tính không tim (phát ban, tiêu chảy) cao hơn nhóm bệnh nhân điều trị trastuzumab.⁴²

Khác với anthracycline, bệnh cơ tim do trastuzumab được ghi nhận chủ yếu trong thời gian đầu sử dụng thuốc. Moilanen và cộng sự trong nghiên cứu trên 246 bệnh nhân ung thư vú HER2+ cho thấy 90,9% các trường hợp LVEF giảm >10% xuất hiện trong vòng 6 tháng đầu tiên bắt đầu điều trị trastuzumab.⁴³

1.1.3 Cơ chế bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab

Bệnh cơ tim do hóa trị được phân thành 2 típ: típ 1 (tổn thương) và típ 2 (rối loạn chức năng) (Bảng 1.1).²⁰ Trong đó, anthracycline là đại diện của bệnh cơ tim do hóa trị típ 1, đặc trưng bởi tổn thương cơ tim không hồi phục và phụ thuộc liều.⁴⁴ Bệnh cơ tim do hóa trị típ 2 thường gặp trong các điều trị nhắm trúng đích đối với thụ thể HER2 (trastuzumab). Khác với bệnh cơ tim do hóa trị típ 1, bệnh cơ tim do hóa trị típ 2 không phụ thuộc liều tích lũy của thuốc và không có tổn thương cấu trúc vi thể. Chính vì vậy, tiên lượng của bệnh cơ tim do hóa trị típ 2 thường tốt hơn và khả năng hồi phục hoàn toàn thường cao hơn.⁴⁵

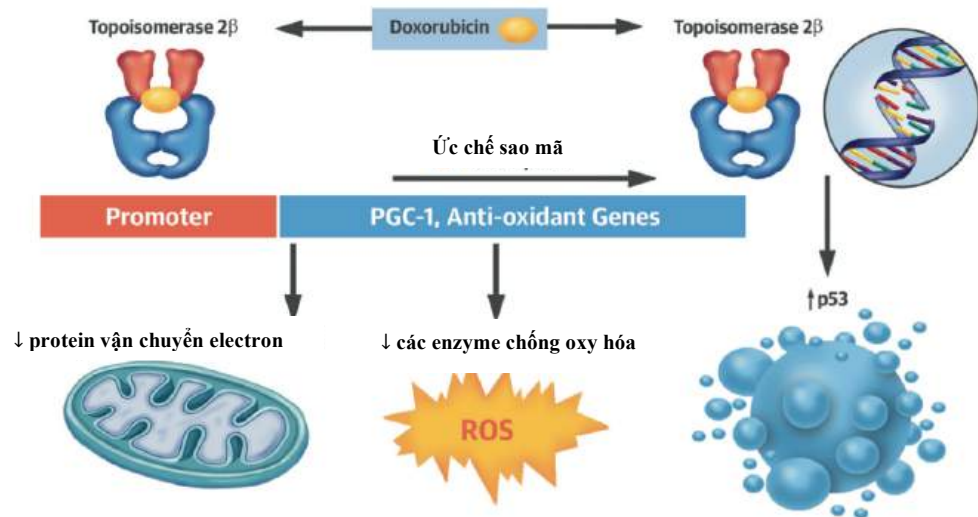
Bảng 1.1 Phân típ bệnh cơ tim do hóa trị²⁰*Nguồn: Moudgil T et al, 2017*

	Típ 1	Típ 2
Đại diện	Doxorubicin (DOX)	Trastuzumab
Các thuốc khác		Pertuzumab
	Epirubicin	Bevacizumab
	Idarubicin	Lapatinib
	Mitoxatrone	Sorafenib
		Sunitinib
Tổn thương vi thể	Không bào hóa, hoại tử, mất trật tự sắp xếp sợi cơ tim	Không bất thường vi thể rõ ràng
Cơ chế	Topoisomerase II β	Ức chế con đường tín hiệu ErbB/2
Diễn tiến lâm sàng	Thường không hồi phục	Thường hồi phục
Sử dụng lặp lại	Thường diễn tiến nặng thêm bệnh cơ tim	Thường an toàn

Cơ chế tổn thương cơ tim do hóa trị anthracycline

Tổn thương cơ tim do anthracycline có thể biểu hiện ở dạng cấp tính, bán cấp hay muộn.²⁰ Dạng cấp tính bệnh cơ tim do anthracycline xảy ra trong hóa trị hay vài ngày sau khi hóa trị liệu. Biểu hiện thường gặp nhất ở dạng cấp tính chủ yếu là rối loạn nhịp (nhịp nhanh trên thất, ngoại tâm thu thất), một số trường hợp ghi nhận có suy tim và/hoặc viêm màng ngoài tim-viêm cơ tim cấp.⁴⁶ Dạng bán cấp xảy ra trong vòng vài tuần sau khi điều trị anthracycline. Biểu hiện bệnh học chính của tổn thương cơ tim dạng bán cấp giống như viêm cơ tim, bao gồm phù nề và dày các thành tim, rối loạn chức năng tâm trương, suy giảm chức năng tâm thu, dẫn đến tăng nguy cơ tử vong tim mạch. Tổn thương cơ tim bán cấp được ghi nhận có thể phục hồi trong một vài trường hợp. Cơ chế tổn thương cơ tim giai đoạn sớm của anthracycline chủ yếu do các đáp ứng viêm, khác với cơ chế bệnh sinh điển hình của bệnh cơ tim do anthracyclines giai đoạn muộn.^{47,48} Biểu hiện mô học tổn thương cơ tim giai đoạn muộn điển hình là xơ hóa cơ tim lan tỏa, xen lẫn phì đại các sợi cơ tim còn lại. Dạng

biểu hiện muộn là tác động bất lợi lên tim nặng nề nhất của anthracycline, dẫn đến giảm chức năng tâm thu thất trái không hồi phục và suy tim.⁴⁹



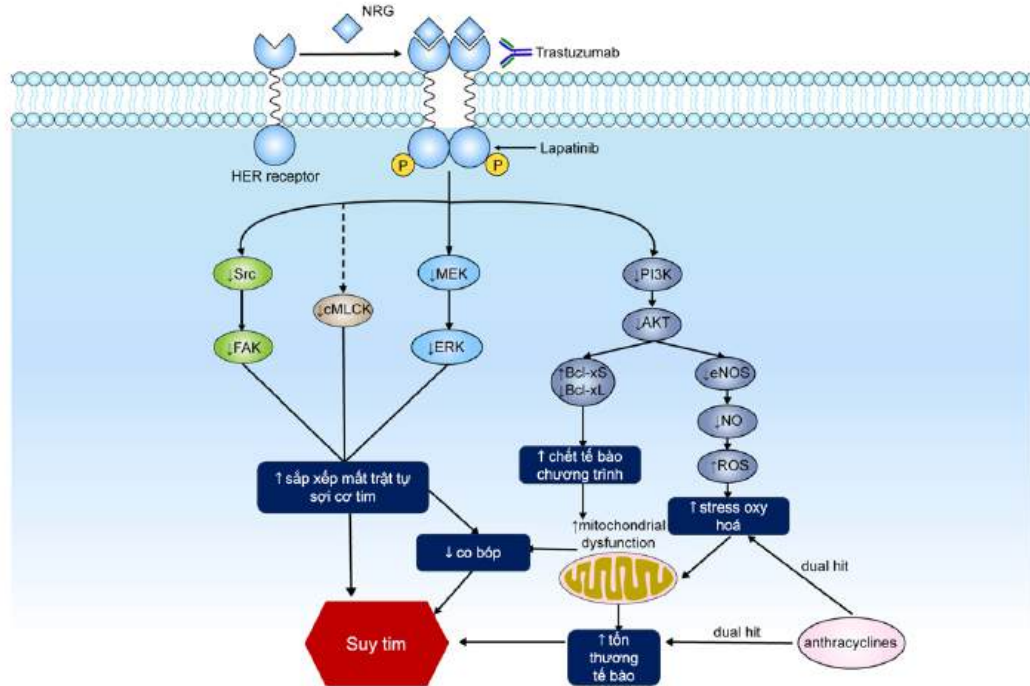
Hình 1.2 Cơ chế bệnh sinh tổn thương cơ tim do anthracycline²²

Nguồn: Chang HM et al, 2017

Cơ chế tổn thương cơ tim của anthracycline còn nhiều tranh cãi. Anthracycline có nhiều cơ chế tương tác với quá trình nhân đôi DNA của những tế bào ung thư tân sinh. Bằng cách xen vào những cặp đôi basơ đặc hiệu của DNA và bền vững hóa phức hợp Topoisomerase II β sau khi phân cắt DNA, anthracycline làm tăng phá hủy DNA, cũng như ức chế tổng hợp mới DNA và RNA. Khi anthracycline tấn công lên topoisomerase II β , phức hợp doxorubicin-topoisomerase II β gắn vào promoter của các gen chống oxy hóa và vận chuyển electron, làm ức chế sao mã và biểu hiện protein của các gen này. Các tế bào chịu tác động của doxorubicin có tăng đáng kể các gốc oxy tự do hoạt hóa dẫn đến khiếm khuyết sinh tổng hợp ty thể. Dưới tác động ức chế của anthracycline, topoisomerase II β chịu trách nhiệm cho 3 cơ chế sinh bệnh chính trong bệnh cơ tim do hóa trị: chết tế bào theo chương trình phụ thuộc ty thể, peroxít hóa lipid màng tế bào, và tổn thương trực tiếp ty thể. Tế bào cơ tim đặc biệt nhạy cảm với anthracycline do đặc điểm số lượng ty thể dày đặc bên trong tế bào (ty thể chiếm 35% tổng thể tích tế bào cơ tim), vì thế, tổn thương cơ tim là biến cố đáng lo ngại nhất khi hóa trị anthracycline. Một vài nghiên cứu thực nghiệm trên tế bào cơ tim nuôi cấy được điều trị anthracycline cũng cho thấy anthracycline hoạt hóa con đường

p53 dẫn đến tổn thương DNA, chết tế bào theo chương trình và rối loạn chức năng ty thể (Hình 1.2).²²

Cơ chế tổn thương cơ tim do hóa trị trastuzumab



Hình 1.3 Cơ chế tổn thương cơ tim do ức chế HER2⁵⁰

Nguồn: Wu B et al, 2022

Trastuzumab là một kháng thể đơn dòng ức chế HER2-ErbB2 (một thành viên trong nhóm thụ thể tyrosine kinase điều hòa tăng trưởng và sửa chữa tế bào).²⁰ Về cơ chế bệnh sinh, tổn thương cơ tim do trastuzumab thường ít khi nặng nề và đa phần có thể hồi phục bởi trastuzumab không làm tổn thương vi thể tế bào như tác động của anthracycline. Những nghiên cứu đầu tiên trên chuột cho thấy thụ thể HER2-ErbB2 đóng vai trò quan trọng trong phát triển của tim. Khi các tế bào đầu dòng mô phôi chuột bị bất hoạt HER2-ErbB2, thai thường bị chết ở giữa thai kỳ do bất thường phát triển tâm thất. Nói cách khác, con đường tín hiệu HER2-ErbB2 rất cần thiết cho sự tăng sinh tế bào cơ tim và phát triển toàn diện của tim. Nếu gen HER2-ErbB2 bị “knock out” ở giai đoạn tim đã phát triển, chuột vẫn sống, nhưng xuất hiện bệnh cơ tim dẫn nỡ theo tuổi. Sự hoạt hóa ErbB2 dẫn đến kích hoạt con đường tín hiệu ERK và PI3K/Akt, duy trì sống còn cơ tim.³⁷ Cơ chế chính xác tổn thương cơ tim do trastuzumab đơn độc vẫn chưa được biết chính xác. Độc tính tim của trastuzumab

được giả định do sự gắn kết trực tiếp trastuzumab lên thụ thể HER2 của tế bào cơ tim.²² Những thử nghiệm trong phòng thí nghiệm gần đây cho thấy trastuzumab làm rối loạn điều hòa con đường tín hiệu HER2-ErbB2, ức chế hoạt động tự thực bào của tế bào cơ tim và dẫn đến ứ đọng các gốc oxy hóa tự do bên trong tế bào.⁵¹

Trastuzumab và anthracycline có cơ chế tác động hiệp đồng lên tổn thương cơ tim. Topoisomerase II β được xem là đích tác động trên cơ tim của anthracycline gây ra những tổn thương vi thể bên trong tế bào. Trong điều kiện bình thường (không có trastuzumab), khiếm khuyết tế bào cơ tim do tác động của anthracycline lên topoisomerase II β có thể được khắc phục một phần bởi chức năng con đường tín hiệu HER2-ErbB2. Vì thế, nếu trastuzumab được sử dụng kèm anthracycline, tổn thương cơ tim do anthracycline dễ xuất hiện hơn và biểu hiện nặng nề hơn.⁵¹

Triệu chứng lâm sàng bệnh cơ tim do trastuzumab thường từ nhẹ - trung bình, đa phần cải thiện khi điều trị nội khoa và ngưng hóa trị. Phục hồi bệnh cơ tim do trastuzumab thường xảy ra sau 6 tuần ngưng thuốc, nhưng có thể sớm hơn. Sau khi triệu chứng cải thiện, việc sử dụng lại trastuzumab thường an toàn. Bệnh cơ tim do trastuzumab có khả năng hồi phục cao là do trastuzumab không gây chết tế bào, và chỉ gây rối loạn chức năng tạm thời các protein điều hòa co bóp cơ tim.²² Mặc dù vậy, nguy cơ tổn thương cơ tim do trastuzumab phụ thuộc vào thời gian sử dụng kéo dài của thuốc.⁵²

1.1.4 Chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị

Von Hoff và cộng sự lần đầu tiên định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị anthracyclines khi bệnh nhân có nhịp tim nhanh, khó thở, tĩnh mạch cảnh nổi, tiếng ngựa phi, phù mắt cá chân, gan to, tim to, và tràn dịch màng tim.⁵³ Với sự tiến bộ của các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị bắt đầu được tích hợp thêm tiêu chuẩn về phân suất tống máu (EF) thất trái.^{54,55} Trong các thử nghiệm lâm sàng của trastuzumab, tổn thương cơ tim do hóa trị được định nghĩa khi bệnh nhân có một hay nhiều hơn các tiêu chuẩn sau: (1) bệnh cơ tim đặc trưng bởi giảm EF do giảm động toàn thất trái hay giảm động vách liên thất, (2) các triệu chứng cơ năng suy tim, (3) triệu chứng thực thể suy tim: gallop T3, nhịp tim nhanh, hay cả

hai, (4) EF thất trái giảm so với lúc đầu ít nhất 5% xuống mức EF < 55% với các triệu chứng cơ năng và thực thể của suy tim; nếu không có triệu chứng suy tim, EF phải giảm ít nhất 10%, xuống mức EF < 55%.⁵⁶

Bảng 1.2 Định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị theo các khuyến cáo và hướng dẫn trước 2022¹⁰

Nguồn: Celutkiene et al, 2020

	ESC	EACVI/ ASE	ESMO	ASCO	CTCAE
Điểm cắt LVEF	<50%	<53%	<55%	<55%	<50%
Thay đổi LVEF (mức giảm tuyệt đối)	>10% so với giá trị ban đầu	>10% so với giá trị ban đầu	- Có triệu chứng: Giảm $\geq 5\%$ xuống mức LVEF < 55% - Không triệu chứng: giảm $\geq 10\%$ xuống mức LVEF < 55%		Độ 2: LVEF 40-50%; giảm 10-19% so với giá trị ban đầu Độ 3: LVEF 20-30%, giảm >20% so với giá trị ban đầu Độ 4: LVEF <20%
LV-GLS (mức giảm tương đối)	Giảm LV-GLS >15% so với giá trị ban đầu	Giảm LV-GLS >15% so với giá trị ban đầu		Giảm LV-GLS >15% so với giá trị ban đầu	

ASCO: American Society of Clinical Oncology; ASE: American Society of Echocardiography; CREC.; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events

Trong đồng thuận năm 2014 của ASE/EACVI (American Society of Echocardiography/European Association of Cardiovascular Imaging), bệnh cơ tim do hóa trị được định nghĩa khi có giảm LVEF >10%, xuống mức LVEF <53% (giá trị tham chiếu LVEF bình thường của siêu âm tim 2D). Mức giảm LVEF này nên được khẳng định bằng việc lặp lại các lần siêu âm tim cách nhau 2-3 tuần sau khi phát hiện giảm LVEF so với giá trị ban đầu.⁵⁴ Chức năng tâm thu thất trái được đánh giá thông qua LVEF được xem là tiêu chuẩn chính trong định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị. Mặc

dù ngưỡng điểm cắt LVEF có sự khác biệt giữa khuyến cáo từ các Hội Tim (ESC-European Society of Cardiology, EACVI/ASE) và các Hội Ung Thư (ASCO-American Society of Clinical Oncology, ESMO/CREC-European Society of Medical Oncology/Cardiac Review and Evaluation Committee), nhưng mức giảm LVEF >10% được đồng thuận chung từ các Hiệp hội để xác định có tổn thương cơ tim do hóa trị các thuốc có nguy cơ độc tim như anthracycline hay ức chế HER2.¹⁰

Từ năm 2014, dựa trên mức thay đổi sức căng theo chiều dọc toàn thất trái (LV-GLS) qua siêu âm đánh dấu mô cơ tim, đồng thuận ASE/EACVI đưa ra khái niệm “bệnh cơ tim do hóa trị tiền lâm sàng” để chẩn đoán tổn thương cơ tim ở giai đoạn sớm.⁵⁴ Mặc dù LVEF là một thông số quan trọng để chẩn đoán tổn thương cơ tim, nhưng thay đổi LVEF thường trễ, ở giai đoạn tổn thương cơ tim không thể hồi phục.¹⁰ Trong hầu hết các nghiên cứu quan sát 10 năm trở lại đây, 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.⁵⁷ Mức giảm LV-GLS trong các nghiên cứu dao động trung bình 10%-20% (thay đổi tương đối so với LV-GLS ban đầu) trong suốt quá trình hóa trị các thuốc có nguy cơ độc tim.¹⁰ Đến khuyến cáo Hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ ASCO 2017, LV-GLS bắt đầu được nhìn nhận vai trò chẩn đoán sớm tổn thương cơ tim từ chuyên ngành ung thư.¹³

Năm 2022, lần đầu tiên một Hội chuyên ngành tim (ESC) xuất bản một khuyến cáo toàn diện về tim-ung thư, trong đó, bệnh cơ tim do hóa trị được chia thành 2 nhóm: có triệu chứng và không triệu chứng. Ở nhóm bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng, mức độ nặng tổn thương cơ tim được phân độ dựa trên mức giảm LVEF, LV-GLS và bất thường chỉ điểm sinh học tim (troponin tim, NTproBNP) (Bảng 1.3).⁷

Nhìn chung, LVEF vẫn là tiêu chuẩn chính trong chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị. Khuyến cáo ESC có điểm khác biệt khi LV-GLS được xem là một tiêu chí chẩn đoán kèm theo giảm LVEF khi LVEF chưa giảm thấp hơn 40%. Tuy nhiên, định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình/nặng trong khuyến cáo ESC vẫn mang ý nghĩa tương đương bệnh cơ tim do hóa trị lâm sàng ở các hướng dẫn điều trị tim mạch và ung thư trước đây.

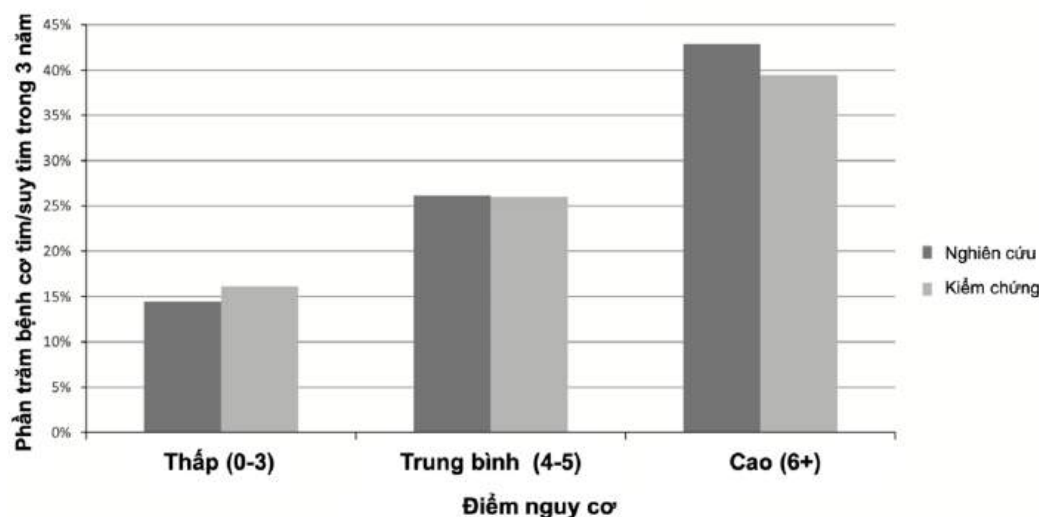
Bảng 1.3 Định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị theo ESC⁷*Nguồn: Lyon AR et al, 2022*

Bệnh cơ tim do hóa trị có triệu chứng	Rất nặng	Suy tim cần hỗ trợ tăng co bóp (inotrope), hỗ trợ tuần hoàn cơ học hay xem xét ghép tim
	Nặng	Nhập viện vì suy tim
	Trung bình	Cần tăng liều lợi tiểu và thuốc điều trị suy tim ngoại trú
	Nhẹ	Triệu chứng suy tim nhẹ, không cần tăng liều thuốc điều trị suy tim
Bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng	Nặng	Giảm LVEF mới xuất hiện < 40%
	Trung bình	Giảm LVEF mới $\geq 10\%$ (giá trị tuyệt đối) và LVEF giảm xuống mức 40-49% HOẶC Giảm LVEF mới < 10% (giá trị tuyệt đối) và LVEF giảm xuống mức 40-49% VÀ giảm tương đối LV-GLS >15% so với giá trị ban đầu HOẶC tăng chỉ điểm sinh học tim mới xuất hiện
	Nhẹ	LVEF $\geq 50\%$ VÀ giảm tương đối LV-GLS >15% so với giá trị ban đầu VÀ/HOẶC tăng chỉ điểm sinh học tim mới xuất hiện

1.1.5 Vai trò của các yếu tố nguy cơ tim mạch đối với tần suất bệnh cơ tim do hóa trị

Bệnh cạnh đặc tính độc cơ tim của các thuốc hóa trị, yếu tố nguy cơ (cao tuổi, bệnh mạch vành, tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì, bệnh thận mạn, rung nhĩ) và bệnh lý tim mạch trước hóa trị (suy tim, bệnh cơ tim, bệnh mạch vành) có bằng chứng hàng định làm tăng tần suất bệnh cơ tim, bất kể do anthracycline hay trastuzumab. Cụ thể, trong một đoàn hệ 16.456 bệnh nhân nữ ung thư vú từ dữ liệu Truven Health MarketScan (Cambridge, Massachusetts, Hoa Kỳ), Henry và cộng sự ghi nhận bên cạnh hóa trị trastuzumab (HR 2,01; KTC 95% 1,72 – 2,36), và anthracycline (HR 1,53; KTC 95% 1,3 – 1,8), các yếu tố nguy cơ tim mạch bao gồm tăng huyết áp (HR 1,28; KTC 95% 1,09 – 1,51), bệnh van tim (HR 1,93; KTC 95% 1,48 – 2,51), điểm

số Deyo-Charlson gánh nặng bệnh nội khoa đi kèm (HR 1,38; KTC 95% 1,15 – 1,66) là các yếu tố tiên đoán độc lập độc tính cơ tim liên quan hóa trị.⁵⁸



Biểu đồ 1.1 Nguy cơ tổn thương cơ tim tăng theo số yếu tố nguy cơ tim mạch trong hóa trị trastuzumab⁸

Nguồn: Ezaz G et al, 2014

Để xây dựng mô hình tiên đoán suy tim và bệnh cơ tim do hóa trị hỗ trợ trastuzumab ung thư vú, Ezaz và cộng sự theo dõi đoàn hệ 1.664 bệnh nhân nữ lớn tuổi (tuổi trung bình 73,6) với 7 yếu tố nguy cơ tim mạch được khảo sát: bệnh mạch vành, đột quỵ/con thối thiếu máu não, đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh thận mạn, rung nhĩ và rối loạn lipid máu. Sau phân tích hồi qui đa biến Cox, ngoại trừ rối loạn lipid máu và đột quỵ/con thối thiếu máu não, tuổi và các yếu tố nguy cơ tiên đoán độc lập còn lại được tính hệ số điểm dựa trên HR từng yếu tố. Trong đó, bệnh mạch vành (HR 2,16; KTC 95% 1,21 – 3,86), rung nhĩ (HR 1,69; KTC 95% 0,98 – 2,91), bệnh thận mạn (HR 1,99; KTC 95% 0,96-4,14), tuổi ≥ 80 (HR 2,04; KTC 95% 1,29 – 3,24) là 4 yếu tố nguy cơ tim mạch có HR cao nhất - qui đổi 2 điểm, đái tháo đường (HR 1,50; KTC 95% 1,03 – 2,18), tăng huyết áp (HR 1,44; KTC 95% 0,99 – 2,08) được qui đổi 1 điểm, tuổi 75-79 (HR 1,36; KTC 95% 0,92 – 2,01) được qui đổi 1 điểm. Khi ngoại kiểm trên một đoàn hệ khác và theo dõi trong 3 năm, bệnh nhân tổng điểm ≥ 6 có nguy cơ suy tim/bệnh cơ tim cao gần gấp đôi so với nhóm nguy cơ thấp (tổng điểm 0-3) (Biểu đồ 1.1).⁸

Tương tự, Fogarassy và cộng sự thực hiện một nghiên cứu quốc gia tại Hungary với 8.068 bệnh nhân ung thư vú sau hóa trị anthracycline (epirubicin) trong giai đoạn 2007-2016 ghi nhận tần suất suy tim tích lũy sau 3-10 năm là 6,9%. Sau hiệu chỉnh đa biến, nhóm tác giả cũng ghi nhận các yếu tố tiên đoán độc lập nguy cơ suy tim dài hạn sau hóa trị epirubicin bao gồm: tuổi (nguy cơ tăng kể từ sau 40 tuổi, với tuổi 40-49 (OR 2,19; KTC 95% 1,06 – 4,54), tuổi 50-59 (OR 2,5; KTC 95% 1,24 – 5,06), tuổi 60-69 (OR 4,66; KTC 95% 2,37 – 9,333), tuổi ≥ 70 (OR 9,83; KTC 95% 4,87 – 19,86)), đái tháo đường (OR 1,64; KTC 95% 1,32 – 2,04), tăng huyết áp (OR 1,36; KTC 95% 1,06 – 1,72), bệnh mạch vành có nhồi máu cơ tim hay tái thông mạch vành (OR 1,87; KTC 95% 1,29 – 2,75), bệnh mạch vành không tái thông mạch vành (OR 1,30; KTC 95% 1,06 – 1,59), đột quy (OR 1,70; KTC 95% 1,06 – 2,75).⁵⁹

Các yếu tố nguy cơ tim mạch không chỉ dự báo nguy cơ suy tim do hóa trị mà còn tiên lượng độc lập kết cục tim mạch phối hợp trong 10 năm (nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực không ổn định, đột quy, cơn thoáng thiếu máu não, bệnh động mạch ngoại biên, suy tim và tử vong tim mạch). Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm trong dữ liệu Ontario Cancer Registry được chia thành 2/3 dân số (60.294 bệnh nhân) để xây dựng mô hình nguy cơ và 1/3 dân số (29.810 bệnh nhân) để kiểm định mô hình. Trong đó, tuổi, tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh mạch vành, rung nhĩ, suy tim, bệnh mạch máu não, bệnh động mạch ngoại biên, bệnh thận mạn là các yếu tố nguy cơ độc lập cho biến cố kết cục chính, và được tích hợp vào mô hình tiên đoán. Qadir và cộng sự, sau đó, khi kiểm định trong đoàn hệ 29.810 bệnh nhân đã chứng minh mô hình tiên đoán sử dụng các yếu tố nguy cơ tim mạch kể trên có chỉ số thống kê đạt 81,9% (KTC 95% 80,9 – 82,9%) tại thời điểm 5 năm và 79,8% (KTC 95% 78,8 – 80,8%) tại thời điểm 10 năm các biến cố tim mạch kết hợp ở bệnh nhân ung thư vú hóa trị bởi nhiều phương thức khác nhau.⁶⁰

1.1.6 Chiến lược tối ưu quản lý bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab

Quản lý tối ưu bệnh cơ tim do hóa trị nên được thực hiện xuyên suốt từ thời điểm trước hóa trị, trong hóa trị và theo dõi sau hóa trị; nhằm có kế hoạch phòng ngừa tiên

phát, xác định nhóm đối tượng nguy cơ cao cần theo dõi cẩn thận chức năng tim, phát hiện kịp thời các tổn thương tim và khởi động điều trị nội khoa phù hợp.⁷

Phân tầng nguy cơ bệnh nhân trước hóa trị

Độc tính tim mạch liên quan điều trị ung thư diễn tiến động học, với nguy cơ tuyệt đối phụ thuộc vào nguy cơ tim mạch ban đầu trước điều trị, và thay đổi theo thời gian khi tiếp xúc các phương thức trị liệu ung thư. Khuyến cáo ESC 2022 đề nghị mô hình phân tầng nguy cơ rối loạn chức năng tim ở bệnh nhân trước hóa trị ung thư thành ba nhóm: nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao và rất cao. Thời điểm trước hóa trị là mốc thời gian quan trọng để cân nhắc các chiến lược phòng ngừa và quản lý tối ưu các yếu tố nguy cơ tim mạch nếu có. Các yếu tố nguy cơ tim mạch là cơ sở quan trọng để lựa chọn phác đồ điều trị, giáo dục người bệnh tăng tuân thủ điều trị, cá thể hóa kế hoạch theo dõi và chuyển khám chuyên khoa tim mạch ở thời điểm phù hợp.⁷

Khuyến cáo Tim-Ung thư của ESC (2022) đề nghị sử dụng điểm HFA-ICOS (Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society) như một công cụ phân tầng nguy cơ thống nhất khi đánh giá bệnh nhân trước hóa trị các thuốc có nguy cơ độc cơ tim. Điểm HFA-ICOS mặc dù chưa được kiểm định đầy đủ trong các nghiên cứu tiến cứu, nhưng có ưu điểm dễ thực hiện và dễ tích hợp trong thực hành lâm sàng bởi bác sĩ ung thư hay tim mạch (Bảng 1.4).⁷

Bảng 1.4 Phân tầng nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab theo HFA-ICOS⁷

Nguồn: Lyon AR et al, 2022

Nguy cơ độc tính tim mạch ban đầu	Anthracycline	Trastuzumab
Tiền căn bệnh tim mạch		
Suy tim/Bệnh cơ tim/Suy tim do hóa trị	Rất cao	Rất cao
Bệnh van tim nặng	Cao	Cao
Nhồi máu cơ tim hoặc PCI hoặc CABG	Cao	Cao

Nguy cơ độc tính tim mạch ban đầu	Anthracycline	Trastuzumab
Đau thắt ngực ổn định	Cao	Cao
Bệnh động mạch		
Bất thường chỉ số cổ chân-cánh tay (ABI)		
Tăng áp phổi		
Huyết khối động mạch với TKI		
Huyết khối tĩnh mạch		
Rối loạn nhịp (rung nhĩ, nhanh thất, rung thất)		Trung bình (+2)
Hình ảnh học tim mạch		
LVEF <50%	Cao	Cao
LVEF 50-54%	Trung bình (+2)	Trung bình (+2)
Chỉ điểm sinh học		
Tăng cTn nền	Trung bình (+1)	Trung bình (+2)
Tăng peptide lợi niệu natri nền	Trung bình (+1)	Trung bình (+2)
Tuổi và yếu tố nguy cơ tim mạch		
Tuổi ≥ 80	Cao	Cao
Tuổi 60-79	Trung bình (+2)	Trung bình (+2)
Tăng huyết áp	Trung bình (+1)	Trung bình (+1)
Bệnh thận mạn	Trung bình (+1)	Trung bình (+1)
Đái tháo đường	Trung bình (+1)	Trung bình (+1)
Ức chế HER2 tiếp theo sau anthracycline		Trung bình (+1)
Anthracycline	Cao	Trung bình (+2)
Trastuzumab		Rất cao

Bằng chứng y văn về sử dụng các chỉ điểm sinh học phân tầng nguy cơ tổn thương cơ tim trước hóa trị còn giới hạn, và các khuyến cáo được đưa ra hầu như dựa trên ý kiến chuyên gia.⁷ Các đồng thuận gần đây của ESC, ESC-CCO, ICOS đề nghị định lượng troponin tim (troponin I hay T) và peptide lợi niệu natri (BNP, NT-proBNP) để hỗ trợ đánh giá nguy cơ rối loạn chức năng tim khi hóa trị anthracycline hay trastuzumab, cũng như xác định bệnh nhân có lợi ích từ các điều trị nội khoa bảo vệ tim^{10,61-63}. Tăng các chỉ điểm sinh học trong quá trình hóa trị so với giá trị ban đầu gợi ý rối loạn chức năng tim không triệu chứng, mức độ nhẹ khi chưa có bằng chứng giảm LVEF có ý nghĩa trên hình ảnh học.⁷ Một vài nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ ở bệnh nhi và người lớn hóa trị anthracycline cho thấy tăng troponin tim trước hóa trị có nguy cơ cao rối loạn chức năng tim.^{64,65} Nồng độ troponin ban đầu cao (troponin I siêu nhạy > 40 ng/L hay troponin T độ nhạy cao > 14 ng/L) được ghi nhận làm tăng 4 lần nguy cơ rối loạn chức năng thất trái khi hóa trị anthracycline.⁶⁶ Đối với trastuzumab, nghiên cứu của Cardinale ở 251 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) giai đoạn sớm hóa trị trastuzumab ghi nhận 19% bệnh nhân có nồng độ troponin I siêu nhạy ban đầu > 80 ng/L sẽ xuất hiện rối loạn chức năng thất trái trong quá trình theo dõi, đồng thời, nồng độ troponin ban đầu cao là yếu tố dự báo không phục hồi chức năng tim sau tối ưu điều trị nội khoa.⁶⁷ Nghiên cứu của Zardavas và cộng sự (2017) trên 533 bệnh nhân ung thư vú được theo dõi định kỳ troponin I hay troponin T độ nhạy cao cũng cho kết quả tương tự. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, tỉ lệ bệnh nhân được hóa trị anthracycline trước khi sử dụng trastuzumab cao; nồng độ troponin trước hóa trị trastuzumab, vì thế, mang bản chất của troponin sau hóa trị anthracycline.⁶⁶ Bên cạnh đó, hầu hết các nghiên cứu được công bố đến thời điểm hiện tại đều không chứng minh được vai trò tiên đoán rối loạn chức năng thất trái của troponin tim trước hóa trị, bởi vì tỉ lệ bệnh nhân có bệnh lý tim mạch lâm sàng hay yếu tố nguy cơ tim mạch cao (để có thể thực hiện định lượng troponin tim ban đầu) trong các nghiên cứu kể trên đều thấp.⁷

Các peptide lợi niệu natri cũng là một chỉ điểm sinh học được đề nghị sử dụng phân tầng nguy cơ tổn thương cơ tim trước hóa trị anthracycline và trastuzumab, tuy

nhiên, bằng chứng ý nghĩa tiên lượng của BNP/NT-proBNP còn chưa rõ ràng khi sử dụng cho bệnh nhân hóa trị không phải thuốc ức chế proteasome.⁷

Dựa trên các dữ liệu đó, khuyến cáo ESC 2022 đề nghị định lượng peptide lợi niệu natri và/hoặc troponin tim ban đầu cho tất cả bệnh nhân ung thư có nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị, chỉ khi các chỉ điểm sinh học này được tiếp tục theo dõi lặp lại trong quá trình hóa trị.⁷

Đối với hình ảnh học tim mạch trước hóa trị anthracycline hay trastuzumab, khuyến cáo ESC 2022 kiến nghị siêu âm tim là phương thức hình ảnh học đầu tay bắt buộc thực hiện cho bệnh nhân có nguy cơ cao và rất cao, trong đó, siêu âm tim 3D (nếu sẵn có) và siêu âm đánh dấu mô cơ tim (LV-GLS) được khuyến cáo sử dụng thường qui (mức độ khuyến cáo: I). Cộng hưởng từ tim và MUGA có thể được cân nhắc nếu siêu âm tim không thể thực hiện hay chất lượng hình ảnh khó chẩn đoán.⁷

Chiến lược theo dõi tim mạch trong quá trình hóa trị

Trong quá trình hóa trị, troponin tim và BNP/NT-proBNP có thể được sử dụng để tầm soát tổn thương cơ tim, chẩn đoán rối loạn chức năng tim và hướng dẫn can thiệp.^{7,10} Mức độ phóng thích troponin tim và peptide lợi niệu natri khác nhau ở từng loại ung thư, tùy theo thuốc hóa trị được sử dụng và bệnh tim mạch đi kèm. Phân tích kết quả bất thường chỉ điểm sinh học tim cần đặt trong bối cảnh lâm sàng từng bệnh nhân.⁷ Điểm cắt bất thường của troponin tim và BNP/NT-proBNP hay được sử dụng trong các bệnh tim mạch chưa được kiểm định ở bệnh nhân ung thư, đặc biệt ở bệnh nhân ung thư lớn tuổi, suy giảm chức năng thận, rung nhĩ...⁶⁸⁻⁷⁰

Hình ảnh học tim mạch đóng vai trò trung tâm xác định chẩn đoán rối loạn chức năng tim liên quan hóa trị. Các kỹ thuật mới siêu âm tim và cộng hưởng từ tim hỗ trợ chẩn đoán tổn thương cơ tim giai đoạn sớm và quản lý bệnh nhân mới xuất hiện rối loạn chức năng tim. Tần suất theo dõi chức năng tim ở bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab tùy thuộc vào nguy cơ tổn thương cơ tim trước hóa trị và biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân trong quá trình hóa trị.⁷

Theo dõi chức năng tim ở bệnh nhân hóa trị anthracycline⁷



Hình 1.5 Quy trình theo dõi chức năng tim trong quá trình hóa trị anthracycline⁷

cTn: troponin tim; ; *ECG*: điện tâm đồ; *NP*: peptide lợi niệu natri; *TTE*: siêu âm tim qua thành ngực

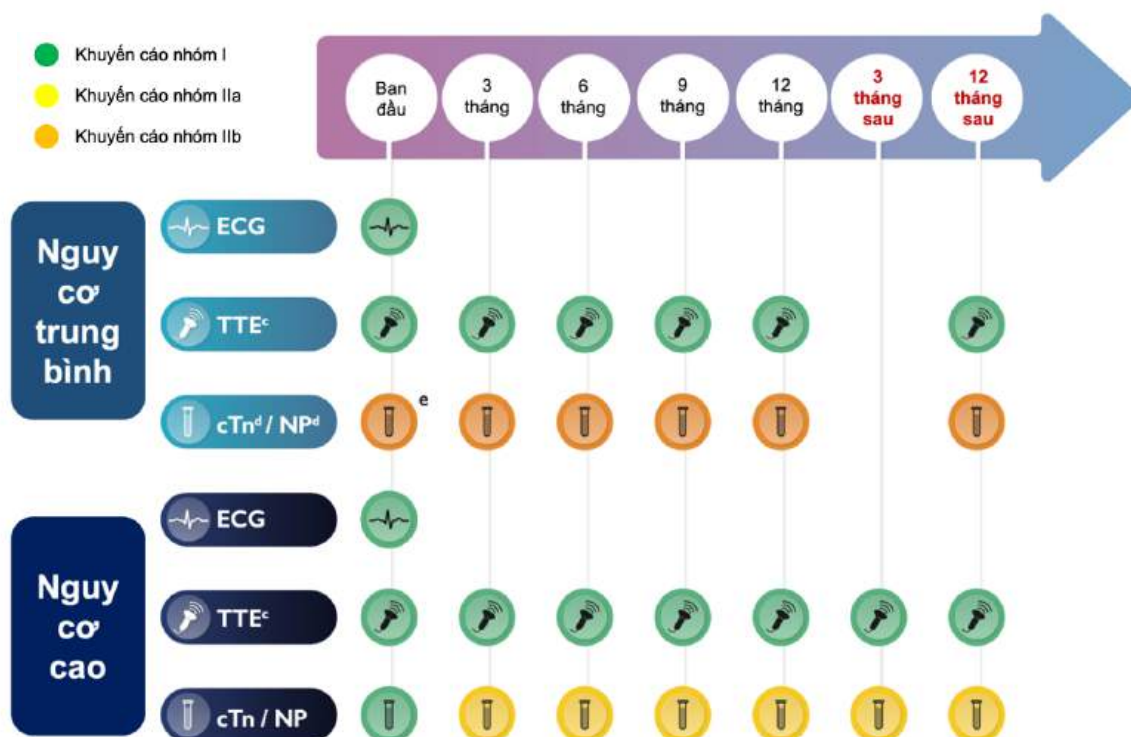
Nguồn: Lyon AR et al, 2022

Theo dõi chức năng tim ở bệnh nhân hóa trị anthracycline bao gồm phối hợp hình ảnh học tim mạch (siêu âm tim) và chỉ điểm sinh học tim. Tần suất theo dõi chức năng tim tùy theo phân tầng nguy cơ bệnh cơ tim trước hóa trị (Hình 1.5).

Theo dõi chức năng tim ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab⁷

Nhìn chung, chức năng thất trái đánh giá qua LVEF và LV-GLS nên được thực hiện trước hóa trị và mỗi 3 tháng trong quá trình hóa trị trastuzumab (Hình 1.6). Tuy nhiên, tần suất theo dõi này chưa được kiểm định lợi ích qua các nghiên cứu ở nhóm nguy cơ cao, cũng như nguy cơ thấp.⁷ Đối với các chỉ điểm sinh học tim, bằng chứng

trong các nghiên cứu của troponin tim và BNP/NT-proBNP ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab yếu hơn so với bệnh nhân hóa trị anthracycline, chủ yếu trong tình huống hóa trị nối tiếp trastuzumab sau anthracycline. Theo dõi định kỳ peptide lợi niệu natri ở bệnh nhân hóa trị ức chế trastuzumab được chứng minh nhạy hơn trong dự báo nguy cơ giảm LVEF, so với theo dõi định kỳ troponin tim.⁷¹



Hình 1.6 Quy trình theo dõi chức năng tim trong quá trình hóa trị trastuzumab⁷

cTn: troponin tim; ; ECG: điện tâm đồ; NP: peptide lợi niệu natri; TTE: siêu âm tim qua thành ngực

Nguồn: Lyon AR et al, 2022

Chiến lược theo dõi chức năng tim sau hóa trị

Đánh giá nguy cơ tim mạch sau kết thúc hóa trị được thực hiện trong vòng 12 tháng đầu. Một số bệnh nhân có thể được duy trì điều trị ung thư dài hạn bằng liệu pháp nội tiết, như bệnh nhân ung thư vú xâm lấn giai đoạn sớm có thụ thể estrogen ER (+), khi đó, đánh giá tim mạch kết thúc hóa trị được thực hiện tại thời điểm liều cuối anthracycline hay trastuzumab.⁷

Bệnh nhân sau hóa trị anthracycline và/hoặc trastuzumab nguy cơ cao bao gồm:⁷

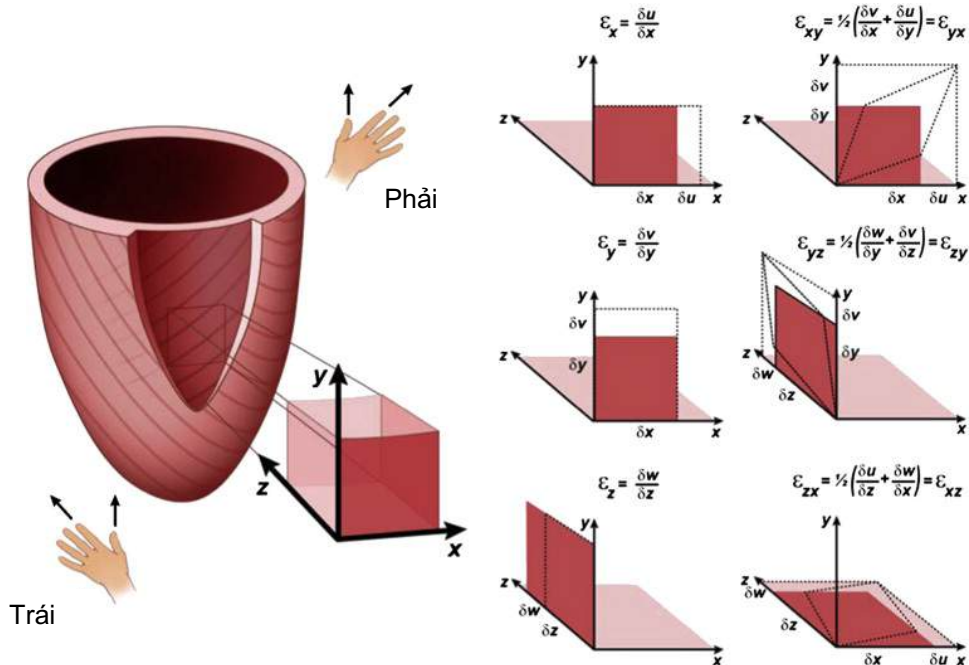
- Bệnh nhân có điểm HFA-ICOS ban đầu cao/rất cao
- Bệnh nhân có biến cố rối loạn chức năng tim trung bình/nặng trong hóa trị
- Liều doxorubicin $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, liều doxorubicin 100 mg/m^2 kèm xạ trị liều tim trung bình 5-15 Gy
- Tăng chỉ điểm sinh học tim và/hoặc bất thường hình ảnh học tim mạch trong quá trình theo dõi.

Bệnh nhân nguy cơ cao, không triệu chứng nên được theo dõi siêu âm tim và chỉ điểm sinh học tim tại thời điểm 3 tháng và 12 tháng sau kết thúc hóa trị. Bệnh nhân nguy cơ trung bình (dựa trên điểm HFA-ICOS ban đầu), không triệu chứng nên xem xét lặp lại siêu âm tim và chỉ điểm sinh học tim trong vòng 12 tháng sau kết thúc hóa trị. Ở bệnh nhân nguy cơ thấp (điểm HFA-ICOS thấp), các xét nghiệm đánh giá chức năng tim có thể cân nhắc lặp lại trong 12 tháng đầu.⁷

Ở bệnh nhân xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị, chẩn đoán và điều trị bảo vệ tim càng sớm, khả năng hồi phục càng cao. Trong một nghiên cứu hồi cứu của Cardinale và cộng sự thực hiện trên 2.625 bệnh nhân ung thư có đánh giá LVEF sau hóa trị anthracycline, tần suất bệnh cơ tim do hóa trị chiếm 9%, và 98% các trường hợp tổn thương cơ tim xuất hiện trong 12 tháng đầu (thời gian trung vị từ lúc hóa trị cho đến lúc xuất hiện rối loạn chức năng tim là 3,5 tháng). Nghiên cứu của Cardinale cũng cho thấy ở bệnh nhân có bệnh cơ tim, đáp ứng điều trị ức chế men chuyển càng kém khi rối loạn chức năng tim phát hiện càng trễ, cụ thể, không có bệnh nhân nào hồi phục hoàn toàn LVEF nếu điều trị nội khoa suy tim bị trì hoãn quá 6 tháng.³⁵

1.2. Vai trò siêu âm đánh dấu mô cơ tim trong chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị

1.2.1. Nguyên lý siêu âm đánh dấu mô cơ tim khảo sát chức năng thất trái



Hình 1.7 Cấu tạo các lớp cơ thất trái và sức căng theo 3 chiều trong không gian⁷²

Nguồn: Geyer H et al, 2010

Cho đến thời điểm hiện tại, có nhiều thông số được ứng dụng trên siêu âm tim để đánh giá chức năng tâm thu thất trái: phân suất tống máu (LVEF- left ventricular ejection fraction), phân suất rút ngắn (FS-fractional shortening), thời gian gia tốc tống máu (dP/dt), chỉ số hoạt động cơ tim (MPI-myocardial performance index)... Trong đó, LVEF dựa trên nguyên tắc Simpson được sử dụng rộng rãi nhất và được xem là yếu tố tiên lượng chính trong đánh giá kết cục nhiều bệnh lý tim mạch.⁷³ LVEF cũng được xem là hòn đá tảng trong nhiều quyết định điều trị: khởi động và tối ưu điều trị nội khoa (suy tim, bệnh cơ tim...), chỉ định cấy CRT/ICD, thời điểm thay van trong hở van hai lá và hở van động mạch chủ... Tuy nhiên, LVEF có thể bình thường mặc dù bệnh nhân có rối loạn chức năng tâm thu trong trường hợp thất trái phì đại và kích thước thất trái nhỏ (thể tích nhất bóp nhỏ). Mặc khác, đánh giá LVEF dựa trên siêu âm tim 2D cũng có nhiều nhược điểm liên quan đến xác định chính xác bờ nội mạc và giả định hình thái khi áp dụng phương pháp Simpson.⁷⁴ LVEF chỉ giảm khi tất cả

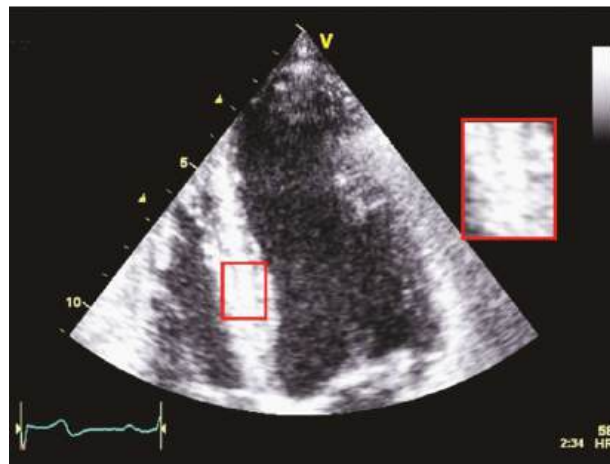
hoạt động cơ học thất trái đều bị rối loạn. Nói cách khác, LVEF không nhảy và chỉ phát hiện rối loạn chức năng tâm thu thất trái ở giai đoạn muộn.^{72,75}

Đánh giá sức căng thất trái (strain), hay hình ảnh học biến dạng cơ học thất trái (deformation), là một ứng dụng mới của siêu âm tim, với mục tiêu đánh giá định lượng, cải thiện độ chính xác, và độ lặp lại của các phương pháp đánh giá chức năng tâm thu thất trái truyền thống trong đo lường chức năng vùng, chức năng tâm thu toàn bộ cũng như chức năng tâm trương thất trái.⁷⁶ Dựa trên cấu tạo các lớp cơ, sức căng thất trái được đánh giá qua siêu âm tim ở 4 loại chính: chiều dọc (longitudinal), chiều ngang (radial), chu vi (circumferential), và xoay (rotational).⁷⁷

Về mặt định nghĩa, sức căng là một công cụ đánh giá biến dạng cơ học cơ tim. Sức căng là một đại lượng không có đơn vị, và được thể hiện dưới dạng phần trăm (%) hay tỉ số. Trong siêu âm tim, sức căng là thuật ngữ dùng để mô tả sự dày lên, rút ngắn lại hay dài ra của một vùng cơ tim nhất định. Thuật ngữ sức căng bắt nguồn từ việc mô tả sự biến dạng của một hình khối nhỏ trong một khoảng thời gian ngắn theo không gian 3 chiều. Khi đó, sức căng của một hình khối được thể hiện ở 6 thành phần (6 chỉ số), trong đó 3 thành phần mô tả sự rút ngắn/dài ra theo 3 trục trực giao (x,y,z), 3 thành phần còn lại mô tả sự thay đổi kích thước theo 3 trục chéo x-y, x-z và y-z. Bằng cách chia cơ tim ra thành một số lượng lớn các hình khối nhỏ, hoạt động cơ học thất trái được đặc trưng bằng sức căng của mỗi hình khối tại một thời điểm nhất định trong chu chuyển tim. Trên cơ sở đó, sức căng ở một vị trí nhất định của thất trái sẽ bao gồm 3 sức căng bình thường (chiều dọc, chiều ngang, chu vi), và 3 sức căng trượt (chéo) (dọc-chu vi, dọc-ngang, ngang-chu vi) (Hình 1.7).⁷²

Siêu âm đánh dấu mô cơ tim là một thuật toán hậu xử lý vi tính (post-processing computer algorithm) dựa trên hình ảnh siêu âm thang xám thông thường. Mặc dù siêu âm đánh dấu mô cơ tim được cung cấp bởi nhiều nhà sản xuất, nguyên lý cơ bản của phần mềm là tương tự nhau.⁷⁷ Nguyên lý siêu âm đánh dấu mô cơ tim dựa trên đặc điểm: mỗi vùng cơ tim có các kiểu đốm độc nhất (unique speckle pattern) trên hình ảnh siêu âm trắng đen thông thường. Các đốm này là kết quả sự giao thoa của các chùm tia siêu âm trong cơ tim (cộng hợp và triệt tiêu), khi các tia siêu âm bị tán xạ

ngược bởi các cấu trúc nhỏ hơn chiều dài bước sóng siêu âm. Hiện tượng nhiễu ngẫu nhiên này được lọc bởi thuật toán vi tính sau đó, tạo nên các phân đoạn nhỏ cơ tim với tính ổn định tạm thời và kiểu đốm độc nhất. Những đoạn nhỏ cơ tim này, hay còn được gọi là phần lõi (kernel), được xác định là những chỉ dấu âm (acoustic markers) để theo dõi sự dịch chuyển từ khung hình này sang khung hình khác trong một mặt phẳng hình ảnh sử dụng ánh xạ khối (Hình 1.8).⁷⁶ Các khung hình liên tiếp nhau được phân tích tự động để tìm ra vị trí mới của các kiểu đốm đặc trưng trong mỗi khối dựa trên các tiêu chuẩn chọn lựa và tổng thể các sự khác biệt đặc trưng. Sự dịch chuyển các chỉ dấu âm từ khung hình này sang khung hình khác thể hiện sự di chuyển mô cơ tim theo không gian và thời gian. Sự biến đổi theo thời gian của các kiểu đốm được xác định khi các đốm di chuyển gần lại hay xa nhau ra và tạo nên một loạt các vector sức căng theo vùng. Qua đó, siêu âm đánh dấu mô cơ tim có thể tính toán các vector vận tốc cơ tim, và được thể hiện bên trên hình ảnh động thang xám siêu âm thông thường.⁷⁷

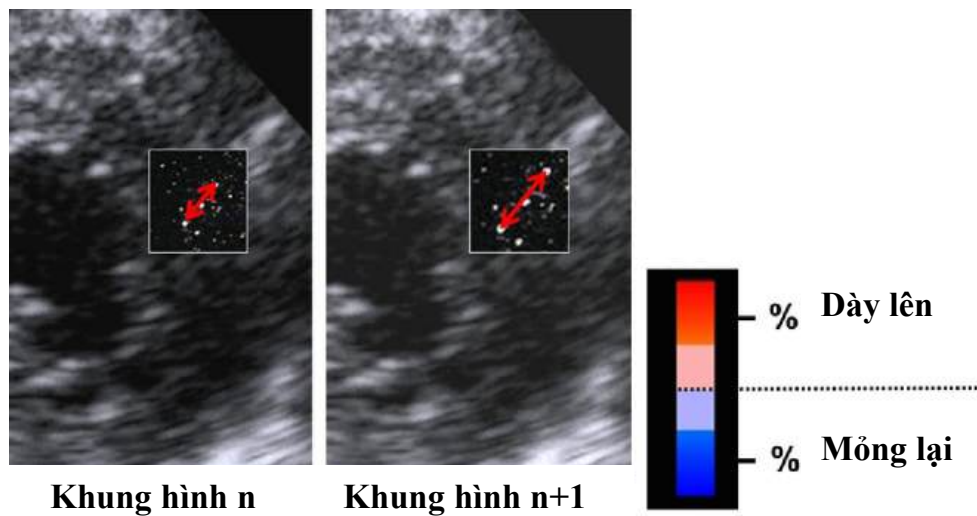


Hình 1.8 Nguyên lý xác định chỉ dấu âm trong siêu âm đánh dấu mô cơ tim⁷⁶

Nguồn: Otto A et al, 2010

Trên cơ sở nguyên lý bên trên, sức căng cơ tim (ϵ) trong siêu âm đánh dấu mô cơ tim được tính theo công thức: $\epsilon = (L - L_0)/L_0$

Sức căng này được gọi là sức căng Lagrangian. Trong đó, L là khoảng cách giữa hai điểm nhất định của cơ tim trong ở cuối thì tâm thu, L_0 là khoảng cách giữa hai điểm đó ở thì tâm trương.⁷⁶



Hình 1.9 Nguyên lý theo dõi các kiểu đốm trong siêu âm đánh dấu mô cơ tim⁷⁷

Nguồn: Gorcsan J et al, 2011

Trong các dạng biến dạng cơ học thất trái, sức căng theo chiều dọc (LV-GLS) được cấu thành chủ yếu bởi lớp cơ vùng nội tâm mạc, và cũng là loại sức căng dễ nhạy cảm tổn thương cơ tim nhất. Trong giai đoạn đầu của các bệnh lý tim mạch, chức năng lớp cơ giữa và lớp ngoại tâm mạc thường ít bị ảnh hưởng, vì thế sức căng theo chu vi và xoắn của thất trái sẽ bình thường hay tăng lên bù trừ để bảo tồn chức năng tâm thu. Chỉ khi tổn thương xuyên thành hay bệnh lý cơ tim thất trái tiến triển, chức năng lớp cơ giữa và lớp ngoại mạc mới bị ảnh hưởng, gây giảm hoạt động biến dạng theo chu vi và chiều ngang, cũng như cử động xoắn.⁷²

Khi so sánh các phần mềm đánh giá sức căng theo chiều dọc, theo chiều ngang và theo chu vi toàn thất trái giữa các hãng máy siêu âm tim, Manovel và cộng sự cho thấy giá trị sức căng theo chiều dọc toàn thất trái có sai số thấp nhất trong các loại sức căng.⁷⁸ Sai số giữa hai lần lặp lại và sai số giữa hai người thực hiện của LV-GLS ở các mặt cắt đều thấp hơn LVEF ở cùng một hãng sản xuất.⁷⁹ Trên cơ sở đó, LV-GLS là loại sức căng được sử dụng nhiều nhất trong thực hành lâm sàng, được sử dụng trong nhiều nghiên cứu bệnh tim mạch khác nhau và được đưa vào khuyến cáo của nhiều Hội Tim và Ung thư.¹⁰

Nguồn sai số chính khi thực hiện đánh giá LV-GLS liên quan đến khác biệt về phần mềm xử lý của các hãng máy, hơn là độ phân giải không gian-thời gian hay sai

số lọc tín hiệu.⁸⁰ Vì thế, khuyến cáo ASE/EACVI năm 2015 đề nghị sử dụng cùng một loại máy siêu âm tim với cùng một phần mềm để theo dõi LV-GLS trên cùng một bệnh nhân, và đề xuất khoảng giá trị bình thường của LV-GLS được định nghĩa $LV-GLS \geq -20\% \pm 2\%$ (giá trị tuyệt đối).⁷³

Đến thời điểm hiện tại, LV-GLS đã khẳng định vai trò tiên đoán biến cố tim mạch, độc lập với LVEF trong nhiều bệnh lý tim mạch khác nhau như tăng huyết áp, bệnh cơ tim phì đại, bệnh cơ tim amyloidosis, suy tim LVEF giảm, suy tim LVEF bảo tồn, bệnh mạch vành, bệnh van tim và đặc biệt ở bệnh cơ tim do hóa trị.^{57,81-83} Nhìn chung, LV-GLS bổ sung ý nghĩa tiên lượng, cải thiện phân tầng nguy cơ bệnh nhân tốt hơn khi tích hợp vào thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng sinh hóa và các phương thức hình ảnh học tim mạch thường qui.

1.2.2 Vai trò LV-GLS trong chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị

Siêu âm tim là phương thức hình ảnh học trung tâm trong đánh giá chức năng thất trái, phân tầng bệnh nhân ung thư trước hóa trị anthracycline và/hoặc ức chế HER2, cũng như theo dõi trong điều trị và dài hạn sau đó.^{7,10} Ưu điểm của siêu âm tim so với cộng hưởng từ tim (MRI) hay xạ hình thất trái đồ (MUGA) là tính sẵn có, khả năng lặp lại khi theo dõi điều trị tốt, cũng như không chịu ảnh hưởng tia xạ.¹⁰

Đối với siêu âm tim qua thành ngực thông thường, LVEF được đánh giá ở 2 mặt phẳng bằng thuật toán đĩa (qui tắc Simpson). Tuy nhiên, độ dao động LVEF trên siêu âm tim vào khoảng 10%, và mức sai số LVEF này cũng chính bằng mức giảm $\Delta LVEF$ để chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị. Mặc khác, dựa trên công thức đo đặc, LVEF giảm có thể do giảm thể tích cuối tâm trương (EDV) hay tăng thể tích cuối tâm thu (ESV).⁸⁴ Cụ thể, ở bệnh nhân ung thư, LVEF dễ thay đổi trong quá trình điều trị. Giảm EDV thường gặp trên bệnh nhân hóa trị, do giảm thể tích tuần hoàn khi ăn uống kém và nôn ói, cũng có thể do rối loạn chức năng tâm trương. Trong khi đó, tăng ESV thường do độc tính tim của các thuốc hóa trị ung thư, làm giảm sức co bóp cơ tim. Tình trạng nhiễm trùng nặng trên bệnh nhân ung thư cũng có thể làm giảm sức co bóp và tăng ESV, nhưng không phải do độc tính của thuốc hóa trị.⁸⁴ Ngược lại, 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.^{10,12,22} Ưu điểm và nhược điểm của các phương thức theo dõi rối loạn chức năng tim liên quan điều trị ung thư được trình bày trong Bảng 1.5.^{10,12}

Bảng 1.5 Các phương thức hình ảnh học chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị^{10,12}

Nguồn: Celutkiene J et al, 2022; Baldassarre LA et al, 2022

Phương thức	Đặc điểm chẩn đoán	Ưu điểm	Nhược điểm
Siêu âm tim	▪ Giảm LVEF >10% dưới giới hạn dưới bình thường ▪ Giảm LV-GLS >15% so với giá trị ban đầu	▪ Sẵn có ▪ Không phơi nhiễm tia ▪ Đánh giá huyết động và các cấu trúc khác của tim (thất phải, nhĩ trái), các bệnh van tim đi kèm, bệnh màng ngoài tim, tăng áp phổi, u tim, huyết khối buồng tim	▪ Sai số khi lặp lại ▪ Phụ thuộc kinh nghiệm người thực hiện ▪ Siêu âm theo dõi sức căng phải thực hiện trên cùng một dòng máy, và tối ưu bởi cùng một bác sĩ ▪ Chất lượng hình ảnh kém ở bệnh nhân bệnh phổi, béo phì, đoạn nhũ, nhũ nhân tạo
MUGA	Giảm LVEF > 10% với giá trị LVEF dưới 50%	▪ Độ chính xác khi lặp lại cao	▪ Phơi nhiễm tia xạ ▪ Không sẵn có ở các trung tâm ▪ Không đánh giá được huyết động và các cấu trúc tim khác

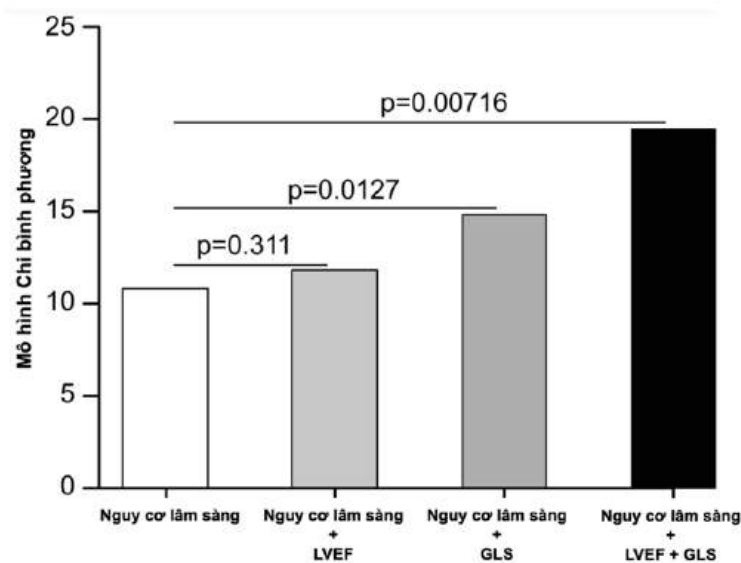
Cộng hưởng từ tim	▪ Đánh giá chức năng thất trái ở những trường hợp nghi ngờ ▪ LGE, T1 mapping, thể tích ngoại bào (đánh giá xơ hóa cơ tim), LGE (-) gợi ý bệnh cơ tim do anthracycline	▪ Độ chính xác khi lặp lại ▪ Chất lượng hình ảnh và độ phân giải hình ảnh tối ưu, khảo sát được các mặt cắt ngang ▪ Đánh giá được bản chất mô cơ tim (viêm, xơ hóa, thâm nhiễm)	▪ Ít trung tâm sẵn có ▪ Chi phí cao ▪ Vấn đề liên quan bệnh nhân (chứng sợ bị giam giữ, khả năng kiềm hơi thở, thời gian chụp dài) ▪ Gadolinium không thể sử dụng khi suy chức năng thận nặng
--------------------------	--	---	--

Mặc dù LVEF là một thông số quan trọng để chẩn đoán tổn thương cơ tim, nhưng thay đổi LVEF thường trễ, ở giai đoạn tổn thương cơ tim không thể hồi phục.¹⁰ Trong hầu hết các nghiên cứu quan sát 10 năm trở lại đây, 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.⁵⁷ Mức giảm LV-GLS tương đối trong các nghiên cứu dao động trung bình 10%-20% trong suốt quá trình hóa trị các thuốc có nguy cơ độc tim.¹⁰ Bằng chứng hằng định của LV-GLS trong dự báo sớm tổn thương cơ tim do hóa trị anthracycline hay trastuzumab đã được nhìn nhận rõ trong nhiều khuyến cáo chuyên ngành tim mạch-ung thư.^{7,10,13} Vai trò LV-GLS được khẳng định ở cả giai đoạn trước hóa trị (phân tầng nguy cơ), trong hóa trị (phát hiện rối loạn chức năng tim mức độ nhẹ, không triệu chứng) và sau hóa trị (tối ưu kết cục tim mạch ở bệnh nhân sống còn sau ung thư).^{7,10,12}

1.2.3 Vai trò LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim do hoá trị anthracycline và trastuzumab qua các nghiên cứu trong nước và trên thế giới

Ở thời điểm trước hóa trị anthracycline, LV-GLS giúp dự báo biến cố suy tim có triệu chứng hay tử vong do tim, và vai trò dự báo độc lập với LVEF, đặc biệt ở bệnh nhân có LVEF 50-59%. Trên 2.234 bệnh nhân ung thư trước hóa trị

anthracycline tại bệnh viện đa khoa Massachusetts, Mousavi và cộng sự đã xác định điểm cắt LV-GLS $< -14\%$ làm tăng 4,7 lần biến cố tim mạch phối hợp (suy tim có triệu chứng và tử vong do tim). Sai lệch giữa những người thực hiện đối với LV-GLS rất thấp, dao động $1 \pm 1\%$, và sai lệch giữa hai lần thực hiện chỉ trong khoảng $1 \pm 0,6\%$ (giá trị tuyệt đối). Sai số khi lặp lại của LV-GLS được chứng minh thấp hơn nhiều so với LVEF. Thời gian trung vị kể từ khi bắt đầu hóa trị anthracycline đến khi có biến cố xuất hiện trong nghiên cứu < 6 tháng, với tần suất biến cố 8%. Mousavi và cộng sự cũng cho thấy, nếu tích hợp LVEF trước hóa trị vào các yếu tố nguy cơ tim mạch sẵn có của bệnh nhân (tuổi, tiền căn bệnh mạch vành, tiền căn suy tim, đái tháo đường, sử dụng chẹn beta), LVEF không làm cải thiện có ý nghĩa khả năng dự báo biến cố bất lợi; tuy nhiên, LV-GLS trước hóa trị lại giúp xác định tốt hơn bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện suy tim có triệu chứng trong quá trình theo dõi (Biểu đồ 1.2).⁸⁵



Biểu đồ 1.2 Ý nghĩa tiên đoán biến cố tim mạch phối hợp của LVEF và LV-GLS trước hóa trị anthracycline⁸⁵

Nguồn: Mousavi N et al, 2015

Tương tự, ở giai đoạn trước hóa trị anthracycline, trên 450 bệnh nhân ung thư huyết học với tần suất biến cố tim mạch phối hợp (tử vong tim và suy tim có triệu chứng) khoảng 6% trong thời gian theo dõi trung vị 4 năm, Ali và cộng sự xác định điểm cắt LV-GLS $< -17,5\%$ giúp tiên đoán độc lập nguy cơ biến cố tim mạch tăng gấp 6 lần (AUC 0,89, KTC 95% 0,84 – 0,95, $p < 0,0001$), sau khi hiệu chỉnh với các

nguy cơ lâm sàng. Trên cơ sở các yếu tố nguy cơ tim mạch lâm sàng (tuổi, loại ung thư, tiền căn bệnh mạch vành, tiền căn suy tim, tăng huyết áp, đái tháo đường, sử dụng chẹn beta, sử dụng ức chế men chuyển, statin) và LVEF, tích hợp LV-GLS trước hóa trị giúp dự báo tốt hơn nguy cơ biến cố tim mạch phối hợp trong quá trình theo dõi.⁸⁶

Ở giai đoạn sau khởi đầu hóa trị các thuốc có nguy cơ độc cơ tim như anthracycline hay trastuzumab, LV-GLS càng có nhiều bằng chứng khẳng định vai trò tiên đoán biến cố rối loạn chức năng tim. Trong đồng thuận ASE/EACVI, LV-GLS giảm 15% tương đối so với LV-GLS trước hóa trị được định nghĩa là thay đổi đáng kể, phản ánh tổn thương cơ tim dưới lâm sàng.⁵⁴ Định nghĩa này được kiểm định trong một phân tích gộp dựa trên 21 nghiên cứu với 1.782 bệnh nhân ung thư nhiều thể loại (ung thư vú, ung thư huyết học, sarcoma) được điều trị với anthracycline kèm hay không kèm trastuzumab, Oikonomou và cộng sự ghi nhận tần suất rối loạn chức năng tim liên quan hóa trị ung thư dao động 9,3% đến 43,8% (tùy theo định nghĩa từng nghiên cứu) trong thời gian theo dõi trung bình 4,2 đến 23 tháng. Khi so sánh thay đổi LV-GLS so với giá trị ban đầu, nhóm tác giả ghi nhận Δ LV-GLS dao động trong khoảng 2,3 – 15,9%, với điểm cắt 15,9% dự báo nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị tăng gấp 16 lần (OR 15,82; KTC 95% 5,84 – 42,85, $p < 0,001$). Bên cạnh ý nghĩa tiên lượng của Δ LV-GLS, biến thiên tuyệt đối LV-GLS trong quá trình hóa trị cũng có ý nghĩa dự báo suy giảm chức năng tâm thu thất trái sau đó.¹⁶

Sau khi kết thúc hóa trị, Fallah và cộng sự khảo sát 42 bệnh nhân ung thư vú được điều trị hóa trị bổ trợ trastuzumab sau anthracycline và theo dõi trong 3 tháng, sức căng chiều dọc toàn thất trái và sức căng theo chiều ngang qua siêu âm đánh dấu mô cơ tim giúp phát hiện các tổn thương cơ tim tiền lâm sàng trước khi có biểu hiện giảm LVEF có ý nghĩa.⁸⁷ Tương tự, Sawaya và cộng sự trong một nghiên cứu tiến cứu cho thấy LV-GLS $< -19\%$ tại thời điểm kết thúc hóa trị anthracycline giúp tiên đoán bệnh nhân có bệnh cơ tim do hóa trị trong khoảng thời gian theo dõi 15 tháng, và LV-GLS $< -19\%$ hiện diện trên tất cả bệnh nhân có xuất hiện triệu chứng suy tim trong quá trình theo dõi.⁸⁸ Negishi và cộng sự cũng nhận thấy điểm cắt giảm tương

đôi Δ LV-GLS $> 11\%$ có độ nhạy 65% và độ đặc hiệu 94% trong dự đoán bệnh cơ tim do hóa trị tại thời điểm 12 tháng ở bệnh nhân ung thư vú điều trị trastuzumab có hay không kèm anthracycline. Nhóm tác giả này cũng cho thấy giảm tương đối Δ LV-GLS $< 8\%$ so với giá trị nền không mang ý nghĩa dự báo, ngược lại, giảm LV-GLS tương đối $> 15\%$ giúp tiên đoán gần như chắc chắn bệnh cơ tim do hóa trị.⁸⁹

Ở những nghiên cứu có thời gian theo dõi sau hóa trị lâu hơn như đoàn hệ St.Jude Lifetime, 1.820 trẻ em ung thư sống còn sau hóa trị anthracycline được theo dõi sau 23 năm, tần suất bất thường LVEF chỉ chiếm 5,8%, tuy nhiên, tần suất bất thường LV-GLS cao hơn, chiếm 31,8%. Đồng thời, bệnh nhân sống còn sau hóa trị anthracycline kèm theo hội chứng chuyển hóa có nguy cơ bất thường LV-GLS cao gấp 2 lần.⁹⁰ Nghiên cứu của Tsai ở 47 bệnh nhân lymphoma Hodgkin được theo dõi trung bình 22 năm cũng cung cấp dữ liệu tương tự, LV-GLS giảm đáng kể sau thời gian dài ở hầu hết bệnh nhân hóa trị anthracycline.⁹¹

Ở bệnh nhân hóa trị ức chế HER2 đơn thuần, bằng chứng về vai trò theo dõi LV-GLS trong dự báo giảm LVEF có ý nghĩa và suy tim lâm sàng cũng được chứng minh qua nhiều nghiên cứu, nhưng hầu hết có cỡ mẫu nhỏ hơn các khảo sát liên quan hóa trị anthracycline. Tổn thương cơ tim dưới lâm sàng do hóa trị trastuzumab có thể xuất hiện rất sớm, trong tháng đầu tiên sau khởi trị. Banke và cộng sự thực hiện một nghiên cứu tiến cứu ở 45 bệnh nhân ung thư vú hóa trị trastuzumab với siêu âm tim và định lượng troponin, NT-proBNP được lặp lại ở thời điểm ban đầu, sau 3 ngày, 7 ngày, 14 ngày, 3 tháng, 6 tháng, 9 tháng. Sau 14 ngày, tác giả ghi nhận có 27% bệnh nhân giảm LV-GLS $> 10\%$; và nhóm giảm LV-GLS đáng kể sau 14 ngày có LVEF ở thời điểm 9 tháng thấp hơn nhóm không có giảm LV-GLS (55,2% so với 59,5%, $p=0,001$). Mặc dù vậy, troponin tim và NT-proBNP không mang ý nghĩa dự báo giảm LVEF.⁹² Tương tự, Negishi và cộng sự khi theo dõi 81 bệnh nhân ung thư vú được hóa trị trastuzumab với tuổi trung bình 50 ± 11 cũng ghi nhận thay đổi LV-GLS là yếu tố tiên đoán mạnh nhất biến cố rối loạn chức năng tim liên quan hóa trị sau 12 tháng, với điểm cắt tối ưu Δ LV-GLS 11% có độ nhạy 64% và độ đặc hiệu 94%.⁸⁹

Tại Việt Nam, bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline hay trastuzumab chỉ được khảo sát trong một số ít nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn hạn. Nghiên cứu của N.T.T Hằng và cộng sự (2022) ở 33 bệnh nhân ung thư vú được hóa trị phác đồ AC-TH (theo dõi 3 tháng sau ngưng hoá trị trastuzumab) ghi nhận tần suất bệnh cơ tim do anthracycline là 21,2%.¹⁸ Tương tự, Đ.T. Nghĩa cũng ghi nhận tần suất bệnh cơ tim trong quá trình hóa trị anthracycline là 38,7% ở 31 bệnh nhân ung thư hóa trị phác đồ có anthracycline.¹⁹ Ngoài hạn chế về cỡ mẫu nhỏ, cả hai nghiên cứu này đều sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị theo đồng thuận ASE/EACVI 2014, đồng thời, các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị cũng chưa được phân tích.

Khi phân tích điểm cắt LV-GLS giúp dự báo bệnh cơ tim do hóa trị qua 21 nghiên cứu, phân tích gộp của Oikonomou và cộng sự cho thấy giảm tương đối Δ LV-GLS so với giá trị ban đầu là tiêu chuẩn được khảo sát nhiều nhất so với giảm tuyệt đối LV-GLS, điểm cắt đơn LV-GLS trước hóa trị hay trong quá trình hóa trị. Điểm cắt giảm tương đối Δ LV-GLS trong các nghiên cứu dao động 2,3% đến 15,9%, với điểm cắt 15,9% liên quan tăng nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị gấp 16 lần (OR 15,82; KTC 95% 5,84 – 42,85).¹⁶

Dựa trên cơ sở đó, khuyến cáo từ các Hội Tim hay Hội Ung thư đều đưa LV-GLS vào qui trình theo dõi chức năng tim thường qui trong quá trình hóa trị các thuốc có nguy cơ độc tim như anthracycline và/hoặc trastuzumab^{7,10,13,14}. Khuyến cáo ASE/EACVI (2014) đề nghị điểm cắt thay đổi tương đối Δ LV-GLS >15% so với giá trị ban đầu là tiêu chuẩn chẩn đoán sớm bệnh cơ tim do hóa trị, trước khi LVEF giảm có ý nghĩa.⁵⁴ Đến năm 2022, khuyến cáo ESC cũng đồng thuận sử dụng ngưỡng điểm cắt Δ LV-GLS giảm > 15% là tiêu chuẩn chẩn đoán cho bệnh cơ tim hóa trị không triệu chứng, với phân độ nhẹ khi LVEF vẫn duy trì $\geq 50\%$.⁷

Mặc dù giảm LV-GLS làm tăng nguy cơ rối loạn chức năng tim liên quan hóa trị, bằng chứng dựa trên mức thay đổi đáng kể LV-GLS để ngưng hay tạm hoãn hóa trị anthracycline và/hoặc ức chế HER2 chưa rõ ràng. Đồng thuận các chuyên gia đề nghị bác sĩ tim mạch cần hội chẩn với bác sĩ ung thư học để tầm soát nguyên nhân có

thể dẫn đến tổn thương cơ tim và xem xét khởi động điều trị bảo vệ tim trong từng trường hợp.^{7,12} Ý nghĩa can thiệp nội khoa (khởi động các thuốc ức chế thần kinh thể dịch suy tim) dựa trên thay đổi LV-GLS đã được đánh giá trong nghiên cứu SUCCOUR (Strain Surveillance of Chemotherapy for Improving Cardiovascular Outcomes) - một nghiên cứu quốc tế, tiến cứu, đa trung tâm. Trong nghiên cứu SUCCOUR, 92% bệnh nhân hóa trị anthracycline cho ung thư vú, tuổi trung bình bệnh nhân là 54 ± 12 , tỉ lệ bệnh nhân tăng huyết áp và đái tháo đường lần lượt là 26% và 13%. Dựa trên phân tầng nguy cơ bệnh nhân trước hóa trị theo HFA-ICOS, 33% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp, và 21% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao-rất cao. Chức năng tâm thu thất trái hầu hết bình thường trước hóa trị, với tỉ lệ bệnh nhân có LVEF <50% chỉ chiếm 5%, và 89% bệnh nhân có LV-GLS trong khoảng bình thường (LV-GLS <-18%). Mặc dù vậy, kết quả nghiên cứu SUCCOUR vẫn chưa chứng minh được lợi ích khởi động điều trị nội khoa thường qui dựa trên bằng chứng rối loạn chức năng tim mức độ nhẹ (chỉ giảm LV-GLS nhưng chưa giảm LVEF đáng kể).⁹³

Dựa trên các cơ sở đó, khuyến cáo ESC (2022) đề nghị chỉ ngưng hóa trị anthracycline khi bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng ở mức độ trung bình hay nặng (LVEF giảm <50%). Ở nhóm bệnh cơ tim mức độ nhẹ (chưa giảm đáng kể LVEF, chỉ giảm tương đối Δ LV-GLS > 15%), ức chế men chuyển/chẹn thụ thể angiotensin và/hoặc chẹn beta nên được khởi động sớm (Mức độ khuyến cáo IIa).⁷

Đối với bệnh nhân hóa trị ức chế HER2, Δ LV-GLS giảm $\geq 15\%$ đơn thuần cũng không được xem là tiêu chí ngưng hóa trị nếu không đi kèm giảm LVEF <40% (rối loạn chức năng tim mức độ nặng). Tổn thương cơ tim do trastuzumab có tiên lượng phục hồi tốt, nên ở bệnh nhân rối loạn chức năng tim mức độ trung bình (giảm LV-GLS >15% kèm giảm LVEF ở khoảng 40-49%), bệnh nhân vẫn có thể tiếp tục được hóa trị trastuzumab và theo dõi tim mạch cẩn thận hơn. Tương tự như hóa trị anthracycline, Δ LV-GLS giảm > 15% so với giá trị ban đầu, bất kể có hay không có giảm LVEF đi kèm, là tiêu chuẩn khởi động điều trị nội khoa suy tim.⁷

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu quan sát đoàn hệ tiền cứu

2.2 Đối tượng nghiên cứu

2.2.1 Dân số mục tiêu

Bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán và có kế hoạch hóa trị với phác đồ có anthracycline hoặc trastuzumab

2.2.2 Dân số chọn mẫu

Bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán, có yếu tố nguy cơ tim mạch và có kế hoạch hóa trị với phác đồ có anthracycline hoặc trastuzumab

2.2.3 Tiêu chí chọn bệnh

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi
- Bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán và được chỉ định hóa trị lần đầu với phác đồ có anthracycline (AC→T) hoặc phác đồ có trastuzumab (PH hay TCH) (theo hướng dẫn điều trị Bộ Y tế 2020 – Phụ lục 3)
- Bệnh nhân có ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ tim mạch theo điểm HFA-ICOS đối với anthracycline và trastuzumab: tuổi ≥ 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.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2.4 Tiêu chí loại trừ

- Bệnh nhân có LVEF thất trái giảm trước hóa trị (LVEF $< 50\%$)
- Bệnh nhân có hẹp và/hoặc hở van tim từ mức độ trung bình trở lên
- Bệnh nhân có chất lượng hình ảnh siêu âm tim kém (≥ 2 vùng cơ tim không quan sát được ở mô hình 18 vùng)
- Bệnh nhân không hoàn tất các lần siêu âm tim theo đề cương nghiên cứu
- Bệnh nhân suy tim cấp trong quá trình hóa trị do hội chứng vành cấp

2.3 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.3.1 Thời gian nghiên cứu

- Thời gian tuyển bệnh: bắt đầu từ 01.10.2020
- Thời gian theo dõi: 12 tháng sau kết thúc hóa trị anthracycline hoặc trastuzumab
- Thời điểm kết thúc nghiên cứu: 31.10.2023

2.3.2 Địa điểm nghiên cứu:

- Khoa Nội tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh
- Khoa Ngoại Lồng Ngực Mạch Máu, Bệnh viện Nhân dân Gia Định (đơn nguyên hoá trị bệnh nhân ung thư vú tại địa điểm nghiên cứu)

2.4 Cỡ mẫu nghiên cứu

2.4.1 Ước lượng cỡ mẫu:

Cỡ mẫu nghiên cứu được ước lượng dựa trên Mục tiêu 2 và Mục tiêu 3

- **Mục tiêu 2:** xác định tần suất bệnh cơ tim do hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch

Công thức ước lượng cỡ mẫu để xác định một tỉ lệ của dân số

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2} \times P \times (1 - P)}{d^2}$$

Với:

n là cỡ mẫu tối thiểu

$Z^2_{1-\alpha/2}$ là hệ số tương ứng với khoảng tin cậy $(1 - \alpha)$

P là tần suất bệnh cơ tim do hóa trị lâm sàng/tiền lâm sàng

d là độ chính xác mong muốn

Chọn:

$\alpha = 0,05$ (độ tin cậy 95%)

$$Z_{0.975} = 1,96 \text{ (trị số từ phân phối chuẩn)}$$

$$d = 0,05 \text{ (sai số cho phép)}$$

Do hiện tại, chưa có nghiên cứu xác định tần suất bệnh cơ tim do hóa trị ở nhóm bệnh nhân có bệnh lý tim mạch hay yếu tố nguy cơ tim mạch, chúng tôi chọn nghiên cứu tần suất bệnh cơ tim do hóa trị ung thư vú ở dân số chung để tính cỡ mẫu.

- Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline (không kèm trastuzumab):
chọn $p = 0,13^{94}$

Ước tính cỡ mẫu $n = 174$ bệnh nhân hóa trị anthracycline

- Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab (không kèm anthracycline):
chọn $p = 0,03^{95}$

Ước tính cỡ mẫu $n = 45$ bệnh nhân hóa trị trastuzumab

- Với tỉ lệ bỏ cuộc được ước tính là 20%, cỡ mẫu cần phải tăng thêm sau khi điều chỉnh:

- Nhóm hóa trị anthracycline $n = 209$ bệnh nhân
- Nhóm hóa trị trastuzumab $n = 54$ bệnh nhân

- **Mục tiêu 3:** xác định giá trị tiên lượng bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng của LV-GLS

Mục tiêu này nhằm xác định giá trị tiên lượng của giảm tương đối LV-GLS > 15% trong dự báo bệnh cơ tim do hóa trị với LVEF giảm < 50%, với độ đặc hiệu của phương thức chẩn đoán quan trọng hơn độ nhạy.

Công thức ước lượng cỡ mẫu dựa trên độ đặc hiệu xét nghiệm chẩn đoán:

$$n(spe) = \frac{TN + FP}{1 - P} \quad \text{với} \quad TN + FP = \frac{Z_{1-\frac{\alpha}{2}}^2 * Spe * (1 - Spe)}{d^2}$$

n là cỡ mẫu tối thiểu

$Z_{1-\alpha/2}$ là giá trị từ phân bố chuẩn, chọn $\alpha = 0,05$ ứng với $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Spec là độ đặc hiệu

d là mức sai số

TN là số âm tính thật – FP là số dương tính giả

p là tỉ lệ hiện mắc

- Ở bệnh nhân hóa trị anthracycline, chọn $\text{spec} = 0,86^{96}$ với $d = 0,05$. Tỉ lệ hiện mắc chọn $p = 0,09^{97}$ (nghiên cứu tiến cứu của Charbonnel và cộng sự trên bệnh nhân hoá trị anthracycline có thời gian theo dõi trung vị 12 tháng).

Ước tính cỡ mẫu nhóm anthracycline $n = 203$ bệnh nhân

- Ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab, chọn $\text{spec} = 0,94^{89}$ với $d = 0,05$ và $p = 0,04^{98}$ (tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab có giảm LVEF khi trastuzumab được sử dụng 1 năm trong nghiên cứu đa trung tâm HERA)

Ước tính cỡ mẫu nhóm anthracycline $n = 90$ bệnh nhân

- Với tỉ lệ bỏ cuộc được ước tính là 20%, cỡ mẫu cần phải tăng thêm sau khi điều chỉnh:
 - Nhóm hóa trị anthracycline $n = 244$ bệnh nhân
 - Nhóm hóa trị trastuzumab $n = 108$ bệnh nhân
- Nghiên cứu có mục tiêu chính là xác định vai trò LV-GLS trong chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab. Vì thế, cỡ mẫu nghiên cứu ước lượng được lựa chọn là 244 bệnh nhân nhóm anthracycline và 108 bệnh nhân nhóm trastuzumab.

2.4.2 Kỹ thuật chọn mẫu

Chọn các bệnh nhân thỏa tiêu chí nhận vào và không có tiêu chí loại trừ với cách chọn mẫu liên tiếp theo trình tự thời gian.

Do ảnh hưởng dịch bệnh Covid-19 tại TP. Hồ Chí Minh, số bệnh nhân nghiên cứu được tuyển chọn nhiều hơn công thức ước lượng nhằm bù trừ cho số lượng bệnh nhân bỏ cuộc/tử vong liên quan Covid-19

2.5 Xác định các biến số nghiên cứu

2.5.1 Biến số kết cục nghiên cứu

Bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline hay trastuzumab⁷

Chúng tôi cập nhật định nghĩa kết cục nghiên cứu theo khuyến cáo ESC 2022. Trong đó, định nghĩa “*bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng mức độ trung bình và nặng*” mang ý nghĩa tương tự định nghĩa “*bệnh cơ tim do hóa trị*” trong các đồng thuận trước đây, với tiêu chuẩn bắt buộc là giảm LVEF xuống mức <50%.

- ***Bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng***

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 $\Delta\text{LV-GLS} > 15\%$ (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 $\Delta\text{LV-GLS} > 15\%$ (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 $< 40\%$

- ***Bệnh cơ tim do hóa trị có triệu chứng***

- Nhẹ: triệu chứng suy tim nhẹ (khó thở khi gắng sức, giảm khả năng gắng sức), không cần tăng liều thuốc điều trị suy tim
- Trung bình: cần tăng liều lợi tiểu và thuốc điều trị suy tim ngoại trú
- Nặng: nhập viện vì suy tim
- Rất nặng: suy tim cần hỗ trợ thuốc tăng co bóp, hỗ trợ tuần hoàn cơ học hay xem xét phải ghép tim

- Mức giảm LVEF được khẳng định bằng hai lần siêu âm tim cách nhau 3 tuần ở bệnh nhân được ghi nhận có giảm LVEF $\geq 10\%$ (giá trị tuyệt đối) so với giá trị LVEF ban đầu hay khi LVEF $< 50\%$ ⁵⁴
- Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline hay trastuzumab chỉ khi được loại trừ hội chứng động mạch vành cấp.

2.5.2 Định nghĩa các biến số chính nghiên cứu

2.5.2.1 Ung thư vú và giai đoạn ung thư vú

- Ung thư vú được xác định chẩn đoán bởi bác sĩ chuyên ngành ung thư tại bệnh viện Ung Bướu và bệnh viện Nhân dân Gia Định.
- Chẩn đoán xác định ung thư vú dựa trên thăm khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh tuyến vú (Xquang tuyến vú, MRI tuyến vú, siêu âm tuyến vú) kết hợp với bằng chứng mô bệnh học có sự hiện diện tế bào biểu mô ác tính (qua sinh thiết kim lõi). Kết quả giải phẫu bệnh, tình trạng thụ thể nội tiết và HER2 được xác định bởi bác sĩ chuyên ngành giải phẫu bệnh có kinh nghiệm ≥ 5 năm tại Bệnh viện Ung Bướu và Bệnh viện Nhân dân Gia Định TP.Hồ Chí Minh.
- Ung thư vú được phân giai đoạn lâm sàng TNM dựa theo phân loại dựa trên thông tin hồ sơ bệnh án

Bướu nguyên phát (T)

Tx	Không thể xác định bướu nguyên phát
T0	Không thấy bướu nguyên phát
Tis	Carcinoma tại chỗ
	Tis (DCIS) Carcinoma trong ống tại chỗ
	Tis (LCIS) Carcinoma tiểu thùy
	Tis (Paget) Bệnh Paget núm vú không có bướu kèm theo
T1	Bướu 20 mm (kích thước lớn nhất)
	T1mi Vi xâm lấn 1 mm (kích thước lớn nhất)
T1a	Bướu > 1 mm nhưng 5 mm (kích thước lớn nhất)
T1b	Bướu > 5 mm nhưng 10 mm (kích thước lớn nhất)

T1c	Bướu > 10 mm nhưng < 20 mm (kích thước lớn nhất)
T2	Bướu > 20 mm nhưng < 50 mm (kích thước lớn nhất)
T3	Bướu > 50 mm (kích thước lớn nhất)
T4	Bướu có kích thước bất kỳ nhưng có sự ăn lan trực tiếp vào (a) thành ngực hay (b) da
T4a	Ăn lan thành ngực
T4b	Phù nề (da cam) hoặc loét da vú hoặc nốt vệ tinh da vú
T4c	Cả hai phần trên (T4a và T4b)
T4d	Carcinoma dạng viêm

Các hạch lympho vùng (N)

Nx	Không thể xác định hạch vùng (chẳng hạn đã lấy đi rồi)
T0	Không có hạch vùng di căn
N1	Di căn vào (các) hạch nách, di động
N2	Di căn vào (các) hạch nách cùng bên, hoặc vào các hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng mà không có di căn vào hạch nách trên lâm sàng
N2a	Di căn vào (các) hạch lympho hoặc dính nhau hoặc dính các cấu trúc khác
N2b	Chỉ di căn vào hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng mà không di căn hạch nách
N3	Di căn vào hạch dưới đòn cùng bên có/không có di căn hạch nách hoặc di căn vào hạch vú trong cùng bên trên lâm sàng với di căn hạch nách hoặc di căn hạch trên đòn có/không có di căn hạch nách, hạch vú trong kèm theo
N3a	Di căn hạch dưới đòn
N3b	Di căn hạch vú trong và hạch nách
N3c	Di căn hạch trên đòn

Di căn xa (M)

Mx	Không thể xác định di căn xa
----	------------------------------

M0 Không có di căn xa

M1 Có di căn xa

Phân giai đoạn ung thư vú

Giai đoạn 0

Tis N0 M0

Giai đoạn IA

T1 N0 M0

Giai đoạn IB

T0 N1mi M0

T1 N1mi M0

Giai đoạn IIA

T0 N1 M0

T1 N1 M0

T2 N0 M0

Giai đoạn IIB

T2 N1 M0

T3 N0 M0

Giai đoạn IIIA

T0 N2 M0

T1 N2 M0

T2 N2 M0

T3 N1 M0

T3 N2 M0

Giai đoạn IIIB

T4 N0 M0

T4 N1 M0

T4 N2 M0

Giai đoạn IIIC

Bất kỳ T N3 M0

Giai đoạn IV

Bất kỳ T

Bất kỳ N

M1

2.5.2.2 Hóa trị anthracycline

- Bệnh nhân ung thư vú chẩn đoán lần đầu, được hóa trị với phác đồ có anthracycline và không kèm trastuzumab
- Bệnh nhân được hóa trị 4 chu kỳ anthracycline cách nhau 21 ngày (60mg/m² da/chu kỳ doxorubicin hay thuốc khác trong nhóm liều tương đương) (theo phác đồ Bộ Y tế - Phụ lục 3). Liều thuốc tích lũy 4 chu kỳ được qui đổi dựa trên liều tương đương doxorubicin. Liều tương đương anthracycline được trình bày trong Bảng 2.1.

Bảng 2.1 Liều tương đương anthracycline⁷*Nguồn: Lyon AR et al, 2022*

	Doxo- rubicin	Epi- rubicin	Dauno- rubicin	Mito- xantrone	Ida- rubicin
Tỉ lệ liều độc tính tim mạch	1	0.8	0.6	10,5	5
Liều tương đương	100 mg/m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9,5 mg/m ²	20 g/m ²

2.5.2.3 Hóa trị trastuzumab

- Bệnh nhân ung thư vú chẩn đoán lần đầu, được hóa trị với phác đồ có trastuzumab và không kèm anthracycline
- Bệnh nhân được hóa trị 18 chu kỳ trastuzumab cách nhau 21 ngày. Trastuzumab được sử dụng liều tải 8 mg/kg truyền tĩnh mạch 90 phút trong chu kỳ 1, sau đó, liều duy trì 6 mg/kg được truyền tĩnh mạch trong 30 phút ở các chu kỳ tiếp theo (theo phác đồ Bộ Y tế - Phụ lục 3).

2.5.2.4 Yếu tố nguy cơ tim mạch

Bệnh nhân ung thư vú có kế hoạch hóa trị phác đồ bao gồm anthracycline hoặc trastuzumab, kèm hiện diện ≥ 1 yếu tố nguy cơ tim mạch được định nghĩa như sau:

Tuổi ≥ 65

- Tuổi được tính tròn năm, bằng cách lấy năm thu nhận bệnh nhân nghiên cứu trừ cho năm sinh

Tăng huyết áp

- Đã được chẩn đoán tăng huyết áp bởi Bác sĩ hoặc đang dùng thuốc điều trị hạ áp xác nhận qua toa thuốc hoặc giấy ra viện hoặc giấy hẹn tái khám.
- Hoặc qua các lần khám lâm sàng trước hóa trị xác định có tăng huyết áp (đo ít nhất 2 lần ở 2 thời điểm khác nhau có trị số huyết áp tâm thu ≥ 140 mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương ≥ 90 mmHg)⁹⁹

Đái tháo đường

- Thỏa tiêu chuẩn chẩn đoán của Hội Đái tháo đường Hoa Kỳ với 1 trong 4 tiêu chuẩn sau:¹⁰⁰

- (1) HbA1C $\geq 6,5\%$,
- (2) đường huyết tương lúc đói ≥ 126 mg/dL (sau 8 giờ không ăn),
- (3) đường huyết tương 2 giờ sau nghiệm pháp dung nạp glucose ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L),
- (4) đường huyết tương bất kỳ ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) ở bệnh nhân có triệu chứng đái tháo đường kinh điển hay cơn tăng đường huyết

Trong trường hợp không có triệu chứng tăng đường huyết và mất bù chuyển hóa cấp thì phải lập lại xét nghiệm lần nữa để xác định chẩn đoán

- Hoặc đã được chẩn đoán đái tháo đường và hiện tại đang dùng thuốc hạ đường huyết hoặc điều trị tiết chế xác định qua toa thuốc hoặc giấy ra viện, giấy hẹn tái khám

Rối loạn lipid máu

- Theo hướng dẫn điều trị của Báo cáo lần III Chương trình giáo dục Cholesterol quốc gia Hoa Kỳ, bệnh nhân có ít nhất 1 trong các tiêu chuẩn xét nghiệm sau:¹⁰¹
 - Cholesterol toàn phần ≥ 240 mg/dL (5,18 mmol/L);
 - LDL cholesterol ≥ 160 mg/dL (3,4 mmol/L);
 - HDL cholesterol < 40 mg/dL (1,03 mmol/L);
 - Triglyceride ≥ 200 mg/dL (1,7 mmol/L).
- Hoặc bệnh nhân hiện đang điều trị thuốc hạ lipid máu do chẩn đoán rối loạn lipid máu trước đó.

Bệnh thận mạn

- Bất thường về cấu trúc hoặc chức năng thận, kéo dài trên 3 tháng và ảnh hưởng lên sức khỏe người bệnh. Chẩn đoán dựa vào 1 trong 2 tiêu chuẩn:¹⁰²
 - (1) triệu chứng tổn thương thận (có biểu hiện 1 hoặc nhiều)
 - Albumin nước tiểu (tỷ lệ albumin/creatinine nước tiểu >30 mg/g hoặc albumin nước tiểu 24 giờ >30 mg/24 giờ)
 - Bất thường nước tiểu
 - Bất thường điện giải đồ hoặc các bất thường khác do rối loạn chức năng ống thận
 - Bất thường về mô bệnh học thận
 - Xét nghiệm hình ảnh học phát hiện thận tiết niệu bất thường
 - Ghép thận
 - (2) Giảm mức lọc cầu thận ước tính (Glomerular filtration rate: GFR) <60 mL/ph/1,73 m².
- Đang có chẩn đoán bệnh thận mạn qua hồ sơ y khoa

Béo phì

- Béo phì được định nghĩa dựa trên chỉ số khối cơ thể (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ trước hóa trị (theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS)⁷

$$\text{Chỉ số khối cơ thể (BMI)} = \frac{\text{cân nặng}}{(\text{chiều cao})^2}$$

Trong đó: cân nặng tính bằng kilogram (kg) và chiều cao tính bằng mét

Rung nhĩ

- Xác định bằng điện tâm đồ: không xác định được sóng P, có sóng f, khoảng RR không đều hoàn toàn, chiều dài chu kỳ nhĩ thường biến thiên và < 200 mili giây (> 300 nhịp/ phút), hoặc đã được chẩn đoán rung nhĩ qua hồ sơ y khoa.

Tiền căn nhồi máu cơ tim hay tái thông động mạch vành

- Khi bệnh nhân đã được chẩn đoán nhồi máu cơ tim hay bệnh nhân đã được tái thông động mạch vành qua da hay phẫu thuật bắc cầu nối chủ-vành. Thông tin này được ghi nhận trong giấy ra viện, toa thuốc hoặc giấy hẹn tái khám.

2.5.2.5 Nguy cơ theo điểm HFA-ICOS trước hóa trị⁷

Dựa trên các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị, bệnh nhân trước hóa trị anthracycline hoặc trastuzumab được chia thành 4 nhóm nguy cơ (Bảng 1.4).

Trong đó, các mức nguy cơ được định nghĩa:

- Nguy cơ thấp: điểm HFA-ICOS < 2 điểm
- Nguy cơ trung bình: điểm HFA-ICOS từ 2 – 4 điểm
- Nguy cơ cao: điểm HFA-ICOS ≥ 5 điểm
- Nguy cơ rất cao: khi hiện diện bất kỳ nguy cơ rất cao nào

2.5.2.6 Phân suất tống máu thất trái (LVEF)

- LVEF 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 với đầu dò sector S5-1.

- LVEF được phân tích dựa trên phương pháp đĩa Simpson từ thể tích cuối tâm thu (ESV) và thể tích cuối tâm trương (EDV) ở hai mặt phẳng (mặt phẳng 4 buồng từ mỏm và 2 buồng từ mỏm), với $LVEF = (EDV - ESV) / ESV$
- 02 mặt cắt từ mỏm được thu bắt hình có kèm cổng điện tâm đồ, với tốc độ 60-80 khung hình/giây và 03 chu kỳ được lưu với dạng dữ liệu thô DICOM. LVEF được phân tích ngoại tuyến bởi 2 bác sĩ siêu âm tim có kinh nghiệm thực hành ≥ 5 năm và được báo cáo ở giá trị trung bình của 2 bác sĩ.
- LVEF 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 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
- LVEF trước hóa trị chu kỳ 1 được định nghĩa là LVEF ban đầu. Mức thay đổi LVEF ở một thời điểm nhất định trong quá trình theo dõi (n) được xác định dựa trên hiệu số so với LVEF ban đầu (giá trị tuyệt đối) :

$$\Delta LVEF_n = LVEF_n - LVEF_{\text{ban đầu}}$$

2.5.2.7 Sức căng theo chiều dọc toàn thất trái (LV-GLS)

- LV-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, với đầu dò sector S5-1.
- 03 mặt cắt từ mỏm chuẩn được thu bắt hình có kèm cổng điện tâm đồ, với tốc độ 60-80 khung hình/giây. 03 mặt cắt từ mỏm được tối ưu hóa về hướng, độ sâu, và độ lợi ảnh (gain) để thu được thất trái không bị rút ngắn, nhìn rõ các thành tim và mỏm thất trái trong suốt chu chuyển tim. 01 bác sĩ phụ

trách thu bắt hình cho toàn bộ dữ liệu nghiên cứu. 03 chu kỳ thu bắt hình ở mỗi mặt cắt được lưu với dạng dữ liệu thô 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 (đã phân tích ít nhất 500 trường hợp) tại bệnh viện Nhân dân Gia Định để báo cáo kết quả LV-GLS lớp nội mạc. 02 bác sĩ phân tích kết quả siêu âm tim được làm mù về thông tin bệnh nhân và kết quả LV-GLS ban đầu.

- LV-GLS được tính trung bình từ giá trị sức căng theo chiều dọc đỉnh (peak longitudinal strain) ở 3 mặt cắt từ mỏm. Mô hình 18 phân vùng cơ tim được sử dụng để tính toán giá trị sức căng. Phân tích giá trị sức căng theo chiều dọc được bắt đầu ở mặt cắt 3 buồng từ mỏm nhằm quan sát được thời điểm đóng van động mạch chủ. Thời điểm đóng van động mạch chủ được xác định tự động bằng phần mềm sẵn có và được kiểm tra lại bởi bác sĩ phân tích kết quả. Các kỹ thuật lựa chọn vùng quan tâm (region of interest – ROI) và viền nội mạc được thực hiện theo khuyến cáo của ASE/EACVI.⁷³
- 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
- 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
- LV-GLS trước hóa trị chu kỳ 1 được định nghĩa là LVEF ban đầu. Mức thay đổi LV-GLS ở một thời điểm nhất định trong quá trình theo dõi (n) được xác định dựa trên mức thay đổi tương đối so với giá trị ban đầu:

$$\Delta LV-GLS_n = (LV-GLS_n - LV-GLS_{\text{ban đầu}}) \div LV-GLS_{\text{ban đầu}}$$

2.5.2.8 Giá trị các biến số sử dụng trong nghiên cứu

Bảng 2.2 Giá trị các biến số sử dụng trong nghiên cứu

Tên biến số	Loại biến	Giá trị, đơn vị
Tuổi	Liên tục	Năm
Giới	Danh định	Nam, nữ
Chỉ số khối cơ thể (BMI)	Liên tục	kg/m ²
Thời gian theo dõi sau kết thúc hóa trị	Liên tục	tháng
Giai đoạn ung thư vú	Danh định	I, IIA, IIB, IIIA, IIIB, IIIC, IV
Liều tích lũy anthracycline	Liên tục	mg/m ²
Tăng huyết áp	Danh định	Có, không
Đái tháo đường	Danh định	Có, không
Bệnh thận mạn	Danh định	Có, không
Béo phì	Danh định	Có, không
Rối loạn lipid máu	Danh định	Có, không
Rung nhĩ	Danh định	Có, không
Tiền căn nhồi máu cơ tim hay tái thông động mạch vành	Danh định	Có, không
Tiền căn tai biến mạch máu não	Danh định	Có, không
Tăng huyết áp	Danh định	Có, không
Đái tháo đường	Danh định	Có, không
Rối loạn lipid máu	Danh định	Có, không
Rung nhĩ	Danh định	Có, không
Điều trị ACE-i/ARB	Danh định	Có, không
Điều trị chẹn beta	Danh định	Có, không
Điểm HFA-ICOS	Liên tục	Điểm
Phân tầng nguy cơ trước hóa trị	Danh định	Thấp, trung bình, cao
Bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng	Danh định	Nhẹ, trung bình, nặng

Bệnh cơ tim do hóa trị có triệu chứng	Danh định	Nhẹ, trung bình, nặng
Phân suất tổng máu thất trái (LVEF)	Định lượng	%
Sức căng theo chiều dọc toàn thất trái (LV-GLS)	Định lượng	%
Sức căng nhĩ trái pha chứa máu (LASr)	Định lượng	%
Sức căng nhĩ trái pha dẫn lưu (LAScd)	Định lượng	%
Sức căng nhĩ trái pha nhĩ thu (LASct)	Định lượng	%
Sức căng theo chiều dọc toàn thất phải (RV-GLS)	Định lượng	%
Sức căng theo chiều dọc thành tự do thất phải (RV-FWLS)	Định lượng	%

2.6 Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Tất cả bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán, thỏa các tiêu chuẩn nhận bệnh và không có các tiêu chuẩn loại trừ, bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu được thu nhận vào nghiên cứu.

Đây là nghiên cứu quan sát (đoàn hệ tiến cứu) nên bệnh nhân được tiến hành thăm khám và thực hiện các xét nghiệm cận lâm sàng, xử trí theo phác đồ điều trị ung thư vú Bộ Y tế 2020. Các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị được quản lý bởi các bác sĩ chuyên khoa tim mạch. Ở bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline hoặc trastuzumab, khởi động điều trị nội khoa suy tim và kế hoạch theo dõi điều trị suy tim được thực hiện bởi bác sĩ chuyên khoa tim mạch tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Nghiên cứu viên không can thiệp vào quá trình điều trị. Nghiên cứu viên cũng không can thiệp vào điều trị kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch trước, trong và sau hóa trị.

Nghiên cứu viên thu thập thông tin cần thiết bằng phỏng vấn trực tiếp qua bản thu thập số liệu soạn sẵn, khám lâm sàng và các kết quả xét nghiệm từ hồ sơ bệnh án. Tất cả bệnh nhân được theo dõi siêu âm tim mỗi 3 tuần trong quá trình hóa trị anthracycline hay trastuzumab, và siêu âm tim theo dõi mỗi 3 tháng trong năm đầu

tiên kết thúc hóa trị. Các lần siêu âm tim trong đề cương nghiên cứu được thực hiện trước mỗi lần hóa trị và ở các lần tái khám định kỳ sau hóa trị (mỗi 3 tháng theo lịch hẹn điều trị ung thư). Trường hợp bệnh nhân không đủ số lần siêu âm tim theo đề cương nghiên cứu ở mỗi nhóm thuốc, bệnh nhân được loại khỏi nghiên cứu. Tại hai địa điểm nghiên cứu, tất cả dữ liệu siêu âm tim được thu thập bởi cùng 1 hãng máy siêu âm tim, cùng 1 dòng máy (Philips Affiniti 50), được lưu trữ dưới dạng DICOM và được phân tích ngoại tuyến bằng cùng một phần mềm siêu âm tim chuyên dụng QLAB-aCMQ v15.0 (Philips Healthcare, Andover, MA, Hoa Kỳ).

- Ở bệnh nhân hóa trị anthracycline, 5/9 lần siêu âm tim theo đề cương nghiên cứu được thực hiện ngoài qui trình theo dõi thường qui tại hai địa điểm nghiên cứu.
- Ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab, 15/22 lần siêu âm tim theo đề cương nghiên cứu được thực hiện ngoài qui trình theo dõi thường qui tại hai địa điểm nghiên cứu.

2.7 Quy trình nghiên cứu

- Mỗi bệnh nhân tham gia toàn thời gian nghiên cứu và không xuất hiện biến cố kết cục bệnh cơ tim do hóa trị:
 - Nhóm hóa trị anthracycline: có ít nhất 9 kết quả siêu âm tim
 - Nhóm hóa trị trastuzumab: có ít nhất 22 kết quả siêu âm tim
- Dữ liệu DICOM ở một lần siêu âm tim của mỗi bệnh nhân sẽ được mã hóa riêng.
- Ở bất cứ thời điểm nào theo qui trình siêu âm tim của nghiên cứu, bệnh nhân có LVEF giảm $\geq 10\%$ xuống mức LVEF $< 50\%$, kèm có / không có triệu chứng suy tim:
 - Báo cáo với bác sĩ điều trị ung thư của bệnh nhân, quyết định ngưng thuốc hóa trị (anthracycline hoặc trastuzumab) tùy theo hội chẩn chuyên môn giữa bác sĩ ung thư và bác sĩ tim mạch.
 - Tất cả bệnh nhân xuất hiện biến cố tại Bệnh viện Ung Bướu hay Bệnh viện Nhân dân Gia Định TP.Hồ Chí Minh đều được chuyển viện/chuyển

khoa đến chuyên khoa Nội tim mạch, Bệnh viện Nhân dân Gia Định. Tại đây, bệnh nhân được xử trí theo phác đồ “Suy tim cấp” tại Bệnh viện Nhân dân Gia Định; trong đó, tất cả bệnh nhân được khảo sát giải phẫu động mạch vành bằng chụp cắt lớp vi tính động mạch vành hoặc chụp động mạch vành cản quang. Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị sau khi chẩn đoán loại trừ hội chứng động mạch vành cấp.

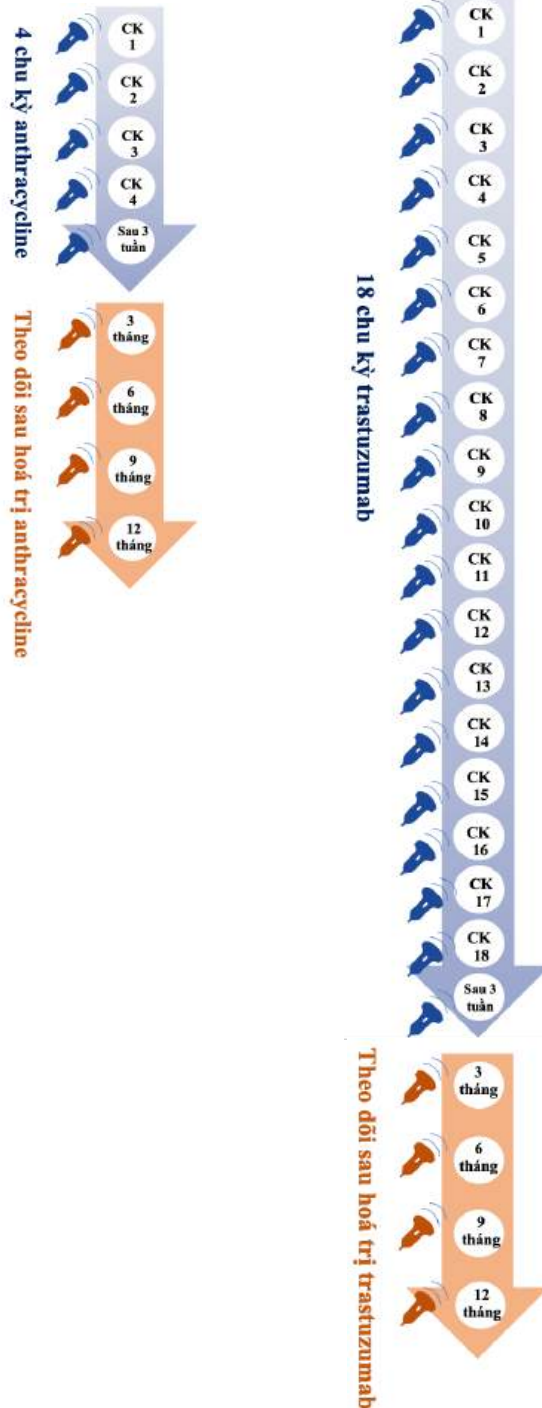
- Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bệnh cơ tim do hóa trị sẽ được khởi động điều trị nội khoa suy tim theo phác đồ “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính” của Bộ Y tế 2020 (Phụ lục 3). Bệnh nhân tiếp tục được siêu âm tim kiểm tra lặp lại mỗi 3 tháng cho đến khi kết thúc nghiên cứu.
- Ở bất cứ thời điểm nào theo qui trình siêu âm tim của nghiên cứu, bệnh nhân có Δ LV-GLS giảm tương đối $> 15\%$ so với giá trị ban đầu và được kiểm chứng qua 2 lần siêu âm tim cách nhau ≥ 3 tuần:
 - Báo cáo với bác sĩ điều trị ung thư của bệnh nhân. Quyết định ngưng thuốc hóa trị (anthracycline hoặc trastuzumab) tùy theo kết luận hội chẩn chuyên môn giữa bác sĩ ung thư và bác sĩ tim mạch.
 - Khởi động điều trị nội khoa bảo vệ tim với ACE-i/ARB và chẹn beta được quyết định bởi kết luận hội chẩn chuyên môn giữa bác sĩ ung thư và bác sĩ tim mạch.
 - Bệnh nhân vẫn tiếp tục được theo dõi theo qui trình nghiên cứu cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.
- Các xét nghiệm chỉ điểm sinh học tổn thương cơ tim bao gồm Troponin độ nhạy cao (hs-Troponin), NT-proBNP được thực hiện tùy theo chỉ định lâm sàng của bác sĩ chuyên khoa ung thư và tim mạch. Qui trình nghiên cứu không theo dõi định kỳ các chỉ điểm sinh học tổn thương cơ tim một cách thường qui.
- Lưu đồ nghiên cứu được trình bày trong Sơ đồ 2.1

**≥ 1 yếu tố nguy cơ tim mạch
theo HFA-ICOS**

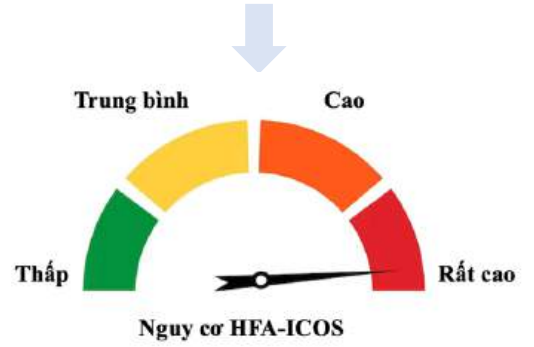
Bệnh nhân ung thư vú mới
chẩn đoán, có kế hoạch hóa trị
phác đồ có anthracycline hoặc
trastuzumab



Thoả tiêu chuẩn loại trừ



- Ghi nhận các yếu tố nguy cơ tim mạch và bệnh tim mạch
- Ghi nhận các thuốc bảo vệ tim đang sử dụng: ACE-i/ARB, chẹn beta



Siêu âm tim theo dõi LVEF và LV-GLS trước mỗi chu kỳ hóa trị,

bắt kể nguy cơ HFA-ICOS

Mỗi chu kỳ anthracycline/trastuzumab cách nhau 21 ngày

**Số trường hợp bệnh cơ tim
do hóa trị tích lũy**

Sơ đồ 2.1 Lưu đồ nghiên cứu

2.8 Phương pháp phân tích dữ liệu

- Dữ liệu được nhập bằng phần mềm SPSS phiên bản 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, Hoa Kỳ)
- Dữ liệu được phân tích theo phần mềm SPSS phiên bản 27.0 (IBM Corp., Armonk, NY, Hoa Kỳ) và phần mềm R 4.0.3 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Áo)
- Dữ liệu được làm sạch và điều chỉnh các sai sót do nhập liệu. Dữ liệu cuối cùng đưa vào phân tích bao gồm **5.417 kết quả siêu âm tim** cho mỗi thông số nghiên cứu LVEF và LV-GLS.
- Kết quả LVEF và LV-GLS được phân tích độc lập, ngoại tuyến, bán tự động bởi 2 bác sĩ tim mạch. Sai số trung bình tương đối giữa hai người thực hiện được xác định bằng cách so sánh khác biệt kết quả LVEF và LV-GLS được phân tích bởi 2 bác sĩ trên cùng một tập tin dữ liệu DICOM của một bệnh nhân tại một thời điểm trong nghiên cứu. Sai số trung bình tương đối giữa hai người thực hiện là 3,9% đối với LV-GLS và 8,6% đối với LVEF.
- Mô tả các đặc điểm dân số nghiên cứu, với các biến liên tục có phân phối chuẩn trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn, với các biến phân loại trình bày dưới dạng trị số tuyệt đối (tỷ lệ phần trăm): n (%)
 - LVEF được phân tầng theo 3 mức: LVEF $\geq 55\%$, LVEF 50-54% và LVEF $<50\%$.⁷
 - LV-GLS được phân tầng theo 3 mức: LV-GLS $< -18\%$ (bình thường), LV-GLS -16% đến -18% (giảm nhẹ), LV-GLS $> -16\%$ (giảm đáng kể).^{57,74,93}
- Khác biệt có ý nghĩa được định nghĩa khi $p < 0,05$, khi đó, giá trị p được biểu thị dưới dạng $p < 0,01$, $p < 0,001$, $p < 0,0001$ hay $p < 0,00001$.
- Các phương pháp thống kê áp dụng trong nghiên cứu như sau:
 - (1) So sánh các đặc tính cơ bản của bệnh nhân giữa nhóm có bệnh cơ tim do hóa trị và nhóm không có bệnh cơ tim do hóa trị với phép kiểm T cho biến liên tục có phân phối chuẩn, phép kiểm Wilcoxon rank sum

test (Mann-Whitney) cho biến liên tục không có phân phối chuẩn, phép kiểm chi bình phương cho các biến nhị giá.

- (2) Bởi vì số lượng bệnh nhân nguy cơ cao trong nghiên cứu khá ít (3 bệnh nhân nhóm anthracycline và 2 bệnh nhân nhóm trastuzumab), nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị được chia thành 2 nhóm: nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình-cao. So sánh đặc tính cơ bản của bệnh nhân giữa nhóm có không có bệnh cơ tim do hóa trị với các nhóm bệnh cơ tim do hóa trị ở nhiều mức độ nặng và ở các phân tầng nguy cơ HFA-ICOS khác nhau với phép kiểm T cho biến liên tục có phân phối chuẩn, phép kiểm Wilcoxon rank sum test (Mann-Whitney) cho biến liên tục không có phân phối chuẩn, phép kiểm chi bình phương cho các biến nhị giá.
- (3) Phân tích sự khác biệt có ý nghĩa của LVEF và Δ LV-GLS bằng phép kiểm paired *t*-test cho các nhóm độc lập ở mỗi chu kỳ hóa trị anthracycline hoặc trastuzumab và ở các lần theo dõi sau đó.
- (4) Điểm cắt Δ LV-GLS giảm tương đối $>15\%$ ⁵⁴ được sử dụng trong phân tích độ nhạy, độ đặc hiệu của Δ LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình/nặng không triệu chứng, trước thời điểm bắt đầu ghi nhận giảm LVEF xuống mức $<50\%$.
- (5) Kiểm định vai trò điểm HFA-ICOS trong dự báo nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline hay trastuzumab mức độ trung bình bằng hồi qui đa biến logistic điểm HFA-ICOS với các đặc điểm hình ảnh học chức năng tim trước hóa trị.
- (6) Tất cả bệnh nhân hóa trị nhóm anthracycline hay trastuzumab phân tầng theo nguy cơ HFA-ICOS được phân tích nguy cơ xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị theo thời gian theo dõi bằng đường biểu diễn Kaplan-Meier, kiểm định log rank.
- (7) Tính ưu việt của 3 mô hình dự báo bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab mức độ trung bình bao gồm mô hình HFA-ICOS đơn thuần, mô hình Δ LV-GLS đơn thuần và mô hình HFA-ICOS kết hợp Δ LV-

GLS được xác định được xác định dựa trên so sánh đặc điểm đường cong ROC qua mô hình logit.

2.9 Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành với sự đồng ý của người bệnh hoặc đại diện hợp pháp của người bệnh. Người bệnh/đại diện hợp pháp người bệnh có quyền ngừng tham gia nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào. Số liệu thu thập chỉ sử dụng trong nghiên cứu, không dùng vào bất kỳ mục đích nào khác và được tuân theo qui định bảo mật thông tin.

Đây là nghiên cứu quan sát tiến cứu không can thiệp, nghiên cứu viên không tác động vào qui trình lựa chọn bệnh nhân điều trị các thuốc có nguy cơ độc cơ tim (anthracycline và trastuzumab), không tác động vào qui trình hóa trị chuẩn; do đó, toàn bộ quá trình điều trị của người bệnh không bị ảnh hưởng. Các bước tiến hành xét nghiệm và điều trị được tuân theo phác đồ đã phê duyệt tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định và bệnh viện Ung Bướu TP.Hồ Chí Minh.

Khi một bệnh nhân được xác định chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị (bất kể mức độ nặng), nghiên cứu viên chính sẽ thông báo đến khoa lâm sàng đang quản lý bệnh nhân. Nghiên cứu viên không can thiệp vào việc khởi động các thuốc bảo vệ tim và qui trình chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị tiếp theo sau đó.

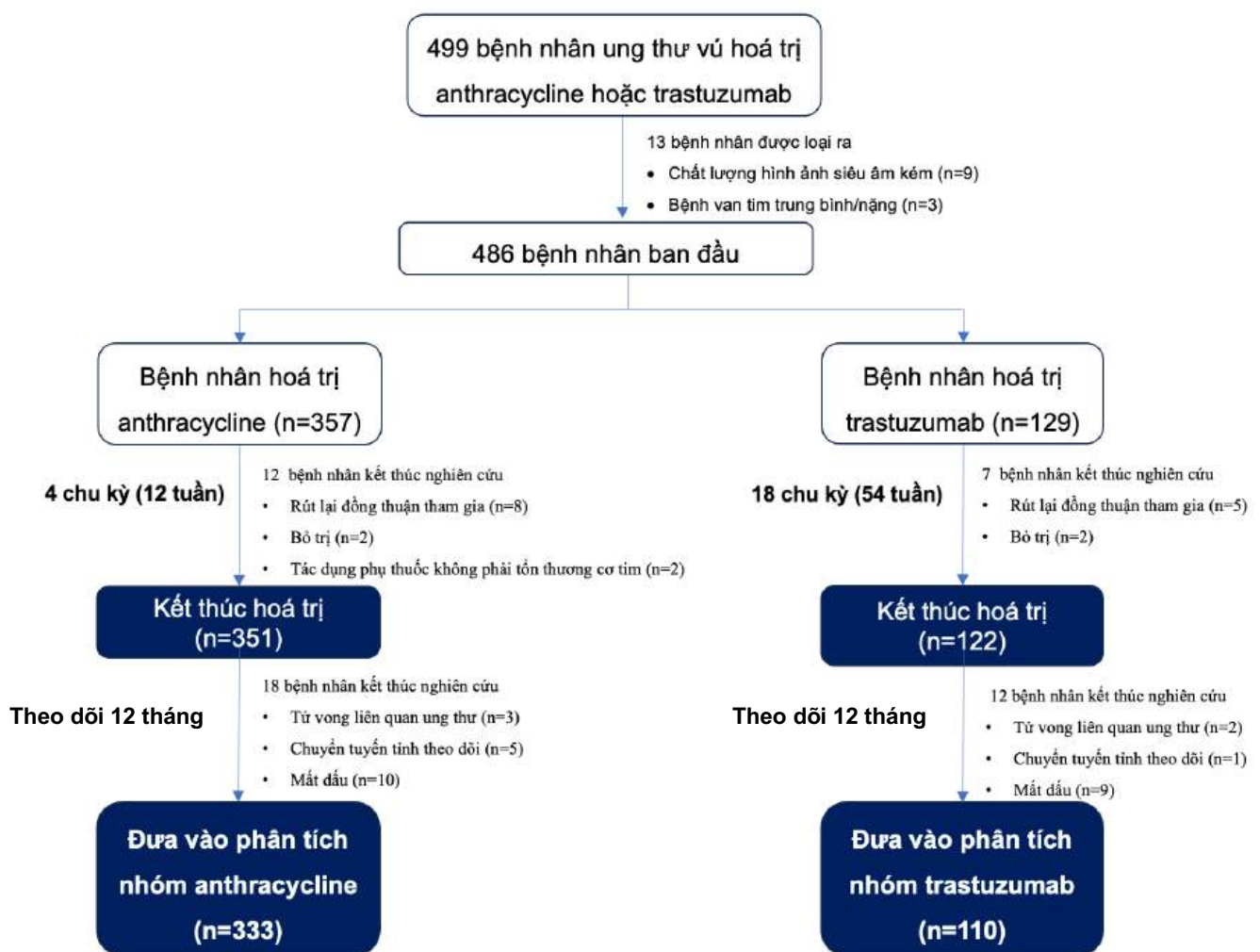
Siêu âm tim qua thành ngực là xét nghiệm không xâm lấn, người bệnh không phải trả chi phí cho các lần siêu âm tim ngoài qui trình theo dõi thường qui tại bệnh viện.

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.

Chương 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.

- Thời gian tuyển bệnh: từ 01.10.2020 đến 01.10.2021
- Thời gian theo dõi bệnh đến 31.10.2023



Sơ đồ 3.1 Lược đồ nghiên cứu theo thời gian

3.1 Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

100% dân số nghiên cứu là nữ giới. Bệnh nhân được hóa trị trong nhóm anthracycline có tuổi trung bình thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm trastuzumab ($57,8 \pm 7,5$ so với $60,2 \pm 8,3$, $p=0,005$), với tỉ lệ bệnh nhân lớn tuổi (≥ 60 tuổi) được hóa trị trong hai nhóm lần lượt là 40,8% và 57,3%. Các đặc điểm về giai đoạn ung thư cũng như các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị (tăng huyết áp, đái tháo đường, rung nhĩ, rối loạn lipid máu, béo phì, bệnh thận mạn) tương đồng giữa nhóm bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab. Trong nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân nào có tiền căn bệnh động mạch vành mạn hay tái thông động mạch vành. Dựa trên các đặc điểm lâm sàng trước hóa trị, tỉ lệ bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab được phân loại nguy cơ trung bình-cao theo HFA-ICOS (≥ 2 điểm) cũng không có sự khác biệt đáng kể. Với sự hiện diện phổ biến của các yếu tố nguy cơ tim mạch trong dân số nghiên cứu, nhìn chung, khoảng 1/4 bệnh nhân trước hóa trị anthracycline hay trastuzumab được sử dụng ACE-i/ARB, và khoảng 14% bệnh nhân (61/443) được chỉ định chẹn beta.

Xét về chức năng tâm thu thất trái trước hóa trị, mặc dù tất cả bệnh nhân có LVEF bình thường, 24% bệnh nhân nhóm anthracycline và 22,7% bệnh nhân nhóm trastuzumab được ghi nhận có LV-GLS giảm.

Bảng 3.1 Đặc điểm chung dân số nghiên cứu

	Nhóm anthracycline (n=333)	Nhóm trastuzumab (n=110)	p
Tuổi (năm)	$57,8 \pm 7,5$	$60,2 \pm 8,3$	0,005
Chỉ số khối cơ thể (kg/m^2)	$24,3 \pm 3,3$	$24,2 \pm 2,8$	0,775
Loại thuốc hoá trị			
Doxorubicin, n (%)	265 (79,6)		
Epirubicin, n (%)	68 (20,4)		

	Nhóm anthracycline (n=333)	Nhóm trastuzumab (n=110)	p
Liều tích lũy doxorubicin (mg/m ²)	227,7 ± 11,8	không áp dụng	
Giai đoạn ung thư vú, n (%)			
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
Yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị, n (%)			
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
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
Phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị			
Nguy cơ thấp	198 (59,5)	60 (54,5)	0,331
Nguy cơ trung bình-cao	135 (40,5)	50 (45,5)	0,454

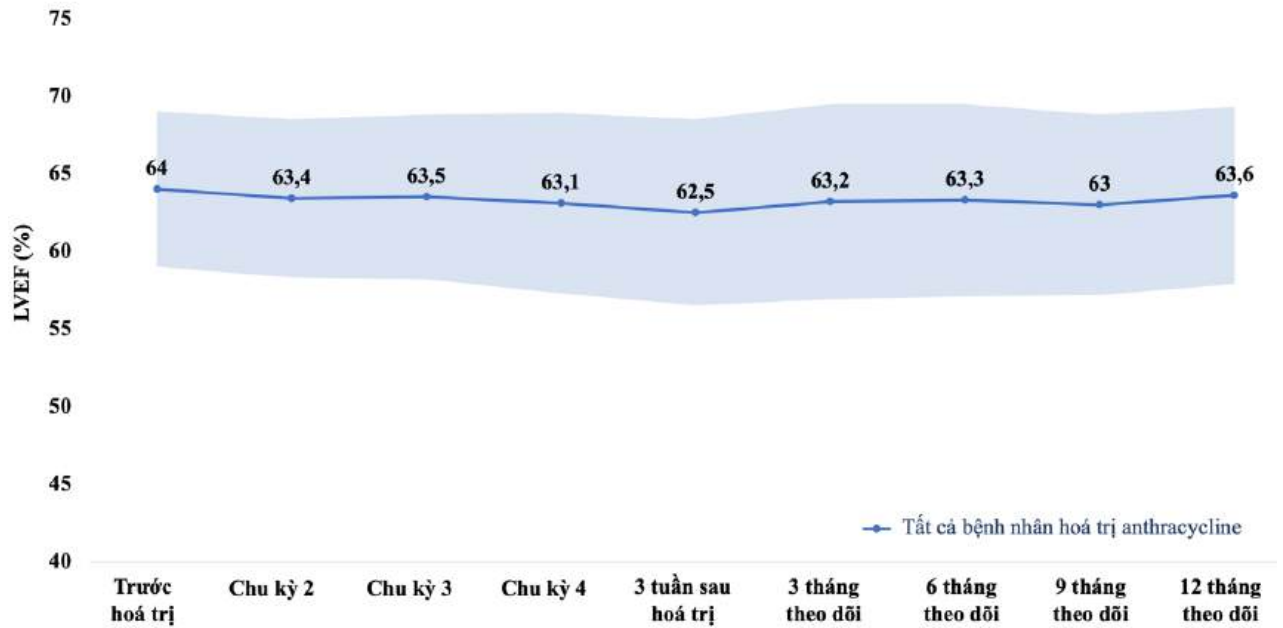
	Nhóm anthracycline (n=333)	Nhóm trastuzumab (n=110)	p
Điều trị các thuốc tim mạch trước hóa trị			
ACE-i / ARB	79 (23,7)	27 (24,5)	0,9
Chẹn beta	48 (14,4)	13 (11,8)	0,897
Chức năng tâm thu thất trái trước hóa trị			
LVEF (%)	64 ± 5	63,6 ± 5,3	0,474
>55% (n%)	319 (95,8)	104 (94,5)	0,878
50-54% (n%)	14 (4,2)	6 (5,5)	0,678
LV-GLS (%)	-18,8 ± 1,3	-18,9 ± 1,1	0,469
<-18% (n%)	253 (76)	85 (77,3)	0,565
-16% đến -18% (n%)	72 (21,6)	25 (22,7)	0,766
> -16% (n%)	8 (2,4)	0	0,258

3.2 Động học giá trị phân suất tổng máu thất trái (LVEF), sức căng theo chiều dọc toàn 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

3.2.1 Động học chức năng thất trái ở bệnh nhân hóa trị anthracycline

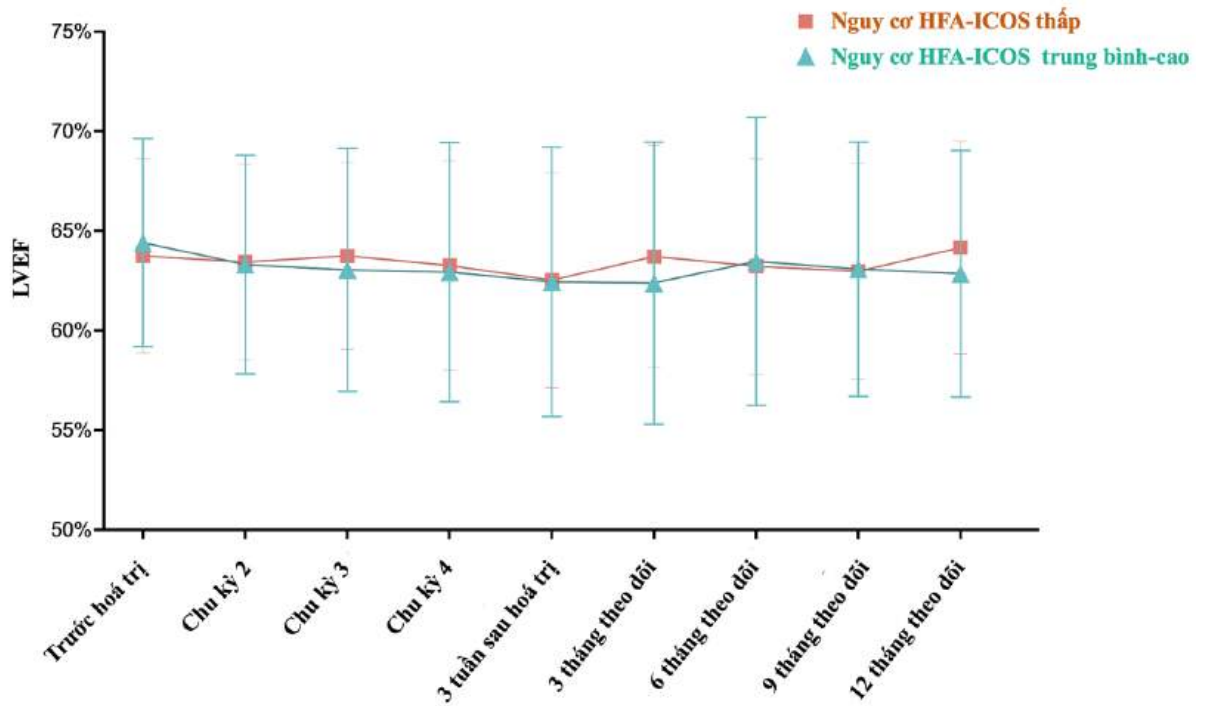
Động học LVEF ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline

Nhìn chung, ở 333 bệnh nhân hóa 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 3.1).



Biểu đồ 3.1 Động học LVEF ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline

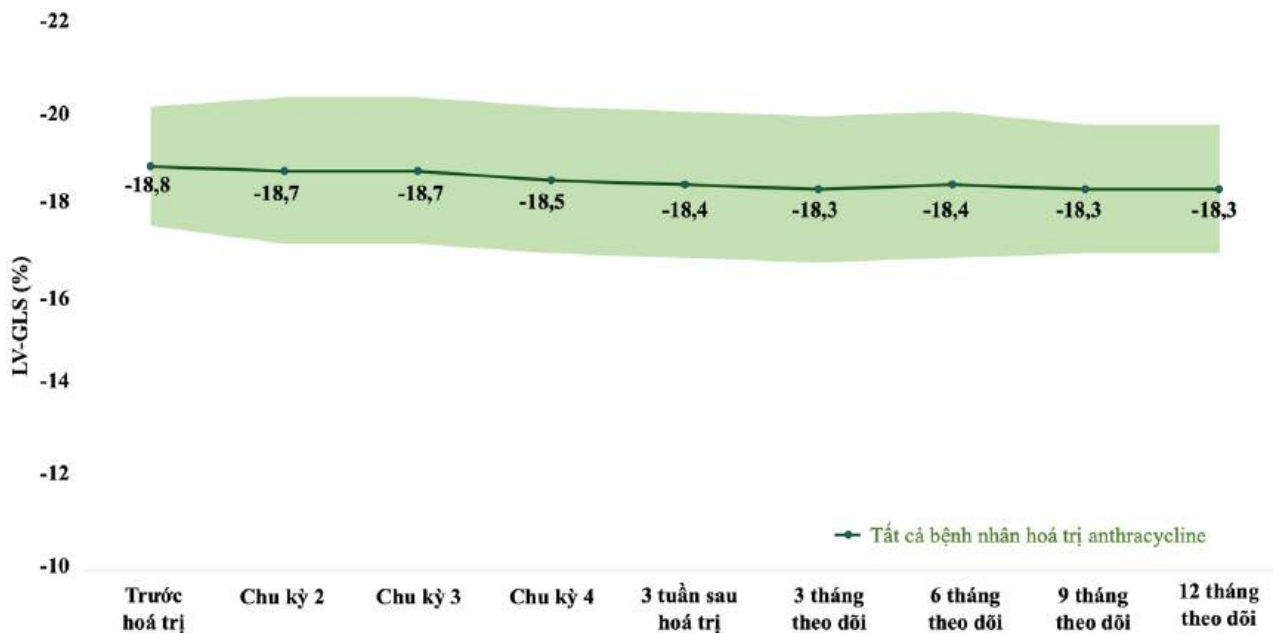
Động học LVEF ở bệnh nhân hóa trị anthracycline theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu



Biểu đồ 3.2 Động học LVEF ở bệnh nhân hóa trị anthracycline theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu

Xét về chức năng tâm thu thất trái trước hóa trị, LVEF ban đầu không khác biệt giữa hai nhóm nguy cơ HFA-ICOS. Cụ thể, LVEF trước hóa trị anthracycline ở nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình-cao lần lượt là $63,5 \pm 4,9\%$ và $64,4 \pm 5,2\%$, $p=0,232$. Sau khi anthracycline được khởi trị, LVEF không thay đổi đáng kể giữa nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình-cao trong suốt thời gian theo dõi nghiên cứu. Tại thời điểm 12 tháng sau hóa trị anthracycline, LVEF ở nhóm HFA-ICOS thấp và trung bình-cao lần lượt là $64,2 \pm 5,3\%$ và $62,9 \pm 6,2\%$, $p=0,065$ (Biểu đồ 3.2).

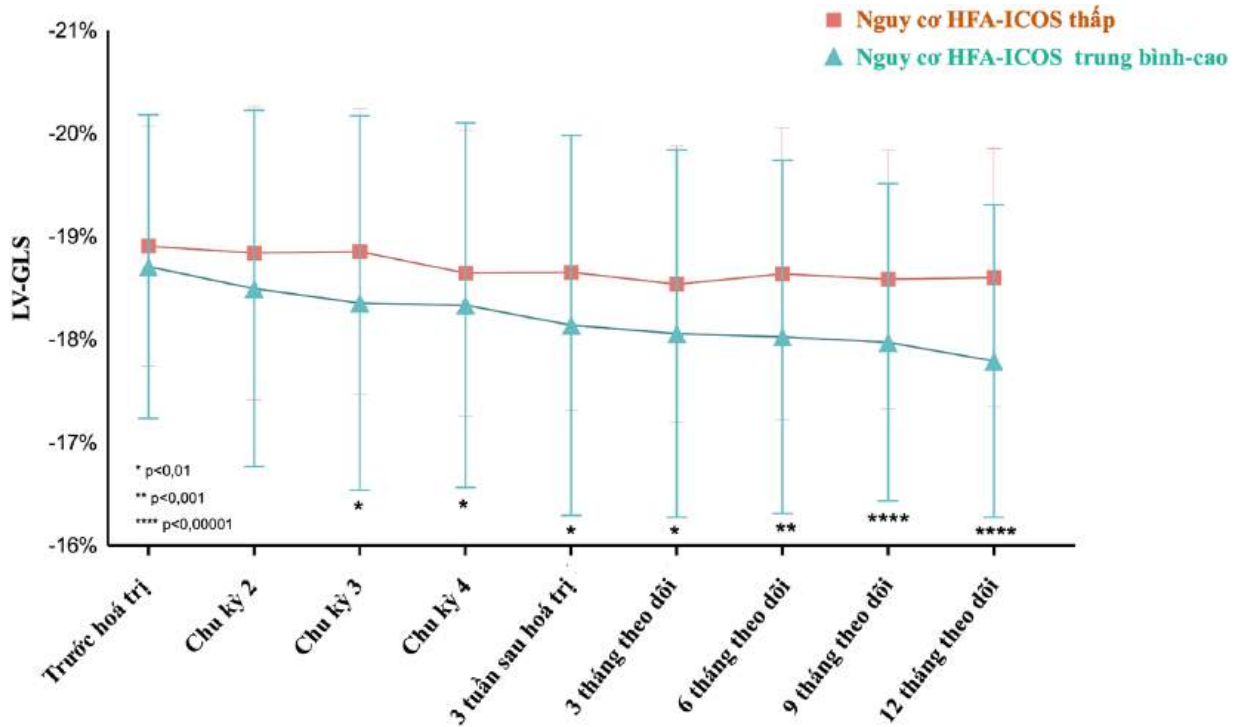
Động học LV-GLS ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline



Biểu đồ 3.3 Động học LV-GLS ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline

Ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline, 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 3.3).

Động học LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị anthracycline theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu



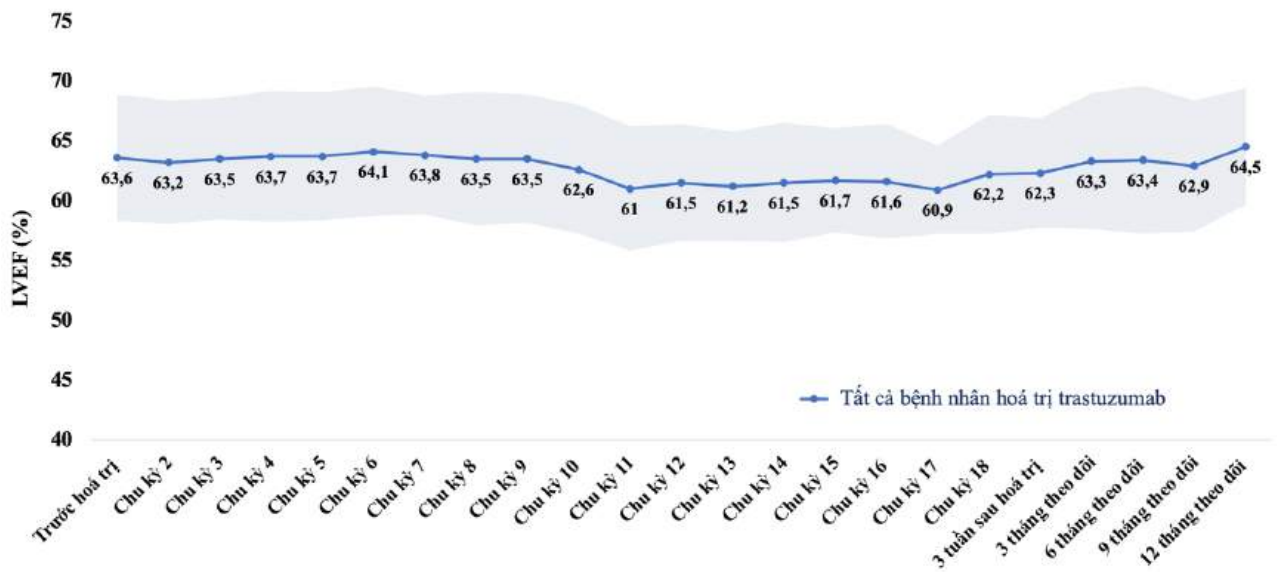
Biểu đồ 3.4 Động học LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị anthracycline theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu

Tương tự LVEF, chức năng tâm thu thất trái trước hóa trị đánh giá qua LV-GLS ban đầu không khác biệt giữa nhóm nguy cơ HFA-ICOS thấp và trung bình-cao ($-18,9 \pm 1,2\%$ so với $-18,7 \pm 1,5\%$, $p=0,18$). Tuy nhiên, sau khi khởi trị anthracycline, LV-GLS ở nhóm nguy cơ trung bình-cao bắt đầu thấp hơn đáng kể so với nhóm nguy cơ thấp từ chu kỳ anthracycline thứ 3 ($-18,4 \pm 1,8\%$ so với $-18,9 \pm 1,4\%$, $p=0,006$). Khác biệt LV-GLS giữa nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình-cao vẫn được duy trì và ngày càng nhiều hơn theo thời gian theo dõi. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, LV-GLS ở nhóm nguy cơ trung bình-cao – ($17,8 \pm 1,5\%$) thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm nguy cơ thấp ($-18,6 \pm 1,3\%$), $p<0,00001$ (Biểu đồ 3.4).

3.2.2 Động học chức năng thất trái ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Động học LVEF ở tất cả bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Ở 110 bệnh nhân hóa trị trastuzumab, LVEF ổn định trong suốt quá trình hóa trị và 12 tháng theo dõi sau hóa trị. So với thời điểm trước hóa trị, LVEF tại thời điểm kết thúc hóa trị ($62,3 \pm 4,6\%$ so với $63,6 \pm 5,3\%$, $p=0,459$) và LVEF tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ($64,5 \pm 4,9\%$ so với $63,6 \pm 5,3\%$, $p=0,151$) giảm không ý nghĩa (Biểu đồ 3.5).

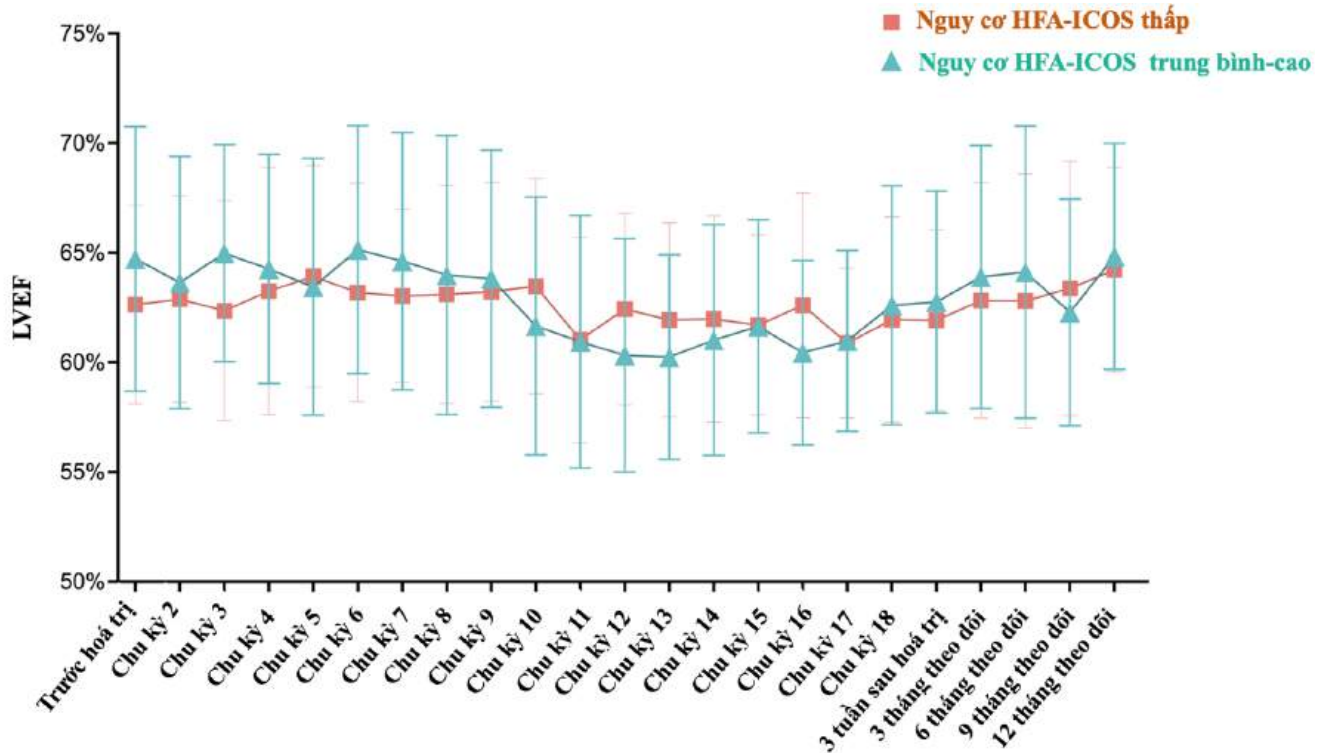


Biểu đồ 3.5 Động học LVEF ở tất cả bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Động học LVEF ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu

Phân tầng nguy cơ HFA-ICOS không dẫn đến sự khác biệt về biến thiên LVEF giữa nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình-cao trong suốt thời gian theo dõi nghiên cứu, với LVEF ban đầu ở hai nhóm tương tự nhau (lần lượt là $62,6 \pm 4,5\%$ và $64,7 \pm 6\%$, $p=0,071$). Đến thời điểm 12 tháng sau hóa trị trastuzumab, ở nhóm nguy cơ trung bình-cao, LVEF ($64,8 \pm 5,1\%$) cũng không thay đổi có ý nghĩa so với LVEF ban đầu ($64,7 \pm 6,0\%$), $p=0,823$.

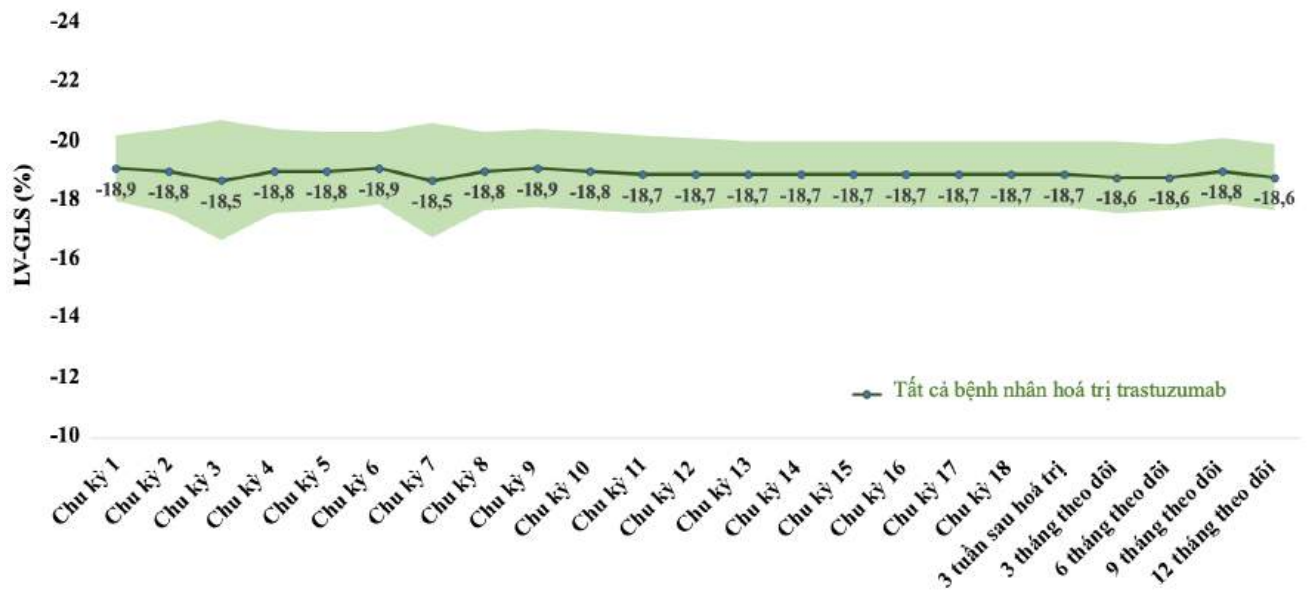
Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, LVEF ở nhóm nguy cơ HFA-ICOS thấp và trung bình-cao không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê ($64,2 \pm 4,7\%$ so với $64,8 \pm 5,1\%$, $p=0,511$).



Biểu đồ 3.6 Động học LVEF ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu

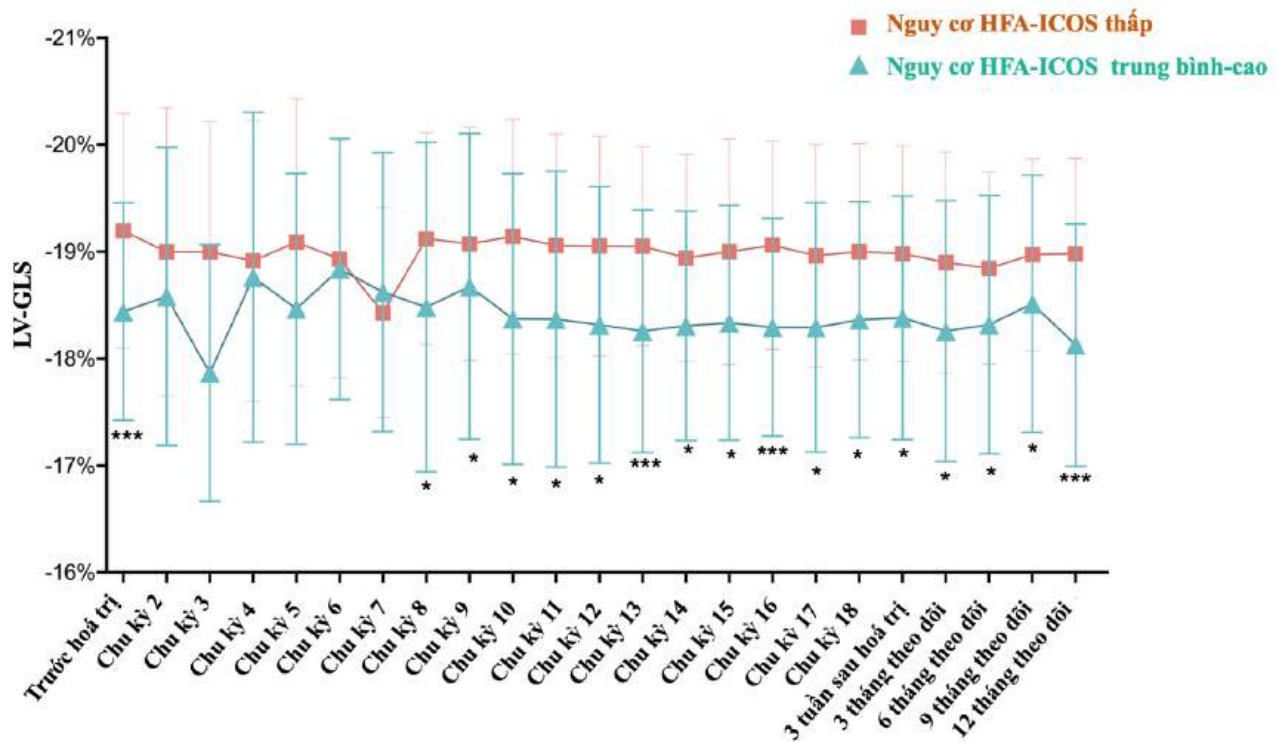
Động học LV-GLS ở tất cả bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Động học LV-GLS diễn tiến gần như không thay đổi ở các thời điểm siêu âm tim theo dõi. Tại thời điểm kết thúc hóa trị và kết thúc nghiên cứu, LV-GLS đều giảm không có ý nghĩa thống kê so với thời điểm ban đầu (lần lượt là $-18,7 \pm 1,1\%$ so với $-18,9 \pm 1,1\%$, $p=0,283$ và $-18,6 \pm 1,1\%$ so với $-18,9 \pm 1,1\%$, $p=0,423$) (Biểu đồ 3.7).



Biểu đồ 3.7 Động học LV-GLS ở tất cả bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Động học LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu



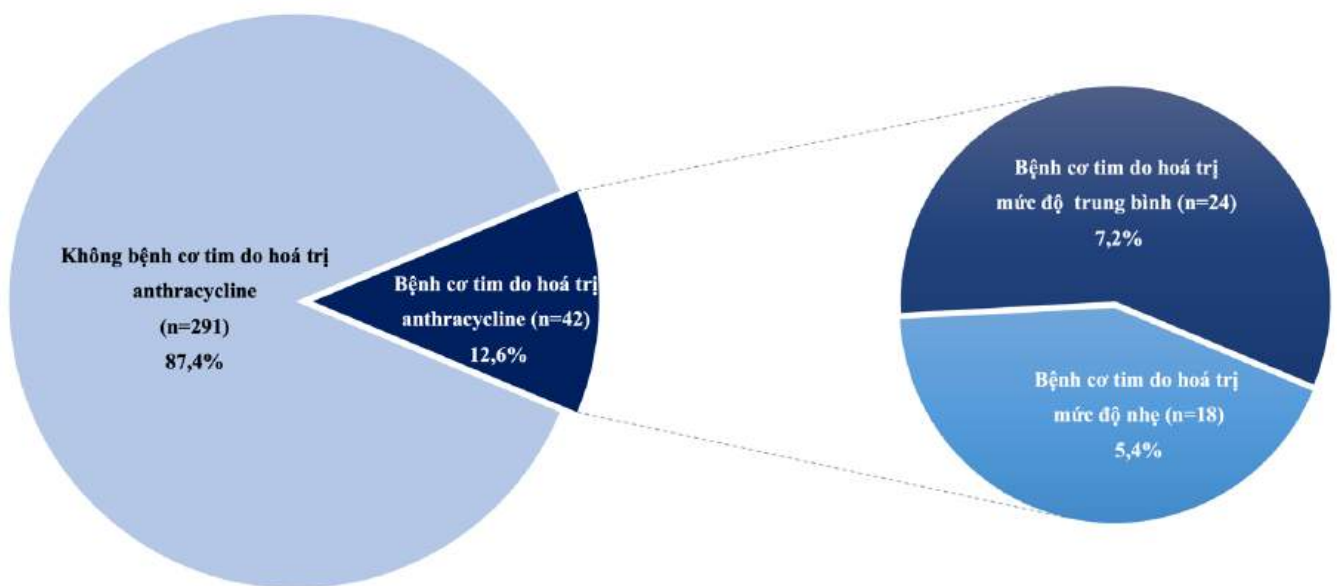
Biểu đồ 3.8 Động học LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu

Trastuzumab không làm thay đổi đáng kể LV-GLS ở nhóm bệnh nhân nguy cơ trung bình-cao. Tại thời điểm trước hóa trị, LV-GLS nhóm nguy cơ trung bình-cao ($-18,4 \pm 1,0\%$) thấp hơn đáng kể so với nhóm nguy cơ thấp ($-19,2 \pm 1,1\%$, $p < 0,0001$). Tuy nhiên, diễn tiến LV-GLS ở nhóm nguy cơ trung bình-cao vẫn ổn định trong 18 chu kỳ hóa trị trastuzumab cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, LV-GLS ở nhóm nguy cơ trung bình-cao được ghi nhận ($-18,1 \pm 1,1\%$) tương tự LV-GLS trước hóa trị ($-18,4 \pm 1,0\%$, $p = 0,532$).

3.3 Tần suất, mức độ nặng và thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị

3.3.1 Tần suất, mức độ nặng và thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline

Tần suất và phân bố mức độ nặng bệnh cơ tim do anthracycline



Biểu đồ 3.9 Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline trong thời gian nghiên cứu

Trong 333 bệnh nhân hóa trị anthracycline, 42 bệnh nhân (12,6%) xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị *không triệu chứng* trong suốt thời gian nghiên cứu. Trong đó, bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình và bệnh cơ tim do hóa trị mức độ nhẹ chiếm tỉ lệ lần lượt là 7,2% và 5,4%. Bệnh cơ tim do hóa trị mức độ nặng không có trường hợp nào được ghi nhận.

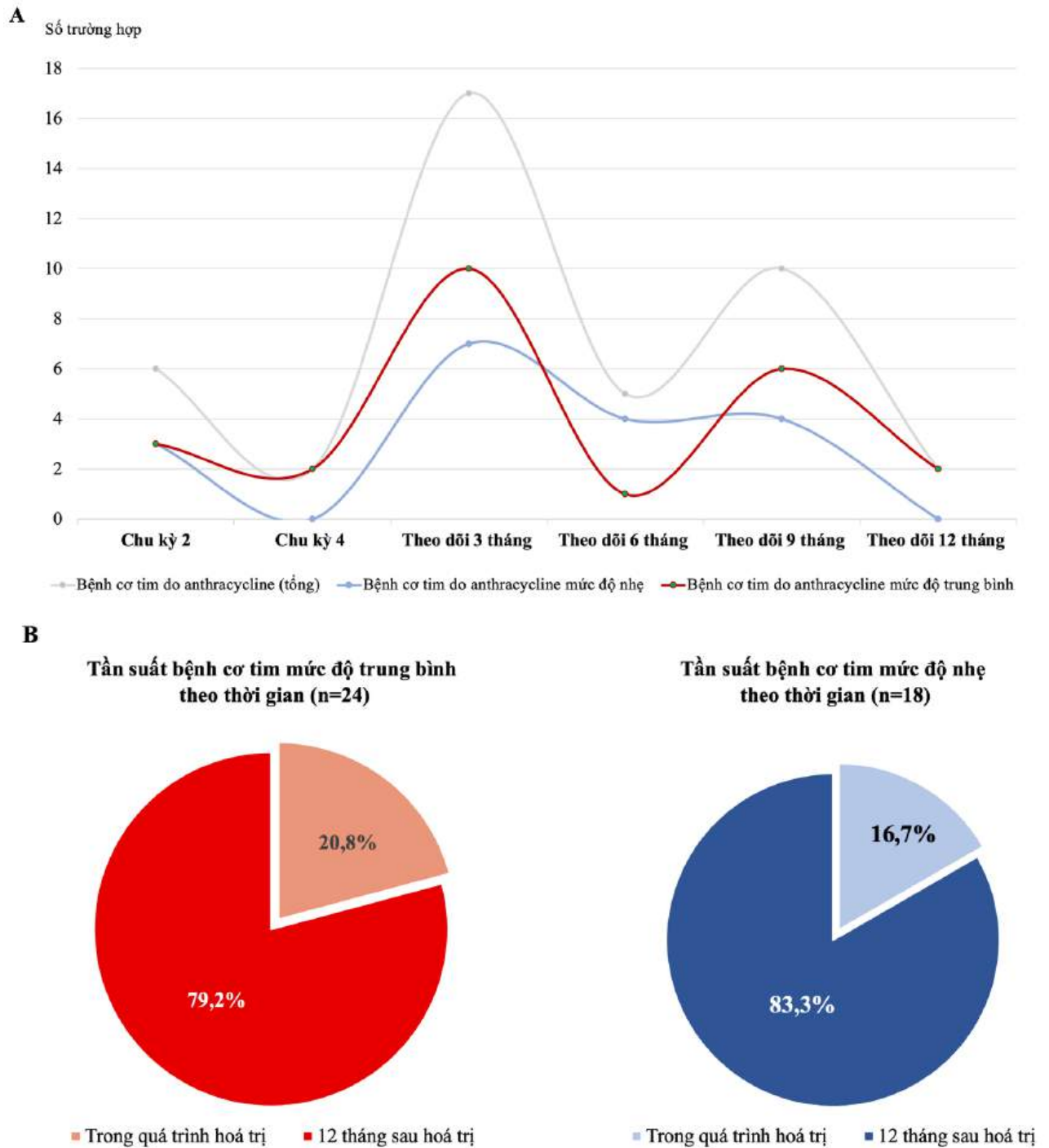
Tất cả 24 bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline trung bình, không triệu chứng đều thỏa tiêu chuẩn “giảm LVEF $\geq 10\%$ (giá trị tuyệt đối) so với giá trị ban đầu xuống mức LVEF 40-49%”.

Đặc điểm về thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline theo các mức độ nặng

Xét về thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline, nhìn chung, 80,9% bệnh cơ tim do hóa trị xuất hiện sau khi kết thúc hóa trị, với tỉ lệ chẩn đoán cao nhất tại thời điểm theo dõi tháng thứ 3 (40,5% các trường hợp bệnh cơ tim do hóa trị). Chỉ 19,1% bệnh cơ tim do anthracycline xảy ra trong quá trình hóa trị, với số trường hợp ở chu kỳ hóa trị 2, 3, 4 lần lượt là 6, 0 và 2.

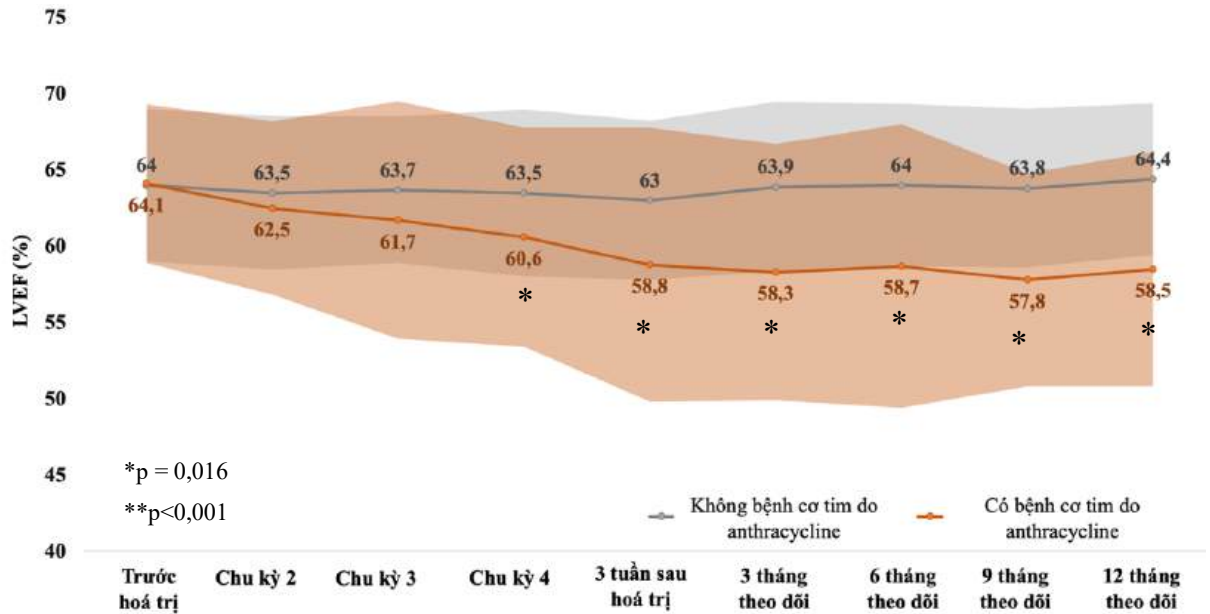
Xét về phân bố mức độ nặng bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline theo thời gian, trong 24 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình, 79,2% trường hợp được phát hiện sau kết thúc hóa trị. Mặc dù bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline mức độ trung bình có thể xuất hiện tại bất cứ thời điểm nào, tỉ lệ bệnh nhân được chẩn đoán ở lần siêu âm tim tháng thứ 3 và thứ 9 sau hóa trị chiếm tỉ lệ cao nhất, lần lượt là 41,6% và 25%.

Đối với bệnh cơ tim do anthracycline mức độ nhẹ, 83,3% biến cố cũng được ghi nhận sau khi kết thúc hóa trị.



Biểu đồ 3.10 Phân bố thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline theo mức độ nặng (A) và tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ - trung bình theo thời gian (B)

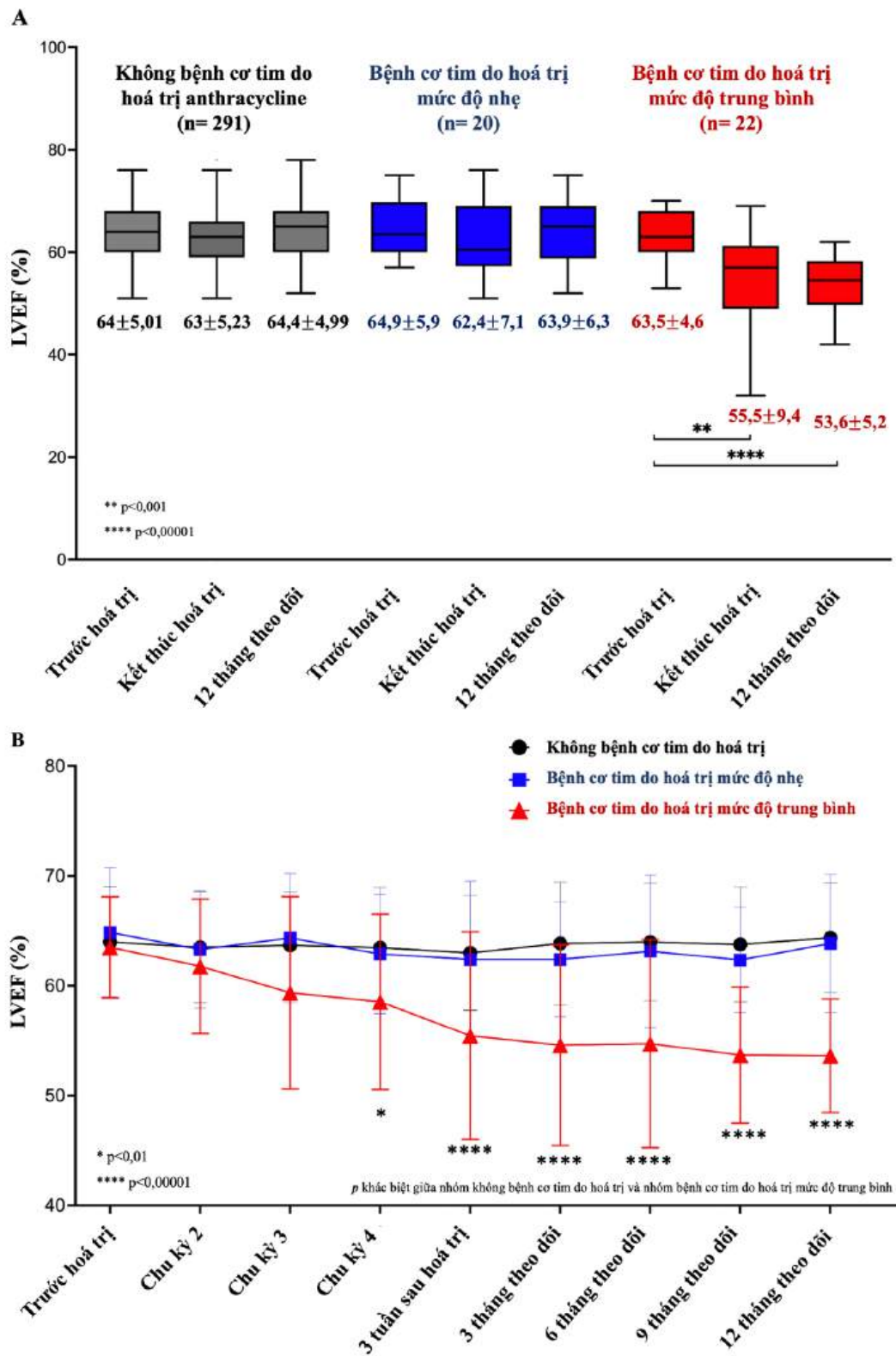
Động học LVEF ở bệnh nhân bệnh cơ tim do anthracycline theo các mức độ nặng



Biểu đồ 3.11 Động học LVEF theo nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do anthracycline

Khi so sánh giữa nhóm bệnh nhân không có và có bệnh cơ tim do anthracycline, mặc dù LVEF ban đầu tương tự nhau, nhưng kể từ chu kỳ hóa trị thứ 4, LVEF ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline thấp hơn có ý nghĩa và LVEF giảm kéo dài cho đến kết thúc nghiên cứu. Sau 12 tháng kết thúc hóa trị, LVEF ở nhóm có bệnh cơ tim do anthracycline ($58,5 \pm 7,7\%$) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có bệnh cơ tim ($64,4 \pm 5,0\%$, $p < 0,001$).

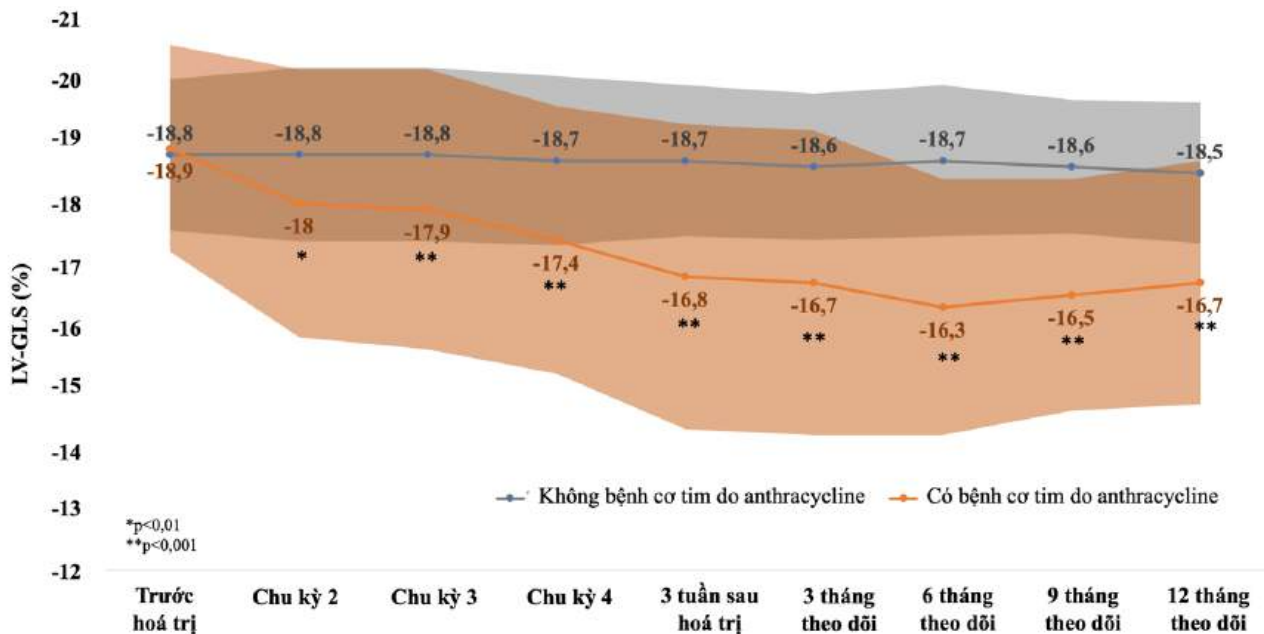
Khi theo dõi động học LVEF ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline với các mức độ nặng khác nhau, nhóm bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline mức độ nhẹ được ghi nhận có LVEF sau hóa trị không thay đổi có ý nghĩa so với LVEF ban đầu. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình có LVEF sau khi kết thúc hóa trị ($55,5 \pm 9,4\%$) và LVEF sau kết thúc theo dõi ($53,6 \pm 5,2\%$) đều thấp hơn đáng kể so với LVEF ban đầu ($63,5 \pm 4,6\%$) (Biểu đồ 3.12-A).



Biểu đồ 3.12 Động học LVEF trong bệnh cơ tim do anthracycline theo các mức độ nặng

Ở đường biểu diễn động học LVEF, nhóm bệnh nhân bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình có LVEF hơn đáng kể so với nhóm không có bệnh cơ tim bắt đầu từ chu kỳ 4 ($58,5 \pm 8\%$ so với $63,5 \pm 5,5\%$, $p = 0,003$), mặc dù LVEF trước hóa trị tương đương giữa hai nhóm. Sau khi bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình được chẩn đoán và khởi động điều trị nội khoa bảo vệ tim, LVEF nhóm bệnh nhân này ở thời điểm kết thúc nghiên cứu vẫn thấp hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim ($53,6 \pm 5,2\%$ so với $64,4 \pm 5,0\%$, $p < 0,00001$).

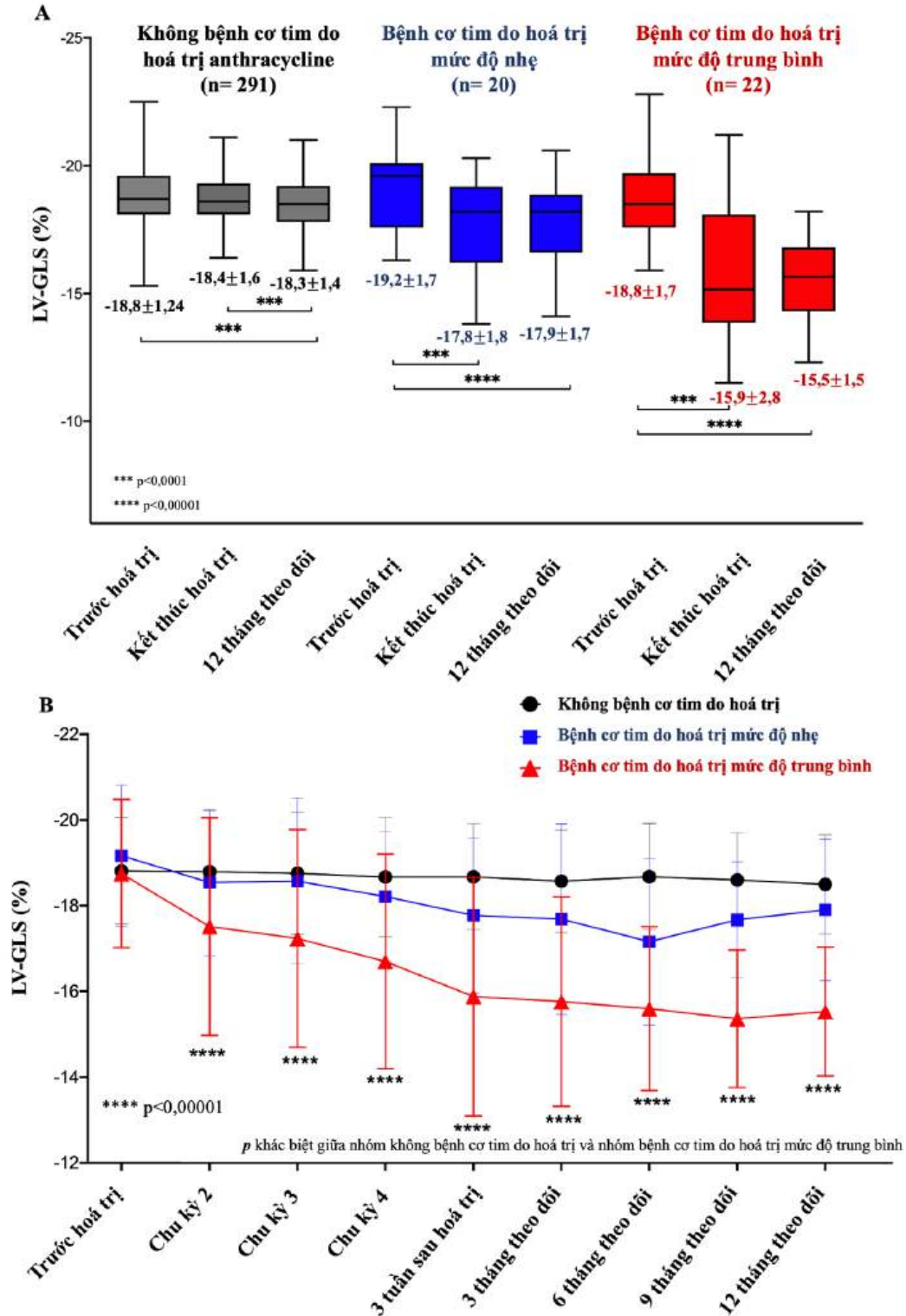
Động học LV-GLS ở bệnh nhân bệnh cơ tim do anthracycline theo các mức độ nặng



Biểu đồ 3.13 Động học LV-GLS theo nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do anthracycline

Ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline (bất kể mức độ nặng), LV-GLS giảm có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim chỉ sau 1 chu kỳ hóa trị đầu tiên ($-18 \pm 2,2\%$ so với $-18,8 \pm 1,43\%$, $p < 0,01$). Cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, LV-GLS ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline vẫn duy trì thấp hơn đáng kể so

với nhóm không có bệnh cơ tim ($-16,7 \pm 2\%$ so với $-18,5 \pm 1,16\%$, $p < 0,001$) (Biểu đồ 3.13).



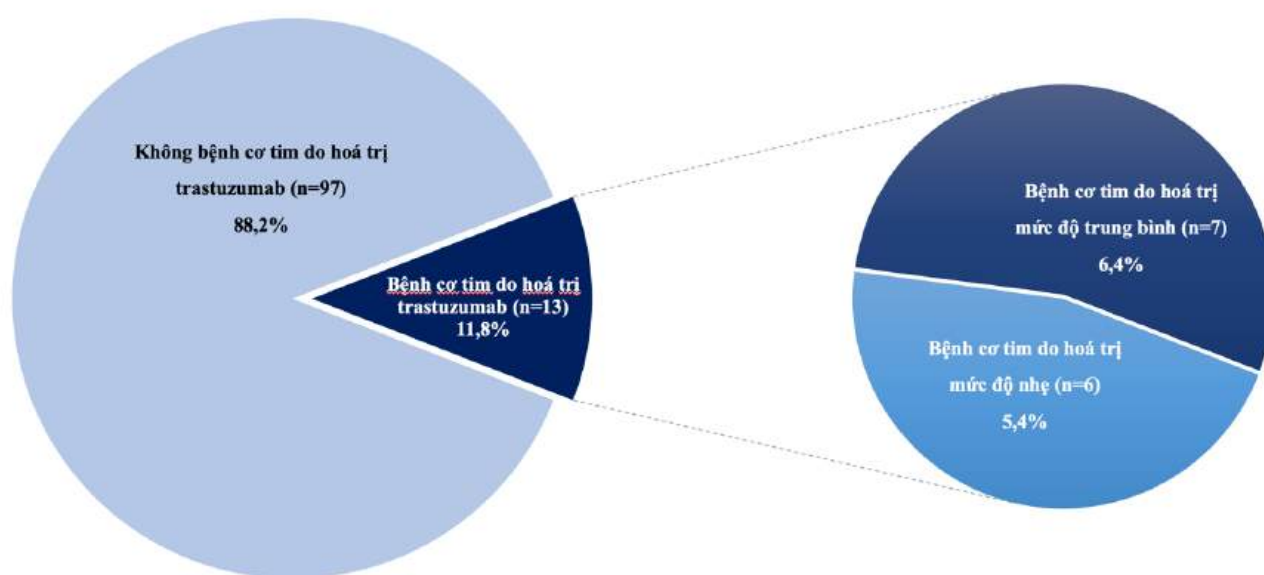
Biểu đồ 3.14 Động học LV-GLS trong bệnh cơ tim do anthracycline theo các mức độ nặng

Với tác động của anthracycline, LV-GLS ở tất cả bệnh nhân hóa trị (bất kể có hay không có bệnh cơ tim) đều giảm đáng kể ở thời điểm kết thúc hóa trị so với thời điểm ban đầu. Cụ thể, ở bệnh nhân bệnh cơ tim do hóa trị mức độ nhẹ, so với LV-GLS ban đầu ($-19,2 \pm 1,7\%$), LV-GLS sau kết thúc hóa trị ($-17,8 \pm 1,8\%$, $p < 0,001$) và sau kết thúc theo dõi ($-17,9 \pm 1,7\%$, $p < 0,00001$) đều thấp hơn có ý nghĩa (Biểu đồ 3.14-A)

Biến thiên thay đổi LV-GLS theo thời gian giữa nhóm không có bệnh cơ tim, nhóm bệnh cơ tim do anthracycline nhẹ và nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình có sự khác biệt rõ ràng hơn LVEF. Ở nhóm bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình, LV-GLS giảm có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim từ chu kỳ hóa trị thứ 2 ($-17,5 \pm 1,5\%$ so với $-18,8 \pm 1,43\%$, $p < 0,00001$). Cho đến thời điểm 12 tháng sau kết thúc hóa trị, LV-GLS vẫn tiếp tục giảm có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim ($-15,5 \pm 1,5\%$ so với $-18,5 \pm 1,16\%$, $p < 0,00001$) (Biểu đồ 3.14-B).

3.3.2 Tần suất, mức độ nặng và thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab

Tần suất và phân bố mức độ nặng bệnh cơ tim do trastuzumab



Biểu đồ 3.15 Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab trong thời gian nghiên cứu

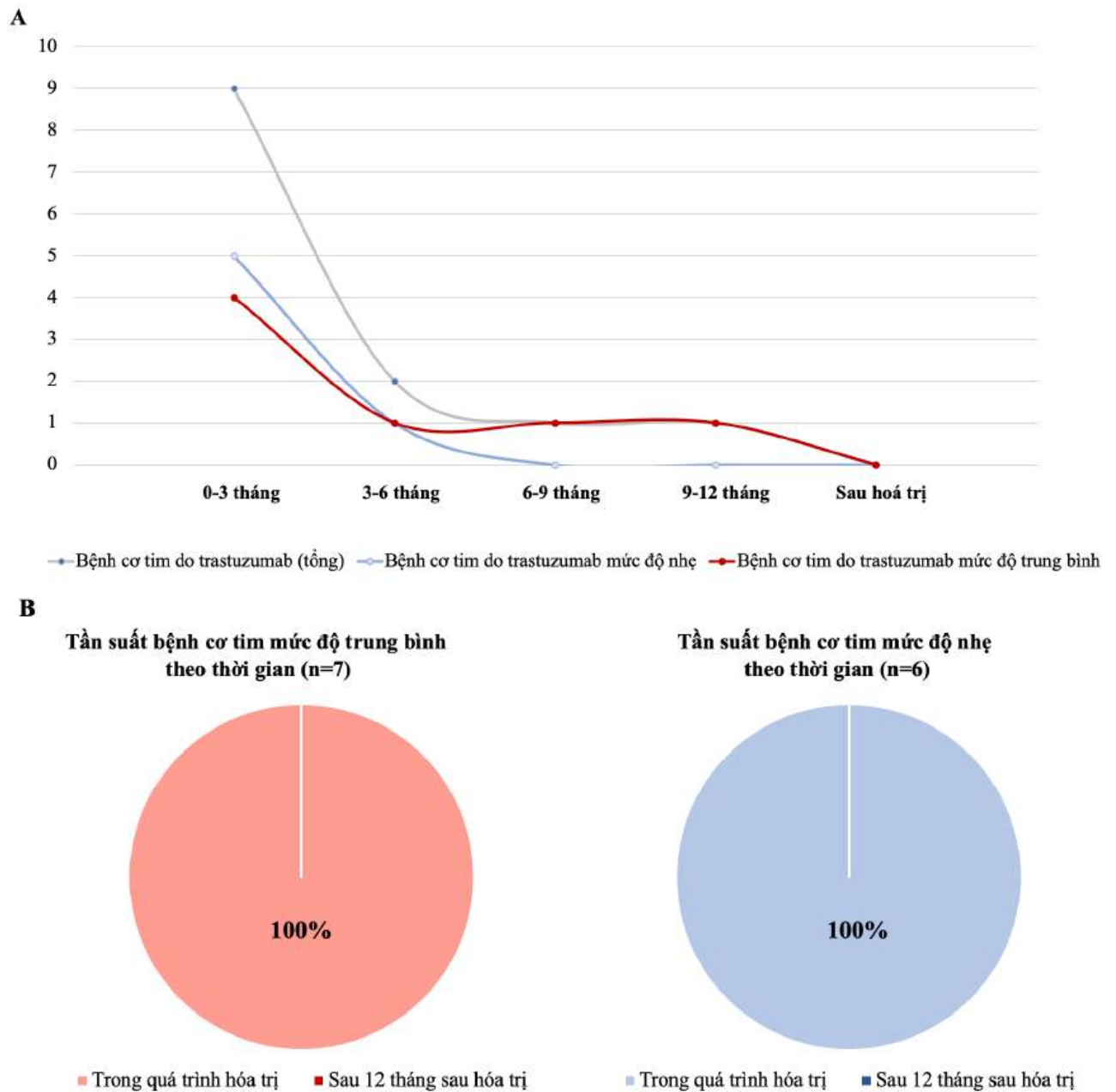
Trong 110 bệnh nhân hóa trị trastuzumab, 13 bệnh nhân (11,8%) xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị ***không triệu chứng*** trong suốt thời gian nghiên cứu. Trong đó, bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình và bệnh cơ tim do hóa trị mức độ nhẹ chiếm tỉ lệ lần lượt là 6,4% và 5,4%. Bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab mức độ nặng không được ghi nhận. Phác đồ hóa trị ở tất cả bệnh nhân đều không có anthracycline.

Tất cả 7 bệnh nhân có bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng đều thỏa tiêu chuẩn “giảm LVEF $\geq 10\%$ (giá trị tuyệt đối) so với giá trị ban đầu xuống mức LVEF 40-49%”.

Đặc điểm về thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do trastuzumab theo các mức độ nặng

Xét về thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab, 100% bệnh cơ tim do hóa trị xuất hiện rải rác trong quá trình hóa trị, với tỉ lệ chẩn đoán cao nhất trong 3 tháng đầu sử dụng trastuzumab (69,2% các trường hợp bệnh cơ tim do hóa trị). Bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab được chẩn đoán ở tháng 3-6, tháng 6-9, tháng 9-12 có tần suất thấp hơn, lần lượt chiếm 15,4%, 7,7% và 7,7%.

Xét về phân bố mức độ nặng bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab theo thời gian, nếu bệnh cơ tim mức độ nhẹ chỉ được ghi nhận trong 6 tháng đầu, bệnh cơ tim mức độ trung bình có thể được ghi nhận trong suốt thời gian bệnh nhân sử dụng trastuzumab. Ở 7 bệnh nhân có bệnh cơ tim hóa trị trastuzumab mức độ trung bình, 57,1% (4/7 bệnh nhân) được chẩn đoán trong 3 tháng đầu tiên khởi đầu hóa trị.

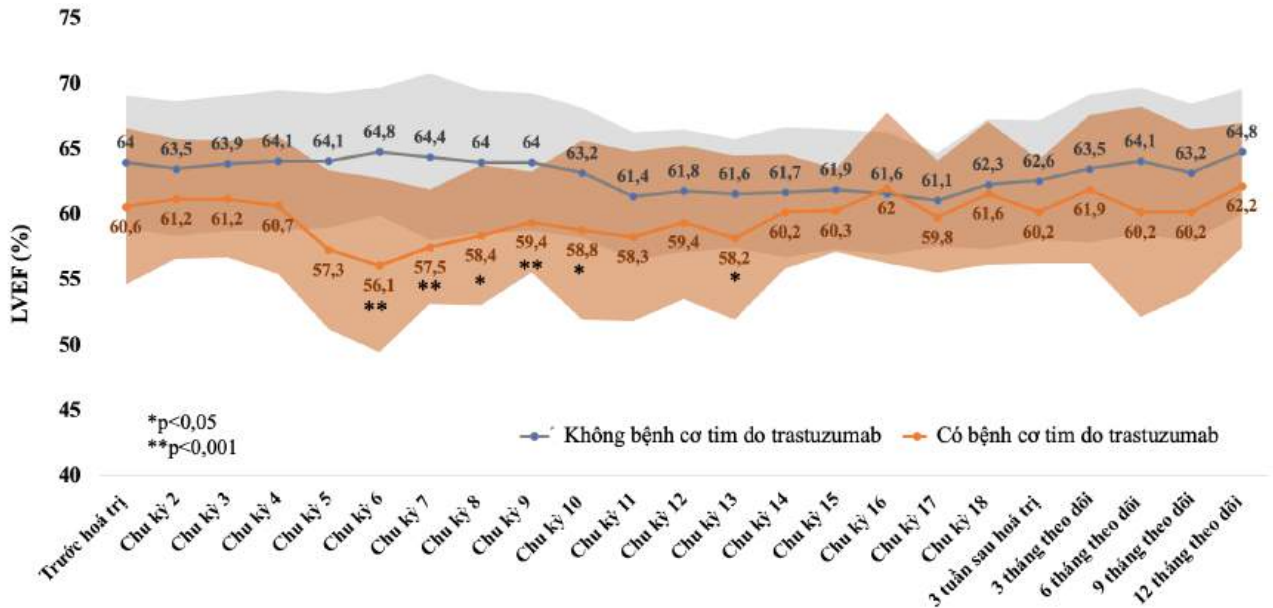


Biểu đồ 3.16 Phân bố thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do trastuzumab theo mức độ nặng (A) và tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ-trung bình theo thời gian (B)

Động học LVEF ở bệnh nhân bệnh cơ tim do trastuzumab theo các mức độ nặng

Khi so sánh động học LVEF theo thời gian giữa nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và nhóm có bệnh cơ tim, mặc dù LVEF ban đầu tương tự nhau (lần lượt là $64 \pm 5,1\%$ và $60,6 \pm 6\%$, $p=0,075$), nhưng kể từ sau chu kỳ hóa trị

trastuzumab thứ 5, LVEF ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do trastuzumab thấp hơn có ý nghĩa ($58,5 \pm 5,4\%$ và $64,8 \pm 4,9\%$, $p < 0,001$) và LVEF chỉ giảm thoáng qua cho đến sau chu kỳ trastuzumab thứ 12 ($58,2 \pm 6,3\%$ và $61,6 \pm 4,2\%$, $p < 0,05$) (Biểu đồ 3.17).



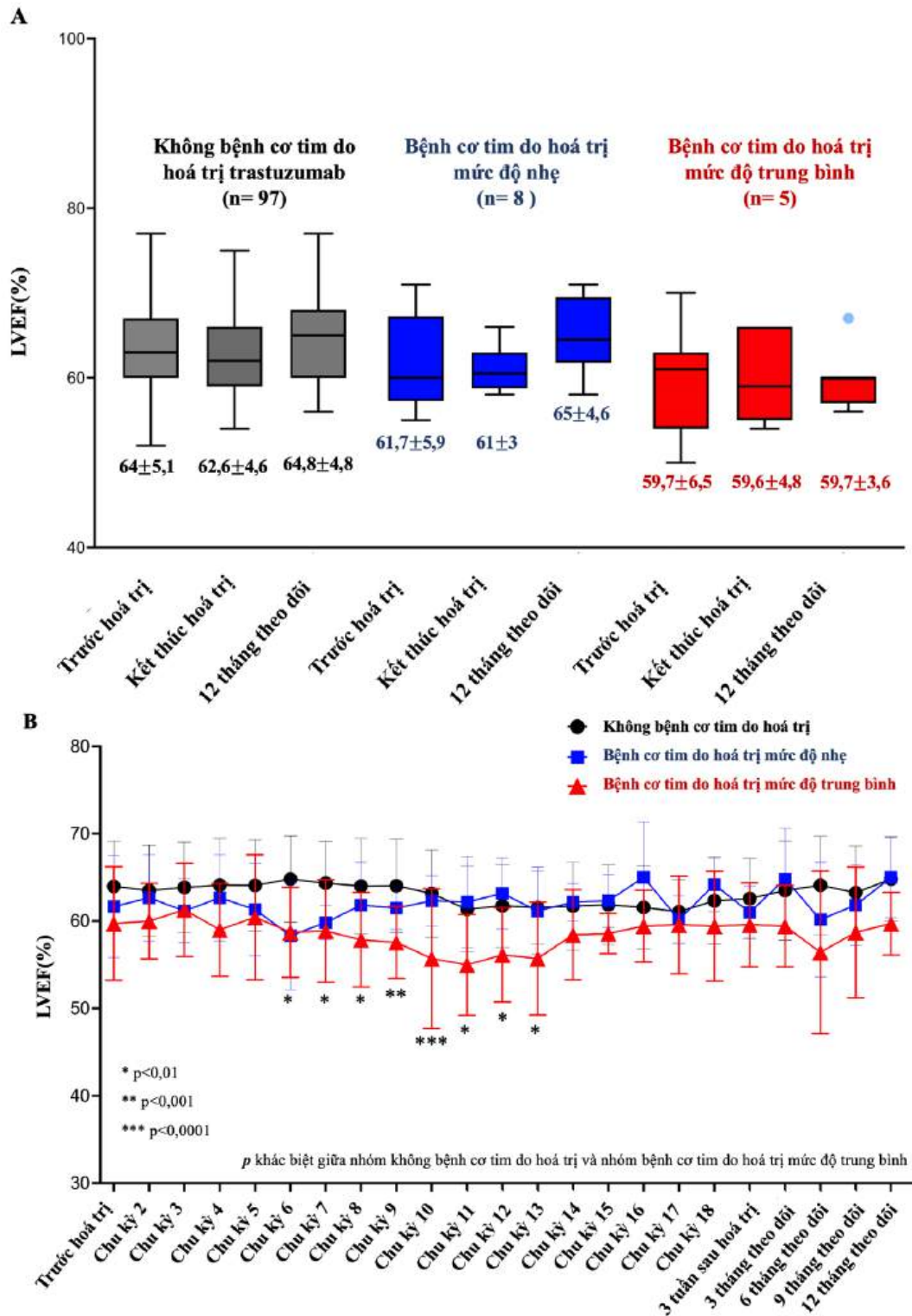
Biểu đồ 3.17 Động học LVEF theo nhóm bệnh nhân

không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do trastuzumab

Nhìn chung, hóa trị trastuzumab không ảnh hưởng đáng kể LVEF trong nghiên cứu, bất kể bệnh nhân có hay không có bệnh cơ tim và bất kể mức độ nặng bệnh cơ tim. Cụ thể, ở nhóm bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình, LVEF ban đầu, sau kết thúc hóa trị và thời điểm 12 tháng sau đó lần lượt là $59,7 \pm 6,5\%$, $59,6 \pm 4,8\%$, $59,7 \pm 3,6\%$ (Biểu đồ 3.18-A).

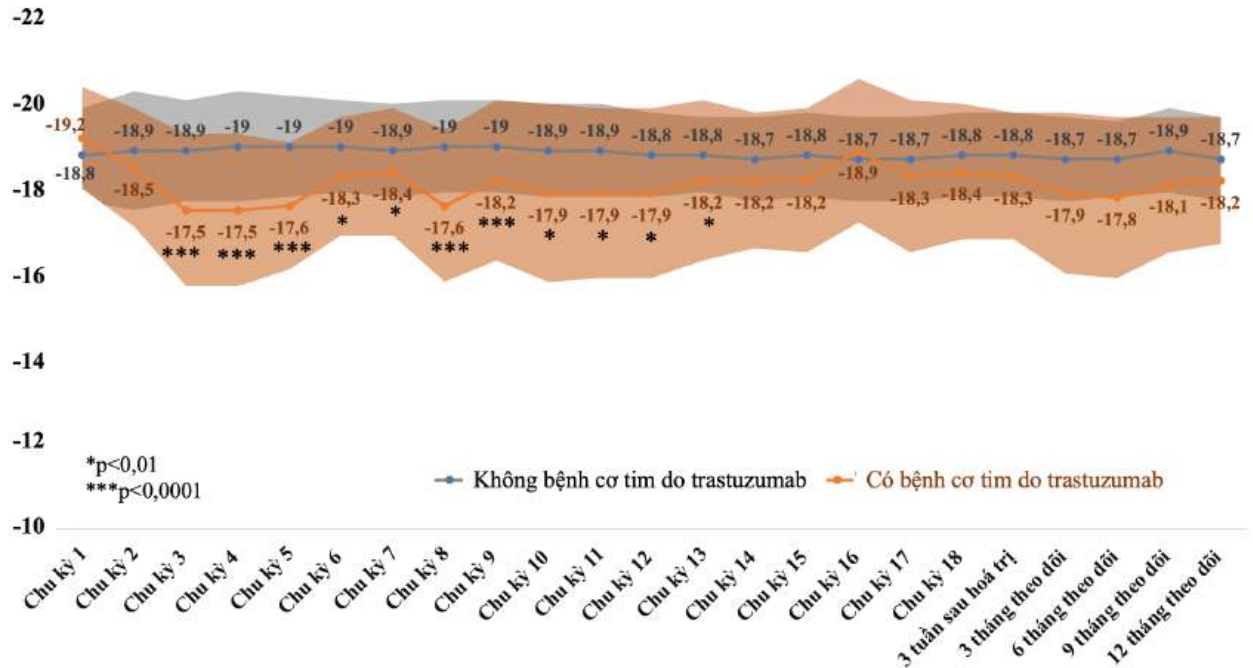
Khi phân tích về động học LVEF theo 18 chu kỳ hóa trị trastuzumab và 12 tháng theo dõi sau đó, khác với anthracycline, ở nhóm bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình, LVEF có giảm thấp hơn so với nhóm không có bệnh cơ tim và nhóm có bệnh cơ tim mức độ nhẹ, nhưng LVEF giảm đáng kể thoáng qua và có xu hướng phục hồi nhanh. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, so với LVEF ở nhóm không có bệnh cơ tim ($64,8 \pm 4,8\%$), LVEF ở nhóm bệnh

cơ tim mức độ nhẹ và bệnh cơ tim mức độ trung bình đều khác biệt không đáng kể, lần lượt là $65 \pm 4,6\%$ ($p=0,532$) và $59,7 \pm 3,6\%$ ($p=0,091$) (Biểu đồ 3.18-B).



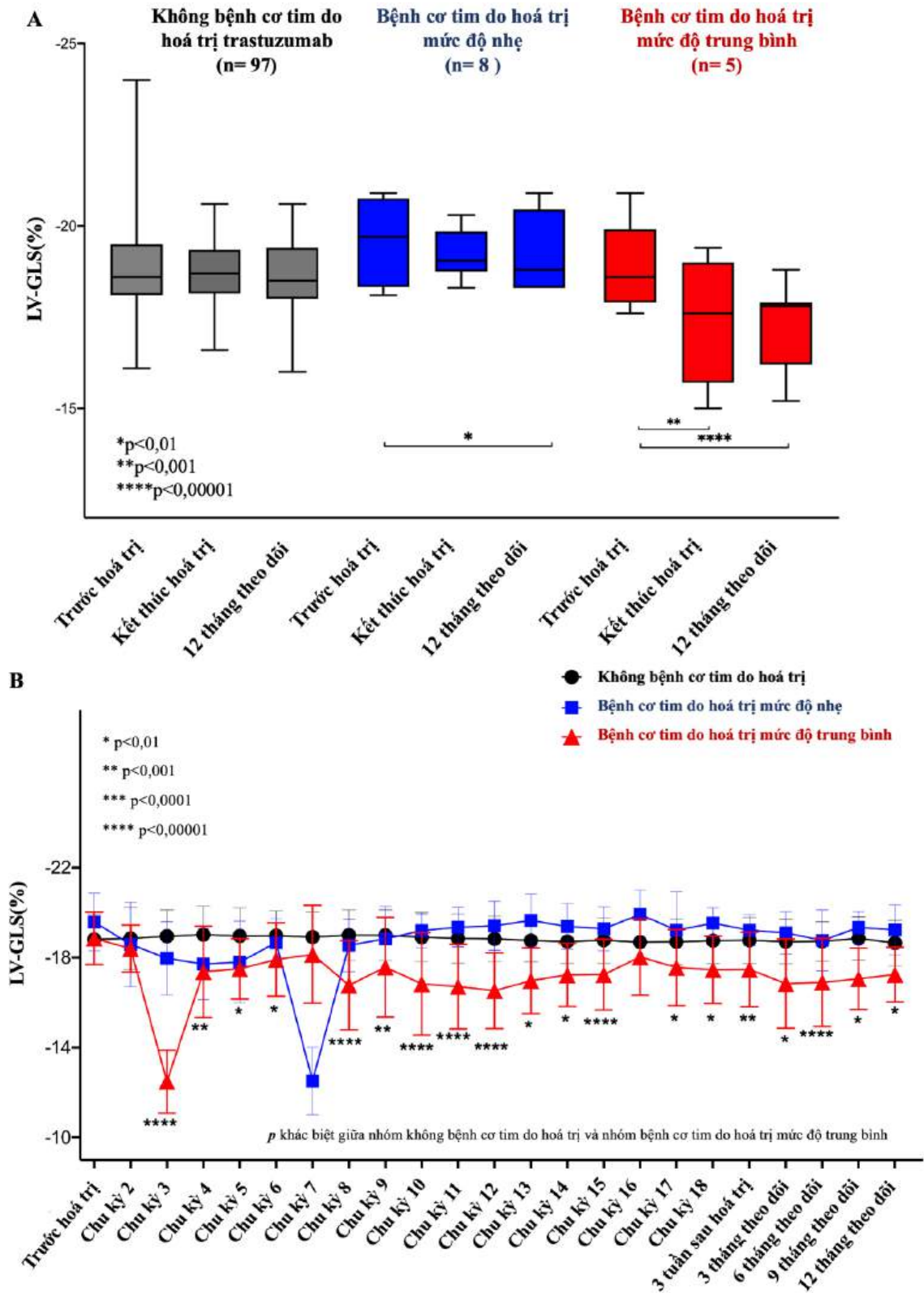
Biểu đồ 3.18 Động học LVEF trong bệnh cơ tim do trastuzumab theo các mức độ nặng

Động học LV-GLS ở bệnh nhân bệnh cơ tim do trastuzumab theo các mức độ nặng



Biểu đồ 3.19 Động học LV-GLS theo nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và có bệnh cơ tim do trastuzumab

Khi so sánh động học LV-GLS giữa nhóm bệnh nhân có và không có bệnh cơ tim do trastuzumab, mặc dù LV-GLS tại thời điểm trước hóa trị tương tự nhau (lần lượt là $-19,2 \pm 1,2\%$ và $-18,8 \pm 1,1\%$, $p=0,298$), LV-GLS ở nhóm có bệnh cơ tim do trastuzumab bắt đầu giảm có ý nghĩa từ sau 2 chu kỳ hóa trị trastuzumab đầu tiên ($-15 \pm 10,5\%$ so với $-18,9 \pm 1,2\%$, $p<0,0001$). Giảm LV-GLS ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do trastuzumab diễn tiến thoáng qua, với LV-GLS kể từ sau chu kỳ trastuzumab thứ 13 phục hồi và không khác biệt có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim cho đến thời điểm kết thúc nghiên cứu ($-18,2 \pm 1,5\%$ so với $-18,7 \pm 1\%$, $p=0,278$) (Biểu đồ 3.19).



Biểu đồ 3.20 Động học LV-GLS trong bệnh cơ tim do trastuzumab theo các mức độ nặng

Mặc dù trastuzumab không làm giảm đáng kể LVEF ở bệnh nhân có hay không có bệnh cơ tim, nhưng LV-GLS giảm đáng kể và giảm kéo dài ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do trastuzumab, ngay cả khi bệnh cơ tim ở mức độ nhẹ. Cụ thể, ở nhóm bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ nhẹ, LV-GLS ở thời điểm kết thúc nghiên cứu thấp hơn đáng kể so với thời điểm ban đầu, $-19,2 \pm 1,1\%$ so với $-19,6 \pm 1,3\%$, $p = 0,048$. Ở nhóm bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình, LV-GLS ở thời điểm kết thúc hóa trị càng thấp hơn so với trước hóa trị, $-17,2 \pm 1,2\%$ so với $-18,9 \pm 1,2\%$, $p < 0,001$ (Biểu đồ 3.20-A).

Ở nhóm bệnh cơ tim mức độ trung bình, LV-GLS giảm sớm hơn (từ chu kỳ 3 trastuzumab) và giảm kéo dài, bất kể LVEF có phục hồi. 91,7% bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình có LV-GLS giảm tương đối $\geq 15\%$ trước khi LVEF giảm xuống mức dưới 50%. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, LV-GLS ở nhóm bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình được ghi nhận ($-17,2 \pm 1,2\%$) thấp hơn đáng kể so với nhóm không bệnh cơ tim ($-18,7 \pm 1\%$), $p < 0,01$ (Biểu đồ 3.20-B).

3.4 Giá trị dự báo bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab không triệu chứng mức độ trung bình của LV-GLS ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch

Giá trị dự báo bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab không triệu chứng mức độ trung bình (với tiêu chuẩn chẩn đoán bắt buộc có LVEF $< 50\%$) của Δ LV-GLS được hiệu chỉnh với các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị (điểm HFA-ICOS).

3.4.1 Xác định yếu tố dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng

Vai trò của điểm HFA-ICOS (yếu tố nguy cơ tim mạch) trước hóa trị anthracycline

Bảng 3.2 Khác biệt các yếu tố nguy cơ lâm sàng trước hóa trị giữa bệnh nhân không có bệnh cơ tim do anthracycline và bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng

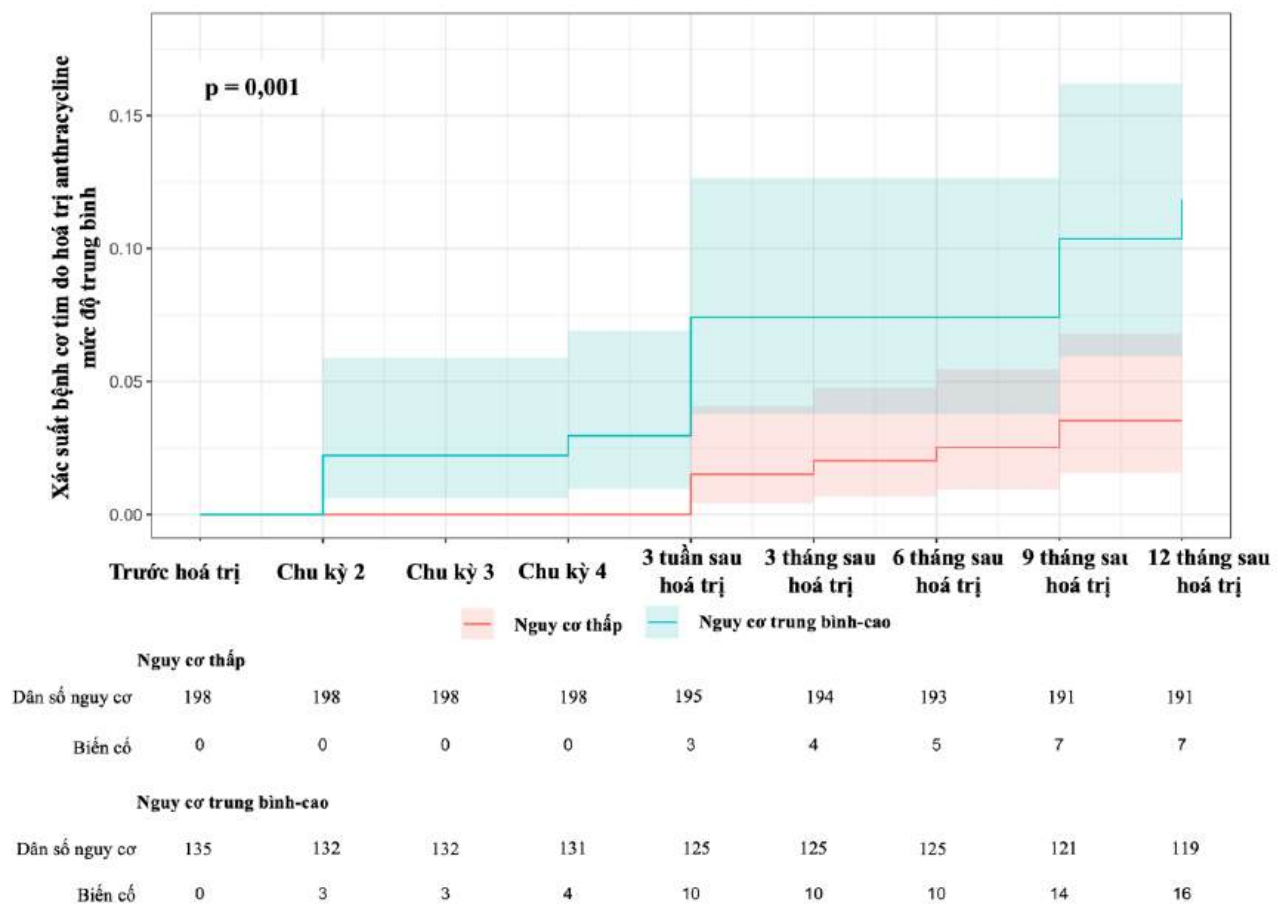
	Không có bệnh cơ tim (n=291)	Bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng (n=24)	p
Tuổi (năm)	57,9 ± 7,5	58,7 ± 7,1	0,9278
Chỉ số khối cơ thể (kg/m ²)	24,3 ± 3,3	25,6 ± 4,2	0,124
Giai đoạn ung thư vú, n (%)			
Giai đoạn 0 - I	11 (3,8)	0 (0)	0,087
Giai đoạn II	156 (53,6)	12 (50)	
Giai đoạn III	107 (36,8)	7 (29,2)	
Giai đoạn IV	17 (5,8)	5 (20,8)	
Yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị, n (%)			
Tuổi 65 – 79	118 (40,5)	10 (41,7)	0,817
Tăng huyết áp	188 (64,6)	17 (70,8)	0,075
Đái tháo đường	80 (27,5)	4 (16,7)	0,123
Rung nhĩ	3 (1,0)	1 (4,2)	0,02
Rối loạn lipid máu	113 (38,8)	10 (41,7)	0,431

	Không có bệnh cơ tim (n=291)	Bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng (n=24)	p
Béo phì	21 (7,2)	3 (12,5)	0,001
Bệnh thận mạn	18 (6,2)	9 (37,5)	0,001
Phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị, n (%)			
Nguy cơ thấp	176 (60,5)	7 (29,2)	0,01
Nguy cơ trung bình-cao	115 (39,5)	17 (70,8)	
Điều trị các thuốc tim mạch trước hóa trị, n (%)			
ACE-i / ARB	67 (23)	4 (16,7)	0,858
Chẹn beta	41 (14,1)	7 (29,2)	0,123
Chức năng tâm thu thất trái trước hóa trị			
LVEF (%)	64 ± 5	63,5 ± 4,6	0,401
>55% (n%)	278 (95,5)	21 (87,5)	0,723
50-54% (n%)	13 (4,5)	3 (12,5)	0,657
LV-GLS (%)	-18,8 ± 1,2	-18,9 ± 1,7	0,467
>18% (n%)	223 (76,6)	15 (62,5)	0,344
16%-18% (n%)	61 (21,0)	8 (33,3)	0,524
<16% (n%)	7 (2,4)	1 (4,2)	0,064

Khi phân tích sự khác biệt các yếu tố lâm sàng trước hóa trị, nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim và bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung

bình không có sự khác biệt về tuổi, chỉ số khối cơ thể, giai đoạn ung thư vú, chức năng tâm thu thất trái ban đầu (LVEF và LV-GLS), cũng như các điều trị nội khoa bảo vệ tim.

Khác biệt duy nhất giữa nhóm không có bệnh cơ tim và nhóm có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình là các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị. Cụ thể, nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình có tỉ lệ rung nhĩ, béo phì và bệnh thận mạn cao hơn. Chính vì thế, đa số (70,8%) bệnh nhân xuất hiện bệnh cơ tim mức độ trung bình trong quá trình theo dõi có phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu trung bình-cai. Ngược lại, đa số (60,5%) bệnh nhân không có bệnh cơ tim được phân tầng HFA-ICOS ban đầu thấp.



Biểu đồ 3.21 Đường cong Kaplan-Meier dự đoán nguy cơ bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình theo phân tầng HFA-ICOS ban đầu

Điểm HFA-ICOS trước hóa trị khẳng định vai trò tiên đoán bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình bằng đường cong Kaplan-Meier số ca bệnh cơ tim tích lũy trong quá trình theo dõi. Đường biểu diễn của nhóm nguy cơ HFA-ICOS trung bình-cao tách biệt sớm từ sau chu kỳ 2, và bệnh nhân được phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trung bình-cao có nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị cao hơn đáng kể so với bệnh nhân được phân độ HFA-ICOS thấp tại thời điểm ban đầu ($p=0,001$) (Biểu đồ 3.21).

Vai trò của ΔLV -GLS trong quá trình hóa trị anthracycline

Ở 24 bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline trung bình, không triệu chứng, 100% bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn “giảm LVEF $\geq 10\%$ (giá trị tuyệt đối) so với giá trị ban đầu xuống mức LVEF 40-49%”.

Dựa trên thay đổi ΔLV -GLS tương đối so với giá trị ban đầu, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 21/24 trường hợp bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình có giảm ΔLV -GLS $>15\%$ trước khi LVEF giảm $<50\%$. Giảm tương đối giảm ΔLV -GLS $>15\%$ có độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 93,2%, giá trị tiên đoán dương 50%, giá trị tiên đoán âm 99% trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng (Bảng 3.3).

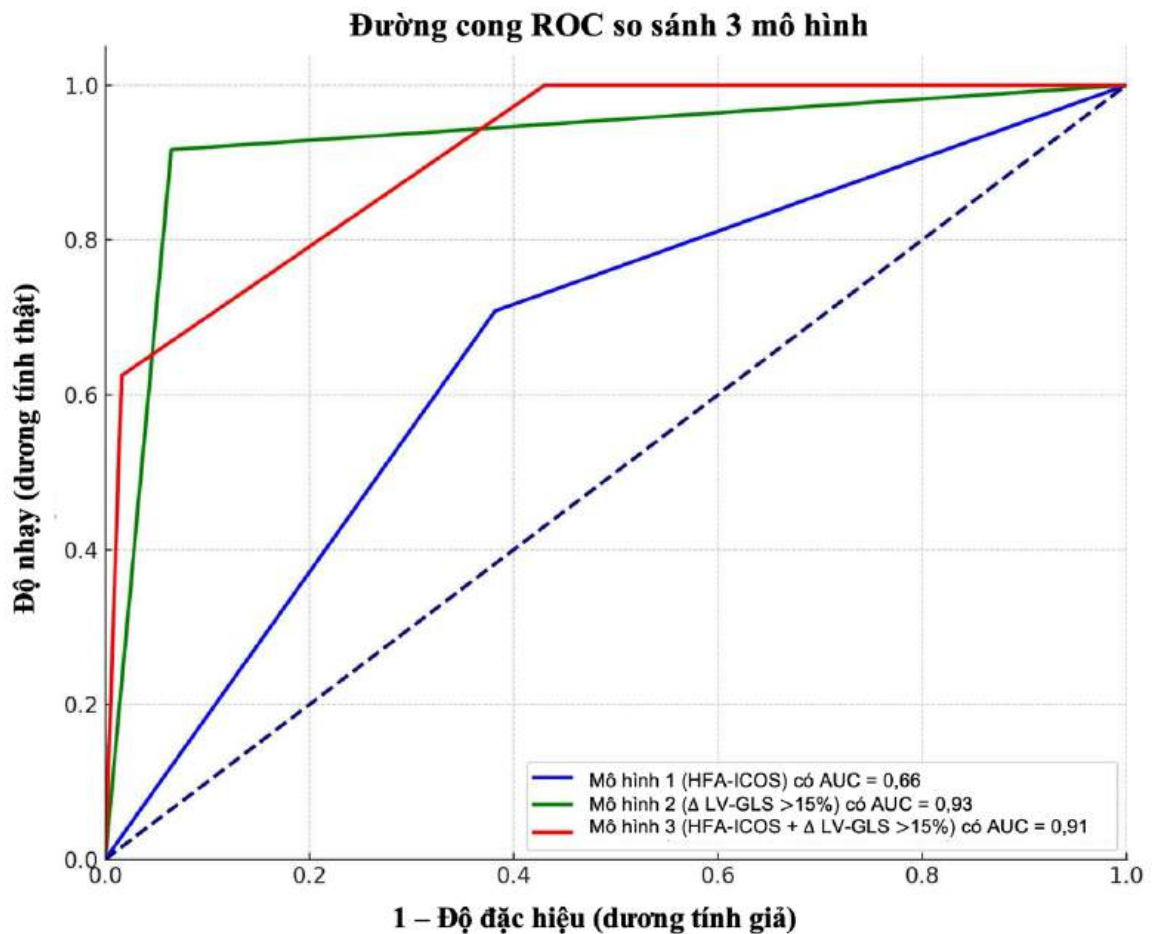
Bảng 3.3 Độ nhạy và độ đặc hiệu của ΔLV -GLS trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng

		Bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình	
		Có (n)	Không (n)
Giảm ΔLV-GLS $>15\%$	Có (n)	21	21
	Không (n)	3	288

Vai trò phối hợp điểm HFA-ICOS với ΔLV -GLS

Khi điểm HFA-ICOS trước hóa trị và biến thiên LV-GLS trong hóa trị là các yếu tố được chứng minh có khả năng dự báo tốt bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng, chúng tôi so sánh hiệu

suất chẩn đoán của từng yếu tố độc lập và phối hợp hai yếu tố bằng diện tích dưới đường cong AUC cho 3 mô hình: (1) điểm HFA-ICOS ≥ 2 trước hóa trị, (2) Δ LV-GLS giảm tương đối $> 15\%$ so với giá trị ban đầu tại các lần siêu âm tim theo qui trình nghiên cứu, và (3) phối hợp điểm HFA-ICOS với Δ LV-GLS.



Biểu đồ 3.22 Đặc điểm đường cong ROC trong các mô hình dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình

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 Δ 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 ΔLV -GLS.

3.4.2 Xác định yếu tố dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng

Vai trò của điểm HFA-ICOS (yếu tố nguy cơ tim mạch) trước hóa trị trastuzumab

Khi so sánh các đặc điểm lâm sàng trước hóa trị ở bệnh nhân không có bệnh cơ tim và bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình, chỉ có các yếu tố nguy cơ tim mạch có sự khác biệt có ý nghĩa giữa hai nhóm. Nhóm bệnh nhân có bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình có tỉ lệ độ tuổi 65-79 tuổi nhiều hơn, tỉ lệ rung nhĩ và bệnh thận mạn cao hơn đáng kể. Chính vì thế, hầu hết (85,8%) bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình có phân tầng HFA-ICOS ban đầu ở mức trung bình-cao, ngược lại, đa số (54,6%) bệnh nhân không có bệnh cơ tim được phân tầng HFA-ICOS ban đầu ở mức thấp, $p=0,007$.

Các đặc điểm về giai đoạn ung thư vú và chức năng tâm thu thất trái trước hóa trị (LVEF và LV-GLS) không khác biệt giữa bệnh nhân có hay không có bệnh cơ tim do trastuzumab

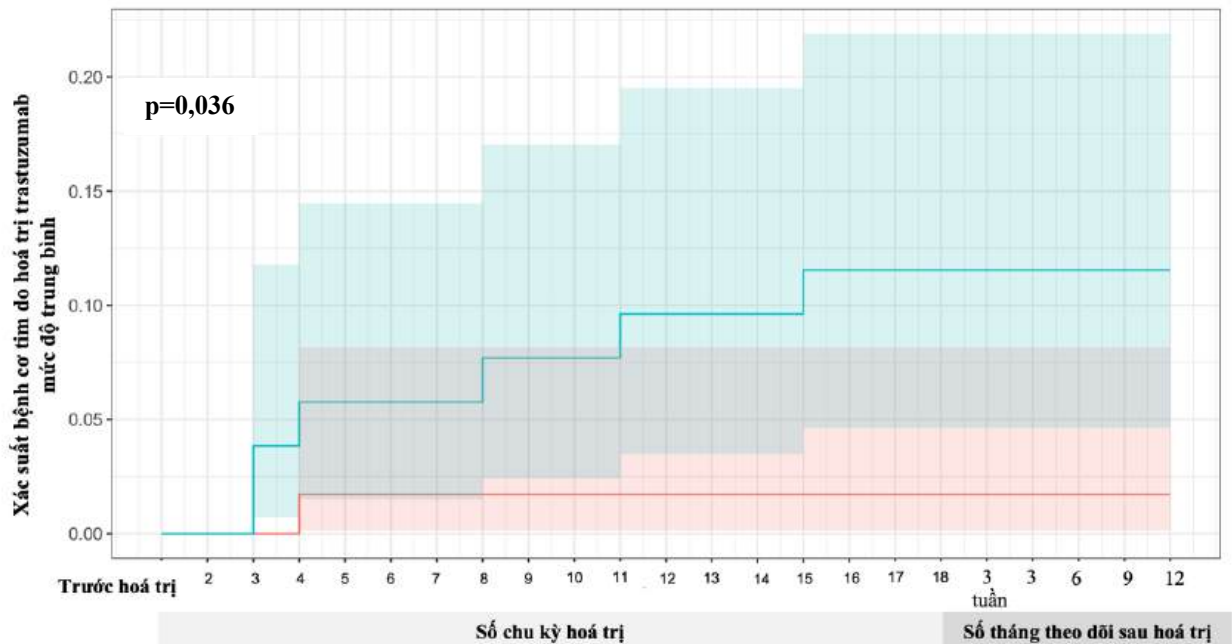
Bảng 3.4 Khác biệt các yếu tố nguy cơ lâm sàng trước hóa trị giữa bệnh nhân không có bệnh cơ tim do anthracycline và bệnh nhân có bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng

	Không có bệnh cơ tim (n=97)	Bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng (n=7)	p
Tuổi (năm)	60,5 ± 7,9	60,7 ± 11,1	0,953
Chỉ số khối cơ thể (kg/m ²)	24,2 ± 2,9	24,1 ± 2,7	0,904

	Không có bệnh cơ tim (n=97)	Bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng (n=7)	p
Giai đoạn ung thư vú, n (%)			
Giai đoạn 0-I	7 (7,2)	1 (14,2)	0,123
Giai đoạn II	50 (51,5)	3 (42,9)	
Giai đoạn III	31 (31,9)	3 (42,9)	
Giai đoạn IV	9 (9,4)	0 (0)	
Yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị, n (%)			
Tuổi 65 – 79	48 (49,5)	4 (57,1)	0,006
Tăng huyết áp	61 (62,9)	4 (57,1)	0,234
Đái tháo đường	21 (21,6)	3 (42,9)	0,123
Rung nhĩ	0 (0)	2 (28,6)	0,001
Rối loạn lipid máu	39 (40,2)	3 (42,9)	0,431
Béo phì	4 (4,1)	0 (0)	0,354
Bệnh thận mạn	9 (9,3)	1 (14,2)	0,045
Phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị, n (%)			
Nguy cơ thấp	53 (54,6)	1 (14,2)	0,007
Nguy cơ trung bình-cao	44 (45,4)	6 (85,8)	
Điều trị các thuốc tim mạch trước hóa trị, n (%)			
ACE-i / ARB	25 (25,8)	2 (28,5)	0,455

	Không có bệnh cơ tim (n=97)	Bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng (n=7)	p
Chẹn beta	12 (12,4)	1 (14,2)	0,543
Chức năng tâm thu thất trái trước hóa trị			
LVEF (%)	64 ± 5,1	59,7 ± 6,5	0,136
>55% (n%)	94 (96,9)	7 (100)	0,316
50-54% (n%)	3 (3,1)	0 (0)	
LV-GLS (%)	-18,8 ± 1,1	-18,9 ± 1,2	0,914
>18% (n%)	74 (76,3)	6 (85,8)	0,28
16%-18% (n%)	22 (22,7)	1 (14,2)	
<16% (n%)	0 (0)	0 (0)	

Vai trò tiên đoán bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình của điểm HFA-ICOS trước hóa trị được khẳng định bằng đường cong Kaplan-Meier số ca bệnh cơ tim tích lũy trong quá trình theo dõi. Đường biểu diễn của nhóm nguy cơ HFA-ICOS trung bình-cao tách biệt sớm từ sau chu kỳ 3, và bệnh nhân được phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trung bình-cao có nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị cao hơn đáng kể so với bệnh nhân được phân loại HFA-ICOS thấp ở thời điểm trước hóa trị (p=0,036) (Biểu đồ 3.23).



Nguy cơ thấp

Dân số nguy cơ	58	58	58	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
Biến cố	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Nguy cơ trung bình-cao

Dân số nguy cơ	52	52	50	49	49	49	49	48	48	48	47	47	47	47	46	46	46	46	46	46	46	46
Biến cố	0	0	2	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5	5	6	6	6	6	6	6	6	6

Biểu đồ 3.23 Đường cong Kaplan-Meier dự đoán nguy cơ bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình theo phân tầng HFA-ICOS ban đầu
Vai trò của ΔLV -GLS trong quá trình hóa trị trastuzumab

Ở 7 bệnh nhân có bệnh cơ tim do trastuzumab trung bình, không triệu chứng, 100% bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn “giảm LVEF $\geq 10\%$ (giá trị tuyệt đối) so với giá trị ban đầu xuống mức LVEF 40-49%”.

Dựa trên thay đổi ΔLV -GLS tương đối so với giá trị ban đầu, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 6/7 trường hợp bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình có giảm ΔLV -GLS $> 15\%$ trước khi LVEF giảm $< 50\%$. Giảm tương đối giảm ΔLV -GLS $> 15\%$ có độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 93,2%, giá trị tiên đoán dương 46%, giá trị tiên đoán âm 99% trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng (Bảng 3.5).

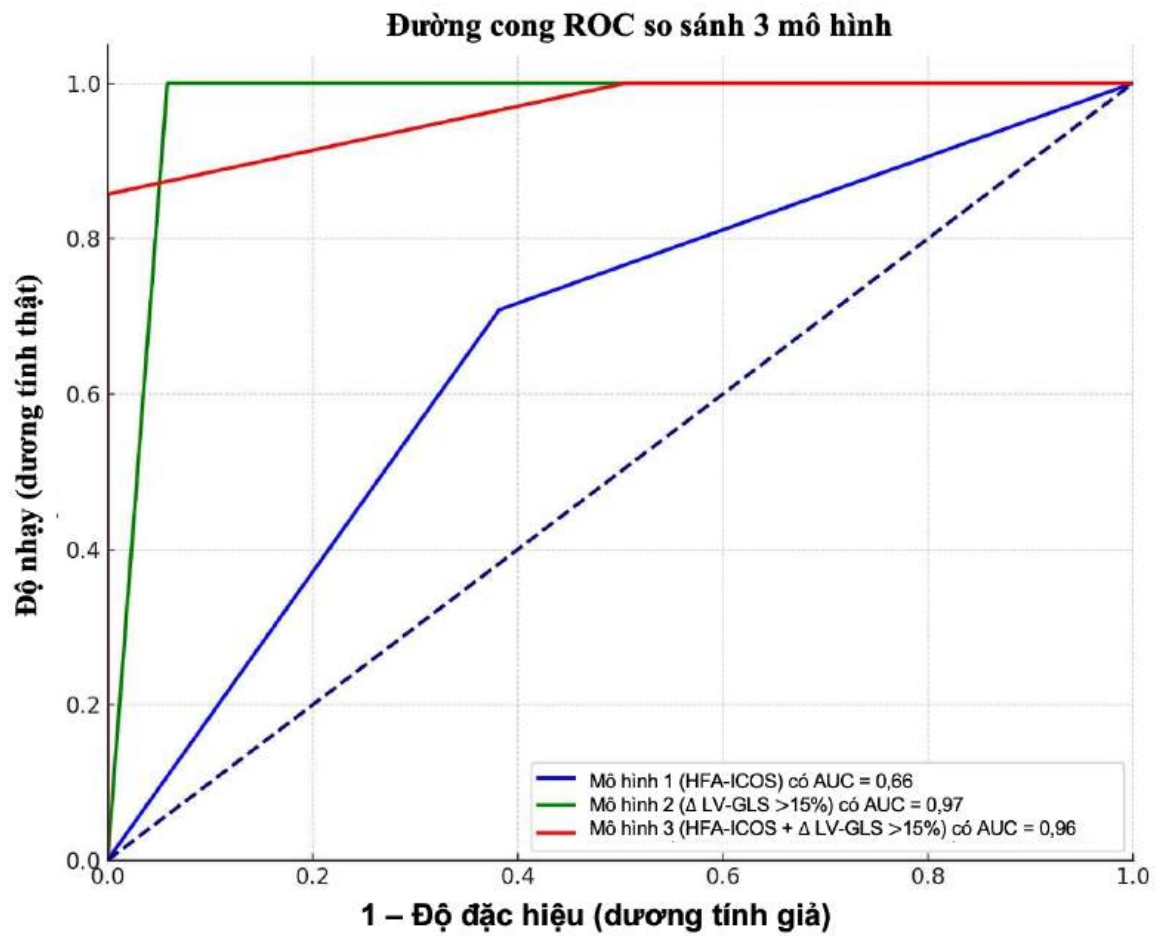
Bảng 3.5 Độ nhạy và độ đặc hiệu của ΔLV -GLS trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng

		Bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình	
		Có (n)	Không (n)
Giảm ΔLV-GLS >15%	Có (n)	6	7
	Không (n)	1	96

Vai trò phối hợp điểm HFA-ICOS với ΔLV -GLS

Khi điểm HFA-ICOS trước hóa trị và biến thiên LV-GLS trong hóa trị là các yếu tố được chứng minh có khả năng dự báo tốt bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng, chúng tôi so sánh hiệu suất chẩn đoán của từng yếu tố độc lập và phối hợp hai yếu tố bằng diện tích dưới đường cong AUC cho 3 mô hình: (1) điểm HFA-ICOS ≥ 2 trước hóa trị, (2) ΔLV -GLS giảm tương đối > 15% so với giá trị ban đầu tại các lần siêu âm tim theo qui trình nghiên cứu, và (3) phối hợp điểm HFA-ICOS với ΔLV -GLS.

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 ΔLV -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 chứng, 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 ΔLV -GLS.



Biểu đồ 3.24 Đặc điểm đường cong ROC trong các mô hình dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm chung của dân số nghiên cứu

Ở bệnh nhân ung thư vú, tăng biểu hiện thụ thể HER-2 chiếm tỉ lệ 20-25% và đây là đích tác động của trastuzumab.¹⁰³ Khi 443 bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch được tuyển chọn liên tục, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận bệnh nhân được chỉ định hóa trị trastuzumab chiếm 24,8%. Tỉ lệ này phù hợp với tần suất sử dụng trastuzumab ở bệnh nhân ung thư vú nói chung.

Các đặc điểm nhân chủng học, giai đoạn ung thư, yếu tố nguy cơ tim mạch và hình ảnh học chức năng tim trước hóa trị hầu hết tương đồng giữa nhóm anthracycline và trastuzumab, trừ tuổi trung bình bệnh nhân hóa trị trastuzumab có cao hơn có ý nghĩa so với nhóm anthracycline ($60,2 \pm 8,3$ so với $57,8 \pm 7,5$, $p=0,005$).

Khác với trastuzumab, liều tích lũy anthracycline là yếu tố tiên đoán độc lập bệnh cơ tim do hóa trị và đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Điểm cắt liều tích lũy doxorubicin hay tương đương doxorubicin $\geq 250\text{mg/m}^2$ được khuyến cáo làm tăng đáng kể nguy cơ độc tính cơ tim và từ sau mức liều này, bệnh nhân cần được theo dõi như nhóm nguy cơ cao.⁷ Tuy nhiên, liều tích lũy anthracycline được ghi nhận không còn cao trong các phác đồ hóa trị hiện tại. Jeyaprakash và cộng sự tiến hành phân tích gộp dựa trên 19 thử nghiệm lâm sàng của anthracycline trong 10 năm trở lại đây cho thấy liều tích lũy doxorubicin trung bình 385 mg/m^2 , thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu cách nay >30 năm. Ở mức liều tích lũy này, LVEF chỉ giảm trung bình 5,4% sau 6 tháng hóa trị anthracycline.¹⁷ Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận liều tích lũy doxorubicin trung bình $227,7 \pm 11,8\text{ mg/m}^2$, và không có bệnh nhân nào có liều tích lũy doxorubicin $\geq 250\text{mg/m}^2$. Với đặc trưng xu hướng liều tích lũy doxorubicin thấp tại các địa điểm nghiên cứu, tác động của các yếu tố nguy cơ tim mạch ban đầu lên tần suất bệnh cơ tim do hóa trị càng được kì vọng thể hiện rõ.

Đặc điểm yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị

Trong đoàn hệ 333 bệnh nhân ung thư vú hóa trị anthracycline và 110 bệnh nhân hóa trị trastuzumab có kèm ít nhất một trong các yếu tố nguy cơ tim mạch (cao tuổi, tăng huyết áp, đái tháo đường, rung nhĩ, rối loạn lipid máu, béo phì, bệnh thận mạn),

nghiên cứu chúng tôi cho thấy tăng huyết áp, rối loạn lipid máu và đái tháo đường là 3 yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp nhất. Bên cạnh đó, tỉ lệ bệnh nhân có ≥ 2 yếu tố nguy cơ tim mạch (HFA-ICOS ≥ 2 điểm) chiếm 40,5% bệnh nhân trước hóa trị anthracycline và 45,5% bệnh nhân trước hóa trị trastuzumab. Đặc điểm yếu tố nguy cơ tim mạch này tương tự với các khảo sát dựa trên dân số ở nhiều quốc gia. Trong đoàn hệ MARIE (Mamma Carcinoma Risk Factor Investigation) với 3.555 bệnh nhân ung thư vú tại Đức, tăng huyết áp là yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp nhất, chiếm 51,6% ở bệnh nhân ≥ 65 tuổi, tiếp theo là đái tháo đường chiếm tỉ lệ 12,3%.¹⁰⁴ Khảo sát dựa trên dân số Kaiser Permanente Northern California ở 13.642 bệnh nhân ung thư vú (Hoa Kỳ) năm 2022 cũng ghi nhận tuổi trung bình bệnh nhân thường cao ($60,3 \pm 12,3$), tăng huyết áp chiếm 42,6%, rối loạn lipid máu và đái tháo đường có tỉ lệ lần lượt là 42% và 13,2%.¹⁰⁵ Trong đoàn hệ CARDIOTOX gồm 865 bệnh nhân ung thư vú hóa trị anthracycline (Tây Ban Nha), tăng huyết áp, béo phì, đái tháo đường, bệnh thận mạn chiếm tỉ lệ lần lượt 22,6%, 20,2%, 12% và 5,5%. Tỉ lệ bệnh nhân ung thư vú có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch trong đoàn hệ CARDIOTOX là 46,4%.¹⁰⁶ Trong nghiên cứu SUCCOUR với 331 bệnh nhân ung thư vú hóa trị anthracycline tại 28 trung tâm ở Úc, Châu Á, Châu Âu, Canada và Hoa Kỳ, tỉ lệ tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, béo phì, đái tháo đường lần lượt là 26%, 22%, 16,4% 12,5%, đồng thời, 67,8% bệnh nhân có ≥ 2 yếu tố nguy cơ tim mạch.⁹³ Tại khu vực châu Á, qua khảo sát 2.159 bệnh nhân ung thư vú trong giai đoạn 2015-2017 ở Malaysia, tăng huyết áp (43%) và rối loạn lipid máu (48%) cũng được ghi nhận là hai yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp nhất, theo sau là béo phì (19%) và đái tháo đường (12%). Khoảng 40% bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán tại Malaysia có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch.¹⁰⁷ Tại Trung Quốc, khảo sát 600 bệnh nhân ung thư vú ở Đại học Y Chongqing báo cáo béo phì (41,3%), tăng huyết áp (37,8%), đái tháo đường (8,5%) là các yếu tố nguy cơ tim mạch thường gặp.¹⁰⁸ Tỉ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch trong nghiên cứu chúng tôi, nhìn chung, cao hơn các khảo sát kể trên, có thể được giải thích bởi tiêu chí chọn mẫu giới hạn ở bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán và có ít nhất một yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị. Mặc dù vậy, thứ tự phổ biến các

yếu tố nguy cơ tim mạch không khác biệt so với các nghiên cứu trên thế giới. Cụ thể, tính chung ở 443 bệnh nhân ung thư vú được hóa trị anthracycline và trastuzumab, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tăng huyết áp chiếm 64,5%, rối loạn lipid máu chiếm 39,5%, đái tháo đường chiếm 26%, bệnh thận mạn, béo phì là các yếu tố nguy cơ tim mạch ít gặp hơn với tỉ lệ lần lượt 8,3% và 6,5%. Tỉ lệ và thứ tự thường gặp của các yếu tố nguy cơ tim mạch không có sự khác biệt giữa bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab.

Với đặc điểm các yếu tố nguy cơ tim mạch có khả năng tiên đoán mức độ trung bình (+1 điểm) bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline hay trastuzumab chiếm tỉ lệ khá cao, tiền căn suy tim/bệnh cơ tim và bệnh mạch vành (các yếu tố nguy cơ cao/rất cao theo điểm HFA-ICOS) lại không được ghi nhận trong nghiên cứu. Đặc điểm này khác với các đoàn hệ ung thư vú hóa trị anthracycline hay trastuzumab trên thế giới. Trong đoàn hệ CARDIOTOX, 2,4% bệnh nhân có suy tim phân suất tống máu giảm/bệnh cơ tim/tái thông động mạch vành trước hóa trị.¹⁰⁹ Trong nghiên cứu SUCCOUR, 8,2% bệnh nhân trước hóa trị anthracycline được báo cáo có tiền căn suy tim/bệnh cơ tim hay bệnh mạch vành.⁹³ Điều này có thể được lý giải bởi các bác sĩ chuyên khoa ung thư tại các địa điểm nghiên cứu còn ngần ngại trong chỉ định hóa trị anthracycline hay trastuzumab cho những bệnh nhân thuộc phân nhóm nguy cơ cao/rất cao bệnh cơ tim do hóa trị. Số lượng bệnh nhân nguy cơ cao/rất cao trong nghiên cứu chúng tôi, vì thế, chỉ chiếm tỉ lệ rất ít 1,1% (3 bệnh nhân nhóm anthracycline và 2 bệnh nhân nhóm trastuzumab).

Do đặc trưng các yếu tố nguy cơ tim mạch có khả năng dự báo trung bình bệnh cơ tim do hóa trị (tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì, bệnh thận mạn) hiện diện với tỉ lệ cao hơn nhiều so với các đoàn hệ trên thế giới, nhưng các bệnh lý tim mạch thuộc nhóm nguy cơ cao (bệnh cơ tim/suy tim/tái thông động mạch vành) lại không được ghi nhận, nghiên cứu chúng tôi mặc dù chỉ tuyển chọn những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tim mạch, tỉ lệ bệnh nhân được phân tầng nguy cơ thấp theo HFA-ICOS vẫn chiếm đa số (59,5% nhóm anthracycline và 54,5% nhóm trastuzumab).

Đặc điểm hình ảnh học chức năng tim trước hóa trị

Nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận bệnh nhân có tiền căn suy tim/bệnh cơ tim/bệnh mạch vành trước hóa trị, vì thế, 100% bệnh nhân nghiên cứu có LVEF bình thường ($LVEF \geq 50\%$). Tuy nhiên, khi chức năng tâm thu thất trái được thể hiện qua hình ảnh học sức căng cơ tim (LV-GLS), 23,7% bệnh nhân ung thư vú có LV-GLS giảm. Dữ liệu này góp phần chứng minh LV-GLS nhạy hơn LVEF trong phản ánh các tổn thương cơ tim dưới lâm sàng ở bệnh nhân ung thư vú có nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch trong nghiên cứu (41,8% bệnh nhân có ít nhất 2 yếu tố nguy cơ tim mạch). Kết quả này tương tự nghiên cứu đa trung tâm SUCCOUR, mặc dù 95% bệnh nhân trước hóa trị anthracycline có LVEF bảo tồn, nhưng LV-GLS bình thường chỉ chiếm 89%.⁹³ Đặc biệt, trong đoàn hệ CARDIOTOX, 94,3% bệnh nhân có LVEF trước hóa trị bình thường, nhưng tỉ lệ bệnh nhân có LV-GLS giảm lại chiếm đến 83,9%. Tuy nhiên, trong đoàn hệ này, 0,7% bệnh nhân đã có tiền căn bệnh cơ tim do hóa trị, 5,5% bệnh nhân có tiền căn hóa trị anthracycline/trastuzumab và tỉ lệ suy tim, bệnh mạch vành, rung nhĩ, bệnh động mạch ngoại biên (các yếu tố nguy cơ cao/rất cao cho bệnh cơ tim do hóa trị) cũng cao hơn đoàn hệ SUCCOUR và nghiên cứu chúng tôi.¹⁰⁶ Nhìn chung, qua các nghiên cứu, khi các yếu tố nguy cơ tim mạch tích lũy trước hóa trị càng nhiều, tỉ lệ bệnh nhân có tổn thương cơ tim dưới lâm sàng (biểu hiện qua giảm LV-GLS) càng cao. Trong nghiên cứu chúng tôi, tỉ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị giữa nhóm anthracycline và trastuzumab khác biệt không ý nghĩa, vì thế, tỉ lệ bệnh nhân có giảm LV-GLS ở hai nhóm thuốc tương tự nhau (24% ở nhóm anthracycline và 22,7% ở nhóm trastuzumab).

Đặc điểm điều trị bảo vệ tim trước hóa trị

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận 23,9% bệnh nhân được chỉ định ACE-i/ARB và 13,8% bệnh nhân được sử dụng chẹn beta trước hóa trị. ACE-i/ARB và chẹn beta được xem là các điều trị nội khoa bảo vệ tim, và được khuyến cáo sử dụng với mục đích phòng ngừa tiên phát bệnh cơ tim do hóa trị ở bệnh nhân nguy cơ cao/rất cao khi điều trị anthracycline hay các thuốc ức chế HER-2.⁷ Các thuốc ức chế hệ thần kinh thể dịch sử dụng trong quá trình hóa trị anthracycline/trastuzumab được chứng minh

phòng ngừa nguy cơ suy giảm LVEF trong một vài thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng với cỡ mẫu nhỏ.¹¹⁰⁻¹¹² Các phân tích gộp được công bố gần đây cho thấy bệnh nhân hóa trị anthracycline/trastuzumab được sử dụng thuốc ức chế hệ renin-angiotensin-aldosterone và chẹn beta có tỉ lệ giảm LVEF thấp hơn, nhưng không khác biệt có ý nghĩa về tần suất suy tim và các kết cục lâm sàng tim mạch khác.¹¹³⁻¹¹⁵

Tỉ lệ bệnh nhân sử dụng các thuốc bảo vệ tim trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn hầu hết các nghiên cứu trên thế giới. Nghiên cứu của Mousavi và cộng sự (2015) ở 2.208 bệnh nhân ung thư trước hóa trị anthracycline cho thấy chỉ 4% bệnh nhân được kê toa ACE-i/ARB và 15% bệnh nhân được kê toa chẹn beta.⁸⁵ Đoàn hệ CARDIOTOX (2020) ở 865 bệnh nhân ung thư ghi nhận tỉ lệ sử dụng ACE-i/ARB và chẹn beta trước hóa trị lần lượt là 16,2% và 5,2%.¹⁰⁹ Tương tự, đoàn hệ ung thư vú SUCCOUR (2022) cũng báo cáo 13,7% bệnh nhân điều trị ACE-i/ARB và 4,7% bệnh nhân điều trị chẹn beta trước hóa trị anthracycline.⁹³ Tỉ lệ bệnh nhân ung thư vú sử dụng ACE-i/ARB và chẹn beta trước hóa trị anthracycline trong nghiên cứu của tác giả Milks và cộng sự được ghi nhận cao hơn, lần lượt là 21,3% và 14,2%.¹¹⁶ Nhìn chung, sự khác biệt điều trị nội khoa bảo vệ tim trước hóa trị trong các nghiên cứu phụ thuộc vào thời điểm tiến hành nghiên cứu và tần suất các yếu tố nguy cơ tim mạch của bệnh nhân. Khi bằng chứng lợi ích phòng ngừa suy giảm LVEF của các thuốc ức chế hệ thần kinh-thể dịch càng nhiều, tỉ lệ bệnh nhân được chỉ định chẹn beta hay ACE-i/ARB trước hóa trị các thuốc có nguy cơ độc tim ở các nghiên cứu được công bố gần đây có xu hướng tăng cao hơn đáng kể. Mặc khác, tỉ lệ điều trị các thuốc bảo vệ tim trong nghiên cứu Milks và cộng sự¹¹⁶ cao hơn trong đoàn hệ SUCCOUR⁹³ và CARDIOTOX¹⁰⁶ có thể được giải thích bởi tần suất tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh mạch vành mạn, bệnh thận mạn đều cao hơn.

Nghiên cứu chúng tôi chỉ tuyển chọn bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch, tỉ lệ bệnh nhân tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh thận mạn đều cao hơn hầu hết các đoàn hệ trên thế giới; vì thế, tỉ lệ bệnh nhân được sử dụng ACE-i/ARB (khoảng 1/4 dân số nghiên cứu) và sử dụng chẹn beta (1/7 dân số nghiên cứu) khá

cao. Đặc điểm này phù hợp với đặc trưng dân số nghiên cứu và xu hướng lựa chọn điều trị nội khoa bảo vệ tim nhằm tối ưu kiểm soát yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị hiện nay.

4.2 Động học chức năng tâm thu thất trái (LVEF, LV-GLS) ở bệnh nhân hóa trị anthracycline và trastuzumab

Ở bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline hay trastuzumab, hình ảnh học tim mạch đóng vai trò trung tâm trong phân tầng nguy cơ trước hóa trị, theo dõi lặp lại ở giai đoạn trong và sau hóa trị nhằm cá thể hóa chiến lược theo dõi (phòng ngừa tiên phát) và phát hiện kịp các tổn thương cơ tim. Trước khuyến cáo ESC 2022, qui trình theo dõi siêu âm tim ở bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab vẫn chưa được thống nhất giữa các đồng thuận tim mạch và ung thư,^{13,14,57} với tần suất đánh giá chức năng tâm thu thất trái (LVEF và LV-GLS) chủ yếu dựa theo lưu đồ nghiên cứu của các thử nghiệm lâm sàng.

Khuyến cáo ESC 2022 đề nghị phân tầng nguy cơ bệnh cơ tim cho tất cả bệnh nhân ung thư trước hóa trị anthracycline hay trastuzumab, và ở mức nguy cơ HFA-ICOS cao hơn, tần suất siêu âm tim đánh giá chức năng tâm thu thất trái (LVEF và LV-GLS) được thực hiện chặt chẽ hơn. Tuy nhiên, tính hợp lý của tần suất theo dõi siêu âm tim ở các phân tầng nguy cơ khác nhau vẫn chưa được kiểm chứng trong các nghiên cứu tiến cứu có cỡ mẫu lớn.⁷

4.2.1 Động học chức năng tâm thu thất trái (LVEF, LV-GLS) ở bệnh nhân hóa trị anthracycline

Biến thiên LVEF ở bệnh nhân hóa trị anthracycline

Với tác động của anthracycline lên cấu trúc vi thể tế bào cơ tim, Cardinale và cộng sự chứng minh, ngay cả ở nhóm bệnh nhân không có bệnh cơ tim do anthracycline, LVEF tại thời điểm 12 tháng theo dõi sau hóa trị ($61 \pm 4\%$) vẫn thấp hơn có ý nghĩa so với LVEF ban đầu ($64 \pm 4\%$, $p < 0,001$).³⁵ Tương tự, Zhang và cộng sự cũng ghi nhận anthracycline làm LVEF giảm đáng kể và kéo dài đến 2,5 năm sau ngưng thuốc (51,5% so với 56,8%, $p = 0,004$) ở một nghiên cứu tiến cứu với 142 bệnh nhân ung thư vú không có bệnh cơ tim.¹¹⁷ Ngược lại, trong nghiên cứu SUCCOUR,

mức thay đổi LVEF sau 3 năm ở bệnh nhân hóa trị anthracycline chỉ là $-0,03 \pm 7,9\%$, và LVEF ở thời điểm kết thúc nghiên cứu tương đương LVEF ban đầu.⁹³ Đoàn hệ CARDIOTOX ở 865 bệnh nhân ung thư vú hóa trị anthracycline cũng ghi nhận LVEF ở thời điểm 24 tháng sau hóa trị ($62,6 \pm 5,9\%$) thấp hơn không ý nghĩa so với LVEF ban đầu ($64,1 \pm 5,9\%$).¹⁰⁶ Kết quả không tương đồng về tác động anthracycline lên LVEF giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến khác biệt về liều tích lũy anthracycline, tỉ lệ bệnh nhân được hóa trị đồng thời trastuzumab và tỉ lệ bệnh nhân được điều trị bảo vệ tim. Trong nghiên cứu của Cardinale và cộng sự, liều tích lũy anthracycline được báo cáo ($359 \pm 172 \text{ mg/m}^2$)³⁵ cao hơn nhiều trong nghiên cứu SUCCOUR ($223 \pm 124 \text{ mg/m}^2$)⁹³ và đoàn hệ CARDIOTOX ($268 \pm 153 \text{ mg/m}^2$)¹⁰⁶. Luận điểm này cũng được Jeyaprakash và cộng sự nhìn nhận trong một phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng của anthracycline gần đây khi liều tích lũy anthracycline trong các phác đồ hóa trị không còn cao và mức giảm LVEF cũng như tần suất suy tim có triệu chứng sau 6 tháng hóa trị thường không đáng kể.¹⁷ Mặt khác, trong nghiên cứu Zhang và cộng sự, ở bệnh nhân không có bệnh cơ tim do anthracycline, 6,3% bệnh nhân có điều trị trastuzumab đi kèm và chỉ có 11,3% bệnh nhân được điều trị ACE-i/ARB, 6,3% bệnh nhân được chỉ định chẹn beta để kiểm soát các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị.¹¹⁷ Với tỉ lệ bệnh nhân tăng huyết áp, đái tháo đường tương tự nghiên cứu của Zhang, nhưng trong đoàn hệ CARDIOTOX, bệnh nhân được điều trị ACE-i/ARB và chẹn beta trước hóa trị chiếm tỉ lệ lần lượt là 24,9% và 14,5%.¹⁰⁶

Trong nghiên cứu chúng tôi, ở nhóm không có bệnh cơ tim, khi liều tích lũy anthracycline trung bình chỉ $227,7 \pm 11,8 \text{ mg/m}^2$ và không có bệnh nhân nào có liều tích lũy $\geq 250 \text{ mg/m}^2$, LVEF tại thời điểm 12 tháng theo dõi sau hóa trị ($64,4 \pm 5,0\%$) tương tự LVEF tại thời điểm kết thúc hóa trị ($63,9 \pm 5,6\%$, $p=0,802$) và LVEF ban đầu ($64,4 \pm 5,0\%$, $p=0,321$). Với đặc điểm phác đồ hóa trị trong dân số nghiên cứu không phối hợp anthracycline/trastuzumab và 23,4% bệnh nhân được điều trị ACE-i/ARB, 14,1% bệnh nhân được điều trị chẹn beta trước hóa trị, kết quả nghiên cứu chúng tôi phù hợp với xu hướng y văn đã được công bố.

Bên cạnh đó, ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ nhẹ, với liều tích lũy anthracycline trung bình $225,1 \pm 11,1 \text{ mg/m}^2$, biến thiên LVEF theo thời gian tương tự ở nhóm không có bệnh cơ tim. Cụ thể, LVEF tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ($63,9 \pm 6,3\%$) cũng không thay đổi đáng kể so với LVEF tại thời điểm kết thúc hóa trị ($62,4 \pm 5,2\%$, $p=0,130$) và LVEF ban đầu ($64,9 \pm 5,9\%$, $p=0,472$).

Tuy nhiên, ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình (kèm LVEF giảm $<50\%$), LVEF vẫn duy trì giảm kéo dài tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ($53,6 \pm 5,2\%$) so với thời điểm kết thúc hóa trị ($62,4 \pm 7,1\%$, $p<0,001$) và thời điểm ban đầu ($63,5 \pm 4,6\%$, $p<0,0001$). Đường biểu diễn LVEF theo thời gian ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình bắt đầu khác biệt có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim kể từ chu kỳ hóa trị thứ 4, và sự khác biệt lớn dần theo thời gian cho đến khi kết thúc nghiên cứu, mặc dù bệnh nhân có được khởi động điều trị bảo vệ tim. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi góp phần chứng minh đặc trưng bệnh học tổn thương cơ tim không hồi phục của anthracycline ở nhóm bệnh cơ tim có kèm giảm LVEF (Biểu đồ 3.12).

Biến thiên LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị anthracycline

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, thể hiện qua hai đặc tính: (1) 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, (2) LV-GLS giảm sớm hơn LVEF ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình (Biểu đồ 3.14). Cụ thể, ở nhóm không có bệnh cơ tim, LV-GLS tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ($-18,5 \pm 1,2\%$) thấp hơn LV-GLS ban đầu ($-18,8 \pm 1,2\%$, $p<0,001$). Ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ nhẹ, LV-GLS tại thời điểm kết thúc nghiên cứu càng thấp hơn LV-GLS ban đầu ($-17,9 \pm 1,7\%$ so với $-19,2 \pm 1,7\%$, $p<0,00001$). Đặc biệt, ở nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình, LV-GLS ở thời điểm theo dõi 12 tháng ($-15,5 \pm 1,5\%$) thấp hơn hẳn so với LV-GLS tại thời điểm kết thúc hóa trị ($-18,2 \pm 1,5\%$, $p<0,0001$) và LV-GLS tại thời điểm trước hóa trị ($-18,8 \pm 1,7\%$,

$p < 0,00001$). Bên cạnh đó, 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 (Biểu đồ 3.12), 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. Nói cách khác, ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình, LV-GLS giảm nhiều và giảm sớm chỉ sau liều anthracycline đầu tiên. Độ nhạy LV-GLS khá cao cho dự đoán bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình khi hầu hết (87,5%) bệnh nhân hóa trị anthracycline xuất hiện LVEF giảm $< 50\%$ trong nghiên cứu chúng tôi đều có LV-GLS giảm đáng kể ($\Delta\text{LV-GLS} > 15\%$) trước đó.

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.

Khi hầu hết các nghiên cứu về vai trò LV-GLS trong bệnh cơ tim do anthracycline được công bố trước đây đều chỉ thực hiện siêu âm tim lặp lại ở một thời gian dài sau hóa trị hay tại thời điểm kết thúc hóa trị, nghiên cứu chúng tôi với biến thiên LV-GLS được ghi nhận trước mỗi chu kỳ hóa trị, là nghiên cứu tiên cứu đầu tiên có cỡ mẫu lớn cung cấp bằng chứng lâm sàng rõ ràng về các đặc trưng bệnh học tổn thương cơ tim do anthracycline.

Ở các nghiên cứu với qui trình siêu âm tim lặp lại sau một thời gian dài khởi trị anthracycline, sự khác biệt về động học LVEF và LV-GLS không được thể hiện rõ. Milks và cộng sự trong một phân tích hồi cứu ở 183 bệnh nhân hóa trị anthracycline (hầu hết bệnh nhân chỉ được lặp lại siêu âm tim khi kết thúc hóa trị) không cho thấy LV-GLS giảm sớm hơn có ý nghĩa so với LVEF, và độ nhạy $\Delta\text{LV-GLS}$ chỉ đạt 65% trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình/nặng.¹¹⁶ Ngược lại, nghiên cứu của Charbonnel và cộng sự ($n=86$) - một trong số ít các nghiên cứu tiên cứu có qui trình siêu âm tim lặp lại trong quá trình hóa trị anthracycline - cho thấy

LVEF chỉ bắt đầu giảm có ý nghĩa ở bệnh nhân có bệnh cơ tim (được định nghĩa LVEF <53%) từ sau thời điểm kết thúc hóa trị, nhưng LV-GLS đã giảm đáng kể trước đó trong quá trình hóa trị, khi liều tích lũy anthracycline chỉ mới đạt 150 mg/m²; đồng thời, Δ LV-GLS có độ nhạy cao 83% trong dự đoán bệnh cơ tim do anthracycline.⁹⁷ Khi Kang và cộng sự khảo sát LV-GLS sau 1 ngày hóa trị anthracycline trên 67 bệnh nhân lymphoma cũng ghi nhận LV-GLS giảm đáng kể chỉ sau liều đầu tiên.¹¹⁸

Oikonomou và cộng sự khi tiến hành một phân tích gộp dựa trên 21 nghiên cứu tiền cứu về vai trò LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline nhận thấy giá trị LV-GLS tuyệt đối tại thời điểm trước hóa trị được khảo sát trong 4 nghiên cứu, thay đổi tuyệt đối LV-GLS trong quá trình hóa trị được đánh giá trong 6 nghiên cứu và thay đổi tương đối Δ LV-GLS là thông số được sử dụng thường xuyên nhất với 9 nghiên cứu. Trong các nghiên cứu khảo sát vai trò Δ LV-GLS, thời gian trung vị lặp lại siêu âm tim là 3 tháng, và Δ LV-GLS có độ nhạy dao động 45-100% trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình/nặng, tùy theo điểm cắt Δ LV-GLS và tần suất lặp lại siêu âm tim.¹⁶ Đồng thuận ASE/EACVI năm 2014⁵⁴ cũng như các khuyến cáo tim mạch-ung thư gần đây^{13,14} đều thống nhất lựa chọn Δ LV-GLS trong theo dõi bệnh nhân hóa trị anthracycline/trastuzumab và sử dụng điểm cắt Δ LV-GLS >15% (có độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu) trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình/nặng. Đến năm 2022, khuyến cáo ESC đề nghị LV-GLS nên được thực hiện thường qui bên cạnh LVEF trong đánh giá chức năng tâm thu thất trái ở bệnh nhân hóa trị các thuốc có nguy cơ độc tim, và xếp nhóm bệnh nhân có Δ LV-GLS >15% nhưng không kèm giảm LVEF <50% vào phân loại bệnh cơ tim do hóa trị mức độ nhẹ.⁷

Nhìn chung, kết quả về biến thiên LV-GLS, tương quan biến thiên LV-GLS với LVEF, và độ nhạy Δ LV-GLS > 15% giúp dự đoán bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình trong nghiên cứu chúng tôi phù hợp với đặc điểm bệnh học tổn thương cơ tim của anthracycline cũng như dữ liệu về độ nhạy Δ LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim qua các nghiên cứu khác trên thế giới.

Biến thiên chức năng tâm thu thất trái theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ở bệnh nhân hóa trị anthracycline

Trong đoàn hệ 330 bệnh nhân hóa trị anthracycline trong nghiên cứu chúng tôi, 59,5% bệnh nhân được phân loại nguy cơ thấp và chỉ có 3 bệnh nhân (0,9%) thuộc nhóm nguy cơ cao trước hóa trị. Tỷ lệ bệnh nhân nguy cơ cao trong nghiên cứu chúng tôi thấp hơn nhiều so với các đoàn hệ khác trên thế giới. Nghiên cứu SUCCOUR⁹³ và nghiên cứu CARDIOTOX¹⁰⁶ ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân nguy cơ cao/rất cao chiếm lần lượt 16,1% và 15,2%. Khi nghiên cứu chúng tôi được tiến hành tiến cứu và tuyển chọn mẫu được thực hiện liên tục, tỷ lệ thấp bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao/rất cao phản ánh khuynh hướng ít lựa chọn hóa trị anthracycline ở bệnh nhân tích lũy nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch tại các địa điểm nghiên cứu. Vì thế, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được khảo sát động học các thông số chức năng tim phân tầng theo 2 nhóm nguy cơ: nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình-cao.

Với đặc điểm LV-GLS trước hóa trị tương tự nhau ở nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình-cao, diễn tiến LV-GLS theo thời gian có khác biệt ở các phân tầng nguy cơ HFA-ICOS khác nhau. Ở nhóm nguy cơ trung bình-cao, LV-GLS giảm đáng kể so với nhóm nguy cơ thấp kể từ sau chu kỳ hóa trị anthracycline đầu tiên, mặc dù chỉ 12,5% bệnh nhân có cơ tim do anthracycline mức độ trung bình xuất hiện tại thời điểm này. Từ chu kỳ hóa trị thứ 2, khác biệt LV-GLS giữa nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ cao được duy trì ngày càng nhiều cho đến 12 tháng kết thúc hóa trị. Nói cách khác, bệnh nhân có nguy cơ ban đầu càng cao, cơ tim càng nhạy cảm với các tổn thương dưới lâm sàng cho anthracycline. Ngược lại, động học LVEF không khác biệt có ý nghĩa theo các phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu.

Sự khác biệt động học LV-GLS với LVEF ở các phân tầng nguy cơ HFA-ICOS khác nhau càng khẳng định vai trò quan trọng của siêu âm tim đánh giá lặp lại LV-GLS trong quá trình hóa trị anthracycline, đặc biệt ở bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ trung bình-cao, bởi các tổn thương cơ tim dưới lâm sàng thường xuất hiện rất sớm.

4.2.2 Động học chức năng tâm thu thất trái (LVEF, LV-GLS) ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Biến thiên LVEF ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Khác với anthracycline, tác động của trastuzumab lên LVEF ở bệnh nhân hoá trị ung thư vú thường không đáng kể. Đặc tính tổn thương cơ tim của trastuzumab không phụ thuộc liều tích lũy mà phụ thuộc vào thời gian sử dụng thuốc.¹⁵

Mặc dù tần suất bệnh cơ tim mức độ trung bình/nặng trong các đoàn hệ thể giới thực của trastuzumab được ghi nhận tương đương anthracycline, nhưng LVEF trung bình tại thời điểm kết thúc nghiên cứu ít khi thay đổi so với LVEF ban đầu. Điều này có thể giải thích bởi tổn thương cơ tim do trastuzumab thường có thể phục hồi.¹⁵ Khi phân tích hậu kiểm 406 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) hóa trị trastuzumab tại 14 trung tâm ở Mỹ, Dang và cộng sự ghi nhận 3,2% bệnh nhân có giảm LVEF, nhưng LVEF trung bình trước hóa trị, sau 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng không thay đổi, lần lượt là 65%, 64%, 64% và 64%.¹¹⁹ Jacquinet và cộng sự khi mô tả động học LVEF mỗi 3 tháng ở 1631 bệnh nhân ung thư vú hóa trị trastuzumab cho thấy LVEF giảm đáng kể trong 4 tháng khởi đầu hóa trị (khoảng thời gian phần lớn bệnh cơ tim do trastuzumab xuất hiện) và phục hồi dần sau đó. Tại thời điểm kết thúc hóa trị và kết thúc theo dõi nghiên cứu, LVEF không khác biệt so với giá trị ban đầu.¹²⁰ Ngay cả ở bệnh nhân có LVEF thấp trước hóa trị ($45,4 \pm 7\%$), Newsheer và cộng sự cũng chứng minh trastuzumab không làm tăng nguy cơ giảm LVEF so với nhóm bệnh nhân có LVEF bảo tồn ban đầu.¹²¹ Trong trường hợp bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình được chẩn đoán, Leong và cộng sự báo cáo 90% trường hợp có LVEF phục hồi hoàn toàn trong vòng 12 tháng sau biến cố.¹²² Thời gian hồi phục LVEF trung bình trong nghiên cứu của Ewer và cộng sự ở bệnh cơ tim do trastuzumab là 1,5 tháng với 16% bệnh nhân phục hồi mà không cần khởi động điều trị bảo vệ tim (ACE-i/ARB và chẹn beta).¹²³

Trong nghiên cứu chúng tôi, khi 57,1% bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình được chẩn đoán trong 3 tháng đầu hóa trị, LVEF ở nhóm bệnh nhân này giảm có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim kể từ chu kỳ 6, kéo dài đến chu

kỳ 13 và LVEF phục hồi dần sau đó. Khoảng thời gian LVEF giảm đáng kể ở nhóm bệnh cơ tim mức độ trung bình so với nhóm không có bệnh cơ tim kéo dài khoảng 5 tháng. Đồng thời, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, LVEF ở nhóm không có bệnh cơ tim, bệnh cơ tim mức độ nhẹ và bệnh cơ tim mức độ trung bình đều không khác biệt so với LVEF ban đầu.

Nhìn chung, biến thiên LVEF ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab trong nghiên cứu chúng tôi tương tự các nghiên cứu trước đây trên thế giới và phản ánh đặc điểm tổn thương cơ tim có thể hồi phục được của trastuzumab.

Biến thiên LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Mặc dù bệnh cơ tim do hóa trị là mối lo ngại lớn nhất ở bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) hóa trị trastuzumab, động học LV-GLS trong bệnh cơ tim do trastuzumab chưa được phân tích qua nhiều nghiên cứu như anthracycline.¹⁰³ Thời gian hóa trị trastuzumab kéo dài 18 chu kỳ (54 tuần) và tỉ lệ không tuân thủ qui trình siêu âm tim lặp lại mỗi 3 tháng của trastuzumab khá cao (54,8%) so với các thuốc hóa trị khác như anthracycline hay taxane trong các nghiên cứu thế giới thực⁵⁸ góp phần lý giải sự thiếu hụt về dữ liệu biến thiên LV-GLS trong y văn.

Trong một nghiên cứu tiến cứu, đơn trung tâm ở 63 bệnh nhân ung thư vú hóa trị trastuzumab, Banke và cộng sự chứng minh LV-GLS giảm sớm hơn LVEF trong vòng 14 ngày đầu tiên hóa trị trastuzumab, tuy nhiên, 100% bệnh nhân được hóa trị anthracycline trước trastuzumab. Đặc điểm giảm LV-GLS trong nghiên cứu này phần nào phản ánh tác động phối hợp giữa anthracycline và trastuzumab lên tổn thương cơ tim.⁹² Khi Negishi tiến hành nghiên cứu tiến cứu ở 81 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) được hóa trị trastuzumab, tác giả ghi nhận LV-GLS không thay đổi đáng kể ở nhóm không có bệnh cơ tim tại thời điểm siêu âm tim 6 tháng đầu, nhưng LV-GLS giảm có ý nghĩa ở nhóm có bệnh cơ tim và mức giảm tương đối $\Delta\text{LV-GLS} \geq 11\%$ tại thời điểm này có độ nhạy 65% cho chẩn đoán bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình/nặng tại thời điểm 12 tháng.⁸⁹ Đến thời điểm hiện tại, vai trò LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab đều được phân tích trong các nghiên cứu có tỉ lệ đáng kể bệnh nhân hóa trị đồng thời anthracycline và trastuzumab. Liệu LV-

GLS có nhạy với tổn thương cơ tim do trastuzumab đơn thuần vẫn còn là câu hỏi lớn trong thực hành lâm sàng.

Nghiên cứu chúng tôi là một trong số ít các nghiên cứu tiến cứu phân tích tác động đơn độc của trastuzumab lên tổn thương cơ tim. Kết quả nghiên cứu chứng minh biến thiên LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab khác biệt so với anthracycline. LV-GLS ở thời điểm kết thúc nghiên cứu chỉ giảm có ý nghĩa so với LV-GLS ban đầu ở nhóm bệnh nhân có bệnh cơ tim (mức độ nhẹ và mức độ trung bình). Ở nhóm không có bệnh cơ tim, LV-GLS gần như không thay đổi trong suốt thời gian nghiên cứu ($-18,8 \pm 1,1\%$ trước hóa trị, $-18,8 \pm 1,0\%$ tại thời điểm kết thúc hóa trị và $-18,7 \pm 1,0\%$ sau theo dõi 12 tháng). Tuy nhiên, 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 (Biểu đồ 3.20). LV-GLS rất nhạy trong chẩn đoán bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình bởi 85,7% nhóm bệnh nhân này có Δ LV-GLS giảm $>15\%$ trước thời điểm ghi nhận LVEF $<50\%$. Bên cạnh đó, mặc dù LVEF ở nhóm bệnh cơ tim mức độ trung bình có phục hồi hoàn toàn tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, LV-GLS vẫn duy trì giảm có ý nghĩa cho đến 12 tháng theo dõi.

Qua phân tích biến thiên LV-GLS theo thời gian, kết quả nghiên cứu chúng tôi góp phần khẳng định LV-GLS là một thông số siêu âm tim quan trọng và cần được khảo sát lặp lại ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab nhằm phát hiện sớm tổn thương cơ tim do hóa trị. Tác động độc lập với anthracycline của trastuzumab lên tổn thương cơ tim được ghi nhận ở cả nhóm bệnh cơ tim mức độ nhẹ, và rõ hơn ở nhóm bệnh cơ tim mức độ trung bình.

Biến thiên chức năng tâm thu thất trái theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab

Tương tự đoàn hệ bệnh nhân hóa trị anthracycline, trong 110 bệnh nhân hóa trị trastuzumab, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận nhóm nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình và nguy cơ cao có tỉ lệ lần lượt là 54,5%, 43,7% và 1,8%. Số bệnh nhân được phân

nhóm nguy cơ cao khá ít nên biến thiên các thông số chức năng tim được phân tầng theo hai nhóm: nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình-cao. Tỷ lệ bệnh nhân hóa trị trastuzumab có nguy cơ cao/rất cao được thống kê dao động nhiều trong các nghiên cứu trên thế giới, tùy thuộc vào qui trình lựa chọn bệnh nhân ở các địa điểm nghiên cứu. Battisti và cộng sự phân tích hồi cứu 931 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) chỉ ghi nhận 7,0% bệnh nhân nguy cơ cao và 0,6% bệnh nhân nguy cơ rất cao.¹²⁴ Ngược lại, Cronin và cộng sự lại báo cáo đến 30% bệnh nhân hóa trị trastuzumab được xếp loại hồi cứu nguy cơ cao/rất cao dựa trên điểm HFA-ICOS.¹²⁵

Khác với anthracycline, giá trị sức căng theo chiều dọc thất trái ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab có nguy cơ trung bình-cao tại thời điểm ban đầu đều thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm nguy cơ thấp. Điều này có thể được lý giải bởi tuổi bệnh nhân nhóm nguy cơ thấp đặc biệt nhỏ hơn đáng kể so với nhóm nguy cơ trung bình-cao ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab, và sức căng theo chiều dọc là một đại lượng phụ thuộc đặc biệt vào tuổi.⁸¹ Mặc dù vậy, sau khi khởi động hóa trị trastuzumab, giá trị LV-GLS và LVEF đều diễn tiến ổn định trong suốt thời gian nghiên cứu, bất kể phân tầng nguy cơ HFA-ICOS. Tại thời điểm kết thúc theo dõi, LV-GLS không giảm có ý nghĩa so với giá trị ban đầu.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy động học sức căng thất trái ở bệnh nhân nguy cơ trung bình-cao đáp ứng với trastuzumab tương tự bệnh nhân nguy cơ thấp. Vì thế, động học LV-GLS theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab khác hoàn toàn so với bệnh nhân hóa trị anthracycline. Với đặc trưng bệnh học trastuzumab hầu như không gây tổn thương thực thể cấu trúc tế bào và tổn thương cơ tim do trastuzumab thường thoáng qua,¹⁵ bất thường biến dạng cơ tim có thể khó nhận diện hơn ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab. Tuy nhiên, do nghiên cứu chúng tôi có cỡ mẫu giới hạn, tỷ lệ bệnh nhân nguy cơ HFA-ICOS cao còn ít, kết quả này cần được kiểm định qua các nghiên cứu khác trong tương lai.

4.3 Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab

Với thiết kế nghiên cứu chúng tôi chỉ chọn vào những bệnh nhân ung thư vú mới được chẩn đoán và được hóa trị lần đầu với phác đồ có anthracycline hay trastuzumab, tác động của xạ trị vùng ngực trái và hoá trị bởi các thuốc có nguy cơ gây tổn thương cơ tim trước đó được loại trừ. Bên cạnh đó, tổn thương cơ tim ở bệnh nhân xạ trị vùng ngực trái hầu hết là biến chứng xuất hiện muộn, và tầm soát tổn thương cơ tim sau xạ trị được khuyến cáo sau 5 năm ở bệnh nhân nguy cơ cao hay 10 năm cho các nhóm bệnh nhân còn lại.¹²⁶ Vì thế, tác động xạ trị vùng ngực trái lên tần suất bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab trong nghiên cứu chúng tôi (thời gian theo dõi 12 tháng sau kết thúc hoá trị) là không đáng kể.

Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline

Việc phát hiện ra anthracycline vào những năm 1960 đã tạo ra bước ngoặt lớn trong điều trị ung thư. Anthracycline (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin) đã trở thành thuốc điều trị nền tảng trong phác đồ hóa trị nhiều loại ung thư hiện nay, đặc biệt là ung thư vú và lymphoma.¹²⁷ Tuy nhiên, anthracycline cũng là nhóm thuốc chính và có nhiều bằng chứng nhất gây tổn thương cơ tim trong các thuốc hóa trị.¹²⁸ Tất cả bệnh nhân nhóm anthracycline trong nghiên cứu chúng tôi đều được hóa trị phác đồ phối hợp anthracycline, cyclophosphamide và docetaxel (AC→T), với tần suất tổn thương cơ tim do cyclophosphamide và docetaxel được báo cáo rất hiếm trong các nghiên cứu gần đây.⁷

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. Cụ thể, ở tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline, bất kể mức nguy cơ HFA-ICOS ban đầu, siêu âm tim được thực hiện định kỳ mỗi 3 tuần (trước mỗi chu kỳ hóa trị), 3 tuần sau kết thúc hóa trị và mỗi 3 tháng sau đó.

Dựa trên thiết kế nghiên cứu đó, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tần suất bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline là 12,6%, trong đó, bệnh cơ tim do anthracycline mức độ nhẹ chiếm 5,4%, bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình chiếm 7,2% và bệnh cơ tim mức độ nặng (LVEF <40%) không được báo cáo trong suốt quá trình theo dõi. Điều này có thể được giải thích bởi hầu hết bệnh cơ tim do anthracycline đều được phát hiện ở giai đoạn sớm, không triệu chứng bởi qui trình siêu âm tim được lặp lại với tần suất khá cao trong nghiên cứu. Đồng thời, tại thời điểm bệnh cơ tim do anthracycline không triệu chứng, mức độ trung bình được xác định, bệnh nhân được khám chuyên khoa tim mạch, khởi động các điều trị bảo vệ tim và hạn chế nguy cơ LVEF giảm tiến triển.

Bảng 4.1 Tần suất bệnh cơ tim do anthracycline dựa trên thay đổi LVEF

Nghiên cứu (năm)	Cỡ mẫu	Thời gian theo dõi trung bình (tháng)	HFA-ICOS nguy cơ thấp	Tần suất bệnh cơ tim dựa trên LVEF
Nghiên cứu chúng tôi (2024)	333	12,0	59,5%	7,2%
CARDIOTOX ¹⁰⁶ (2020)	731	24,1	53,6%	6,1%
SUCCOUR ⁹³ (2023)	255	36,0	32,1%	9,1%
Charbonnel ⁹⁷ (2017)	86	12,0		6,9%
Cardinale ³⁵ (2015)	2.625	62,4		9,0%

Trước khuyến cáo ESC 2022, bệnh cơ tim do hóa trị được định nghĩa dựa trên mức độ giảm LVEF.¹⁰ 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.¹⁶ 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%.⁹³ Đoàn hệ CARDIOTOX cũng ghi nhận tần suất bệnh cơ tim do anthracycline (LVEF giảm $<53\%$) chiếm 6,1%.¹⁰⁶ 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 $< 10\%$ (Bảng 4.1). 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.

Đến khuyến cáo ESC 2022, lần đầu tiên, tiêu chuẩn ΔLV -GLS giảm $> 15\%$ (so với giá trị ban đầu) được sử dụng để định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị mức độ nhẹ, khi LVEF vẫn duy trì $\geq 50\%$. Tần suất bệnh nhân hóa trị anthracycline có ΔLV -GLS giảm $> 15\%$ qua các nghiên cứu cỡ mẫu nhỏ dao động khá nhiều 13% - 32%, phụ thuộc vào thời điểm lặp lại siêu âm tim và cách thức phân tích LV-GLS.⁵⁴ Tuy nhiên, dữ liệu về tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ ở bệnh nhân hóa trị anthracycline (giảm tương đối ΔLV -GLS $> 15\%$ nhưng LVEF duy trì $\geq 50\%$) vẫn còn thiếu qua các nghiên cứu. Trong đoàn hệ CARDIOTOX, bệnh cơ tim do anthracycline mức độ nhẹ chiếm 31,6%.¹⁰⁶ Ngược lại, trong nghiên cứu SUCCOUR, tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ được báo cáo vào khoảng 11%.⁹³ Nghiên cứu chúng tôi góp phần bổ sung dữ liệu y văn với 5,4% bệnh nhân được chẩn đoán bệnh cơ tim do anthracycline mức độ nhẹ trong suốt quá trình theo dõi. Tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ trong nghiên cứu chúng tôi cũng như nghiên cứu SUCCOUR thấp hơn nhiều so với đoàn hệ CARDIOTOX có thể được lý giải bởi sự khác biệt trong quy trình nghiên cứu. Trong nghiên cứu CARDIOTOX, số liệu được thu thập đa trung tâm và LV-GLS được phân tích bởi các bác sĩ khác nhau ở từng địa điểm nghiên cứu.¹⁰⁶ Ngược lại, LV-GLS trong nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu SUCCOUR được phân tích ngoại tuyến, tập trung bởi một số lượng rất ít bác sĩ có kinh nghiệm siêu âm tim nhằm hạn chế tối

đa sai lệch LV-GLS giữa những người thực hiện. Mặt khác, trong nghiên cứu chúng tôi, bệnh cơ tim mức độ nhẹ được định nghĩa khi ít nhất 2 lần siêu âm tim liên tiếp có Δ LV-GLS giảm hằng định $> 15\%$.

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.³⁵ Mặc dù vậy, bằng chứng bệnh học tổn thương vi thể tế bào cơ tim có thể xuất hiện rất sớm, chỉ vài giờ sau hóa trị anthracycline liều đầu tiên.¹²⁹ 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,¹⁶ và dữ liệu về tần suất bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sớm trong quá trình hóa trị vẫn còn thiếu. Điều này góp phần lý giải khuyến cáo về tần suất theo dõi chức năng tim định kỳ (LVEF và LV-GLS) trong quá trình hóa trị anthracycline, ở các mức độ nguy cơ HFA-ICOS khác nhau, chủ yếu dựa trên ý kiến chuyên gia (mức độ chứng cứ C).⁷

Trong tổng số 42 trường hợp bệnh cơ tim do anthracycline được ghi nhận trong nghiên cứu, 19,1% trường hợp xuất hiện rất sớm trong 4 chu kỳ hóa trị đầu tiên, tập trung ở chu kỳ 2 và chu kỳ 4 (Biểu đồ 3.10). Dựa trên phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị, bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sớm có thể được phát hiện ở cả nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình-cao, tuy nhiên, đa số (62,5%) được ghi nhận ở nhóm nguy cơ trung bình-cao. Xét về mức độ nặng bệnh cơ tim, tất cả bệnh cơ tim xuất hiện sớm ở nhóm nguy cơ thấp đều là mức độ nhẹ.

Theo khuyến cáo ESC 2022, trong quá trình hóa trị anthracycline, siêu âm tim lặp lại mỗi 2 chu kỳ chỉ được đề nghị thực hiện ở bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao/rất cao hay khi liều tích lũy doxorubicin $\geq 250 \text{ mg/m}^2$. Tuy nhiên, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận bệnh cơ tim do anthracycline có thể xuất hiện trước khi kết thúc hóa trị ở cả nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình, ngay cả khi liều tích lũy doxorubicin chưa đạt 250 mg/m^2 . Nói cách khác, nếu siêu âm tim chỉ được lặp lại sau kết thúc hóa trị ở nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình, 19,1% bệnh cơ tim do anthracycline có thể được phát hiện trễ. Mặc dù mối liên quan giữa mức độ phát hiện

trễ tổn thương cơ tim và khả năng phục hồi chức năng thất trái chưa hằng định qua các nghiên cứu, nhưng chẩn đoán và khởi động điều trị nội khoa bảo vệ tim kịp thời đã được chứng minh giúp cải thiện các kết cục tim mạch ở bệnh nhân có bệnh cơ tim do anthracycline.³⁵ Vì thế, chúng tôi đề nghị phác đồ theo dõi chức năng tim mỗi 2 chu kỳ hóa trị không nên giới hạn ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao/rất cao, mà nên áp dụng cho tất cả bệnh nhân hóa trị anthracycline, đặc biệt khi nguy cơ HFA-ICOS từ mức độ trung bình (điểm HFA-ICOS ≥ 2) trở lên.

Khi phân tích thời điểm xảy ra biến cố bệnh cơ tim trong suốt thời gian theo dõi, kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Cardinale và cộng sự khi hầu hết bệnh cơ tim do anthracycline được chẩn đoán sau kết thúc hóa trị. Cụ thể, trong nghiên cứu tác giả Cardinale, thời gian trung vị kể từ liều cuối anthracycline cho đến khi xuất hiện biến cố là 3,5 tháng.³⁵ 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 (40,5%) và giảm dần sau đó, bất kể phân tầng nguy cơ thấp hay nguy cơ trung bình-cao. Dữ liệu nghiên cứu chúng tôi cũng như nghiên cứu của tác giả Cardinale góp phần khẳng định đặc tính tổn thương cơ tim phụ thuộc liều tích lũy của anthracycline và vai trò quan trọng của việc lập lại siêu âm tim thường qui cho tất cả bệnh nhân ở thời điểm 3 tháng sau khi ngừng hóa trị, ngay cả ở nhóm nguy cơ thấp. Điểm khác biệt nghiên cứu chúng tôi do với nghiên cứu Cardinale là bệnh cơ tim do anthracycline được định nghĩa mức độ nặng dựa theo khuyến cáo ESC và được phân tích theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS.

Theo khuyến cáo ESC 2022, ở giai đoạn kết thúc hóa trị anthracycline, siêu âm tim đánh giá chức năng tim lập lại chỉ được xem xét ở thời điểm 3 tháng và 12 tháng. Tuy nhiên, dữ liệu nghiên cứu chúng tôi lại cho thấy tần suất bệnh cơ tim được chẩn đoán tại thời điểm 6 tháng, 9 tháng và 12 tháng sau hóa trị anthracycline lần lượt là 11,8%, 23,8% và 4,8%. Trong đó, 7/24 (29,2%) trường hợp bệnh cơ tim mức độ trung bình (kèm theo LVEF $< 50\%$) được chẩn đoán ở thời điểm theo dõi 6 tháng và 9 tháng sau hóa trị. Ngay cả ở bệnh nhân có nguy cơ HFA-ICOS thấp, bệnh cơ tim do

anthracycline cũng hiện diện tại các thời điểm này. Dựa trên kết quả nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị siêu âm đánh giá chức năng tim nên được thực hiện lặp lại mỗi 3 tháng sau kết thúc hóa trị cho tất cả bệnh nhân ung thư được điều trị anthracycline, nhằm phát hiện và khởi động điều trị nội khoa bảo vệ tim kịp thời bệnh cơ tim do hóa trị.

Nhìn chung, kết quả nghiên cứu chúng tôi góp phần bổ sung vào y văn trên thế giới và tại Việt Nam về tần suất, mức độ nặng và thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline. Khi Δ LV-GLS được sử dụng trong định nghĩa bệnh cơ tim do hóa trị, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận thêm 5,4% bệnh nhân ung thư vú điều trị anthracycline có tổn thương cơ tim dưới lâm sàng (bệnh cơ tim do anthracycline mức độ nhẹ). Đồng thời, tần suất lặp lại siêu âm tim đánh giá chức năng thất trái (LVEF và LV-GLS) nên được lặp lại mỗi 2 chu kỳ trong quá trình hóa trị anthracycline, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân nguy cơ HFA-ICOS từ trung bình trở lên, và mỗi 3 tháng sau hóa trị cho tất cả bệnh nhân trong 1 năm đầu tiên. Bởi theo khuyến cáo ESC 2022, phát hiện sớm các rối loạn chức năng tim do hóa trị, ngay cả ở mức độ nhẹ, cũng đòi hỏi bác sĩ lâm sàng cần cân nhắc chiến lược điều trị bảo vệ tim sớm và theo dõi chức năng tim cẩn thận hơn.⁷

Tần suất bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab

Bệnh nhân ung thư vú có tăng biểu hiện HER2 và/hoặc tăng khuếch đại tín hiệu gene ERBB2 thường có biểu hiện lâm sàng nặng hơn, nguy cơ tái phát và tử vong cũng cao hơn các loại ung thư vú khác. Việc áp dụng điều trị kháng thể đơn dòng tác động vào thành phần ngoại bào của thụ thể HER2 (trastuzumab) đã làm cải thiện đáng kể tỉ lệ lui bệnh và kéo dài thời gian sống còn của nhóm bệnh nhân này. Trastuzumab là một liệu pháp điều trị ung thư nhìn chung dung nạp tốt, ít tác dụng phụ, tuy nhiên, độc tính cơ tim do trastuzumab là mối lo ngại lớn nhất trong thực hành lâm sàng, đặc biệt khi sử dụng đồng thời với anthracycline.¹⁵

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%,³⁸ và tần suất này thấp hơn, dao động 3% - 19% khi

trastuzumab sử dụng theo sau anthracycline.¹⁵ 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% (Bảng 4.2).¹³⁰ Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab trong các thử nghiệm lâm sàng gần đây có xu hướng giảm rõ rệt có thể được giải thích bởi: (1) bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao bệnh cơ tim do hóa trị thường được loại trừ trong các nghiên cứu, (2) quy trình tái đánh giá siêu âm tim chặt chẽ hơn trong quá trình hóa trị, (3) anthracycline không còn được sử dụng chung với trastuzumab.¹⁵ 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 quy 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.⁷ 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,⁷ 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.¹³¹ Bên cạnh đó, khi LV-GLS cũng được khuyến cáo sử dụng nhằm theo dõi chức năng thất trái định kỳ trong quá trình hóa trị, vai trò LV-GLS trong bệnh cơ tim do trastuzumab hầu như chỉ được ngoại suy từ các đoàn hệ bệnh cơ tim do anthracycline^{12,57} và tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ không triệu chứng ($(\Delta\text{LV-GLS} \geq 15\% \text{ kèm LVEF} \geq 50\%)$) vẫn chưa được báo cáo qua các thử nghiệm lâm sàng trước đây. Tương tự như đối với anthracycline, trước khuyến cáo ESC 2022, bệnh cơ tim do trastuzumab được định nghĩa dựa trên thay đổi LVEF tại một thời điểm trong quá trình theo dõi so với LVEF trước hóa trị.

Bảng 4.2 Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab dựa trên thay đổi LVEF

	Cỡ mẫu	Thời gian theo dõi trung bình (tháng)	HFA-ICOS nguy cơ thấp	Tần suất bệnh cơ tim dựa trên LVEF
Nghiên cứu chúng tôi	110	12	54,5%	6,4%
Battisti ¹²⁴	931	0	43,1%	5,9%
Cronin ¹²⁵	507	60	17,7%	4,5%
Slamon ³⁸	235	10		28%
HERA ⁹⁸	5.102	96		4,1%
PACS-04 ¹³²	260	47		3,5%
Chen ¹³³	45.537	36		9,0%
Bowles ¹³⁴	112	12		6,2%

Trong nghiên cứu chúng tôi, 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, 11,8% bệnh nhân hóa trị trastuzumab được ghi nhận có bệnh cơ tim, trong đó, bệnh cơ tim mức độ nhẹ chiếm 5,4% và bệnh cơ tim mức độ trung bình chiếm 6,4%. Đồng thời, tất cả trường hợp bệnh cơ tim do trastuzumab chỉ được ghi nhận trong quá trình hóa trị và tất cả bệnh nhân được ghi nhận bệnh cơ tim đều không có triệu chứng suy tim. Điểm khác biệt trong nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu khác là phác đồ hóa trị trastuzumab ở 110 bệnh nhân đều không có anthracycline.

Nghiên cứu của Slamon và cộng sự (2001) là thử nghiệm lâm sàng pha III đầu tiên báo cáo dữ liệu về độc tính cơ tim của trastuzumab. Trong nghiên cứu, nguy cơ rối loạn chức năng tim (dựa trên thay đổi LVEF) cao nhất ở nhóm bệnh nhân ung thư vú hóa trị đồng thời anthracycline, cyclophosphamide và trastuzumab (28%).³⁸ Với bằng chứng ban đầu về nguy cơ tổn thương cơ tim của trastuzumab này, các thử nghiệm lâm sàng sau đó đưa ra tiêu chuẩn chọn mẫu khắt khe hơn, chỉ chọn lựa hầu hết bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ ban đầu thấp và loại trừ các trường hợp ung thư

vú có nhiều yếu tố nguy cơ tổn thương cơ tim do hóa trị: tăng huyết áp không kiểm soát, rối loạn nhịp, bệnh van tim, bệnh mạch vành, suy tim hay rối loạn chức năng tâm thu thất trái không triệu chứng. Cụ thể, trong các thử nghiệm lâm sàng HERA và PACS-04, ở nhóm hóa trị trastuzumab theo sau anthracycline, tần suất bệnh cơ tim dao động 3%-4%.^{98,132} Trong đoàn hệ BCIRG006, khi phác đồ hóa trị đồng thời docetaxel, carboplatin và trastuzumab được chứng minh hiệu quả tương đương với phác đồ có anthracycline, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab (LVEF giảm <50%) ở phác đồ không có anthracycline chỉ chiếm 0,4%.¹³⁵ Tương tự, thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm của Dang và cộng sự (2016) cũng ghi nhận chỉ 3,2% bệnh nhân hóa trị trastuzumab đơn thuần có LVEF giảm >10%, và tỉ lệ bệnh nhân có LVEF giảm <50% kèm triệu chứng suy tim chỉ chiếm 0,5%.¹¹⁹ Ngược lại, trong các đoàn hệ hồi cứu không phải thử nghiệm lâm sàng trastuzumab, tần suất bệnh cơ tim có cao hơn đáng kể. Khi Chen và cộng sự phân tích hồi cứu 45.537 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm, cao tuổi, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab được báo cáo khoảng 14%.¹³³ Phân tích hồi cứu của Guaneri ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn trễ (di căn) tại trung tâm MD Anderson cũng cho thấy 26,5% bệnh nhân hóa trị trastuzumab xuất hiện suy tim có triệu chứng. Tuy nhiên, 5% bệnh nhân trong đoàn hệ này có tiền căn suy tim và 26% bệnh nhân được điều trị anthracycline trước đó.¹³⁶ Tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab trong phân tích hồi cứu của Cronin cũng được báo cáo 4,5% với 17,7% bệnh nhân được phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ban đầu thấp.¹²⁵ Nhìn chung, ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab đơn thuần (không kèm anthracycline), tần suất bệnh cơ tim thường <1% trong các thử nghiệm lâm sàng ở bệnh nhân nguy cơ thấp (ít các yếu tố nguy cơ tim mạch), tuy nhiên, ở bệnh nhân có tiền căn điều trị anthracycline hay có tích lũy nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab có thể tăng cao hơn, dao động từ 3% đến 26%. Trong hầu hết các nghiên cứu đã được công bố, ngoài các thử nghiệm lâm sàng, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab chỉ được phân tích hồi cứu và tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ ($\Delta\text{LV-GLS} > 15\%$) chưa được ghi nhận. Vì thế, tần suất bệnh cơ tim mức độ nhẹ 5,4% trong nghiên cứu tiến cứu của chúng tôi góp phần bổ sung y văn còn thiếu về đặc

điểm bệnh cơ tim do trastuzumab. Bên cạnh đó, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình (LVEF giảm $<50\%$) trong nghiên cứu chúng tôi chiếm 6,4%, dường như cao hơn so với số liệu các nghiên cứu đã công bố trước đây, mặc dù tỉ lệ bệnh nhân có nguy cơ HFA-ICOS thấp lại cao hơn. Điều này có thể được lý giải bởi giảm LVEF thoáng qua và tự phục hồi (không cần ngưng hóa trị) thường hiện diện ở bệnh nhân điều trị trastuzumab,¹²² và khi tần suất lặp lại siêu âm tim trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn (lặp lại mỗi chu kỳ), khả năng phát hiện rối loạn chức năng tim liên quan hóa trị có thể cao hơn.

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.

Ở giai đoạn sau hóa trị trastuzumab, khuyến cáo ESC đề nghị siêu âm tim lặp lại ở thời điểm 12 tháng đối với bệnh nhân nguy cơ thấp/nguy cơ trung bình và tại thời điểm 3 tháng -12 tháng đối với bệnh nhân nguy cơ cao.⁷ Ở nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ thấp, kết quả nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận bất kì biến cố bệnh cơ tim tích lũy nào tại thời điểm 12 tháng sau liều cuối trastuzumab. Tuy nhiên,

do hạn chế về số bệnh nhân nguy cơ cao, nghiên cứu chúng tôi không thể kiểm định sự phù hợp tần suất suất siêu âm tim được khuyến cáo ở phân nhóm bệnh nhân này.

Xét về thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do trastuzumab, nghiên cứu chúng tôi có kết quả tương đồng với nghiên cứu hồi cứu của tác giả Russo và cộng sự ở 499 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+). Nhóm tác giả này ghi nhận phần lớn (42%) bệnh cơ tim do trastuzumab được chẩn đoán trong 3 tháng đầu tiên khởi trị và giảm dần sau đó với 21%, 19% và 18% các trường hợp hiện diện trong khoảng thời gian 3-6 tháng, 6-9 tháng và 9-12 tháng.¹³⁷ Trong nghiên cứu chúng tôi, bất kể bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình hay mức độ nhẹ, tần suất bệnh cơ tim chung cũng được ghi nhận chủ yếu trong 3 tháng đầu tiên khởi động trastuzumab (69,2%) và 57,1% bệnh cơ tim mức độ trung bình (kèm LVEF giảm <50% theo khuyến cáo ESC) được chẩn đoán trong giai đoạn này.

So sánh khác biệt tần suất và thời điểm xuất hiện giữa bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab

Trong nghiên cứu chúng tôi, khi bệnh nhân hóa trị anthracycline và trastuzumab được tuyển chọn và cùng được theo dõi tiến cứu, với tỉ lệ các yếu tố nguy cơ tim mạch, phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trước hóa trị và tỉ lệ sử dụng các thuốc điều trị nội khoa bảo vệ tim không khác biệt giữa hai nhóm bệnh nhân, tần suất bệnh cơ tim do anthracycline (12,6%) và trastuzumab (11,8%) tương tự nhau. Nghiên cứu chúng tôi chỉ tuyển chọn những bệnh nhân ung thư vú mới chẩn đoán, chưa từng điều trị ung thư (hóa trị - xạ trị) trước đó, nên tần suất bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab phản ánh tác động đơn thuần và độc lập của từng nhóm thuốc lên tổn thương cơ tim. Ngược lại, đa phần các nghiên cứu báo cáo tần suất bệnh cơ tim do anthracycline hay trastuzumab trước đây được khảo sát hồi cứu, qui trình siêu âm tim tái đánh giá chức năng tâm thu thất trái không được xác định trước, đồng thời, tỉ lệ bệnh nhân hóa trị anthracycline kết hợp trastuzumab (nối tiếp hay cùng lúc) khá cao.

Phân tích về tỉ lệ các mức độ bệnh cơ tim, nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy bệnh cơ tim mức độ trung bình và mức độ nhẹ có tỉ lệ gần như tương đương nhau, bất kể bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab. Nói cách khác, mặc dù cơ

chế tổn thương tế bào cơ tim khác nhau giữa hai thuốc, ở dân số bệnh nhân ung thư vú với các đặc điểm nhân chủng học, giai đoạn ung thư, yếu tố nguy cơ tim mạch, điều trị bảo vệ tim tương tự nhau, anthracycline và trastuzumab tác động như nhau lên tần suất bệnh cơ tim do hóa trị. Dữ liệu này chưa được báo cáo trong y văn về bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab đã được công bố.

Xét về đặc điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị, bằng chứng các nghiên cứu đã cho thấy hầu hết bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sau khi kết thúc hóa trị³⁵ và bệnh cơ tim do trastuzumab chủ yếu hiện diện trong quá trình hóa trị.¹⁵ Kết quả nghiên cứu chúng tôi cũng cho thấy đặc trưng tương tự khi hầu hết bệnh cơ tim do anthracycline hiện diện trong 3 tháng đầu sau khi ngưng hóa trị và phần lớn bệnh cơ tim do trastuzumab xuất hiện trong 3 tháng đầu khởi trị. Cụ thể, 80,9% bệnh cơ tim do anthracycline xuất hiện sau ngừng hóa trị (40,5% trong 3 tháng đầu) và 100% bệnh cơ tim do trastuzumab được ghi nhận xuyên suốt 18 chu kỳ sử dụng thuốc (69,2% trong 3 tháng đầu tiên).

Đánh giá về tần suất bệnh cơ tim do hóa trị ở các mức phân tầng nguy cơ HFA-ICOS khác nhau, đối với cả anthracycline và trastuzumab, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận bệnh cơ tim do hóa trị xuất hiện với tần suất tương tự nhau ở nhóm nguy cơ thấp và nhóm nguy cơ trung bình-cao. Tuy nhiên, phần lớn bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình (LVEF giảm <50%) không hiện diện ở nhóm nguy cơ thấp. Cụ thể, 85,8% bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình và 68,2% bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình chỉ hiện diện ở nhóm nguy cơ HFA-ICOS trung bình-cao.

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

4.4.1 Vai trò thang điểm HFA-ICOS trong dự báo nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab trung bình không triệu chứng

Độc tính tim mạch liên quan điều trị ung thư diễn tiến động học, với nguy cơ tuyệt đối phụ thuộc vào nguy cơ tim mạch ban đầu trước điều trị, và thay đổi theo thời gian khi tiếp xúc các phương thức trị liệu ung thư. Đánh giá nguy cơ tổn thương cơ tim trước hóa trị được thực hiện lý tưởng thông qua một thang điểm tích hợp các

yếu tố nguy cơ đặc trưng ở từng bệnh nhân⁷. Tuy nhiên, đến thời điểm hiện tại, các thang điểm được xuất bản còn ít, chủ yếu dựa trên các nghiên cứu hồi cứu, hay chỉ được xây dựng trên một vài loại ung thư nhất định, không thể ngoại suy cho tất cả các loại ung thư.⁶¹ Các thang điểm tiên đoán nguy cơ biến cố tim mạch xơ vữa kinh điển (SMART, ADVANCE, SCORE2, SCORE2-OP, ASCVD, U-Prevent) cũng có thể được sử dụng trong đánh giá người bệnh trước hóa trị, tuy nhiên, ung thư về bản chất cũng đã là một yếu tố tiên lượng độc lập các biến cố tim mạch^{109,138,139}. Mặt khác, mỗi loại phương thức điều trị ung thư đều liên quan đến các biến cố tim mạch khác nhau. Cụ thể, tác động bất lợi chủ yếu của anthracycline và trastuzumab bao gồm suy tim và rối loạn chức năng tâm thu thất trái không triệu chứng, bất lợi chính của các thuốc ức chế VEGF là tăng huyết áp, các thuốc dẫn xuất androgen có bằng chứng liên quan tăng tốc độ xơ vữa động mạch, và các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch được ghi nhận làm tăng đáng kể nguy cơ viêm cơ tim cấp...⁶¹

Ở bệnh nhân ung thư vú hóa trị anthracycline có hay không có kèm trastuzumab, Kabore và cộng sự qua tổng quan y văn ghi nhận có 6 mô hình dự báo kết cục bệnh cơ tim được đề xuất trong 10 năm trở lại đây. Trong đó, 3 mô hình đưa ra thang điểm cụ thể và số còn lại chỉ là các mô hình hồi qui logistic.¹⁴⁰ Mô hình của Goel¹⁴¹ và Kim¹⁴² được báo cáo có khả năng dự báo rất tốt bệnh cơ tim do hóa trị với chỉ số thống kê C-statistic là 0,87. Cụ thể, Goel và cộng sự xây dựng mô hình loại trừ bệnh cơ tim do trastuzumab ở bệnh nhân sau hóa trị anthracycline chỉ dựa trên LVEF trước hóa trị anthracycline và mức độ giảm LVEF sau hóa trị anthracycline so với giá trị ban đầu. Tăng troponin T và NT-proBNP sau hóa trị không chứng minh được vai trò tiên đoán bệnh cơ tim sau hiệu chỉnh đa biến.¹⁴¹ Ngược lại, trong các mô hình khác, các yếu tố nguy cơ tim mạch được sử dụng chủ yếu để xây dựng và kiểm định mô hình. Kim và cộng sự đề nghị mô hình CHEMO-RADIAT trong dự báo kết cục tim mạch bất lợi chung (tử vong tim mạch, nhồi máu cơ tim, suy tim sung huyết, cơn thoáng thiếu máu não/đột quỵ thiếu máu não) dựa trên các yếu tố nguy cơ tim mạch kinh điển và các bệnh lý tim mạch sẵn có. Mô hình CHEMO-RADIAT được xây dựng và nội kiểm ở 1.256 bệnh nhân ung thư vú tại Hàn Quốc, với 1 điểm được gán

cho các yếu tố nguy cơ tim mạch kinh điển như tăng huyết áp, tuổi ≥ 60 , chỉ số khối cơ thể $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, eGFR $< 60 \text{ ml/phút/1,73m}^2$, rối loạn lipid máu, đái tháo đường và 2 điểm được tính khi bệnh nhân có một trong các bệnh lý tim mạch như tiền căn nhồi máu cơ tim, bệnh động mạch ngoại biên, suy tim hay đột quy.¹⁴² Tuy nhiên, nhược điểm chính của các mô hình này là chưa được ngoại kiểm qua các nghiên cứu tiên cứu, chưa được hiệu chuẩn và còn nhiều khác biệt về phương thức hóa trị, định nghĩa kết cục nghiên cứu trong các đoàn hệ của từng mô hình.¹⁴⁰

Khuyến cáo Tim-Ung thư 2022 của Hội Tim Châu Âu đề nghị thống nhất sử dụng công cụ phân tầng nguy cơ HFA-ICOS ở bệnh nhân hóa trị ung thư các thuốc có nguy cơ độc cơ tim trong thực hành lâm sàng. Điểm HFA-ICOS mặc dù chưa được kiểm định đầy đủ qua các nghiên cứu tiên cứu, nhưng có ưu điểm dễ thực hiện và dễ tích hợp trong thực hành lâm sàng chuyên khoa ung thư. Điểm HFA-ICOS không chỉ dành cho bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab mà còn được khuyến cáo để phân tầng nguy cơ bệnh nhân trước khi sử dụng 5 nhóm thuốc hóa trị khác. Nguy cơ được ước tính là tổng nguy cơ các biến cố tim mạch có thể gặp trong từng nhóm thuốc, bao gồm suy chức năng thất trái, rối loạn nhịp và QTc dài, các biến cố mạch máu...^{7,61} Vì thế, kiểm định thang điểm HFA-ICOS cho từng biến cố tim mạch đặc hiệu và cho từng nhóm thuốc khác nhau là nhu cầu cấp thiết trong thực hành lâm sàng tim mạch-ung thư.

Với 330 bệnh nhân hóa trị anthracycline và 110 bệnh nhân hóa trị trastuzumab đơn độc, nghiên cứu chúng tôi chứng minh điểm HFA-ICOS mặc dù không thể tiên đoán bệnh cơ tim do hóa trị chung, nhưng có khả năng phân định tốt bệnh nhân có nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị mức độ trung bình từ thời điểm trước hóa trị.

Vai trò thang điểm HFA-ICOS trong dự báo nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng

Các yếu tố nguy cơ trước hóa trị dự báo bệnh cơ tim do anthracycline

Khi liều tích lũy anthracycline không còn cao trong các phác đồ hóa trị ung thư vú hiện tại,¹⁷ các yếu tố nguy cơ tim mạch càng đóng vai trò quan trọng trong tiên đoán bệnh cơ tim do anthracycline. Trong một phân tích gộp dựa trên 18 nghiên cứu

với 7.488 bệnh nhân hóa trị anthracycline không kèm trastuzumab, Qiu và cộng sự cho thấy tăng huyết áp (OR 1,99, KTC 95% 1,43 – 2,76), đái tháo đường (OR 1,74, KTC 95% 1,11 – 2,74), béo phì (OR 1,72, KTC 95% 1,13 – 2,61) là 3 yếu tố nguy cơ phổ biến và có ý nghĩa tiên đoán độc lập cho bệnh cơ tim do anthracycline. Tiền căn suy tim, bệnh cơ tim, bệnh mạch vành không được khảo sát trong phân tích này.¹⁴³ Tương tự, Fogarassy và cộng sự thực hiện một nghiên cứu thống kê dữ liệu quốc gia tại Hungary với 8.068 bệnh nhân ung thư vú sau hóa trị anthracycline trong giai đoạn 2007-2016 cũng ghi nhận các yếu tố tiên đoán độc lập nguy cơ suy tim dài hạn sau hóa trị bao gồm: tuổi (nguy cơ tăng kể từ sau 40 tuổi, với tuổi 40-49 (OR 2,19; KTC 95% 1,06 – 4,54), tuổi 50-59 (OR 2,5; KTC 95% 1,24 – 5,06), tuổi 60-69 (OR 4,66; KTC 95% 2,37 – 9,333), tuổi ≥ 70 (OR 9,83; KTC 95% 4,87 – 19,86)), đái tháo đường (OR 1,64; KTC 95% 1,32 – 2,04), tăng huyết áp (OR 1,36; KTC 95% 1,06 – 1,72), bệnh mạch vành có nhồi máu cơ tim hay tái thông mạch vành (OR 1,87; KTC 95% 1,29 – 2,75), bệnh mạch vành không tái thông mạch vành (OR 1,30; KTC 95% 1,06 – 1,59) và đột quỵ (OR 1,70; KTC 95% 1,06 – 2,75).⁵⁹

Ở bệnh nhân hóa trị anthracycline, tiền căn suy tim và bệnh cơ tim được phân loại là yếu tố nguy cơ rất cao cho bệnh cơ tim.⁶¹ Wang và cộng sự khi phân tích hồi cứu đoàn hệ 5.057 bệnh nhân hóa trị anthracycline tại bệnh viện Massachusetts giai đoạn 2002-2012 nhận thấy nguy cơ suy tim tăng 40% khi LVEF trước hóa trị thấp đi mỗi 5% so với giá trị LVEF trung bình của dân số ($68 \pm 7\%$).¹⁴⁴ Tương tự, trong đoàn hệ 2.508 bệnh nhân ung thư tại Đan Mạch được hóa trị anthracycline từ 2000 đến 2010, Salz và cộng sự cũng chứng minh sau hiệu chỉnh đa biến, tiền căn bệnh cơ tim/bệnh mạch vành là yếu tố nguy cơ độc lập mạnh nhất cho kết cục suy tim trong quá trình theo dõi (HR 2,71, KTC 95% 1,15 – 6,36).¹⁴⁵

Đối với các yếu tố nguy cơ tim mạch khác, nếu béo phì là yếu tố nguy cơ hằng định và độc lập qua các nghiên cứu,⁶¹ thì rối loạn lipid máu hiếm khi chứng minh được vai trò dự báo nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị. Pino và cộng sự khi thực hiện một phân tích gộp qua 39 nghiên cứu với 21.079 bệnh nhân ung thư hóa trị

anthracycline và/hoặc trastuzumab nhận thấy rối loạn lipid máu không phải yếu tố tiên đoán độc lập bệnh cơ tim do hóa trị (OR 0,89, KTC 95% 0,73 – 1,10).¹⁴⁶

Khi so sánh giữa nhóm không có và có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng, nghiên cứu chúng tôi nhận thấy chỉ có các yếu tố nguy cơ tim mạch bao gồm tăng huyết áp, rung nhĩ, béo phì, bệnh thận mạn ở nhóm bệnh cơ tim có LVEF giảm <50% có tỉ lệ cao hơn đáng kể so với nhóm không có bệnh cơ tim. Nhìn chung, kết quả nghiên cứu chúng tôi không khác biệt nhiều so với y văn trên thế giới.

Dựa trên các đặc điểm khác biệt nêu trên, và khi điểm HFA-ICOS cộng dồn các yếu tố nguy cơ tim mạch tích lũy trước hóa trị, nghiên cứu chúng tôi cho thấy nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình có tổng điểm HFA-ICOS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim.

Khi phân tích khác biệt về hình ảnh học chức năng tim trước hóa trị, nghiên cứu chúng tôi không cho thấy sự khác biệt về giá trị LVEF và LV-GLS trước hóa trị giữa nhóm không có bệnh cơ tim và nhóm có bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình.

Kiểm chứng điểm HFA-ICOS trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình không triệu chứng

Ở thời điểm trước hóa trị, khi phân tích về đặc điểm lâm sàng và hình ảnh học chức năng tim, nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm không có bệnh cơ tim và nhóm bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình, trừ các yếu tố nguy cơ tim mạch thành tố trong điểm HFA-ICOS.

Trong nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân xuất hiện bệnh cơ tim do anthracycline trong suốt thời gian theo dõi ở nhóm nguy cơ HFA-ICOS trung bình-cao (14,8%) khác biệt không nhiều so với nhóm nguy cơ thấp (11,1%), nhưng tần suất bệnh cơ tim mức độ trung bình ở nhóm nguy cơ trung bình-cao thì nhiều hơn gấp 3,1 lần. Cụ thể, chỉ chưa đến 1/3 (31,8%) bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình hiện hiện ở nhóm nguy cơ thấp. Ở đoàn hệ CARDIOTOX, Santana và cộng sự cũng ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân có biến cố tim mạch phối hợp (suy tim, LVEF giảm

<50% không triệu chứng và rối loạn nhịp) ở nhóm nguy cơ trung bình nhiều gấp 3 lần nhóm nguy cơ thấp. Tuy nhiên, điểm HFA-ICOS trong đoàn hệ CARDIOTOX được kiểm định hồi cứu, qui trình siêu âm tim không thống nhất giữa các địa điểm nghiên cứu và vai trò dự báo bệnh cơ tim mức độ nhẹ vẫn chưa được báo cáo.¹⁴⁷

Trên cơ sở đó, khi phân tích vai trò điểm HFA-ICOS trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình qua đường cong Kaplan-Meier, nghiên cứu chúng tôi cho thấy điểm điểm HFA-ICOS được chứng minh là công cụ hiệu quả giúp phân tầng nguy cơ xuất hiện biến cố tại thời điểm trước hóa trị ($p=0,001$). Đường cong Kaplan-Meier cho nhóm nguy cơ trung bình tách biệt với nhóm nguy cơ thấp từ rất sớm, chỉ sau 2 chu kỳ anthracycline đầu tiên, và sự khác biệt được duy trì ngày càng nhiều cho đến thời điểm kết thúc theo dõi nghiên cứu. Điểm HFA-ICOS trong nghiên cứu chúng tôi có độ nhạy độ nhạy 70,8% và độ đặc hiệu 61,8% trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình, với diện tích dưới đường cong (AUC) là 0,66. Kết quả nghiên cứu chúng tôi tương đồng với phân tích từ đoàn hệ CARDIOTOX khi Santana và cộng sự cũng chứng minh tỉ lệ các biến cố tim mạch phối hợp tăng tuyến tính theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS, với số trường hợp có biến cố tim mạch phối hợp tích lũy ở nhóm nguy cơ trung bình và nguy cơ cao/rất cao nhiều hơn có ý nghĩa so với nhóm nguy cơ thấp chỉ trong vòng 10 tháng đầu tiên khởi động anthracycline.¹⁴⁷

Nhìn chung, điểm HFA-ICOS trong nghiên cứu chúng tôi được kiểm định tiến cứu riêng cho bệnh cơ tim và tác động anthracycline được đánh giá riêng biệt (không kèm trastuzumab), qua đó, điểm HFA-ICOS được chứng minh là công cụ hiệu quả trong dự báo sớm bệnh cơ tim do hóa trị có kèm giảm LVEF <50% không triệu chứng.

Vai trò thang điểm HFA-ICOS trong dự báo nguy cơ bệnh cơ tim do hóa trị trastuzumab

Các yếu tố nguy cơ trước hóa trị dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab

Khác với anthracycline, tổn thương cơ tim do trastuzumab không phụ thuộc liều tích lũy,¹⁵ vì thế, nguy cơ bệnh cơ tim do trastuzumab ít phụ thuộc vào đặc tính ung thư và điều trị ung thư mà phụ thuộc chủ yếu vào các yếu tố nguy cơ tim mạch trước

hóa trị.⁶¹ Theo khuyến cáo ESC 2022, tiền căn suy tim/bệnh cơ được phân loại là yếu tố nguy cơ rất cao bệnh cơ tim do trastuzumab. Trong khi đó, bệnh van tim nặng, tiền căn nhồi máu cơ tim/tái thông động mạch vành, đau thắt ngực ổn định, tuổi ≥ 80 , LVEF trước hóa trị $< 50\%$ được định nghĩa là các yếu tố nguy cơ cao.⁷ Tuy nhiên, các thử nghiệm lâm sàng của trastuzumab thường loại trừ bệnh nhân cao tuổi hay có các bệnh lý tim mạch đi kèm, và hầu hết các nghiên cứu khảo sát yếu tố nguy cơ trước hóa trị dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab là khảo sát hồi cứu từ dữ liệu thế giới thực.¹⁵ Dựa trên 35 nghiên cứu được công bố, Koulaouzidis và cộng sự đã tiến hành một phân tích gộp ở 187.892 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) được hóa trị trastuzumab. Kết quả phân tích gộp cho thấy tiền căn bệnh mạch vành là yếu tố nguy cơ mạnh nhất cho bệnh cơ tim do trastuzumab (OR 3,72, KTC 95% 2,11-6,57), theo sau là tuổi ≥ 60 (OR 2,03, KTC 95% 1,38-3,00), tăng huyết áp (OR 2,01, KTC 95% 1,30-3,09), đái tháo đường (OR 1,49, KTC 95% 1,22-1,81), hút thuốc lá (OR 1,33, KTC 95% 1,07-1,65). Bên cạnh đó, béo phì và rối loạn lipid máu không được chứng minh là yếu tố tiên đoán độc lập bệnh cơ tim do trastuzumab.¹⁴⁸ Ngược lại, khi phân tích đoàn hệ 6.751 bệnh nhân ung thư vú được hóa trị trastuzumab tại Đài Loan từ 2010 – 2018, Chang và cộng sự lại chứng minh các yếu tố nguy cơ tim mạch kinh điển như tăng huyết áp, đái tháo đường, bệnh mạch vành mạn không giúp tiên đoán kết cục tim mạch chính (nhồi máu cơ tim mới, suy tim, đột quỵ thiếu máu não) trong thời gian theo dõi trung vị 36 tháng, đồng thời, điều trị nội khoa bảo vệ tim (ACE-i/ARB hay chẹn beta) cũng không giúp cải thiện có ý nghĩa kết cục suy tim.¹⁴⁹ Nhìn chung, bằng chứng về vai trò các yếu tố nguy cơ tim mạch trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab không mạnh và hằng định như ở bệnh nhân hóa trị anthracycline.

Bệnh thận mạn cũng được xem là yếu tố nguy cơ bệnh cơ tim do trastuzumab. Russo và cộng sự khi phân tích hồi cứu 499 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) được hóa trị trastuzumab tại 10 bệnh viện ở Ý cho thấy tần suất bệnh cơ tim tăng theo mức độ giảm độ lọc cầu thận ước đoán (eGFR) và điểm cắt eGFR < 78 ml/ph/1.73m² (OR 3,32, KTC 95% 1,30-8,65) là yếu tố tiên đoán độc lập bệnh cơ tim do trastuzumab sau hiệu chỉnh với đặc điểm ung thư và các yếu tố nguy cơ tim mạch kinh điển.¹³⁷

Tương tự, trong mô hình dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab của Ezaz và cộng sự, bệnh thận mạn cũng là một yếu tố tiên đoán quan trọng (HR 1,99, KTC 95% 0,96 – 4,14).⁸

Trong nghiên cứu chúng tôi, tỉ lệ bệnh thận mạn ở bệnh nhân bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình (kèm LVEF giảm <50%) được chứng minh cao hơn nhóm không có bệnh cơ tim, tương tự kết quả các nghiên cứu trước đây. Mặc dù chỉ có biến số tuổi cao (65-79 tuổi), rung nhĩ và bệnh thận mạn có sự khác biệt giữa nhóm không có bệnh cơ tim và nhóm bệnh cơ tim mức độ trung bình, khi điểm HFA-ICOS được tính dựa trên tổng số các yếu tố nguy cơ tim mạch tích lũy trước hóa trị, nhóm bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình trong nghiên cứu chúng tôi vẫn có tổng điểm cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có bệnh cơ tim ($p=0,007$).

Kiểm chứng vai trò điểm HFA-ICOS trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng

Mặc dù phân tầng nguy cơ HFA-ICOS trong nghiên cứu chúng tôi không chứng minh được khả năng phân định biến thiên sức căng thất trái ở các mức nguy cơ khác nhau, nhưng tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình được ghi nhận ở nhóm nguy cơ trung bình-cao nhiều hơn 6 lần so với nhóm nguy cơ thấp. Ngược lại, tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab chung (mức độ nhẹ và mức độ trung bình) không khác biệt nhiều giữa hai nhóm nguy cơ HFA-ICOS trong nghiên cứu, với 12% hiện diện ở nhóm nguy cơ trung bình-cao và 11,7% được báo cáo ở nhóm nguy cơ thấp. Kết quả tương tự cũng được ghi nhận trong phân tích hồi cứu của Cronin với tần suất bệnh cơ tim mức độ trung bình/nặng ở nhóm nguy cơ thấp chỉ bằng 1/3 nhóm nguy cơ trung bình.¹²⁵ Battisti và cộng sự trong đoàn hệ 931 bệnh nhân ung thư vú HER2 (+) cho thấy bệnh cơ tim mức độ trung bình/nặng do trastuzumab ở nhóm nguy cơ trung bình-cao nhiều gấp 1,5 lần so với nhóm nguy cơ thấp.¹²⁴ Mặc dù nghiên cứu chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ hơn, nhưng khác biệt nghiên cứu chúng tôi so với các nghiên cứu kể trên thể hiện qua ba đặc trưng: (1) điểm HFA-ICOS được kiểm định tiên cứu, (2) tất cả bệnh nhân đều không điều trị anthracycline hay các thuốc có độc tính cơ tim

trước đó và (3) qui trình siêu âm tim trong nghiên cứu chặt chẽ hơn với hệ quả là tần suất bệnh cơ tim mức độ trung bình được ghi nhận nhiều hơn.

Vai trò điểm HFA-ICOS trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab trong nghiên cứu chúng tôi được phân tích dựa trên đường cong Kaplan-Meier số ca tích lũy theo thời gian. Tương tự ở bệnh nhân hóa trị anthracycline, điểm HFA-ICOS được chứng minh là công cụ dự báo sớm và hiệu quả bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình, không triệu chứng ($p = 0,036$). Hầu hết bệnh cơ tim do trastuzumab mức độ trung bình ở nhóm nguy cơ thấp đều xuất hiện trong 3 tháng (4 chu kỳ hóa trị) đầu tiên, nên đường cong số ca tích lũy ở nhóm nguy cơ trung bình-cao tách biệt sớm và sự khác biệt ngày càng nhiều cho đến 24 tháng kể từ lúc khởi đầu điều trị trastuzumab. Điểm HFA-ICOS trong nghiên cứu chúng tôi có độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 55,3% trong dự báo sớm bệnh cơ tim do trastuzumab tại thời điểm trước hóa trị. Độ nhạy và độ đặc hiệu điểm HFA-ICOS được báo cáo trong nghiên cứu của Cronin và cộng sự lần lượt là 42% và 97,4%.¹²⁵ Trong nghiên cứu của Battisti, điểm HFA-ICOS được chứng minh có độ nhạy 14,8% và độ đặc hiệu 93,2% trong dự báo độc tính cơ tim của trastuzumab, với biến cố kết cục này được định nghĩa bao gồm tử vong tim mạch, Δ LVEF giảm $\geq 10\%$, LVEF giảm xuống mức $< 50\%$, suy tim NYHA II-IV và ngưng trastuzumab vì suy tim.¹²⁴ Độ nhạy điểm HFA-ICOS trong nghiên cứu chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Cronin liên quan đến tần suất bệnh cơ tim mức độ trung bình được ghi nhận ở nhóm nguy cơ trung bình-cao nhiều gấp đôi (12% trong nghiên cứu chúng tôi so với 6,2% trong nghiên cứu của Cronin), và tần suất này ở nhóm nguy cơ thấp giữa hai nghiên cứu tương tự nhau (1%). Độ nhạy điểm HFA-ICOS trong đoàn hệ Battisti khá thấp có thể được lý giải bởi tần suất bệnh cơ tim do trastuzumab được ghi nhận thấp hơn nghiên cứu chúng tôi và nghiên cứu tác giả Cronin, đồng thời, biến số độc tính cơ tim do trastuzumab được định nghĩa không đơn thuần chỉ có bệnh cơ tim.

Trong nghiên cứu, chúng tôi chỉ khảo sát kết cục bệnh cơ tim do trastuzumab có kèm hay không kèm giảm LVEF $< 50\%$ và tần suất bệnh cơ tim mức độ trung bình do trastuzumab đơn độc cũng được ghi nhận cao hơn các nghiên cứu khác với tần

suất siêu âm tim lặp lại chặt chẽ hơn. Trên cơ sở đó, điểm HFA-ICOS được chứng minh là công cụ hữu hiệu giúp phân tầng nguy cơ bệnh cơ tim do trastuzumab không triệu chứng, mức độ trung bình.

4.4.2 Xác định mô hình tối ưu dự báo bệnh cơ tim do anthracycline không triệu chứng mức độ trung bình

Ở bệnh nhân xuất hiện mới bệnh cơ tim, bất kể do anthracycline hay trastuzumab, quyết định tiếp tục hay ngưng tạm thời hóa trị cần được cân nhắc dựa trên nguy cơ và lợi ích bởi chuyên gia tim mạch và chuyên gia ung thư. Đối với bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng mức độ nhẹ có $\Delta LV\text{-}GLS$ giảm tương đối $> 15\%$ so với giá trị ban đầu, anthracycline và trastuzumab được khuyến cáo tiếp tục sử dụng và các thuốc điều trị nội khoa bảo vệ tim (ACE-i/ARB và/hoặc chẹn beta) nên được khởi động càng sớm càng tốt. Tạm ngưng hóa trị chỉ được xem xét ở bệnh cơ tim do hóa trị không triệu chứng mức độ trung bình hay nặng.⁷ Mức $\Delta LV\text{-}GLS$ giảm tương đối $> 15\%$ được đồng thuận cao giữa các hiệp hội tim mạch và ung thư giúp dự báo bệnh cơ tim do hóa trị có LVEF giảm với độ nhạy và độ đặc hiệu tối ưu.^{10,12,13,54} Negishi và cộng sự xác nhận điểm cắt $\Delta LV\text{-}GLS$ giảm tương đối $\geq 11\%$ so với giá trị ban đầu có độ nhạy 65% và độ đặc hiệu 94% trong dự đoán bệnh cơ tim do hóa trị tại thời điểm 12 tháng.⁸⁹ Điểm cắt $\Delta LV\text{-}GLS \geq 10\%$ được Sawaya và cộng sự chứng minh tối ưu trong dự báo bệnh cơ tim do hóa trị sau 15 tháng theo dõi với độ nhạy 78% và độ đặc hiệu 79%.⁸⁸ Oikonomou và cộng sự khi tiến hành phân tích gộp về vai trò LV-GLS trong dự báo bệnh cơ tim do hóa trị ghi nhận điểm cắt $\Delta LV\text{-}GLS$ trong các nghiên cứu dao động từ 2,5% đến 15,9% (trung vị 13,7%) với độ nhạy dao động 45%-100% và độ đặc hiệu dao động 65% - 95%. Khi điểm cắt $\Delta LV\text{-}GLS$ càng cao, nhóm tác giả cho thấy độ nhạy của $\Delta LV\text{-}GLS$ trong chẩn đoán bệnh cơ tim do hóa trị cũng tăng tương ứng.¹⁶ 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. Tuy nhiên, kiểm định hiệu suất chẩn đoán của $\Delta LV\text{-}GLS$ trong phần lớn các nghiên cứu được thực hiện hồi cứu, định nghĩa bệnh cơ tim không thống nhất, qui trình lặp lại siêu âm tim khác nhau đáng kể và

anthracycline/trastuzumab thường được phối hợp trong các phác đồ hóa trị ung thư vú trước đây.

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. Nghiên cứu của Neigishi và cộng sự là nghiên cứu đầu tiên khẳng định phối hợp Δ LV-GLS giúp cải thiện có ý nghĩa khả năng dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab của các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị.⁸⁹ Nhóm nghiên cứu của Milks cũng cho thấy phối hợp các yếu tố nguy cơ tim mạch trước hóa trị với Δ LV-GLS trong quá trình hóa trị là mô hình dự báo bệnh cơ tim do anthracycline tối ưu.¹¹⁶ Hạn chế chính trong nghiên cứu của Negishi là cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ (81 bệnh nhân) và nghiên cứu Milks là phân tích hồi cứu với liều tích lũy anthracycline cao (442 69 mg/m²) nhưng chưa được hiệu chỉnh đa biến. Đồng thời, các yếu tố nguy cơ tim mạch trong các nghiên cứu kể trên chưa được hệ thống hóa ở dạng thang điểm. Năm 2022, khuyến cáo ESC lần đầu tiên đề nghị chuẩn hóa và thống nhất sử dụng điểm HFA-ICOS trong phân tầng nguy cơ bệnh nhân trước hóa trị các thuốc có nguy cơ độc tính cơ tim, đặc biệt là anthracycline và trastuzumab.⁷

Trong nghiên cứu chúng tôi, điểm HFA-ICOS đã được chứng minh có khả năng dự báo tốt bệnh cơ tim do anthracycline/trastuzumab mức độ trung bình và biến thiên LV-GLS được xác định là thông số chức năng tim nhạy nhất cho tiên đoán LVEF giảm <50% không triệu chứng trong suốt quá trình theo dõi. Với đặc điểm thiết kế nghiên cứu tiền cứu, tác động của anthracycline và trastuzumab được phân tích độc lập, 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 Δ LV-GLS > 15% đơn độc, và mô hình phối hợp HFA-ICOS với Δ LV-GLS > 15%. Việc lựa chọn 3 mô hình này là phù hợp với bằng chứng y văn trên thế giới và kết quả nghiên cứu mô tả của chúng tôi.

Ở bệnh nhân hóa trị anthracycline, mô hình dựa trên điểm HFA-ICOS ≥ 2 đơn thuần có AUC = 0,66 (độ nhạy 70,8% và độ đặc hiệu 61,8%), mô hình dựa trên Δ LV-GLS > 15% đơn thuần có AUC = 0,93 (độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 93,2%), mô

hình kết hợp có $AUC=0,91$ (độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 98,4%) trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline mức độ trung bình. Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy hiệu suất chẩn đoán của điểm HFA-ICOS thấp hơn ΔLV -GLS trong tiên đoán bệnh cơ tim do anthracycline không triệu chứng, mức độ trung bình trong quá trình hóa trị và theo dõi 12 tháng sau hóa trị. Khi mô hình giảm tương đối ΔLV -GLS $> 15\%$ đơn độc có khả năng phân tầng rất tốt, việc bổ sung điểm HFA-ICOS làm cải thiện độ đặc hiệu, nhưng không làm cải thiện có ý nghĩa khả năng dự báo của biến thiên LV-GLS cho bệnh cơ tim do anthracycline. 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 $AUC = 0,96$.¹¹⁶ 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 ΔLV -GLS giảm tương đối $> 15\%$ trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline trong nghiên cứu Milks chỉ đạt 45%.¹¹⁶ Trong nghiên cứu chúng tôi, siêu âm tim được thực hiện lặp lại với tần suất chặt chẽ hơn và tỉ lệ bệnh nhân được báo cáo có ΔLV -GLS giảm tương đối $> 15\%$ xuất hiện trước khi LVEF giảm $< 50\%$ cao gấp 2 lần so với nghiên cứu của Milks.

Kết quả nghiên cứu chúng tôi chứng minh ΔLV -GLS đơn độc là biến số đủ tin cậy trong dự báo bệnh cơ tim do anthracycline không triệu chứng, mức độ trung bình trong suốt thời gian nghiên cứu. Mặc dù mô hình phối hợp không làm cải thiện khả năng dự báo của ΔLV -GLS, nhưng tại thời điểm trước hóa trị, điểm HFA-ICOS vẫn là công cụ phân tầng nguy cơ khả thi.

4.4.3 Xác định mô hình tối ưu dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab không triệu chứng mức độ trung bình

Tương tự ở bệnh nhân hóa trị anthracycline, nghiên cứu chúng tôi cũng chứng minh ΔLV -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. Cụ thể, mô hình chỉ dựa trên điểm HFA-ICOS ≥ 2 có AUC = 0,66 (độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 55,3%), mô hình chỉ dựa trên $\Delta\text{LV-GLS} > 15\%$ có AUC = 0,97 (độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 93,2%), mô hình kết hợp có AUC = 0,96 (độ nhạy 62,5% và độ đặc hiệu 98,4%). Phối hợp thêm điểm HFA-ICOS chỉ giúp cải thiện độ đặc hiệu trong dự báo bệnh cơ tim do trastuzumab của mô hình $\Delta\text{LV-GLS}$. Trong nghiên cứu của Negishi và cộng sự, 81 bệnh nhân ung thư vú hóa trị trastuzumab được phân tích tiên cứu với siêu âm tim được định kỳ lặp lại chỉ sau 6 tháng và 12 tháng. Mặc dù kết quả nghiên cứu cho thấy $\Delta\text{LV-GLS}$ có độ chính xác cao trong tiên đoán bệnh cơ tim do trastuzumab (AUC = 0,84), nhưng độ nhạy thấp chỉ đạt 65%, và độ đặc hiệu đến 94%.⁸⁹ Độ đặc hiệu $\Delta\text{LV-GLS}$ trong nghiên cứu chúng tôi tương đương, nhưng độ nhạy cao hơn liên quan tần suất siêu âm tim được lặp lại nhiều hơn (mỗi chu kỳ hóa trị), và hệ quả là tỉ lệ bệnh nhân được ghi nhận có LV-GLS giảm đáng kể đi trước giảm LVEF cao hơn. Trong nghiên cứu Negishi, kết hợp $\Delta\text{LV-GLS}$ với các yếu tố nguy cơ tim mạch được hiệu chỉnh đa biến trong nghiên cứu (tuổi, đái tháo đường, tăng huyết áp, rối loạn lipid máu, hút thuốc lá) được chứng minh là mô hình tiên đoán tối ưu bệnh cơ tim do trastuzumab.⁸⁹ Tuy nhiên, mô hình đa biến các yếu tố lâm sàng trong nghiên cứu Negishi chưa được kiểm định qua các nghiên cứu khác trên thế giới.

Kết hợp bằng chứng y văn đã được công bố và kết quả phân tích mô tả trong chính nghiên cứu chúng tôi, điểm HFA-ICOS và $\Delta\text{LV-GLS}$ là hai mô hình phù hợp để hiệu chỉnh đa biến nhằm xác định mô hình có hiệu suất chẩn đoán tối ưu. Nghiên cứu chúng tôi chứng minh điểm HFA-ICOS là công cụ khả thi để dự báo bệnh cơ tim ngay tại thời điểm trước hóa trị, và mô hình $\Delta\text{LV-GLS}$ là phương thức có độ chính xác rất tốt trong dự báo bệnh cơ tim trong suốt thời gian theo dõi bệnh nhân hóa trị trastuzumab.

HẠN CHẾ CỦA NGHIÊN CỨU

Mặc dù nghiên cứu chúng tôi chỉ tuyển chọn những bệnh nhân hóa trị ung thư vú có yếu tố nguy cơ tim mạch, nhưng tỉ lệ bệnh nhân nguy cơ HFA-ICOS cao trước hóa trị chỉ chiếm 0,9% ở nhóm anthracycline và 1,8% ở nhóm trastuzumab. Vì thế, biến thiên chức năng thất trái trong nghiên cứu chúng tôi không phản ánh đặc điểm tổn thương cơ tim do hóa trị ở nhóm bệnh nhân này.

Tăng troponin tim độ nhạy cao hay NT-proBNP trước hóa trị được tính điểm +1 trong thang HFA-ICOS, và theo khuyến cáo ESC 2022, theo dõi chỉ điểm sinh học (troponin tim hay BNP/NT-proBNP) được khuyến cáo mức I ở bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ HFA-ICOS cao - rất cao. Tuy nhiên, trong nghiên cứu chúng tôi, bệnh nhân nguy cơ cao chỉ chiếm 1,1% (5/443 bệnh nhân). Mặt khác, tại thời điểm thiết kế nghiên cứu, đánh giá các chỉ điểm sinh học trước hóa trị vẫn chưa được đưa vào phác đồ thường qui ở các địa điểm nghiên cứu. Chưa khảo sát vai trò các chỉ điểm sinh học trong chẩn đoán sớm bệnh cơ tim do hoá trị là hạn chế chính trong nghiên cứu chúng tôi.

Nghiên cứu chúng tôi được tiến hành trong các giai đoạn dịch SARS-CoV2 bùng phát tại thành phố Hồ Chí Minh, tuy nhiên, chúng tôi chưa đánh giá tác động nhiễm SARS-CoV2 vào tần suất bệnh cơ tim do hoá trị.

KẾT LUẬN

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, trong thời gian từ tháng 10/2020 đến 10/2023, nghiên cứu chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

1. Động học giá trị phân suất tổng máu thất trái (LVEF), sức căng theo chiều dọc toàn bộ thất trái (LV-GLS) theo thời gian nghiên cứu ở bệnh nhân hóa trị anthracycline hay trastuzumab

Nhóm hóa trị anthracycline:

- LVEF không thay đổi có ý nghĩa trong suốt thời gian nghiên cứu và động học LVEF không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình cao theo phân tầng HFA-ICOS ban đầu.
- LV-GLS giảm dần theo thời gian trong suốt quá trình hóa trị và 12 tháng theo dõi sau hóa trị. Động học LV-GLS ở nhóm nguy cơ trung bình-cao giảm thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm nguy cơ thấp từ chu kỳ hóa trị thứ 3.

Nhóm hóa trị trastuzumab:

- LVEF và LV-GLS không thay đổi có ý nghĩa trong suốt quá trình hoá trị và 12 tháng theo dõi sau hoá trị. Động học LVEF và LV-GLS không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình cao theo phân tầng HFA-ICOS ban đầu.

2. Tần suất, mức độ nặng và thời điểm xuất hiện bệnh cơ tim do hóa trị anthracycline và trastuzumab trong thời gian nghiên cứu

Tổng cộng có 55 bệnh nhân mắc bệnh cơ tim do hóa trị trong suốt thời gian nghiên cứu, tất cả trường hợp bệnh cơ tim đều không có triệu chứng suy tim. Cụ thể:

Nhóm hóa trị anthracycline:

- Tần suất mắc bệnh cơ tim do hóa trị chiếm 12,6%, trong đó bệnh cơ tim mức độ nhẹ chiếm 5,4% và bệnh cơ tim mức độ trung bình chiếm 7,2%

- 80,9% bệnh cơ tim do anthracycline được chẩn đoán sau khi kết thúc hóa trị
- LVEF ở thời điểm kết thúc nghiên cứu giảm có ý nghĩa so với giá trị ban đầu chỉ ở nhóm bệnh cơ tim mức độ trung bình. Ngược lại, LV-GLS luôn giảm có ý nghĩa ở thời điểm kết thúc hóa trị và kết thúc nghiên cứu so với giá trị ban đầu, bất kể mức độ nặng bệnh cơ tim

Nhóm hóa trị trastuzumab:

- Tần suất mắc bệnh cơ tim do hóa trị chiếm 11,8%, trong đó bệnh cơ tim mức độ nhẹ chiếm 5,4% và bệnh cơ tim mức độ trung bình chiếm 6,4%
- 100% bệnh cơ tim do trastuzumab được chẩn đoán trong quá trình hóa trị, với phần lớn các trường hợp (69,2%) được chẩn đoán trong 3 tháng đầu tiên khởi đầu điều trị trastuzumab
- Khác với LVEF, động học LV-GLS ở thời điểm kết thúc nghiên cứu luôn thấp hơn có ý nghĩa so với giá trị ban đầu ở cả bệnh cơ tim mức độ nhẹ hay mức độ trung bình

3. Yếu tố dự báo bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng

Nhóm hóa trị anthracycline:

- Giảm tương đối LV-GLS > 15% là yếu tố dự báo tốt nhất bệnh cơ tim mức độ trung bình không triệu chứng (AUC = 0,93 (KTC 95% 0,89 – 0,96) với độ nhạy 87,5% và độ đặc hiệu 93,2%)

Nhóm hóa trị trastuzumab:

- Giảm tương đối LV-GLS > 15% là yếu tố dự báo tốt nhất bệnh cơ tim mức độ trung bình không triệu chứng (AUC = 0,97 (KTC 95% 0,88 – 0,99), độ nhạy 85,7% và độ đặc hiệu 93,2%)

KIẾN NGHỊ

1. Tại thời điểm trước hóa trị, điểm HFA-ICOS là một công cụ phân tầng nguy cơ khả thi nhằm xác định bệnh cơ tim do anthracycline và trastuzumab mức độ trung bình không triệu chứng.
2. Tần suất siêu âm tim theo dõi LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị anthracycline theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS được đề nghị dựa trên dữ liệu nghiên cứu:
 - Trong quá trình hóa trị: siêu âm tim nên được lặp lại mỗi 2 chu kỳ ở bệnh nhân có nguy cơ HFA-ICOS từ mức độ trung bình trở lên
 - Sau khi kết thúc hóa trị: siêu âm tim nên được lặp lại mỗi 3 tháng cho tất cả bệnh nhân, bất kể phân tầng nguy cơ HFA-ICOS
3. Tần suất siêu âm tim theo dõi LV-GLS ở bệnh nhân hóa trị trastuzumab theo phân tầng nguy cơ HFA-ICOS được đề nghị dựa trên dữ liệu nghiên cứu:
 - Trong quá trình hóa trị: nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình không đồng nhất, siêu âm tim tái đánh giá chức năng tâm thu thất trái không cần thiết phải thực hiện mỗi 3 tháng ở bệnh nhân nguy cơ thấp, có thể thực hiện mỗi 6 hay 9 tháng ở nhóm bệnh nhân này.
 - Sau khi kết thúc hóa trị: siêu âm tim có thể lặp lại sau 12 tháng ở nhóm nguy cơ thấp và nguy cơ trung bình

DANH MỤC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN

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. doi: 10.1136/openhrt-2023-002493
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. doi: 10.3389/fcvm.2024.1291180.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alam N, Wright AK, Ashcroft DM, Renehan AG. Cancer and cardiovascular disease. *Lancet*. 2020;395(10241):1903-1904.doi: 10.1016/S0140-6736(20)30222-1
2. Organization WH. GLOBOCAN 2020 In. International Agency for Research on Cancer 2020.
3. Strongman H, Gadd S, Matthews AA, et al. Does Cardiovascular Mortality Overtake Cancer Mortality During Cancer Survivorship?: An English Retrospective Cohort Study. *JACC CardioOncol*. 2022;4(1):113-123.doi: 10.1016/j.jaccao.2022.01.102
4. Abdel-Qadir H, Austin PC, Lee DS, et al. A Population-Based Study of Cardiovascular Mortality Following Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Cardiol*. 2017;2(1):88-93.doi: 10.1001/jamacardio.2016.3841
5. Masoudkabar F, Sarrafzadegan N, Gotay C, et al. Cardiovascular disease and cancer: Evidence for shared disease pathways and pharmacologic prevention. *Atherosclerosis*. 2017;263:343-351.doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2017.06.001
6. Felker GM, Thompson RE, Hare JM, et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077-1084.doi: 10.1056/NEJM200004133421502
7. Lyon AR, Lopez-Fernandez T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J*. 2022;43(41):4229-4361.doi: 10.1093/eurheartj/ehac244
8. Ezaz G, Long JB, Gross CP, Chen J. Risk prediction model for heart failure and cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(1):e000472.doi: 10.1161/JAHA.113.000472
9. Jawa Z, Perez RM, Garlie L, et al. Risk factors of trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(44):e5195.doi: 10.1097/MD.00000000000005195
10. Celutkienė J, Pudil R, Lopez-Fernandez T, et al. Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the

- Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail.* 2020;22(9):1504-1524.doi: 10.1002/ejhf.1957
11. Biasillo G, Cardinale D, Nhola LF, R.Villarraga H. Diagnostic Tests in Cardio-Oncology In: Herrmann J, ed. *Clinical Cardio-Oncology*. 1st ed. United States Elsevier 2017:313-344.
 12. Baldassarre LA, Ganatra S, Lopez-Mattei J, et al. Advances in Multimodality Imaging in Cardio-Oncology: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(16):1560-1578.doi: 10.1016/j.jacc.2022.08.743
 13. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):893-911.doi: 10.1200/JCO.2016.70.5400
 14. Curigliano G, Lenihan D, Fradley M, et al. Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. *Ann Oncol.* 2020;31(2):171-190.doi: 10.1016/j.annonc.2019.10.023
 15. Florido R, Smith KL, Cuomo KK, Russell SD. Cardiotoxicity From Human Epidermal Growth Factor Receptor-2 (HER2) Targeted Therapies. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(9).doi: 10.1161/JAHA.117.006915
 16. Oikonomou EK, Kokkinidis DG, Kampaktsis PN, et al. Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Cardiol.* 2019;4(10):1007-1018.doi: 10.1001/jamacardio.2019.2952
 17. Jeyaprakash P, Sangha S, Ellenberger K, Sivapathan S, Pathan F, Negishi K. Cardiotoxic Effect of Modern Anthracycline Dosing on Left Ventricular Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis of Placebo Arms From Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc.* 2021;10(6):e018802.doi: 10.1161/JAHA.120.018802
 18. Nguyễn Thị Thu Hằng NTA, Đinh Thị Thu Hương, Lê Thị Lan Hương Khảo sát sức căng dọc toàn bộ thất trái bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim 2D ở bệnh nhân ung thư vú điều trị hoá chất hỗ trợ phác đồ AC-TH *Tạp chí Y học Việt Nam* 2022;516(2):13-16.doi.

19. Đàm Trung Nghĩa NAV, Hoàng Anh Tiến Nghiên cứu chức năng tâm thu thất trái bằng siêu âm đánh dấu mô cơ tim ở bệnh nhân hoá trị ung thư *Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế* 2023(91):76-83.doi.
20. Moudgil R, Yeh ETH. Chemotherapy-Induced Cardiomyopathy In: Herrmann J, ed. *Clinical Cardio-Oncology* 1ed. United States Elsevier 2017 133-162
21. Herrmann J. The cardio-oncology clinic: Goals, scope, and focus of practice. In: Herrmann J, ed. *Cardio-Oncology Practice Manual: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. 1st ed. Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier; 2023:1-10.
22. Chang HM, Moudgil R, Scarabelli T, Okwuosa TM, Yeh ETH. Cardiovascular Complications of Cancer Therapy: Best Practices in Diagnosis, Prevention, and Management: Part 1. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(20):2536-2551.doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.1096
23. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Iliescu C, Deswal A. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e013757.doi: 10.1161/JAHA.119.013757
24. Baeck J, Hansen SM, Lund PE, et al. Cumulative anthracycline exposure and risk of cardiotoxicity; a Danish nationwide cohort study of 2440 lymphoma patients treated with or without anthracyclines. *Br J Haematol*. 2018;183(5):717-726.doi: 10.1111/bjh.15603
25. Bhatia S. Genetics of Anthracycline Cardiomyopathy in Cancer Survivors: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol*. 2020;2(4):539-552.doi: 10.1016/j.jaccao.2020.09.006
26. van Dalen EC, van der Pal HJ, Kok WE, Caron HN, Kremer LC. Clinical heart failure in a cohort of children treated with anthracyclines: a long-term follow-up study. *Eur J Cancer*. 2006;42(18):3191-3198.doi: 10.1016/j.ejca.2006.08.005
27. Smith LA, Cornelius VR, Plummer CJ, et al. Cardiotoxicity of anthracycline agents for the treatment of cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Cancer*. 2010;10:337.doi: 10.1186/1471-2407-10-337
28. Swain SM, Whaley FS, Ewer MS. Congestive heart failure in patients treated with doxorubicin: a retrospective analysis of three trials. *Cancer*. 2003;97(11):2869-2879.doi: 10.1002/cncr.11407

29. Vandecruys E, Mondelaers V, De Wolf D, Benoit Y, Suys B. Late cardiotoxicity after low dose of anthracycline therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Cancer Surviv.* 2012;6(1):95-101.doi: 10.1007/s11764-011-0186-6
30. Nysom K, Holm K, Lipsitz SR, et al. Relationship between cumulative anthracycline dose and late cardiotoxicity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):545-550.doi: 10.1200/JCO.1998.16.2.545
31. van der Pal HJ, van Dalen EC, Hauptmann M, et al. Cardiac function in 5-year survivors of childhood cancer: a long-term follow-up study. *Arch Intern Med.* 2010;170(14):1247-1255.doi: 10.1001/archinternmed.2010.233
32. Swain SM, Whaley FS, Gerber MC, et al. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15(4):1318-1332.doi: 10.1200/JCO.1997.15.4.1318
33. Aminkeng F, Ross CJ, Rassekh SR, et al. Recommendations for genetic testing to reduce the incidence of anthracycline-induced cardiotoxicity. *Br J Clin Pharmacol.* 2016;82(3):683-695.doi: 10.1111/bcp.13008
34. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(36):2768-2801.doi: 10.1093/eurheartj/ehw211
35. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation.* 2015;131(22):1981-1988.doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.013777
36. Yarden Y. The EGFR family and its ligands in human cancer. signalling mechanisms and therapeutic opportunities. *Eur J Cancer.* 2001;37 Suppl 4:S3-8.doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11597398>.
37. Crone SA, Zhao YY, Fan L, et al. ErbB2 is essential in the prevention of dilated cardiomyopathy. *Nat Med.* 2002;8(5):459-465.doi: 10.1038/nm0502-459
38. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med.* 2001;344(11):783-792.doi: 10.1056/NEJM200103153441101

39. Bird BR, Swain SM. Cardiac toxicity in breast cancer survivors: review of potential cardiac problems. *Clin Cancer Res.* 2008;14(1):14-24.doi: 10.1158/1078-0432.CCR-07-1033
40. Hudis CA. Trastuzumab--mechanism of action and use in clinical practice. *N Engl J Med.* 2007;357(1):39-51.doi: 10.1056/NEJMra043186
41. Perez EA, Koehler M, Byrne J, Preston AJ, Rappold E, Ewer MS. Cardiac safety of lapatinib: pooled analysis of 3689 patients enrolled in clinical trials. *Mayo Clin Proc.* 2008;83(6):679-686.doi: 10.4065/83.6.679
42. Gelmon KA, Boyle FM, Kaufman B, et al. Lapatinib or Trastuzumab Plus Taxane Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced Breast Cancer: Final Results of NCIC CTG MA.31. *J Clin Oncol.* 2015;33(14):1574-1583.doi: 10.1200/JCO.2014.56.9590
43. Moilanen T, Jokimaki A, Tenhunen O, Koivunen JP. Trastuzumab-induced cardiotoxicity and its risk factors in real-world setting of breast cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2018;144(8):1613-1621.doi: 10.1007/s00432-018-2682-9
44. Zhang S, Liu X, Bawa-Khalfe T, et al. Identification of the molecular basis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Nat Med.* 2012;18(11):1639-1642.doi: 10.1038/nm.2919
45. Ewer MS, Lippman SM. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J Clin Oncol.* 2005;23(13):2900-2902.doi: 10.1200/JCO.2005.05.827
46. Hayek ER, Speakman E, Rehmus E. Acute doxorubicin cardiotoxicity. *N Engl J Med.* 2005;352(23):2456-2457.doi: 10.1056/NEJM200506093522321
47. Bristow MR, Thompson PD, Martin RP, Mason JW, Billingham ME, Harrison DC. Early anthracycline cardiotoxicity. *Am J Med.* 1978;65(5):823-832.doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/707541>.
48. Dazzi H, Kaufmann K, Follath F. Anthracycline-induced acute cardiotoxicity in adults treated for leukaemia. Analysis of the clinico-pathological aspects of documented acute anthracycline-induced cardiotoxicity in patients treated for acute leukaemia at the University Hospital of Zurich, Switzerland, between 1990 and 1996. *Ann Oncol.* 2001;12(7):963-966.doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11521803>.

49. Bristow MR, Mason JW, Billingham ME, Daniels JR. Doxorubicin cardiomyopathy: evaluation by phonocardiography, endomyocardial biopsy, and cardiac catheterization. *Ann Intern Med.* 1978;88(2):168-175.doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/626445>.
50. Wu Q, Bai B, Tian C, et al. The Molecular Mechanisms of Cardiotoxicity Induced by HER2, VEGF, and Tyrosine Kinase Inhibitors: an Updated Review. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2022;36(3):511-524.doi: 10.1007/s10557-021-07181-3
51. Mohan N, Jiang J, Dokmanovic M, Wu WJ. Trastuzumab-mediated cardiotoxicity: current understanding, challenges, and frontiers. *Antib Ther.* 2018;1(1):13-17.doi: 10.1093/abt/tby003
52. de Azambuja E, Procter MJ, van Veldhuisen DJ, et al. Trastuzumab-associated cardiac events at 8 years of median follow-up in the Herceptin Adjuvant trial (BIG 1-01). *J Clin Oncol.* 2014;32(20):2159-2165.doi: 10.1200/JCO.2013.53.9288
53. Von Hoff DD, Layard MW, Basa P, et al. Risk factors for doxorubicin-induced congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1979;91(5):710-717.doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/496103>.
54. Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014;15(10):1063-1093.doi: 10.1093/ehjci/jeu192
55. Virani SA, Dent S, Brezden-Masley C, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines for Evaluation and Management of Cardiovascular Complications of Cancer Therapy. *Can J Cardiol.* 2016;32(7):831-841.doi: 10.1016/j.cjca.2016.02.078
56. Seidman A, Hudis C, Pierri MK, et al. Cardiac dysfunction in the trastuzumab clinical trials experience. *J Clin Oncol.* 2002;20(5):1215-1221.doi: 10.1200/JCO.2002.20.5.1215
57. Liu JE, Barac A, Thavendiranathan P, Scherrer-Crosbie M. Strain Imaging in Cardio-Oncology. *JACC CardioOncol.* 2020;2(5):677-689.doi: 10.1016/j.jacc.2020.10.011

58. Henry ML, Niu J, Zhang N, Giordano SH, Chavez-MacGregor M. Cardiotoxicity and Cardiac Monitoring Among Chemotherapy-Treated Breast Cancer Patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1084-1093.doi: 10.1016/j.jcmg.2018.06.005
59. Fogarassy G, Vathy-Fogarassy A, Kenessey I, Kasler M, Forster T. Risk prediction model for long-term heart failure incidence after epirubicin chemotherapy for breast cancer - A real-world data-based, nationwide classification analysis. *Int J Cardiol*. 2019;285:47-52.doi: 10.1016/j.ijcard.2019.03.013
60. Abdel-Qadir H, Thavendiranathan P, Austin PC, et al. Development and validation of a multivariable prediction model for major adverse cardiovascular events after early stage breast cancer: a population-based cohort study. *Eur Heart J*. 2019;40(48):3913-3920.doi: 10.1093/eurheartj/ehz460
61. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1945-1960.doi: 10.1002/ejhf.1920
62. Zamorano JL, Gottfridsson C, Asteggiano R, et al. The cancer patient and cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(12):2290-2309.doi: 10.1002/ejhf.1985
63. Pudil R, Mueller C, Celutkienė J, et al. Role of serum biomarkers in cancer patients receiving cardiotoxic cancer therapies: a position statement from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2020;22(11):1966-1983.doi: 10.1002/ejhf.2017
64. Xue K, Gu JJ, Zhang Q, et al. Cardiotoxicity as indicated by LVEF and troponin T sensitivity following two anthracycline-based regimens in lymphoma: Results from a randomized prospective clinical trial. *Oncotarget*. 2016;7(22):32519-32531.doi: 10.18632/oncotarget.8685
65. Lipshultz SE, Rifai N, Dalton VM, et al. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2004;351(2):145-153.doi: 10.1056/NEJMoa035153

66. Zardavas D, Suter TM, Van Veldhuisen DJ, et al. Role of Troponins I and T and N-Terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide in Monitoring Cardiac Safety of Patients With Early-Stage Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer Receiving Trastuzumab: A Herceptin Adjuvant Study Cardiac Marker Substudy. *J Clin Oncol*. 2017;35(8):878-884.doi: 10.1200/JCO.2015.65.7916
67. Cardinale D, Colombo A, Torrisi R, et al. Trastuzumab-induced cardiotoxicity: clinical and prognostic implications of troponin I evaluation. *J Clin Oncol*. 2010;28(25):3910-3916.doi: 10.1200/JCO.2009.27.3615
68. Mueller C, McDonald K, de Boer RA, et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. *Eur J Heart Fail*. 2019;21(6):715-731.doi: 10.1002/ehhf.1494
69. Bracun V, Aboumsallem JP, van der Meer P, de Boer RA. Cardiac Biomarkers in Patients with Cancer: Considerations, Clinical Implications, and Future Avenues. *Curr Oncol Rep*. 2020;22(7):67.doi: 10.1007/s11912-020-00930-x
70. Ananthan K, Lyon AR. The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. *J Cardiovasc Transl Res*. 2020;13(3):431-450.doi: 10.1007/s12265-020-10042-3
71. de Azambuja E, Ponde N, Procter M, et al. A pooled analysis of the cardiac events in the trastuzumab adjuvant trials. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;179(1):161-171.doi: 10.1007/s10549-019-05453-z
72. Geyer H, Caracciolo G, Abe H, et al. Assessment of myocardial mechanics using speckle tracking echocardiography: fundamentals and clinical applications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2010;23(4):351-369; quiz 453-355.doi: 10.1016/j.echo.2010.02.015
73. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39 e14.doi: 10.1016/j.echo.2014.10.003
74. Potter E, Marwick TH. Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 1):260-274.doi: 10.1016/j.jcmg.2017.11.017
75. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E. Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics: Principles, Normal Values, and

- Clinical Applications. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8(12):1444-1460.doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.001
76. Otto A, Smiseth TE, Hans Torp. Myocardial Mechanics: Velocities, Strain, Strain Rate, Cardiac Synchrony, and Twist In: M. OC, ed. *The Practice of Clinical Echocardiography* United States Elsevier 2017 128-146
 77. Gorcsan J, 3rd, Tanaka H. Echocardiographic assessment of myocardial strain. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(14):1401-1413.doi: 10.1016/j.jacc.2011.06.038
 78. Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr*. 2010;11(5):417-421.doi: 10.1093/ejechocard/jep226
 79. Farsalinos KE, Daraban AM, Unlu S, Thomas JD, Badano LP, Voigt JU. Head-to-Head Comparison of Global Longitudinal Strain Measurements among Nine Different Vendors: The EACVI/ASE Inter-Vendor Comparison Study. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(10):1171-1181, e1172.doi: 10.1016/j.echo.2015.06.011
 80. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(1):1-11.doi: 10.1093/ehjci/jeu184
 81. Amzulescu MS, De Craene M, Langet H, et al. Myocardial strain imaging: review of general principles, validation, and sources of discrepancies. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2019;20(6):605-619.doi: 10.1093/ehjci/jez041
 82. Fava AM, Meredith D, Desai MY. Clinical Applications of Echo Strain Imaging: a Current Appraisal. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(10):50.doi: 10.1007/s11936-019-0761-0
 83. Lopez-Candales A, Hernandez-Suarez DF. Strain Imaging Echocardiography: What Imaging Cardiologists Should Know. *Curr Cardiol Rev*. 2017;13(2):118-129.doi: 10.2174/1573403X12666161028122649
 84. Biasillo G, Cardinale D, Nhola LF, R.Villarraga H. Diagnostic Tests in Cardio-Oncology In: Herrmann J, ed. *Clinical Cardio-Oncology* 1ed. United States Elsevier 2017 313 - 344
 85. Mousavi N, Tan TC, Ali M, Halpern EF, Wang L, Scherrer-Crosbie M. Echocardiographic parameters of left ventricular size and function as predictors of

- symptomatic heart failure in patients with a left ventricular ejection fraction of 50-59% treated with anthracyclines. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(9):977-984.doi: 10.1093/ehjci/jev113
86. Ali MT, Yucel E, Bouras S, et al. Myocardial Strain Is Associated with Adverse Clinical Cardiac Events in Patients Treated with Anthracyclines. *J Am Soc Echocardiogr*. 2016;29(6):522-527 e523.doi: 10.1016/j.echo.2016.02.018
 87. Fallah-Rad N, Walker JR, Wassef A, et al. The utility of cardiac biomarkers, tissue velocity and strain imaging, and cardiac magnetic resonance imaging in predicting early left ventricular dysfunction in patients with human epidermal growth factor receptor II-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(22):2263-2270.doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.063
 88. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, et al. Assessment of echocardiography and biomarkers for the extended prediction of cardiotoxicity in patients treated with anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5(5):596-603.doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.973321
 89. Negishi K, Negishi T, Hare JL, Haluska BA, Plana JC, Marwick TH. Independent and incremental value of deformation indices for prediction of trastuzumab-induced cardiotoxicity. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013;26(5):493-498.doi: 10.1016/j.echo.2013.02.008
 90. Armstrong GT, Joshi VM, Ness KK, et al. Comprehensive Echocardiographic Detection of Treatment-Related Cardiac Dysfunction in Adult Survivors of Childhood Cancer: Results From the St. Jude Lifetime Cohort Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(23):2511-2522.doi: 10.1016/j.jacc.2015.04.013
 91. Tsai HR, Gjesdal O, Wethal T, et al. Left ventricular function assessed by two-dimensional speckle tracking echocardiography in long-term survivors of Hodgkin's lymphoma treated by mediastinal radiotherapy with or without anthracycline therapy. *Am J Cardiol*. 2011;107(3):472-477.doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.048
 92. Banke A, Schou M, Ewertz M, et al. Immediate evaluation of global longitudinal strain at initiation of trastuzumab treatment in breast cancer patients. *Echocardiography*. 2021;38(10):1702-1710.doi: 10.1111/echo.15190
 93. Negishi T, Thavendiranathan P, Penicka M, et al. Cardioprotection Using Strain-Guided Management of Potentially Cardiotoxic Cancer Therapy: 3-Year Results of

- the SUCCOUR Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023;16(3):269-278.doi: 10.1016/j.jcmg.2022.10.010
94. Mornos C, Petrescu L. Early detection of anthracycline-mediated cardiotoxicity: the value of considering both global longitudinal left ventricular strain and twist. *Can J Physiol Pharmacol*. 2013;91(8):601-607.doi: 10.1139/cjpp-2012-0398
 95. van der Voort A, van Ramshorst MS, van Werkhoven ED, et al. Three-Year Follow-up of Neoadjuvant Chemotherapy With or Without Anthracyclines in the Presence of Dual ERBB2 Blockade in Patients With ERBB2-Positive Breast Cancer: A Secondary Analysis of the TRAIN-2 Randomized, Phase 3 Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(7):978-984.doi: 10.1001/jamaoncol.2021.1371
 96. Sergio Baratta, Mario Atilio Damiano, Maria Laura Marchese, et al. Serum Markers, Conventional Doppler Echocardiography and Two- dimensional Systolic Strain in the Diagnosis of Chemotherapy-Induced Myocardial Toxicity. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013(81):139-146.doi: 10.7775/rac.v81.i2.2300
 97. Charbonnel C, Convers-Domart R, Rigaudeau S, et al. Assessment of global longitudinal strain at low-dose anthracycline-based chemotherapy, for the prediction of subsequent cardiotoxicity. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(4):392-401.doi: 10.1093/ehjci/jew223
 98. Goldhirsch A, Gelber RD, Piccart-Gebhart MJ, et al. 2 years versus 1 year of adjuvant trastuzumab for HER2-positive breast cancer (HERA): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;382(9897):1021-1028.doi: 10.1016/S0140-6736(13)61094-6
 99. Mancia G, Kreutz R, Brunstrom M, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *J Hypertens*. 2023;41(12):1874-2071.doi: 10.1097/HJH.0000000000003480
 100. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.doi: 10.2337/dc22-S002
 101. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education

Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106(25):3143-3421.doi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12485966>. Published 2002/12/18.

102. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group M. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2013;158(11):825-830.doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
103. Nowsheen S, Viscuse PV, O'Sullivan CC, et al. Incidence, Diagnosis, and Treatment of Cardiac Toxicity from Trastuzumab in Patients with Breast Cancer. *Curr Breast Cancer Rep*. 2017;9(3):173-182.doi: 10.1007/s12609-017-0249-4
104. Mohl A, Behrens S, Flasskamp F, et al. The impact of cardiovascular disease on all-cause and cancer mortality: results from a 16-year follow-up of a German breast cancer case-control study. *Breast Cancer Res*. 2023;25(1):89.doi: 10.1186/s13058-023-01680-x
105. Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(15):1647-1658.doi: 10.1200/JCO.21.01736
106. Lopez-Sendon J, Alvarez-Ortega C, Zamora Aunon P, et al. Classification, prevalence, and outcomes of anticancer therapy-induced cardiotoxicity: the CARDIOTOX registry. *Eur Heart J*. 2020;41(18):1720-1729.doi: 10.1093/eurheartj/ehaa006
107. Bhoo-Pathy N, Subramaniam S, Zaharah H, et al. Baseline prevalence of cardiovascular disease (CVD) risk factors in women with breast cancer. *Annals of Oncology*. 2018;29(VIII613).doi: 10.1093/annonc/mdy300.032
108. Dong Z, Zhang F, Huang Q, et al. Cardiovascular characteristics of patients initially diagnosed breast cancer. *J Cardiothorac Surg*. 2021;16(1):231.doi: 10.1186/s13019-021-01608-6
109. Caro-Codon J, Lopez-Fernandez T, Alvarez-Ortega C, et al. Cardiovascular risk factors during cancer treatment. Prevalence and prognostic relevance: insights from the CARDIOTOX registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(6):859-868.doi: 10.1093/eurjpc/zwaa034

110. Avila MS, Ayub-Ferreira SM, de Barros Wanderley MR, Jr., et al. Carvedilol for Prevention of Chemotherapy-Related Cardiotoxicity: The CECCY Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(20):2281-2290.doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.049
111. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *Eur J Cancer*. 2018;94:126-137.doi: 10.1016/j.ejca.2018.02.005
112. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 x 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1671-1680.doi: 10.1093/eurheartj/ehw022
113. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity-a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev*. 2019;24(3):325-333.doi: 10.1007/s10741-018-9755-3
114. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol*. 2019;1(1):54-65.doi: 10.1016/j.jacc.2019.08.006
115. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, Asteggiano R, Guasti L, Squizzato A. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med*. 2021;16(2):477-486.doi: 10.1007/s11739-020-02508-8
116. Milks MW, Velez MR, Mehta N, et al. Usefulness of Integrating Heart Failure Risk Factors Into Impairment of Global Longitudinal Strain to Predict Anthracycline-Related Cardiac Dysfunction. *Am J Cardiol*. 2018;121(7):867-873.doi: 10.1016/j.amjcard.2017.12.022
117. Zhang KW, Finkelman BS, Gulati G, et al. Abnormalities in 3-Dimensional Left Ventricular Mechanics With Anthracycline Chemotherapy Are Associated With Systolic and Diastolic Dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(8):1059-1068.doi: 10.1016/j.jcmg.2018.01.015
118. Kang Y, Cheng L, Li L, et al. Early detection of anthracycline-induced cardiotoxicity using two-dimensional speckle tracking echocardiography. *Cardiol J*. 2013;20(6):592-599.doi: 10.5603/CJ.2013.0158

119. Dang C, Guo H, Najita J, et al. Cardiac Outcomes of Patients Receiving Adjuvant Weekly Paclitaxel and Trastuzumab for Node-Negative, ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2016;2(1):29-36.doi: 10.1001/jamaoncol.2015.3709
120. Jacquinet Q, Paget-Bailly S, Fumoleau P, et al. Fluctuation of the left ventricular ejection fraction in patients with HER2-positive early breast cancer treated by 12 months of adjuvant trastuzumab. *Breast.* 2018;41:1-7.doi: 10.1016/j.breast.2018.06.001
121. Nowsheen S, Aziz K, Park JY, et al. Trastuzumab in Female Breast Cancer Patients With Reduced Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(15):e008637.doi: 10.1161/JAHA.118.008637
122. Leong DP, Cosman T, Alhussein MM, et al. Safety of Continuing Trastuzumab Despite Mild Cardiotoxicity: A Phase I Trial. *JACC CardioOncol.* 2019;1(1):1-10.doi: 10.1016/j.jaccao.2019.06.004
123. Ewer MS, Vooletich MT, Durand JB, et al. Reversibility of trastuzumab-related cardiotoxicity: new insights based on clinical course and response to medical treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23(31):7820-7826.doi: 10.1200/JCO.2005.13.300
124. Battisti NML, Andres MS, Lee KA, et al. Incidence of cardiotoxicity and validation of the Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society risk stratification tool in patients treated with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2021;188(1):149-163.doi: 10.1007/s10549-021-06192-w
125. Cronin M, Crowley A, Davey MG, et al. Heart Failure Association-International Cardio-Oncology Society Risk Score Validation in HER2-Positive Breast Cancer. *J Clin Med.* 2023;12(4).doi: 10.3390/jcm12041278
126. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2013;14(8):721-740.doi: 10.1093/ehjci/jet123
127. Narezkina A, Nasim K. Anthracycline Cardiotoxicity. *Circ Heart Fail.* 2019;12(3):e005910.doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.119.005910

128. Henriksen PA. Anthracycline cardiotoxicity: an update on mechanisms, monitoring and prevention. *Heart*. 2018;104(12):971-977.doi: 10.1136/heartjnl-2017-312103
129. Sawyer DB. Anthracyclines and heart failure. *N Engl J Med*. 2013;368(12):1154-1156.doi: 10.1056/NEJMcibr1214975
130. Ewer MS, Swain SM. Could Some Reports of Trastuzumab Cardiotoxicity Be a Surveillance Artifact? *J Clin Oncol*. 2022;40(35):4158-4159.doi: 10.1200/JCO.22.01006
131. Serrano C, Cortes J, De Mattos-Arruda L, et al. Trastuzumab-related cardiotoxicity in the elderly: a role for cardiovascular risk factors. *Ann Oncol*. 2012;23(4):897-902.doi: 10.1093/annonc/mdr348
132. Spielmann M, Roche H, Delozier T, et al. Trastuzumab for patients with axillary-node-positive breast cancer: results of the FNCLCC-PACS 04 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(36):6129-6134.doi: 10.1200/JCO.2009.23.0946
133. Chen J, Long JB, Hurria A, Owusu C, Steingart RM, Gross CP. Incidence of heart failure or cardiomyopathy after adjuvant trastuzumab therapy for breast cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(24):2504-2512.doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.068
134. Bowles EJ, Wellman R, Feigelson HS, et al. Risk of heart failure in breast cancer patients after anthracycline and trastuzumab treatment: a retrospective cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(17):1293-1305.doi: 10.1093/jnci/djs317
135. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2011;365(14):1273-1283.doi: 10.1056/NEJMoa0910383
136. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol*. 2006;24(25):4107-4115.doi: 10.1200/JCO.2005.04.9551
137. Russo G, Cioffi G, Di Lenarda A, et al. Role of renal function on the development of cardiotoxicity associated with trastuzumab-based adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Intern Emerg Med*. 2012;7(5):439-446.doi: 10.1007/s11739-012-0794-9
138. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227-3337.doi: 10.1093/eurheartj/ehab484

139. Martin Garcia A, Mitroi C, Mazon Ramos P, et al. Stratification and management of cardiovascular risk in cancer patients. A consensus document of the SEC, FEC, SEOM, SEOR, SEHH, SEMG, AEEMT, AEEC, and AECC. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(5):438-448.doi: 10.1016/j.rec.2020.11.020
140. Kabore EG, Macdonald C, Kabore A, et al. Risk Prediction Models for Cardiotoxicity of Chemotherapy Among Patients With Breast Cancer: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2023;6(2):e230569.doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0569
141. Goel S, Liu J, Guo H, et al. Decline in Left Ventricular Ejection Fraction Following Anthracyclines Predicts Trastuzumab Cardiotoxicity. *JACC Heart Fail*. 2019;7(9):795-804.doi: 10.1016/j.jchf.2019.04.014
142. Kim DY, Park MS, Youn JC, et al. Development and Validation of a Risk Score Model for Predicting the Cardiovascular Outcomes After Breast Cancer Therapy: The CHEMO-RADIAT Score. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(16):e021931.doi: 10.1161/JAHA.121.021931
143. Qiu S, Zhou T, Qiu B, et al. Risk Factors for Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8:736854.doi: 10.3389/fcvm.2021.736854
144. Wang L, Tan TC, Halpern EF, et al. Major Cardiac Events and the Value of Echocardiographic Evaluation in Patients Receiving Anthracycline-Based Chemotherapy. *Am J Cardiol*. 2015;116(3):442-446.doi: 10.1016/j.amjcard.2015.04.064
145. Salz T, Zabor EC, de Nully Brown P, et al. Preexisting Cardiovascular Risk and Subsequent Heart Failure Among Non-Hodgkin Lymphoma Survivors. *J Clin Oncol*. 2017;35(34):3837-3843.doi: 10.1200/JCO.2017.72.4211
146. Pinho J, Carvalho M, Paiva M, Teixeira-Tavares N, Costa-Santos C, Sousa C. Is dyslipidemia a risk factor for trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer patients? A systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol*. 2023;42(12):961-984.doi: 10.1016/j.repc.2022.10.016
147. Santana B Rivero , Codon J Caro , Olmos VJ, Monzonis A Martinez EZ-N, P Moliner, R Cadenas Chamorro, A Severo Sanchez, S Valbuena Lopez, P Zamora Aunon, P Gomez Prieto, J R Gonzalez Juanatey, J Lopez-Sendon, E Lopez De Sa, T Lopez-Fernandez. HFA-ICOS cardiovascular toxicity risk score validation in

CARDIOTOX registry. *European Heart Journal*. 2022;43(Supplement_2).doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.2591

148. Koulaouzidis G, Yung AE, Yung DE, et al. Conventional cardiac risk factors associated with trastuzumab-induced cardiotoxicity in breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Curr Probl Cancer*. 2021;45(5):100723.doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2021.100723
149. Chang WT, Chen PW, Lin HW, Lin SH, Li YH. Risks of trastuzumab-related cardiotoxicity in breast cancer patients in Taiwan. *ESC Heart Fail*. 2021;8(6):5149-5158.doi: 10.1002/ehf2.13591

PHỤ LỤC 1

Bản thu thập số liệu nghiên cứu

BẢN THU THẬP SỐ LIỆU

Mã số nghiên cứu

Thông tin bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Họ tên (viết tắt tên):														
Mã y tế:														
Ngày ký đồng ý tham gia:			/			/								
Ngày tháng năm sinh:			/			/					Tuổi:			
Giới:	☐₁ Nam ☐₂ Nữ													
Địa chỉ (thành phố/tỉnh):														
Số điện thoại liên lạc:	1.							2.						
Sinh trắc cơ thể:	Cân nặng			Chiều cao										
	BMI													

Thông tin ung thư vú

Chẩn đoán mô học:											
HER-2:				☐ ₁ Dương		☐ ₂ Âm					
Chẩn đoán giai đoạn:				T		N		M			
Vị trí ung thư vú:				☐ ₁ Trái		☐ ₂ Phải		☐ ₃ Hai bên			
Phác đồ hoá trị:											
Thời điểm hoá trị Anthracycline						/				/	
Liều Anthracycline dự tính (mg)											
Thời điểm hoá trị Trastuzumab						/				/	
Liều Trastuzumab dự tính (mg)											

Xạ trị	☐ ₁ Có	☐ ₂ Không
--------	--	---

Thông tin bệnh lý		
Tiền căn cá nhân		
☐₁ Tăng huyết áp ☐₂ Đái tháo đường ☐₃ Nhồi máu cơ tim cũ/tái thông động mạch vành ☐₄ Rung nhĩ ☐₆ Rối loạn lipid máu ☐₅ Bệnh thận mạn ☐₈ Béo phì ☐₇ Hút thuốc lá ☐₉ Tiền căn gia đình		
Thuốc đang điều trị		
ACE-i/ARB	☐ Có ☐ Không	Tên thuốc/liều mỗi ngày:
Chẹn beta	☐ Có ☐ Không	Tên thuốc/liều mỗi ngày:
Khác:		

Siêu âm tim lần tái khám thứ									
Mã theo dõi:	☐ 1 a	☐ 2 A	☐ 3 Tr	☐ 4 td	☐ 5 TD				
Lần theo dõi thứ:									
Thuốc đang hoá trị:	☐ 1 Anthracycline								
	Liều tích lũy (mg):								
	☐ 2 Trastuzumab.....								
	Liều tích lũy (mg):								
Chu kỳ thứ:									
Sinh hiệu:	Mạch (l/ph)								
	HA (mmHg)				/				
Triệu chứng suy tim:	☐ 1 Có	☐ 2 Không							
Phân độ NYHA:	☐ 1 NYHA I	☐ 2 NYHA II	☐ 3 NYHA III	☐ 4 NYHA IV					
Kết quả siêu âm tim									
Kích thước nhĩ trái									
LAVol (A/L) (mL/m ²)									
Kích thước thất trái (2D)									
IVSd (mm)			IVSs (mm)						
LVIDd (mm)			LVIDs (mm)						
LVWD (mm)			LVWDs (mm)						
EF (Teichholz) (%)			FS (%)						
LVMass (g/m ²)									
Chức năng tâm trương thất (T)									
E (m/s)			.		E/A			.	
e' vách (cm/s)			.		E/e' trung bình			.	
e' bên (cm/s)			.						
IVC (mm)			.		IVC collapse (%)				
Vmax TR (m/s)									

Chức năng thất phải									
TAPSE (mm)					S' (TDI) (cm/s)			.	
Free wall strain (%)			.						
Chức năng thất trái (Simpson BP)									
Kết quả 1					Kết quả 2				
EDV (ml)					EDV (ml)				
ESV (ml)					ESV (ml)				
EF (%)					EF (%)				
Chức năng thất trái (Speckle tracking)									
Kết quả 1					Kết quả 2				
GLS (%)			.		GLS (%)			.	
Cận lâm sàng sinh hoá (nếu có)									
Hs-Troponin T (ng/ml)									
NT-proBNP (pg/mL)									

PHỤ LỤC 2

**Chấp thuận Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học
Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh**

**Chấp thuận Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học
Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh**

ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH
HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG NCYSH

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

Số: 230/HĐĐĐ-ĐHYD

V/v chấp thuận các vấn đề đạo đức NCYSH TP. Hồ Chí Minh, ngày 24 tháng 3 năm 2020

**CHẤP THUẬN CỦA HỘI ĐỒNG ĐẠO ĐỨC TRONG
NGHIÊN CỨU Y SINH HỌC ĐẠI HỌC Y DƯỢC TP. HỒ CHÍ MINH**

Căn cứ Quyết định số 1238/QĐ-BYT ngày 3/4/2019 của Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế Tổ chức và hoạt động Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh;

Căn cứ Quyết định số 2626/QĐ-BYT ngày 22/7/2008 của Bộ trưởng Bộ Y tế về việc ban hành Quy chế về tổ chức và hoạt động của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 3870/QĐ-ĐHYD ngày 6/10/2016 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc ban hành Quy chế tổ chức và hoạt động Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học;

Căn cứ Quyết định số 1238/QĐ-ĐHYD-TC ngày 18/5/2016 của Hiệu trưởng Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh về việc thành lập Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, nhiệm kỳ 2016 - 2021;

Trên cơ sở xem xét của thường trực Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh ngày 20/3/2020;

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học chấp thuận về các khía cạnh đạo đức trong nghiên cứu đối với đề tài:

- Tên đề tài: *Vai trò của siêu âm tim 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.*
- Mã số: 20148 - ĐHYD
- Chủ nhiệm đề tài: *Giang Minh Nhật - Nghiên cứu sinh*
- Đơn vị chủ trì: *Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*
- Địa điểm triển khai nghiên cứu: *Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh và Bệnh viện Nhân Dân Gia Định*
- Thời gian tiến hành nghiên cứu: *từ tháng 4/2020 đến tháng 8/2020*
- Phương thức xét duyệt: *Quy trình đầy đủ*

Ngày chấp thuận: 24/03/2020

Lưu ý: HĐĐĐ có thể kiểm tra ngẫu nhiên trong thời gian tiến hành nghiên cứu

**KT. HIỆU TRƯỞNG
PHÓ HIỆU TRƯỞNG**



PGS.TS. Nguyễn Hoàng Bắc

**TM. HỘI ĐỒNG
CHỦ TỊCH HỘI ĐỒNG**

GS.TS. Nguyễn Sào Trung

PHỤ LỤC 3

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú

(Ban hành kèm theo Quyết định số 3128/QĐ-BYT
ngày 17 tháng 07 năm 2020)

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

(Ban hành kèm theo Quyết định số 3128/QĐ-BYT ngày 17 tháng 07 năm 2020)

1. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Mỗi năm nước ta có khoảng hơn 15.230 phụ nữ mới mắc và hơn 6.100 người tử vong do UTV. Ung thư vú nam chiếm khoảng 1% các trường hợp UTV. Đa số UTV xuất phát từ các tế bào biểu mô của vú. Bệnh Paget của vú có thể kèm theo UTV. Do vậy, khi có thành phần ung thư trên Paget vú cần được điều trị như UTV thông thường với giai đoạn tương ứng.

Các yếu tố tiên lượng quan trọng bao gồm: kích thước u nguyên phát, số lượng hạch di căn, thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, tình trạng thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người số 2 (human epidermal growth factor receptor-HER2), tuổi.

Tỷ lệ sống 5 năm của bệnh nhân UTV ngày càng được cải thiện. Thống kê tại Hoa kỳ năm 2001-2002: giai đoạn 0: 100%; giai đoạn I: 88%; giai đoạn II: 74-81%; giai đoạn III: 41-67%; giai đoạn IV: 15%. Đến năm 2012, tỷ lệ này là: giai đoạn 0 và I: 100%; giai đoạn II: 93%; giai đoạn III: 72%; giai đoạn IV: 22%.

2. NGUYÊN NHÂN - CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ

Trong các yếu tố nguy cơ mắc bệnh, nổi bật là tiền sử gia đình có người mắc UTV, đặc biệt có từ 2 người mắc trở lên ở lứa tuổi trẻ. Người ta cũng tìm thấy sự liên quan giữa đột biến gen *BRCA1* và *BRCA2* với UTV, ung thư buồng trứng và một số ung thư khác. Một số yếu tố khác bao gồm: có kinh lần đầu sớm, mãn kinh muộn, phụ nữ độc thân, không sinh con, không cho con bú, sinh con đầu lòng muộn. Béo phì, chế độ ăn giàu chất béo, sử dụng rượu cũng góp phần tăng nguy cơ bị bệnh. Viêm vú trong khi sinh đẻ và một số bệnh vú lành tính cũng là các yếu tố tăng nguy cơ mắc UTV. Tuổi càng cao, nguy cơ mắc bệnh càng tăng. Tuy nhiên, bệnh cũng có thể xuất hiện ở những người rất trẻ.

3. CHẨN ĐOÁN

3.1. Lâm sàng

- Hỏi bệnh:
 - + Quá trình phát hiện u vú, hạch nách, hạch thượng đòn, chảy dịch núm vú, các phương pháp can thiệp trước đó.
 - + Một số bệnh nhân có các triệu chứng cơ năng: cảm giác đau nhẹ như kiến cắn trong vú, giai đoạn muộn có thể căng tức khó chịu, đau do u xâm lấn, chảy dịch hôi, chảy máu...
 - + Khai thác tiền sử:
 - Tiền sử bản thân: bệnh vú trước đây, các bệnh lý nội khoa, ngoại khoa..., tiền sử sản, phụ khoa, tình trạng kinh nguyệt hiện tại.
 - Tiền sử gia đình, đặc biệt tiền sử ung thư vú, buồng trứng.

- Khám thực thể:
 - + Khám vú hai bên, hạch vùng (nách, thượng đòn).
 - + Khám các cơ quan, bộ phận khác
 - + Khám toàn thân, lưu ý các triệu chứng, dấu hiệu di căn xa (đau đầu, đau xương, khó thở v.v.).
- Đánh giá toàn trạng (chỉ số hoạt động cơ thể).

3.2. Cận lâm sàng

3.2.1. Chẩn đoán hình ảnh

- Chụp X-quang tuyến vú (mammography): chụp vú 2 bên, mỗi bên ít nhất 2 tư thế. Trường hợp mật độ mô vú đậm hoặc khó chẩn đoán, có thể cần chụp tuyến vú số hóa có tiêm thuốc cản quang (contrast-enhanced digital mammography), chụp 3D (breast tomosynthesis), chụp ống dẫn sữa cản quang (galactography). Những phụ nữ đã phẫu thuật thẩm mỹ đặt túi ngực, chụp X-quang vú có thể gây biến dạng, dò, vỡ túi. Do vậy, cần thay chụp X-quang vú bằng chụp cộng hưởng từ (MRI) tuyến vú kết hợp siêu âm vú.
- Siêu âm vú và hạch vùng: siêu âm thông thường hoặc siêu âm 3D, siêu âm đàn hồi, siêu âm quét thể tích vú tự động (automated volume breast scanner-AVBS) để có kết quả chính xác hơn.
- Chụp cộng hưởng từ (MRI) tuyến vú: đặc biệt với các trường hợp không phát hiện được khối u trên chụp X-quang vú, vú đã được phẫu thuật tạo hình, thể tiểu thùy, nghi ngờ đa ổ, hoặc đánh giá trước khi phẫu thuật bảo tồn, trước khi điều trị tân bổ trợ. Đối với UTBM thể ống tại chỗ, MRI tuyến vú chỉ có ý nghĩa trong một số tình huống nhất định, đặc biệt khi cần thêm thông tin mà trên chụp X-quang vú cảnh báo có khả năng u lan rộng.
- Chụp X-quang ngực thẳng, nghiêng.
- Siêu âm ổ bụng.
- Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực, ổ bụng, tiểu khung, sọ não...
- Chụp MRI sọ não; xương, khớp (đặc biệt cột sống); ổ bụng - tiểu khung...

3.2.2. Y học hạt nhân

- Xạ hình xương bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc -MDP để đánh giá tổn thương di căn xương, chẩn đoán giai đoạn bệnh trước điều trị, theo dõi đáp ứng điều trị, đánh giá tái phát và di căn. Xạ hình xương giúp phát hiện di căn xương sớm hơn CLVT, MRI, mặc dù chưa có triệu chứng lâm sàng.
- Xạ hình khối u bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc -MIBI để chẩn đoán u nguyên phát, tổn thương di căn.
- Xạ hình thận chức năng bằng máy SPECT, SPECT/CT với ^{99m}Tc -DTPA để đánh giá chức năng thận trước điều trị và sau điều trị.

- Chụp PET/CT: giúp đánh giá giai đoạn, phát hiện tái phát, di căn, mô phỏng lập kế hoạch xạ trị.
- Xác định hạch cửa (hạch gác): Sử dụng đồng vị phóng xạ ^{99m}Tc - Nanocolloid cùng đầu dò Gamma hoặc xạ hình hạch cửa với ^{99m}Tc -Nanocolloid trên máy Gamma camera hoặc SPECT.

3.2.3. Giải phẫu bệnh, tế bào

- Tế bào học: Chọc hút bằng kim nhỏ (fine needle aspiration – FNA) khối u, hạch, các tổn thương nghi ngờ. Đối với các trường hợp khó xác định tổn thương, cần chọc hút tế bào dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh. Tế bào học có thể làm với dịch tiết núm vú, dịch các màng.
- Sinh thiết tổn thương (u nguyên phát, hạch, các tổn thương nghi ngờ di căn): để chẩn đoán mô bệnh học và đánh giá các dấu ấn sinh học. Tùy từng trường hợp mà áp dụng các biện pháp: sinh thiết kim lõi, sinh thiết vú có hỗ trợ hút chân không (vacuum-assisted breast biopsy -VABB), sinh thiết định vị dưới hướng dẫn của chẩn đoán hình ảnh, sinh thiết định vị kim dây, sinh thiết mở, sinh thiết tức thì trong mổ. Đối với tổn thương nghi ngờ bệnh Paget cần sinh thiết kim tổn thương vú (nếu có) và sinh thiết da phức hợp quầng-núm vú với đủ độ sâu (full-thickness skin biopsy).
- Đánh giá trên mô bệnh học cần bao gồm số lượng u, vị trí u, đường kính lớn nhất của khối u, đánh giá bờ diện cắt, thể mô bệnh học, độ mô học, xâm lấn mạch, số lượng hạch di căn trên số lượng hạch lấy được.
- Đối với các trường hợp ung thư vú được điều trị hóa chất tân bổ trợ, cần làm xét nghiệm mô bệnh học để đánh giá đáp ứng trên bệnh phẩm phẫu thuật.
- Các trường hợp bệnh tái phát, di căn cũng cần sinh thiết các tổn thương di căn mỗi khi có thể.
- Dưới đây là trích lược phân loại hình thái mô bệnh học của UTBM vú theo Tổ chức Y tế Thế giới năm 2012:

❖ *Các khối u biểu mô (Epithelial tumours)*

- UTBM vi xâm nhập (Microinvasive carcinoma)

❖ *UTBM vú xâm nhập (Invasive breast carcinoma)*

- UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt (Invasive carcinoma of no special type)
 - UTBM tiểu thùy xâm nhập (Invasive lobular carcinoma)
 - UTBM ống nhỏ (Tubular carcinoma)
 - UTBM thể mặt sàng (Cribriform carcinoma)
 - UTBM thể nhầy (Mucinous carcinoma)
 - UTBM với đặc điểm tủy (Carcinoma with medullary features)
 - UTBM thể tủy (Medullary carcinoma)
 - UTBM thể tủy không điển hình (Atypical medullary carcinoma)
 - UTBM xâm lấn không phải loại đặc biệt với các đặc điểm tủy (Invasive carcinoma NST with medullary features)
 - UTBM với biệt hóa tiết rụng đầu (Carcinoma with apocrine differentiation)

- UTBM với biệt hóa tế bào nhẫn (Carcinoma with signet-ring-cell differentiation)
- UTBM thể vi nhú xâm nhập (Invasive micropapillary carcinoma)
- UTBM thể dị sản không phải loại đặc biệt (Metaplastic carcinoma of no special type)
- Các loại hiếm gặp (Rare types)

❖ **Các tổn thương tiền ung thư (Precursor lesions)**

- UTBM ống tại chỗ (Ductal carcinoma in situ)
- Tân sản tiêu thụ (Lobular neoplasia)
 - UTBM tiêu thụ tại chỗ (Lobular carcinoma in situ)
 - Quá sản tiêu thụ không điển hình (Atypical lobular hyperplasia)

❖ **Các tổn thương thể nhú (Papillary lesions)**

- U nhú nội ống (Intraductal papilloma)
- UTBM nhú nội ống (Intraductal papillary carcinoma)
- UTBM nhú trong vỏ (Encapsulated papillary carcinoma)
- UTBM nhú đặc (Solid papillary carcinoma)
 - Tại chỗ (In situ)
 - Xâm nhập (Invasive)

❖ **Các khối u vú nam (Tumours of the male breast)**

- Phì đại tuyến vú (Gynaecomastia)
- UTBM (Carcinoma)
 - UTBM xâm nhập (Invasive carcinoma)
 - UTBM tại chỗ (In situ carcinoma)

- Làm xét nghiệm hóa mô miễn dịch: đánh giá tình trạng thụ thể estrogen (estrogen receptor- ER), thụ thể progesteron (progesteron receptor- PR), HER2 và Ki67. Đối với UTBM thể ống tại chỗ đơn thuần không cần xác định tình trạng HER2 (không thay đổi tiên lượng, can thiệp) nhưng cần xác định tình trạng ER để cân nhắc điều trị nội tiết bổ trợ. Đánh giá MSI, MMR giúp tiên lượng bệnh.
- Xác định tình trạng gen *ErbB2* (quy định HER2): các xét nghiệm lai tại chỗ (in situ hybridization- ISH)..., đặc biệt cần thiết khi kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch HER2 (++).
- Xét nghiệm đột biến *BRCA1/2* với các trường hợp HER2 âm tính có dự định sử dụng thuốc ức chế PARP, phác đồ hóa trị có platin. Các trường hợp khác cũng có thể làm xét nghiệm này, đặc biệt những người có tiền sử gia đình bị UTV, ung thư buồng trứng.
- Xác định tình trạng đột biến *PIK3CA* (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) tại khối u hoặc tế bào u lưu hành trong máu với các trường hợp thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính dự kiến dùng thuốc ức chế PI3K.
- Xác định tình trạng PD-L1 trên các tế bào miễn dịch xâm nhập khối u đối với các trường hợp bộ ba âm tính có dự định sử dụng thuốc kháng PD-L1.

- Phân tích bộ gen đánh giá tiên lượng (bằng RT-PCR hoặc giải trình tự nhiều gen, v.v.) đối với các trường hợp lòng ống A hoặc lòng ống B, HER2 âm tính khó quyết định có hóa trị hỗ trợ hay không.
- Do tính đa dạng của khối u, cần xét nghiệm mô bệnh học và đánh giá các dấu ấn ER, PR, HER2, Ki67 (cả ISH nếu cần thiết).... trên bệnh phẩm trước và sau phẫu thuật, trước và sau điều trị tân bổ trợ, tổn thương tái phát, di căn.
- Phân loại phân tử UTV dựa vào các dữ liệu của hóa mô miễn dịch và ISH (Bảng 1).

Bảng 1. Các thể phân tử ung thư vú theo Hội nghị đồng thuận St. Gallen 2015

Thể bệnh học	Đặc điểm phân định
Lòng ống A	ER dương tính HER2 âm tính Ki-67 thấp* PR cao** Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ thấp
Lòng ống B - HER2 âm tính	ER dương tính HER2 âm tính Ki-67 cao hoặc PR thấp Xét nghiệm phân tử (nếu có): nguy cơ cao
Lòng ống B - HER2 dương tính	ER dương tính HER2 dương tính Ki-67 bất kỳ PR bất kỳ
HER2 dương tính (không lòng ống)	HER2 dương tính ER và PR âm tính
Bộ ba âm tính (thể ống-ductal***)	ER, PR, HER2 âm tính

Chú thích:

* Điểm của Ki67 tùy thuộc giá trị của từng phòng xét nghiệm. Ví dụ: nếu một phòng xét nghiệm có trung vị của điểm Ki67 đối với bệnh có thụ thể nội tiết dương tính là 20% thì giá trị từ 30% trở lên được coi là cao, 10% trở xuống là thấp.

** Giá trị cut-off gợi ý là 20%.

*** Bộ ba âm tính cũng bao gồm các thể mô học đặc biệt như ung thư biểu mô thể tủy (điển hình) và ung thư biểu mô dạng tuyến nang (adenoid cystic carcinoma) với nguy cơ thấp bị tái phát di căn xa.

3.2.4. Chất chỉ điểm u

- CA15-3, CEA, CA27-29

3.2.5. Các xét nghiệm khác

- Bộ xét nghiệm hoàn chỉnh về chuyển hóa: glucose máu, protein toàn phần, albumin, chức năng gan (AST, ALT, bilirubin), chức năng thận (ure, creatinine), phosphatase kiềm (ALP), điện giải đồ (can-xi huyết có thể tăng trong di căn xương).

- Nồng độ estradiol và FSH nếu lâm sàng không rõ tình trạng mãn kinh.
- Beta HCG với bệnh nhân đang độ tuổi sinh đẻ.
- Các xét nghiệm thường quy trước khi phẫu thuật, xạ trị, hoá trị: Công thức máu, nhóm máu, chức năng đông máu, HIV, viêm gan virút, điện tâm đồ, siêu âm tim...
- Các xét nghiệm khác tùy theo từng trường hợp cụ thể...

3.3. Chẩn đoán phân biệt

- U xơ tuyến vú (fibroadenoma)
- Nang vú (cyst)
- Các biến đổi xơ nang (fibrocystic changes)
- Nang sữa (galactoceles)
- Viêm tuyến vú, áp xe vú
- Hoại tử mỡ (fat necrosis)
- U phyllode lành
- U nhú trong ống dẫn sữa
- U mỡ của vú (hiếm gặp)
- Ung thư mô liên kết (sarcoma) vú
- U lympho tại vú
- Các khối u ác tính từ nơi khác di căn đến vú

3.4. Chẩn đoán xác định

- Lâm sàng: khối u và tính chất khối u
- Chẩn đoán hình ảnh tuyến vú (chụp X-quang tuyến vú, MRI tuyến vú...)
- Mô bệnh học: Chẩn đoán xác định ung thư vú khi có sự hiện diện của các tế bào biểu mô ác tính (UTBM). Sinh thiết kim lõi hoặc chọc hút kim nhỏ đều có thể sử dụng. Tuy nhiên, chọc hút kim nhỏ cần có nhà giải phẫu bệnh-tế bào có kinh nghiệm và cũng không phân biệt được ung thư xâm nhập và không xâm nhập. Ở những nơi không có nhà giải phẫu bệnh-tế bào có kinh nghiệm, nên sinh thiết kim lõi hơn là chọc hút tế bào kim nhỏ. Ngoài ra, sinh thiết kim còn đánh giá được tình trạng thụ thể nội tiết và HER2.

3.5. Chẩn đoán giai đoạn

3.5.1. Xếp giai đoạn TNM

Theo phân loại TNM lần thứ 8 của UICC (Union International Contre le Cancer) và AJCC (American Joint Committee on Cancer) năm 2017. Trong đó, cTNM (xếp giai đoạn lâm sàng ban đầu) và pTNM (sau khi có mô bệnh học) có chung đặc điểm của T và M, chỉ khác về đặc điểm giữa cN và pN.

Sử dụng tiền tố yc để xếp giai đoạn khi kết thúc điều trị tân bổ trợ và tiền tố yp sau khi có mô bệnh học ở các bệnh nhân này.

7. CÁC PHÁC ĐỒ, LIỆU TRÌNH ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA UNG THƯ VÚ

7.1. Điều trị nội tiết hỗ trợ ung thư vú thể ống tại chỗ

- Phụ nữ chưa mãn kinh và mãn kinh: Tamoxifen x 5 năm
- Phụ nữ đã mãn kinh: thuốc ức chế aromatase (aromatase inhibitor- AI) x 5 năm.

7.2. Điều trị nội tiết hỗ trợ ung thư vú xâm nhập

7.2.1. Phụ nữ chưa mãn kinh

- Tamoxifen 5-10 năm ± cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng bằng chất đồng vận GnRH.
- Tamoxifen 5 năm ± cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng bằng chất đồng vận GnRH. Sau đó nếu bệnh nhân mãn kinh có thể điều trị thêm 5 năm thuốc ức chế aromatase.
- Hoặc ức chế aromatase 5 năm + cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng đồng thời bằng chất đồng vận GnRH.

7.2.2. Phụ nữ đã mãn kinh

- Ức chế aromatase 5-10 năm
- Hoặc ức chế aromatase 2-3 năm → tamoxifen cho tới khi đủ 5 năm điều trị nội tiết.
- Hoặc tamoxifen 2-3 năm → ức chế aromatase cho tới khi đủ 5 năm hoặc dùng thêm 5 năm ức chế aromatase.
- Hoặc tamoxifen 4,5-6 năm → ức chế aromatase 5 năm, hoặc cân nhắc kéo dài tamoxifen cho tới khi đủ 10 năm.
- Phụ nữ có chống chỉ định với thuốc ức chế aromatase, không dung nạp, từ chối hoặc không có điều kiện dùng thuốc ức chế aromatase, có thể dùng tamoxifen 5-10 năm.

7.3. Hóa trị và điều trị đích hỗ trợ, tân bổ trợ ung thư vú xâm nhập

7.3.1. HER2 âm tính

Các phác đồ ưu tiên

- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) liều dày → 4P (paclitaxel) liều dày (chu kỳ 2 tuần). Kèm theo thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) dự phòng nguyên phát.
 - + Doxorubicin 60mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 14 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau:
- + Paclitaxel $175\text{ mg/m}^2/\text{tuần}$, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, chu kỳ 14 ngày x 4 chu kỳ

- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) liều dày → 12 tuần paclitaxel. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát khi dùng AC liều dày.
 - + Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 14 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau:
 - + Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$, truyền tĩnh mạch trong 1 giờ, chu kỳ mỗi tuần x 12 tuần
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel), chu kỳ 3 tuần.
 - + Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau:
 - + Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$, truyền tĩnh mạch trong 3 giờ, chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
- TC (docetaxel/cyclophosphamide). Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
 - + Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.

Các phác đồ khác

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần.
 - + Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày, điều trị 4-6 chu kỳ.
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 2 tuần. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát
 - + Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 14 ngày, điều trị 4-6 chu kỳ.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 2-3 tuần → 4D (docetaxel) chu kỳ 3 tuần.
 - + Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 14 hoặc 21 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau:
 - + Docetaxel $100\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần → 12 tuần paclitaxel
 - + Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1

- + Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau:
- + Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$, truyền tĩnh mạch 1 giờ, cho đến 12 tuần.
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
 - + Epirubicin $100\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $830\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ.
- 4EC (epirubicin/cyclophosphamide) → 4D (Docetaxel)
 - + Epirubicin $90\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.
 - + Docetaxel $100\text{ mg}/\text{m}^2$ da, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
- FAC (5FU/doxorubicin/cyclophosphamide)
 - + Fluorouracil $500\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, 4 hoặc ngày 1, 8
 - + Doxorubicin $50\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $500\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ
- 4FAC (5FU/doxorubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel).
 - + Fluorouracil $500\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin $50\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $500\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau
 - + Paclitaxel $225\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
- 4FAC (5FU/doxorubicin/cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel
 - + Fluorouracil $500\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin $50\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide $500\text{ mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ
 - + Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{tuần}$, truyền tĩnh mạch 1 giờ, cho đến 12 tuần.
- FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần.

- + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Epirubicin 90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- 3FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide) → 3D (docetaxel).
 - + Fluorouracil 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Epirubicin 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ. Theo sau:
 - + Docetaxel 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 21 ngày x 3 chu kỳ.
- 4FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel)
 - + Fluorouracil 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1,3
 - + Epirubicin 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau:
 - + Paclitaxel 225 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.
- 4FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide) → 8 tuần paclitaxel
 - + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Epirubicin 90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ. Theo sau:
 - + Paclitaxel 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 7 ngày x 8 chu kỳ.
- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide) chu kỳ 3 tuần. Kèm G-CSF dự phòng nguyên phát.
 - + Doxorubicin 50mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày, điều trị 6 chu kỳ.
- CAF (cyclophosphamide/doxorubicin/5FU)
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

- + Doxorubicin $60\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch, ngày 1
- + Fluorouracil $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 28 ngày x 4 chu kỳ
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/5FU)
- Dưới 60 tuổi.
 - + Cyclophosphamide $100\text{mg}/\text{m}^2$, uống, ngày 1-14
 - + Methotrexate $40\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch, ngày 1-8
 - + 5-fluorouracil $600\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
 - Chu kỳ 28 ngày, 6 chu kỳ.
- Trên 60 tuổi.
 - + Cyclophosphamide $100\text{mg}/\text{m}^2$, uống, ngày 1-14
 - + Methotrexate $30\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
 - + 5-fluorouracil $400\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
 - Chu kỳ 28 ngày, điều trị 6 đợt.
- Paclitaxel + carboplatin hàng tuần
 - + Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1,8,15
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4 chu kỳ.
- Docetaxel + carboplatin
 - + Docetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 4-6 chu kỳ.
- Paclitaxel đơn thuần x 12 tuần
 - + Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1 mỗi tuần x 12 tuần.
- Bệnh còn tồn tại trên mô bệnh học sau hóa trị tân bổ trợ có anthracyclin, taxane, alkyl hóa:
 - + Capecitabine $2.000\text{-}2500\text{mg}/\text{m}^2$, uống, ngày 1-14, chu kỳ 3 tuần x 6-8 chu kỳ.

7.3.2. HER2 dương tính

Sử dụng hóa chất kết hợp kháng thể đơn dòng kháng HER2 như trastuzumab, pertuzumab, T-DM1 trong các trường hợp ung thư vú có yếu tố phát triển biểu mô HER2 dương tính.

- Trastuzumab (liệu truyền hàng tuần): Liều tải 4mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 90 phút, chu kỳ 1. Sau đó 2mg/kg, truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút (nếu bệnh nhân dung nạp tốt với chu kỳ đầu tiên) hàng tuần đủ 1 năm.
- Trastuzumab (liệu truyền mỗi 3 tuần): Liều tải 8mg/kg, truyền tĩnh mạch trong 90 phút chu kỳ 1 theo sau bởi 6mg/kg, truyền tĩnh mạch trong khoảng 30 phút (nếu bệnh nhân dung nạp tốt với chu kỳ đầu tiên) các chu kỳ tiếp theo, chu kỳ 21 ngày đủ 1 năm.
- Trastuzumab tiêm dưới da: liều cố định là 600mg không kể cân nặng của bệnh nhân, không cần liều tải, tiêm trong khoảng 2-5 phút, chu kỳ 21 ngày. Dạng dùng tiêm dưới da được phê chuẩn sử dụng trong các chỉ định tương tự như dạng truyền tĩnh mạch.
- Pertuzumab: liều khởi đầu 840mg, truyền tĩnh mạch trong 60 phút đối với chu kỳ 1, tiếp theo liều 420mg, truyền tĩnh mạch 30-60 phút đối với các chu kỳ tiếp theo. Chu kỳ 21 ngày đủ 1 năm. Sử dụng chung với trastuzumab (Truyền tĩnh mạch hoặc tiêm dưới da) và hóa trị.

Các phác đồ ưu tiên

- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) chu kỳ 2 tuần + trastuzumab. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) chu kỳ 3 tuần + trastuzumab.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) liều dày → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát khi dùng AC liều dày.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab.
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → 4P (paclitaxel) + trastuzumab + pertuzumab
- 4AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab + pertuzumab
- Paclitaxel + trastuzumab
- TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab). Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
 - + Doxetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày x 6 chu kỳ. Kết hợp với Trastuzumab
- TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab) + pertuzumab. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.

Các phác đồ khác

- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → docetaxel + trastuzumab.
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide) → docetaxel + trastuzumab + pertuzumab.
- + 4FAC (5FU/doxorubicin/cyclophosphamide) → 4P + trastuzumab

- + 4FAC (5FU/doxorubicin/cyclophosphamide) → 12 tuần paclitaxel + trastuzumab
- + 3FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide) → 3D + trastuzumab
- + 4FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide) → 4P + trastuzumab
- + 4EC (epirubicin/cyclophosphamide) → 4P + trastuzumab
- + Docetaxel/cyclophosphamide/trastuzumab. Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
- + Các phác đồ có trastuzumab: thời gian sử dụng trastuzumab chuẩn là 1 năm. Trường hợp nguy cơ thấp hoặc bệnh nhân có điều kiện kinh tế hạn chế, có thể sử dụng trastuzumab với thời gian ngắn hơn, tối thiểu 9 tuần.
- + Trường hợp đã điều trị tân bổ trợ (với hóa trị đủ số đợt và kháng HER2):
 - Không còn ung thư trên mô bệnh học sau phẫu thuật: trastuzumab (có thể kết hợp pertuzumab hoặc không) cho đủ 1 năm.
 - Bệnh còn tồn tại sau điều trị tân bổ trợ: T-DM1 (trastuzumab-emtansine) x 14 đợt. T-DM1: liều 3,6mg/kg chu kỳ 21 ngày cho đến khi đủ 14 chu kỳ. Liều khởi đầu truyền tĩnh mạch trong 90 phút. Các liều sau có thể truyền trong 30 phút nếu bệnh nhân dung nạp tốt với liều khởi đầu. Nếu không dung nạp hoặc không thể sử dụng T-DM1: trastuzumab (có thể kết hợp pertuzumab hoặc không) cho đủ 1 năm.

7.4. Điều trị nội tiết và điều trị đích ung thư vú giai đoạn muộn, tái phát, di căn

7.4.1. Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính

a. Phụ nữ chưa mãn kinh

- Trường hợp đang dùng hoặc đã ngừng thuốc nội tiết dưới 1 năm: Cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng bằng chất đồng vận GnRH + thuốc nội tiết (± ức chế CDK4/6 (ribociclib) hoặc ức chế mTOR (Everolimus) như điều trị phụ nữ đã mãn kinh.
- Trường hợp không dùng thuốc nội tiết hơn 1 năm: Cắt buồng trứng hoặc ức chế buồng trứng bằng chất đồng vận GnRH + thuốc nội tiết (± ức chế CDK4/6 (ribociclib) hoặc ức chế mTOR) như điều trị phụ nữ đã mãn kinh, hoặc dùng thuốc điều hòa thụ thể ER chọn lọc (SERM) như tamoxifen.
- Liều dùng: Ribociclib 600mg/ngày x 3 tuần, nghỉ 1 tuần cho đến khi bệnh tiến triển.

b. Phụ nữ đã mãn kinh

Các phác đồ ưu tiên

- Thuốc ức chế aromatase + ức chế CDK 4/6 (ribociclib)
Liều dùng: Ribociclib 600mg/ngày x 3 tuần, nghỉ 1 tuần cho đến khi bệnh tiến triển.
- Fulvestrant + ức chế CDK 4/6 (ribociclib)

- Fulvestrant + ức chế PI3K với các trường hợp đột biến PIK3CA (alpelisib)
- Thuốc giáng hóa ER chọn lọc (fulvestrant)
- Thuốc ức chế aromatase không steroid (anastrozole, letrozole)
- Thuốc điều biến ER chọn lọc (tamoxifen)
- Thuốc ức chế aromatase steroid (exemestane)
- Exemestane + everolimus
- Fulvestrant + everolimus
- Fulvestrant + anastrozole
- Tamoxifen + everolimus

Các phác đồ khác

- Ethinyl estradiol

7.4.2. Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 dương tính

- Điều trị nội tiết + kháng HER2 (Ức chế aromatase + trastuzumab, ức chế aromatase + lapatinib, ức chế aromatase + trastuzumab ± lapatinib, fulvestrant + trastuzumab, tamoxifen + trastuzumab .v.v.)
- Hoặc điều trị nội tiết đơn thuần (không kết hợp thuốc đích).

Có thể sử dụng các phác đồ như trong mục **7.4.1. Thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính** ở bệnh nhân HER2 dương tính nhưng không có điều kiện hoặc chống chỉ định sử dụng các thuốc kháng HER2.

7.5. Hóa trị và điều trị đích ung thư vú giai đoạn muộn, tái phát, di căn

7.5.1. HER2 âm tính

a. Phác đồ đơn chất

Các phác đồ ưu tiên

- Anthracyclines: doxorubicin, liposomal doxorubicin
 - + Doxorubicin 60-75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày
 - + Doxorubicin 20 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 7 ngày
 - + liposomal doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày.
- Taxane: paclitaxel
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Paclitaxel 80 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 7 ngày.
- Nhóm thuốc chống chuyển hóa: capecitabine, gemcitabine
 - + Capecitabine 1000-1250 mg/m², uống ngày 2 lần, từ ngày 1-14. Chu kỳ 21 ngày

- + Gemcitabine 800-1200 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15. Chu kỳ 28 ngày
- Nhóm thuốc ức chế tiểu vi quản: vinorelbine, eribulin
 - + Vinorelbine 25 mg/ m², truyền tĩnh mạch ngày 1, hàng tuần.
 - + Vinorelbine 80mg/m² (3 tuần đầu liều: 60mg/m²), uống, ngày 1 hàng tuần
 - + Vinorelbine 80mg/m² (chu kỳ đầu liều: 60mg/m²), uống, ngày 1, 8 mỗi 3 tuần
 - + Hóa trị metronomic áp dụng cho các bệnh nhân không phù hợp với hóa trị chuẩn: Vinorelbine 30mg-50mg/ngày, uống, ngày 1, 3, 5 hàng tuần
 - + Eribulin 1,4 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8. Chu kỳ 21 ngày
- Ức chế PARP (Olaparib, talazoparib): trong trường hợp HER2 (-), đột biến BRCA1/2 dòng mầm (germline, di truyền).
 - + Olaparib 300mg uống ngày 2 lần (tổng liều 600mg/ngày)
 - Hoặc
 - + Talazoparib 1mg uống hàng ngày.
- Platin: carboplatin, cisplatin (ưu tiên cho bộ ba âm tính, đột biến BRCA1/2 dòng mầm).
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21-28 ngày
 - + Cisplatin 75 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày

Các phác đồ khác

- Cyclophosphamide
 - + Cyclophosphamide 50 mg, uống hằng ngày từ ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày.
 - Docetaxel
 - + Docetaxel 60-100 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Docetaxel 35 mg/m² da, truyền tĩnh mạch hàng tuần trong 6 tuần đầu, chu kỳ 8 tuần.
 - Epirubicin
 - + Epirubicin 60-90 mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - Etoposide dạng uống
 - + Etoposide 50 mg, uống ngày 1 lần, từ ngày 1-21, chu kỳ 28 ngày
 - Mitoxantron
- b. Phác đồ kết hợp*
- TA (paclitaxel/doxorubicin).
 - + Doxorubicin 50 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1

- + Paclitaxel 150 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 21 ngày. Hoặc:
- + Doxorubicin 60 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày, tối đa 8 chu kỳ
- + Paclitaxel 175 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày đến khi bệnh tiến triển
- AT (doxorubicin/docetaxel).
 - + Doxorubicin 50 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Docetaxel 75 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày, tối đa 8 chu kỳ
- AC (doxorubicin/cyclophosphamide)
 - + Doxorubicin 60 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày.
- EC (epirubicin/cyclophosphamide)
 - + Epirubicin 75 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày.
- CAF (cyclophosphamide/doxorubicin/5FU)
 - + Cyclophosphamide 600 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 60 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch, ngày 1
 - + Fluorouracil 600 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày
- CEF (cyclophosphamide/epirubicin/5FU)
 - + Fluorouracil 500 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Epirubicin 60 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Cyclophosphamide 75 mg/m^2 , uống ngày 1-14
 - Chu kỳ 28 ngày
- FAC (5FU/ doxorubicin/cyclophosphamide)
 - + Fluorouracil 500 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1, 4 hoặc ngày 1, 8
 - + Doxorubicin 50 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500 mg/m^2 , truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày

- FEC (5FU/epirubicin/cyclophosphamide)
 - + Fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Epirubicin 90mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 600mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- CMF (cyclophosphamide/methotrexate/fluorouracil)

Dưới 60 tuổi.

- + Cyclophosphamide 100mg/m², uống, ngày 1-14
 - + Methotrexate 40mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
 - + 5-fluorouracil 600mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
- Chu kỳ 28 ngày.

Trên 60 tuổi.

- + Cyclophosphamide 100mg/m², uống, ngày 1-14
 - + Methotrexate 30mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
 - + 5-fluorouracil 400mg/m², truyền tĩnh mạch, ngày 1, 8
- Chu kỳ 28 ngày.

- Gemcitabine/carboplatin
 - + Gemcitabine 1000 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Carboplatin AUC 2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
- Chu kỳ 21 ngày

- Paclitaxel/bevacizumab
 - + Paclitaxel 90 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - + Bevacizumab 10 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1,15
- Chu kỳ 28 ngày

- TAC (docetaxel/doxorubicin/cyclophosphamide)
 - + Docetaxel 75mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Doxorubicin 50mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Cyclophosphamide 500mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 21 ngày.

- PE (paclitaxel/epirubicin)
 - + Epirubicin 90 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
- Chu kỳ 21 ngày

- Paclitaxel/carboplatin
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày. Hoặc:
 - + Paclitaxel 100 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - + Carboplatin AUC 2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - Chu kỳ 28 ngày.
- Docetaxel/carboplatin
 - + Docetaxel 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày.
- Capecitabine/docetaxel
 - + Capecitabine 1000-1250 mg/m², uống hằng ngày, ngày 2 lần, ngày 1-14,
 - + Docetaxel 75 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1
 - Chu kỳ 21 ngày
- Capecitabine/vinorelbine
 - + Vinorelbine 80mg/m² (chu kỳ đầu liệu: 60mg/m²), uống, ngày 1, 8
 - + Capecitabine 2.000mg/m², uống, ngày 1-14,
 - Chu kỳ 21 ngày

Hóa trị metronomic áp dụng cho các bệnh nhân không phù hợp với hóa trị chuẩn:

- + Vinorelbine 40mg/ngày, uống, ngày 1, 3, 5 hàng tuần
- + Capecitabine 500mg/lần x 3 lần/ngày, uống, liên tục hàng ngày
- Gemcitabine/paclitaxel
 - + Gemcitabine 1250 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Paclitaxel 175 mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - Chu kỳ 21 ngày
- Atezolizumab + Nab-paclitaxel (áp dụng trong điều trị ung thư vú bộ ba âm tính di căn hoặc tiến xa tại chỗ không thể phẫu thuật có PD L-1 $\geq$ 1% và chưa được hóa trị trước đó với giai đoạn di căn)
 - + Atezolizumab 840 mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, 15
 - + Nab-paclitaxel 100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15
 - Chu kỳ 28 ngày

Một số phác đồ khác:

- Gemcitabine/docetaxel
- Paclitaxel/cisplatin
- Docetaxel/epirubicine
- Vinorelbine/epirubicine
- Vinorelbine/doxorubicin

7.5.2. HER2 dương tính

- Pertuzumab/trastuzumab/docetaxel
 - + Pertuzumab 840mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 420mg, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Trastuzumab 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1 theo sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Docetaxel 75-100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1.
Chu kỳ 21 ngày.
- Pertuzumab/trastuzumab/paclitaxel
 - + Pertuzumab 840mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 420mg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ 21 ngày hoặc trastuzumab 4mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ mỗi tuần.
 - + Paclitaxel 175mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Paclitaxel 80mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab/docetaxel
 - + Docetaxel 80-100mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ 21 ngày hoặc 35mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ mỗi tuần.
 - + Trastuzumab 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab/vinorelbine
 - + Vinorelbine: 25mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, mỗi tuần hoặc 30-35mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, chu kỳ 21 ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần.

- Trastuzumab/paclitaxel
 - + Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày hoặc $80-90\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1 chu kỳ mỗi tuần.
 - + Trastuzumab $8\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $6\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab $4\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $2\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab/paclitaxel/carboplatin
 - + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1.
 - + Paclitaxel $175\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày.
 - + Trastuzumab $8\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $6\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab $4\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $2\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch chu kỳ mỗi tuần.
- Hoặc:
 - + Carboplatin AUC 2, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28 ngày.
 - + Paclitaxel $80\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, chu kỳ 28 ngày.
 - + Trastuzumab $8\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $6\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab $4\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $2\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab/capecitabine
 - + Capecitabine $1.000-1.250\text{mg}/\text{m}^2$ uống 2 lần mỗi ngày, ngày 1-14. Chu kỳ 21 ngày
 - + Trastuzumab $8\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $6\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab $4\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $2\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab/gemcitabine
 - + Gemcitabine $1200\text{mg}/\text{m}^2$ da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8
 - + Trastuzumab $4\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau $2\text{mg}/\text{kg}$, truyền tĩnh mạch, hàng tuần.
- Chu kỳ 21 ngày
- TCH (docetaxel/carboplatin/trastuzumab). Kèm theo G-CSF dự phòng nguyên phát.
 - + Doxetaxel $75\text{mg}/\text{m}^2$, truyền tĩnh mạch ngày 1

- + Carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1
Chu kỳ 21 ngày. Kết hợp với Trastuzumab
- + Trastuzumab 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày
Hoặc
- + Trastuzumab 4mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần.

Các bước sau:

- Ado-trastuzumab emtansine (T-DM1) :
 - + T-DM1 : 3,6 mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày
- Lapatinib + capecitabine
 - + Lapatinib 1.250mg uống mỗi ngày, ngày 1-21.
 - + Capecitabine 1.000-1.250mg/m² uống 2 lần mỗi ngày, ngày 1-14.
Chu kỳ 21 ngày.
- Trastuzumab/lapatinib (không kèm hóa chất độc tế bào)
 - + Lapatinib 1.000mg uống mỗi ngày.
 - + Trastuzumab 8mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 6mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ 21 ngày hoặc
 - + Trastuzumab 4mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, theo sau 2mg/kg, truyền tĩnh mạch, chu kỳ mỗi tuần.
- Trastuzumab + các thuốc khác

Nếu không có điều kiện sử dụng thuốc kháng HER2, điều trị theo các phác đồ như với HER2 âm tính.

7.6. Điều trị bằng thuốc tái tạo xương (biến đổi xương) cho di căn xương

Các Biphosphonat: Zoledronic acid, Pamidronate, Clodronate ...

PHỤ LỤC 4

Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị suy tim mạn tính

(Ban hành kèm theo Quyết định số 1762/QĐ-BYT
ngày 17 tháng 04 năm 2020)

HƯỚNG DẪN CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ SUY TIM MẠN TÍNH

(Ban hành kèm theo Quyết định số 1762/QĐ-BYT
Ngày 17 tháng 04 năm 2020)

1. ĐỊNH NGHĨA SUY TIM

- Suy tim là một hội chứng bệnh lý rất thường gặp và là hậu quả của nhiều bệnh về tim mạch như tăng huyết áp, bệnh động mạch vành, bệnh van tim, bệnh cơ tim, bệnh tim bẩm sinh, rối loạn nhịp tim...
- Bình thường, tim và hệ tuần hoàn luôn có sự điều chỉnh, thích nghi để đáp ứng được nhu cầu ôxy của cơ thể trong các điều kiện hoạt động của cuộc sống. Khi tim bị suy, tim không còn đủ khả năng để cung cấp ôxy (máu) theo nhu cầu của cơ thể nữa. Vì vậy có thể định nghĩa: **Suy tim là tình trạng bệnh lý trong đó cung lượng tim không đủ để đáp ứng nhu cầu ôxy của cơ thể trong mọi tình huống sinh hoạt của bệnh nhân.**

2. CHẨN ĐOÁN VÀ PHÂN ĐỘ

2.1. Triệu chứng lâm sàng

Tùy thuộc vào suy tim trái, suy tim phải hay suy tim toàn bộ mà triệu chứng có thể khác nhau:

2.1.1. Suy tim trái

a. Triệu chứng cơ năng:

- Khó thở khi gắng sức
- Con hen tim và phù phổi cấp: gây ra bởi sự tăng đột ngột áp lực mao mạch phổi bít (trên 25 mmHg) do suy tim trái cấp. Bệnh nhân khó thở dữ dội, thở nhanh, co kéo cơ hô hấp và tiếng ran ẩm dâng lên nhanh chóng từ hai đáy phổi.
- Các triệu chứng khác: mệt mỏi do giảm cung lượng tim, ho, đau ngực, đái ít...

b. Triệu chứng thực thể:

- Khám tim:
 - + Nhìn, sờ thấy mỏm tim đập lệch sang trái do giãn thất trái.
 - + Nghe tim: Ngoài các triệu chứng có thể gặp của một số bệnh van tim (nếu có) đã gây nên suy thất trái, các dấu hiệu thường gặp là: tần số tim nhanh, tiếng ngựa phi trái, thổi tâm thu do hở hai lá cơ năng...
- Khám phổi: Thường thấy ran ẩm rải rác hai bên đáy phổi do ứ máu. Trong trường hợp con hen tim có thể nghe được nhiều ran rít và ran ẩm ở hai phổi, còn trong trường hợp phù phổi cấp sẽ nghe thấy rất nhiều ran ẩm to, nhỏ hạt dâng nhanh từ hai đáy phổi lên khắp hai phế trường như "thủy triều dâng".
- Huyết áp động mạch tối đa thường giảm, huyết áp tối thiểu lại bình thường nên số huyết áp chênh lệch thường nhỏ đi.

2.1.2. Suy tim phải

a. Triệu chứng cơ năng

- Khó thở: khó thở thường xuyên, ngày một nặng dần nhưng không có các cơn kịch phát như trong suy tim trái.
- Bệnh nhân có cảm giác đau tức vùng hạ sườn phải (do gan to).
- Mệt mỏi, tiểu ít

b. Triệu chứng thực thể

- Gan to, lúc đầu gan to căng do ứ nước, khi điều trị thuốc lợi tiểu thì gan nhỏ đi (gan đàn xếp), về sau gan trở nên xơ cứng và không còn dấu hiệu “đàn xếp” nữa.
- Tĩnh mạch cổ nổi, dấu hiệu phản hồi gan-tĩnh mạch cổ dương tính.
- Tím da và niêm mạc
- Phù: Phù mềm, lúc đầu chỉ khu trú ở hai chi dưới, về sau nếu suy tim nặng thì có thể thấy phù toàn thân, tràn dịch các màng (tràn dịch màng phổi, màng bụng...).
- Nghe tim: ngoài các triệu chứng của bệnh đã gây ra suy tim phải ta còn có thể thấy: Tần số tim thường nhanh, đôi khi có tiếng ngựa phi phải, tiếng thổi tâm thu nhẹ ở trong mỏm hoặc ở vùng mũi ức do hở van ba lá cơ năng. Tiếng thổi này thường rõ hơn khi hít vào sâu (dấu hiệu Rivero-Carvalho).
- Dấu hiệu Hartzler (tâm thất phải giãn nhìn thấy đập ở vùng mũi ức).
- Huyết áp tâm thu bình thường, nhưng huyết áp tâm trương thường tăng lên.

2.1.3. Suy tim toàn bộ

- Thường là bệnh cảnh của suy tim phải ở mức độ nặng:
- Bệnh nhân khó thở thường xuyên, phù toàn thân.
- Gan to nhiều, tĩnh mạch cổ nổi to
- Thường có thêm tràn dịch màng phổi, màng tim hay cổ chướng.
- Huyết áp tối đa hạ, huyết áp tối thiểu tăng, làm cho huyết áp trở nên kẹt.

2.2. Thăm dò cận lâm sàng

2.2.1. Định lượng peptide lợi niệu trong máu (NPs)

- Khi suy tim, tình trạng căng các thành tim dẫn đến tăng sản xuất peptide lợi niệu.
- Định lượng Peptide lợi niệu hiện nay được xem như thăm dò đầu tay trong tiếp cận chẩn đoán suy tim, đặc biệt trong trường hợp siêu âm tim không thể thực hiện được ngay. Định lượng peptide lợi niệu trong giá trị bình thường cho phép loại trừ chẩn đoán suy tim (trừ trong một số trường hợp âm tính giả: béo phì, viêm màng ngoài tim co thắt mạn tính...).
- Chẩn đoán suy tim giai đoạn ổn định được đặt ra khi: BNP > 35 pg/ml hoặc Pro-BNP > 125 pg/ml. Chẩn đoán đợt cấp của suy tim mạn hoặc suy tim cấp khi: BNP > 100 pg/ml hoặc Pro-BNP > 300 pg/ml.
- Lưu ý một số trường hợp dương tính giả: Suy thận, nhiễm trùng, tuổi cao...

2.2.2. Điện tâm đồ

- Nhịp nhanh xoang hoặc rối loạn nhịp tim
- Triệu chứng trên ĐTĐ gợi ý nguyên nhân: Sóng Q hoại tử cơ tim, phì đại thất trái (tăng HA hoặc hẹp chủ), rối loạn nhịp, bloc nhánh trái hoặc yếu tố khởi phát đợt cấp mất bù của suy tim: rung nhĩ, thiếu máu cơ tim...
- Triệu chứng của suy tim phải: trọc phải, tăng gánh thất phải.
- Triệu chứng suy tim toàn bộ: tăng gánh cả hai buồng thất.

2.2.3. Siêu âm tim

- Đánh giá hình thái giải phẫu của tim, mức độ giãn buồng tim, độ dày các thành tim.
- Đánh giá chức năng tâm thu thất trái thông qua phân suất tống máu thất trái (EF).
- Đánh giá chức năng tâm trương thất trái và áp lực đổ đầy buồng tim trái.
- Đánh giá chức năng thất phải và áp lực động mạch phổi.
- Chẩn đoán một số nguyên nhân suy tim: Rối loạn vận động vùng (nhồi máu cơ tim), bệnh cơ tim giãn, bệnh cơ tim phì đại, bệnh lý van tim, loạn sản thất phải...
- Đánh giá huyết khối trong các buồng tim.

2.2.4. Chẩn đoán hình ảnh tim mạch

- Chụp tim phổi thẳng: bóng tim to, cung dưới trái giãn trong trường hợp suy tim trái, hình ảnh ứ máu ở phổi...
- Chụp ĐMV: tìm tổn thương hẹp ĐMV và xét tái thông mạch
- Chụp MRI tim: phát hiện các bệnh lý bất thường cấu trúc cơ tim
- Chụp xạ hình cơ tim (Scintigraphy: Đánh giá mức độ thiếu máu, mức độ sống còn của cơ tim, thâm nhiễm cơ tim (amylose).
- Chụp buồng tim đánh giá chức năng tâm thu thất trái (trong một số trường hợp đặc biệt), sinh thiết cơ tim.

2.2.5. Thăm dò huyết động

- Hiện nay, thăm dò huyết động xâm lấn (thông tim) thường chỉ còn được chỉ định trong các trường hợp cần theo dõi điều trị tích cực các tình trạng suy tim cấp và nặng (sốc tim) và điều trị các thuốc đường truyền liên tục. Thông thường, ống thông loại Swan Ganz có bóng ở đầu được đưa lên động mạch phổi đo áp lực mao mạch phổi bít. Thông tim còn thường được tiến hành khi bệnh nhân được làm các thủ thuật tim mạch can thiệp (động mạch vành, van tim...) hoặc để bổ sung thông tin khi các biện pháp chẩn đoán thông thường không khẳng định được.
- Thăm dò huyết động cho phép đánh giá mức độ suy tim trái thông qua việc đo cung lượng tim (CO) và chỉ số tim (CI: bình thường từ 2-3,5 l/phút/m² da) và đo

áp lực cuối tâm trương của thất trái (tăng trong suy tim trái, bình thường < 5 mmHg).

- Thăm dò huyết động cũng cho phép đánh giá chính xác mức độ nặng nhẹ của một số bệnh van tim, bệnh tim bẩm sinh...

2.2.6. Thăm dò khả năng gắng sức

- Test đi bộ 6 phút, liệu pháp gắng sức kèm đo VO₂ max

2.2.7. Sắc kí giấc ngủ

- Chẩn đoán hội chứng ngưng thở khi ngủ

2.2.8. Xét nghiệm máu cơ bản khác

- Công thức máu, sinh hóa máu.

2.3. Tiếp cận chẩn đoán suy tim

- Khai thác bệnh sử và khám thực thể kỹ lưỡng giúp ta có định hướng chẩn đoán suy tim. Các phương tiện cận lâm sàng như siêu âm tim, xét nghiệm BNP hoặc NT-proBNP góp phần xác định chẩn đoán suy tim trong hầu hết các trường hợp. Các thăm dò khác như điện tâm đồ, Xquang tim phổi cũng cần thiết trong mọi trường hợp nghi ngờ suy tim.

2.3.1. Tiêu chuẩn Framingham

- Mặc dù là cổ điển, tiêu chuẩn Framingham khá hữu ích trong thực hành lâm sàng. Chẩn đoán suy tim bao gồm 2 tiêu chuẩn chính hoặc 1 tiêu chuẩn chính và 2 tiêu chuẩn phụ:

a. Tiêu chuẩn chính:

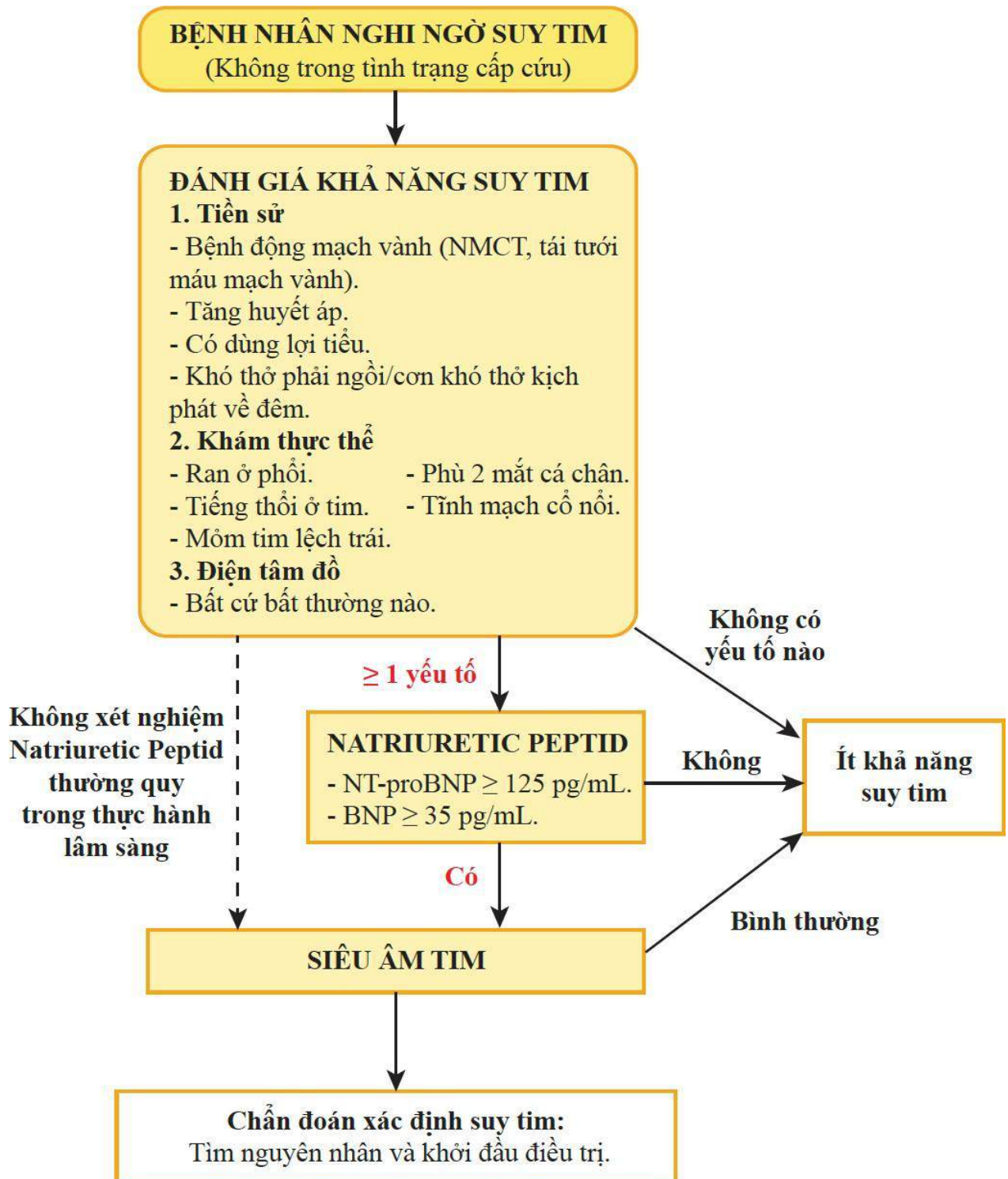
- Con khó thở kịch phát về đêm
- Giảm 4,5 kg trong 5 ngày điều trị suy tim
- Tĩnh mạch cổ nổi
- Ran ở phổi
- Phù phổi cấp
- Phản hồi gan tĩnh mạch cổ dương tính
- Tiếng tim ngựa phi T3
- Áp lực tĩnh mạch trung tâm lớn hơn 16 cm nước
- Thời gian tuần hoàn kéo dài trên 25 giây
- Bóng tim to trên Xquang ngực thẳng
- Bằng chứng phù phổi, ứ máu tạng hoặc tim to khi giải phẫu tử thi.

b. Tiêu chuẩn phụ:

- Ho về đêm
- Khó thở khi gắng sức vừa phải

- Giảm dung tích sống 1/3 so với dung tích sống tối đa của bệnh nhân
- Tràn dịch màng phổi
- Tần số tim nhanh (trên 120 ck/ph)
- Gan to
- Phù mắt cá chân hai bên

2.3.2. Tiếp cận chẩn đoán suy tim mạn tính theo Hội tim mạch châu Âu (ESC 2016)



2.4. Chẩn đoán các thể suy tim

- Phân loại các thể suy tim theo Hội Tim mạch châu Âu năm 2016 có giá trị thực hành cao và được áp dụng phổ biến hiện nay:

Thể suy tim		Suy tim với phân suất tổng máu thất trái giảm (HFrEF)	Suy tim với phân suất tổng máu thất trái giảm vừa (HFmrEF)	Suy tim với phân suất tổng máu thất trái bảo tồn (HFpEF)
Tiêu chuẩn	1	Triệu chứng cơ năng và/hoặc thực tổn	Triệu chứng cơ năng và/hoặc thực tổn	Triệu chứng cơ năng và/hoặc thực tổn
	2	EF < 40%	EF 40-49%	EF ≥ 50%
	3		1. Tăng nồng độ các peptid lợi niệu 2. Ít nhất thêm một tiêu chuẩn: a. Bằng chứng tổn thương cấu trúc tim (phi đại thất và/hoặc nhĩ trái). b. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái.	3. Tăng nồng độ các peptid lợi niệu 4. Ít nhất thêm một tiêu chuẩn: c. Bằng chứng tổn thương cấu trúc tim (phi đại thất và/hoặc nhĩ trái). d. Rối loạn chức năng tâm trương thất trái.

2.5. Đánh giá mức độ suy tim

- Có nhiều cách để đánh giá mức độ suy tim, nhưng trong thực tế lâm sàng, có 2 cách phân loại mức độ suy tim theo Hội Tim mạch học New York (New York Heart Association) viết tắt là NYHA, dựa trên sự đánh giá mức độ hoạt động thể lực và các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân và phân giai đoạn suy tim của Hội Tim mạch và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ (AHA/ACC) đã được thừa nhận và ứng dụng rộng rãi.

2.5.1. Phân loại mức độ suy tim theo NYHA.

Độ	Đặc điểm
I	Bệnh nhân có bệnh tim nhưng không có triệu chứng cơ năng nào, vẫn sinh hoạt và hoạt động thể lực gần như bình thường.
II	Các triệu chứng cơ năng chỉ xuất hiện khi gắng sức nhiều. Bệnh nhân bị giảm nhẹ các hoạt động về thể lực.
III	Các triệu chứng cơ năng xuất hiện kể cả khi gắng sức rất ít, làm hạn chế nhiều các hoạt động thể lực.
IV	Các triệu chứng cơ năng tồn tại một cách thường xuyên, kể cả lúc bệnh nhân nghỉ ngơi không làm gì cả.

2.5.2. Phân giai đoạn suy tim theo AHA/ACC (2008)

Giai đoạn	Đặc điểm
A	Bệnh nhân có các nguy cơ cao của suy tim nhưng chưa có các tổn thương cấu trúc tim
B	Bệnh nhân đã có các bệnh lý ảnh hưởng cấu trúc tim nhưng chưa có triệu chứng và biểu hiện của suy tim
C	Đã có tổn thương thực tổn ở tim, trong tiền sử hoặc hiện tại có triệu chứng cơ năng của suy tim, điều trị nội khoa có kết quả.
D	Bệnh nhân suy tim giai đoạn cuối cần các biện pháp điều trị đặc biệt

3. ĐIỀU TRỊ SUY TIM

Bao gồm:

- Những biện pháp điều trị chung cho tất cả các loại nguyên nhân gây ra suy tim, chế độ không dùng thuốc, dùng thuốc và can thiệp.
- Những biện pháp điều trị đặc biệt áp dụng cho từng trường hợp cụ thể tùy theo nguyên nhân của suy tim.

3.1. Những biện pháp điều trị chung

3.1.1. Chế độ nghỉ ngơi

- Nghỉ ngơi là một việc khá quan trọng vì góp phần làm giảm công của tim. Tuy nhiên, cần hiểu nghỉ ngơi theo ý nghĩa linh hoạt. Tùy mức độ suy tim mà có chế độ nghỉ ngơi, tập luyện khác nhau.
- Bệnh nhân suy tim nhẹ với nhiều yếu tố nguy cơ tim mạch vẫn cần khuyến khích tập luyện thể lực nhưng không được gắng sức nặng hay thi đấu thể thao.
- Khi suy tim nặng hơn cần hoạt động nhẹ hơn và trong trường hợp suy tim rất nặng thì phải nghỉ tại giường theo tư thế nửa nằm nửa ngồi.
- Trong trường hợp suy tim mà bệnh nhân phải nằm điều trị lâu ngày, nên khuyến khích bệnh nhân xoa bóp, lúc đầu là thụ động, sau đó là chủ động ở các chi, nhất là hai chi dưới để làm cho máu tĩnh mạch trở về tim được dễ dàng hơn, giảm bớt các nguy cơ huyết khối tĩnh mạch.

3.1.2. Chế độ ăn giảm muối:

- Chế độ ăn giảm muối: Bệnh nhân chỉ được dùng < 3g muối NaCl /ngày, tức là < 1,2g (50 mmol) Na⁺/ngày.
- Chế độ ăn gần như nhạt hoàn toàn: Bệnh nhân chỉ được ăn < 1,2g muối NaCl/ngày tức là < 0,48g (20mmol) Na⁺ /ngày.

3.1.3. Hạn chế lượng nước và dịch dùng cho bệnh nhân

- Cần hạn chế lượng nước và dịch dùng cho bệnh nhân hàng ngày nhằm giảm bớt khối lượng tuần hoàn và giảm gánh nặng với tim.
- Nói chung, chỉ nên dùng cho bệnh nhân khoảng 500 – 1000 ml lượng dịch đưa vào cơ thể mỗi ngày tùy mức độ suy tim nặng hay nhẹ.

3.1.4. Thở ôxy:

- Là biện pháp cần thiết trong trường hợp suy tim nặng, giúp tăng cung cấp ôxy cho các mô, giảm bớt mức độ khó thở của bệnh nhân, đồng thời làm hạn chế sự co mạch phổi thường gặp ở những bệnh nhân thiếu ôxy.

3.1.5. Loại bỏ các yếu tố nguy cơ khác:

- Bỏ thuốc lá, cà phê...
- Giảm cân nặng ở những bệnh nhân béo phì.
- Tránh các xúc cảm mạnh (stress).
- Ngừng những thuốc làm giảm sức bóp của cơ tim nếu đang dùng, ví dụ: các thuốc chẹn beta loại không để điều trị suy tim, verapamil, disopyramide, flecainide...
- Tránh các thuốc giữ nước như corticoid; NSAID...
- Điều trị những yếu tố làm nặng thêm tình trạng suy tim như thiếu máu, nhiễm trùng, rối loạn nhịp tim...

3.2. Điều trị nguyên nhân

3.2.1. Các nguyên nhân/ yếu tố nguy cơ thường gặp:

- Tăng huyết áp: kiểm soát tốt huyết áp bằng thay đổi lối sống kết hợp dùng thuốc giúp ngăn ngừa sự xuất hiện và làm chậm sự tiến triển của suy tim.
- Đái tháo đường:
 - + Bệnh nhân đái tháo đường/tiền đái tháo đường có nguy cơ suy tim cao hơn người có đường máu bình thường.
 - + Thuốc được lựa chọn đầu tiên để kiểm soát đường máu trên bệnh nhân suy tim bao gồm metformin và thuốc ức chế kênh đồng vận chuyển Natri-Glucose 2 (SGLT2i).
 - + Các thuốc ức chế SGLT2 (dapagliflozin, empagliflozin...) làm tăng đào thải đường và muối qua nước tiểu bằng cách ức chế tái hấp thu glucose và natri ở ống thận nên có lợi cho điều trị suy tim.
 - + Các thuốc đồng vận thụ thể GLP-1 cũng được chứng minh hiệu quả bảo vệ tim mạch nhưng có tác động trung tính trên tiêu chí nhập viện do suy tim.
- Nhồi máu cơ tim và các bệnh mạch vành: có thể can thiệp trực tiếp vào chỗ tắc của động mạch vành bằng thuốc tiêu sợi huyết, nong và đặt Stent động mạch vành hoặc mổ bắc cầu nối chủ- vành...
- Bệnh van tim hoặc dị tật bẩm sinh: nếu có thể, cần xem xét sớm chỉ định can

thiếp qua da (nong van bằng bóng, đóng các lỗ thông bằng dù...) hoặc phẫu thuật sửa chữa các dị tật, thay van tim.

- Suy tim do rối loạn nhịp tim kéo dài thì phải có biện pháp điều trị các rối loạn nhịp tim một cách hợp lý: dùng thuốc, sốc điện, đốt điện hay cấy máy tạo nhịp.

3.2.2. Các nguyên nhân/yếu tố nguy cơ khác:

- Cường giáp: điều trị bằng kháng giáp trạng tổng hợp hoặc phương pháp phóng xạ hay phẫu thuật.
- Thiếu máu-thiếu sắt: cần tìm nguyên nhân, định lượng ferritin để điều trị và bù đủ.
- Thiếu vitamin B1 (bệnh tê phù Beri-Beri): cần dùng vitamin B1 liều cao

3.3. Các thuốc trong điều trị suy tim có giảm phân suất tống máu thất trái *(Tham khảo Phụ lục số 01: Lược đồ điều trị suy tim với phân suất tống máu thất trái giảm theo ESC 2016, Phụ lục số 02: Lược đồ điều trị suy tim với phân suất tống máu thất trái giảm theo ACC/AHA 2017)*

3.3.1. Các thuốc điều trị nền tảng

a. Thuốc ức chế men chuyển dạng angiotensin (ƯCMC):

- Các thuốc thuộc nhóm này có tác dụng ức chế loại men chuyển dạng xúc tác chuyển Angiotensin I thành Angiotensin II, từ đó giảm nồng độ Angiotensin II, đồng thời làm tăng Bradykinin, là một chất tác dụng gần như ngược chiều với Angiotensin II. Kết quả chung là các thuốc ức chế men chuyển sẽ tác động điều chỉnh hệ thần kinh thể dịch (hệ Renin – Angiotensin- Aldosterone), làm giãn mạch (giãn cả tiểu động mạch và tĩnh mạch), do vậy làm giảm cả hậu gánh và tiền gánh, từ đó làm giảm gánh nặng cho tim và giảm suy tim. Bên cạnh đó thuốc còn được chứng minh cải thiện chức năng nội mạc, cải thiện chức năng thất trái...
- Thuốc ức chế men chuyển được coi là lựa chọn hàng đầu trong điều trị suy tim. Các nghiên cứu đã chứng minh rõ vai trò của thuốc ƯCMC trong điều trị suy tim, không chỉ làm giảm triệu chứng mà còn cải thiện được tiên lượng bệnh rất đáng kể.
- Chống chỉ định: Hẹp động mạch thận hai bên, phụ nữ có thai.
- Thận trọng khi dùng thuốc ức chế men chuyển cùng với loại lợi tiểu giữ kali hoặc dùng thuốc cho bệnh nhân có huyết áp thấp.

b. Nhóm thuốc ức chế thụ thể AT1 của angiotensin II (ƯCTT):

- Các thuốc nhóm này ức chế trực tiếp thụ thể AT1 nơi mà angiotensine II gây ra các tác dụng trên các tổ chức đích (mạch, thận, tim...). Khác với thuốc ức chế men chuyển, các thuốc ức chế thụ thể AT1 của angiotensine II không làm tăng bradykinin nên có thể không gây ra các triệu chứng phụ như là ho khan (một tác dụng phụ rất phổ biến khi dùng ƯCMC và là hạn chế đáng kể của ƯCMC).

- Cũng gần như thuốc UCMC, các thuốc UCTT có tác dụng lên hệ RAA và do vậy có thể làm giãn mạch, cải thiện chức năng thất...
- Được chỉ định khi bệnh nhân không dung nạp với thuốc UCMC hoặc có thể lựa chọn từ đầu trong điều trị suy tim.
- Chống chỉ định và thận trọng: tương tự như thuốc UCMC

c. Thuốc ức chế kép thụ thể Angiotensin Neprilysin (ARNI)

- Phức hợp Sacubitril/Valsartan (Sacubitril là tiền chất, sau đó chuyển hóa thành chất ức chế enzym Neprilysin, làm tăng nồng độ các peptid lợi niệu) được khuyến cáo như điều trị thay thế cho nhóm ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể angiotensin II.
- Thuốc chỉ định điều trị trong suy tim mạn tính có phân suất tống máu thất trái giảm, đặc biệt khi bệnh nhân đã điều trị bằng các nhóm thuốc suy tim cơ bản tối ưu nhưng không đáp ứng. Có thể cân nhắc Sacubitril/Valsartan cho bệnh nhân suy tim mạn cũng như suy tim cấp đã ổn định huyết động mà không cần phải sử dụng ức chế men chuyển hoặc ức chế thụ thể trước đó (ACC 2017, ESC 2019).
- Chống chỉ định và thận trọng: tiền sử phù mạch với thuốc UCMC, suy thận, hẹp động mạch thận hai bên, phụ nữ có thai...

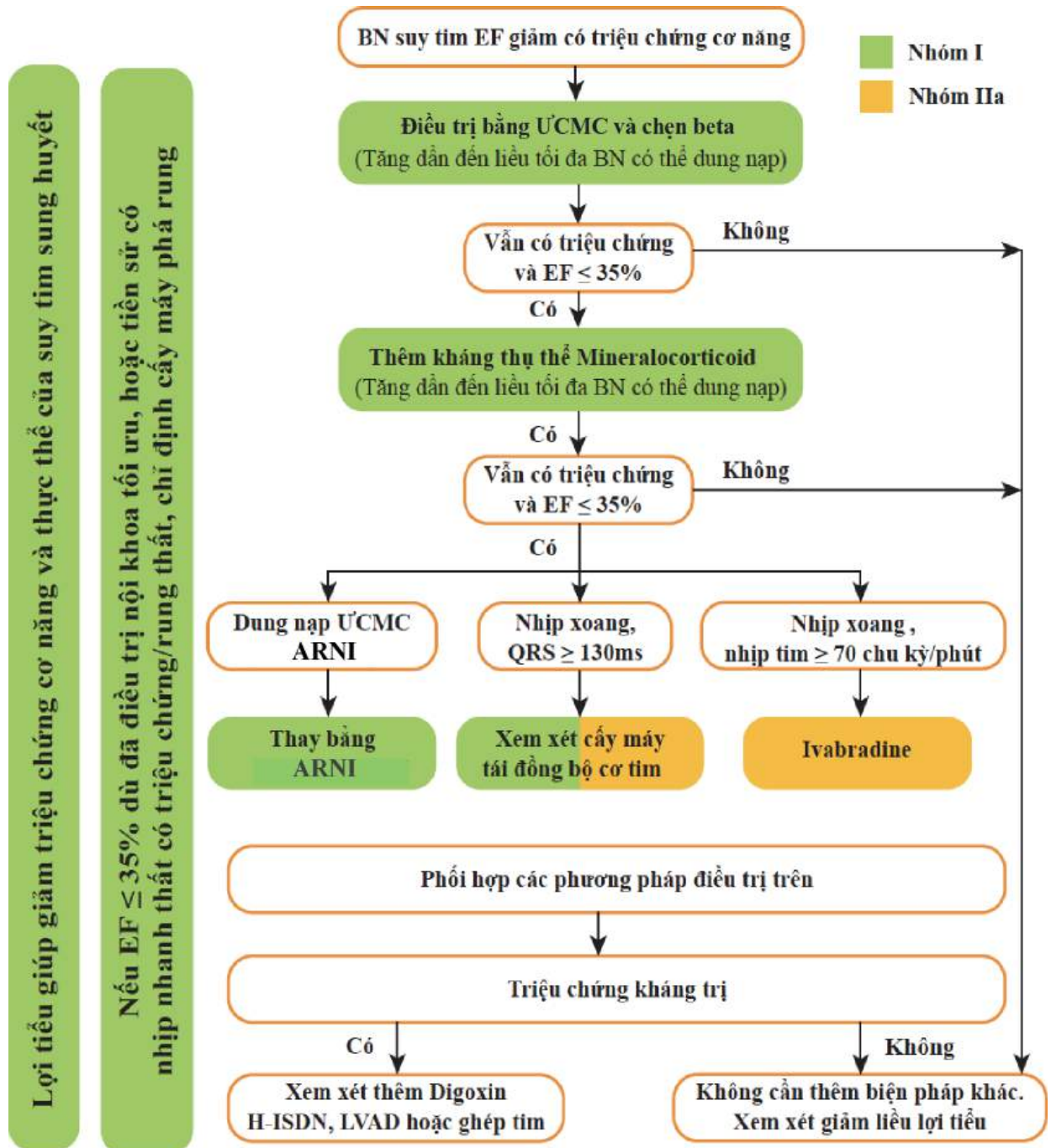
d. Thuốc chẹn beta:

- Thuốc chẹn beta đã trở thành một lựa chọn quan trọng, là một trong những thuốc nền tảng trong điều trị suy tim mạn tính với phân suất tống máu thất trái giảm.
- Cơ chế là ngăn chặn tác dụng kích thích thái quá của hệ thần kinh giao cảm trong suy tim ứ huyết mạn tính.
- Các thuốc chẹn beta giúp cải thiện sống còn, giảm tái nhập viện do đợt cấp và giảm đột tử do tim trên bệnh nhân suy tim.
- Hiện nay, chỉ có 4 loại thuốc chẹn beta có thể dùng trong điều trị suy tim: carvedilol; metoprolol, bisoprolol và nebivolol.
- Chống chỉ định: suy tim đang ở giai đoạn mất bù, nhịp chậm, hen phế quản...
- Dùng thuốc chẹn beta trong điều trị suy tim luôn phải xem xét kỹ các chống chỉ định, nên bắt đầu bằng liều rất thấp, theo dõi chặt chẽ và tăng dần liều chậm (sau mỗi 2 - 4 tuần). Lợi ích của chẹn beta xuất hiện chậm và lâu dài.

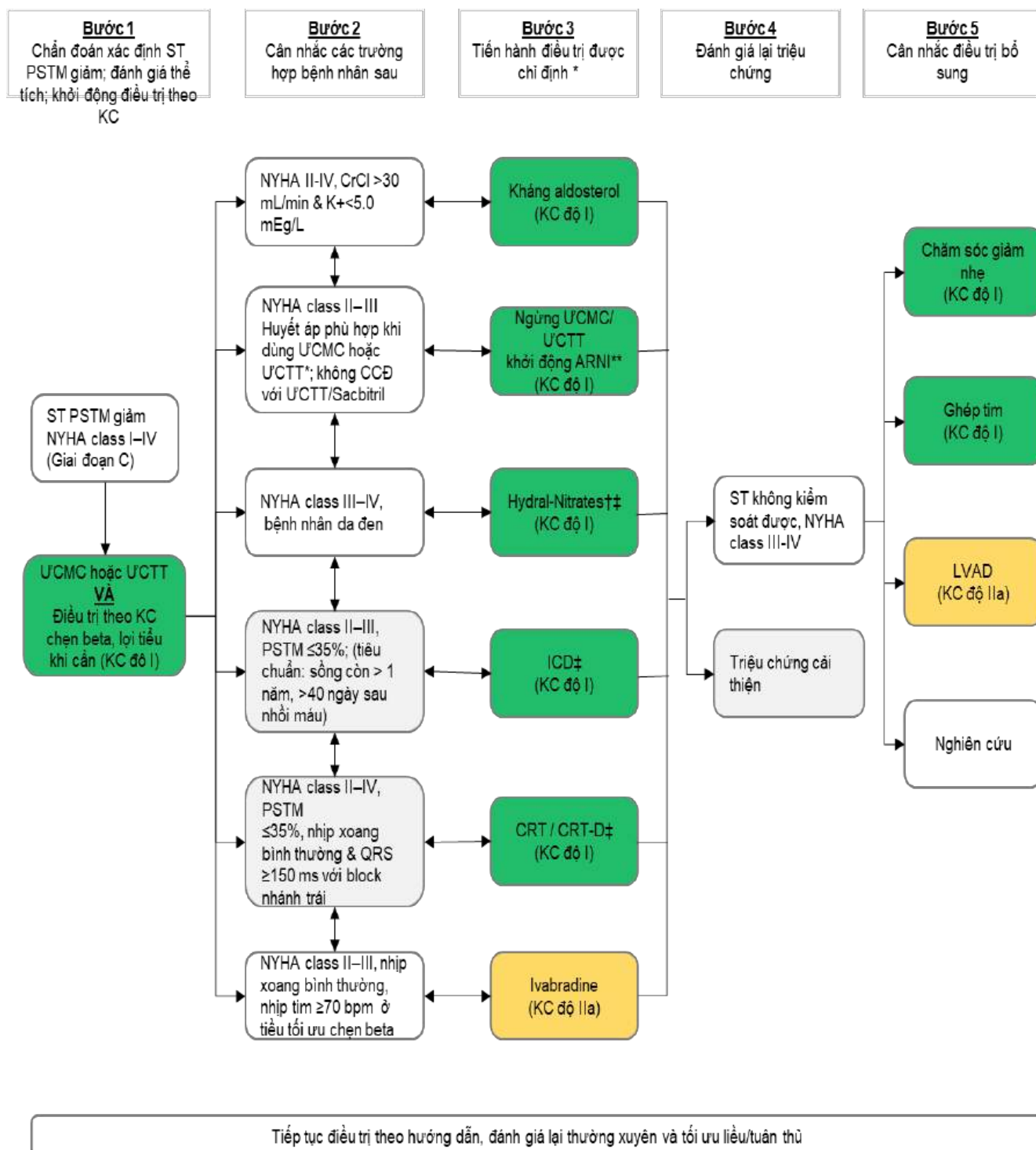
e. Nhóm lợi tiểu kháng aldosterone:

- Thuốc kháng aldosterone không chỉ có tác dụng lợi tiểu mà đặc biệt có lợi ích làm giảm các quá trình bù trừ thái quá của sự tăng aldosterone trong suy tim nặng, do đó làm giảm sự co mạch, giữ muối và nước, sự phì đại cơ tim, suy thận, rối loạn chức năng nội mạch...
- Thuốc lợi tiểu kháng aldosterone làm giảm tỷ lệ tử vong và nhập viện ở những bệnh nhân suy tim nặng.
- Chống chỉ định và thận trọng: suy thận nặng, tăng kali máu

Phụ lục số 01:
LƯỢC ĐỒ ĐIỀU TRỊ SUY TIM VỚI PHÂN SUẤT TỔNG MÁU
THẤT TRÁI GIẢM THEO ESC 2016 (THAM KHẢO)



Phụ lục số 02:
LƯỢC ĐỒ ĐIỀU TRỊ SUY TIM VỚI PHÂN SUẤT TỔNG MÁU
THẤT TRÁI GIẢM THEO ACC/AHA 2017 (THAM KHẢO)



* Các thuốc không sắp xếp theo thứ tự ưu tiên, có thể lựa chọn nhiều nhóm đồng thời

** Xem phần các thuốc trong điều trị Suy tim với các chỉ dẫn quan trọng

‡ Phối hợp Hydral-Nitrates và ARNI chưa được thử nghiệm chặt chẽ; huyết áp cần được theo dõi sát sao