

HCMVC tham gia nghiên cứu là 37,5 mg/dL với khoảng tứ phân vị từ 21,4 đến 60,9 mg/dL. sdLDL-C có mối tương quan mạnh với các chỉ số lipid khác, đặc biệt là LDL-C. Việc ứng dụng sdLDL-C vào thực tế hứa hẹn sẽ góp phần cải thiện hiệu quả chẩn đoán, điều trị và dự phòng các bệnh tim mạch, đặc biệt là HCMVC.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization, Cardiovascular diseases (CVDs).** Updated 11 June 2021. 2021.
2. **Hoogeveen, R.C., et al.,** Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014. 34(5): p. 1069-77.
3. **Ivanova, E.A., et al.,** Small Dense Low-Density Lipoprotein as Biomarker for Atherosclerotic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*, 2017. 2017: p. 1273042.
4. **Fukushima, Y., et al.,** Small dense LDL cholesterol is a robust therapeutic marker of statin treatment in patients with acute coronary syndrome and metabolic syndrome. *Clin Chim Acta*, 2011. 412(15-16): p. 1423-7.
5. **Karthikeyan, T., et al.,** Risk factors and inflammatory markers in acute coronary syndrome-ST elevation myocardial infarction (STEMI). *Horm Mol Biol Clin Investig*, 2023. 44(2): p. 115-120.
6. **Singh, A., et al.,** Small Dense Low-Density Lipoprotein for Risk Prediction of Acute Coronary Syndrome. *Cardiol Res*, 2021. 12(4): p. 251-257.
7. **Enkhmaa, B., E. Anuurad, and L. Berglund,** Lipoprotein (a): impact by ethnicity and environmental and medical conditions. *J Lipid Res*, 2016. 57(7): p. 1111-25.
8. **Imamura, T., et al.,** Estimation of Small Dense LDL-Cholesterol Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Int Heart J*, 2023. 64(4): p. 596-601.

## HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA LIỆU PHÁP BEVACIZUMAB KẾT HỢP HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT NHẠY PLATINUM

Nguyễn Văn Tùng<sup>1</sup>, Phùng Thị Huyền<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Hòa<sup>1</sup>

#### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả sống thêm của điều trị bevacizumab kết hợp hóa chất trên bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả có theo dõi dọc. Thu nhận các bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum tại Bệnh viện K trong 5 năm từ 2018-2023, chưa từng được điều trị toàn thân cho bệnh tái phát. Dữ liệu về đặc điểm bệnh nhân, thông tin lâm sàng, cận lâm sàng, đặc điểm điều trị trị và kết quả điều trị được thu thập qua hồ sơ bệnh án. Dữ liệu về sống thêm được khai thác qua khai thác trực tiếp từ bệnh nhân và gia đình. Sống thêm không bệnh tiến triển được ước lượng bằng phương pháp Kaplan Meier. **Kết quả:** Có 68 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn để đưa vào phân tích. Trung vị tuổi của nhóm bệnh nhân là 54. Có 80% bệnh nhân có type mô học thanh dịch độ cao. Tỷ lệ bệnh nhân có tăng CA125 ở thời điểm tái phát là 73%. Có 41,2 % bệnh nhân được phẫu thuật khi điều trị bệnh tái phát. Tất cả các bệnh nhân đều được điều trị bước 1 bằng phác đồ bevacizumab kết hợp hóa chất có platinum. Tỷ lệ đáp ứng là 47%. Tại thời điểm theo dõi 16,3 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 15,2 tháng. Thời gian PFS kéo dài đáng kể ở nhóm có khoảng PFI trên 12 tháng so với nhóm PFI từ 6-12 tháng. Không có sự khác biệt về PFS khi phân tích

theo mức tuổi, tình trạng tăng CA125 ở thời điểm tái phát, giai đoạn bệnh ban đầu, tình trạng phẫu thuật bệnh tái phát và kết quả phẫu thuật bệnh tái phát. Dữ liệu về OS chưa đủ trưởng thành để phân tích. **Kết luận:** Điều trị bevacizumab kết hợp hóa chất trên nhóm bệnh nhân Việt Nam mắc ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum mang lại hiệu quả như kỳ vọng.

#### SUMMARY

#### EFFECTIVENESS OF BEVACIZUMAB COMBINED WITH CHEMOTHERAPY IN PLATINUM-SENSITIVE RECURRENT OVARIAN EPITHELIAL CANCER

**Objective:** To evaluate the survival effect of bevacizumab combined with chemotherapy in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. **Research methods:** Retrospective descriptive study with longitudinal follow-up. Enrolling platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients at K Hospital for 5 years from 2018-2023, who have never received systemic treatment for recurrent disease. Data on patient characteristics, clinical and paraclinical information, treatment characteristics and treatment results were collected through medical records. Data on survival was collected directly from patients and families. Progression-free survival was estimated using the Kaplan Meier method. **Results:** There were 68 patients eligible included in the analysis. The median age of the patient group was 54 years old, 80% of patients had high-grade serous histology, the proportion of patients with increased CA125 at the time of recurrence was 73%. There was 41,2% of patients receive surgery to treat recurrent disease. All patients received first-line treatment with bevacizumab

<sup>1</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Tùng

Email: tvn204@nyu.edu

Ngày nhận bài: 20.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 19.9.2024

Ngày duyệt bài: 29.10.2024

combined with chemotherapy. The response rate was 47%. At follow-up of 16.3 months, the median progression-free survival time was 15.2 months. The PFS time was significantly longer in the group with PFI interval over 12 months compared to the group with PFI from 6-12 months. There was no difference in PFS when analyzed by age, CA125 elevation at the time of recurrence, initial disease stage, surgery status for recurrence, and results of surgery for recurrence. Overall survival data are not yet mature enough for analysis. **Conclusion:** Bevacizumab combined with chemotherapy in Vietnamese patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer is effective as expected.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô buồng trứng là bệnh ung thư phụ khoa thường gặp thứ 3 và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các ung thư phụ khoa [1]. Bệnh thường được chẩn đoán muộn, do tính chất khởi phát âm thầm và triệu chứng lâm sàng nghèo nàn khi ở giai đoạn sớm. Có khoảng 60% số ca UTMBBT được chẩn đoán khi đã ở giai đoạn III-IV. Mặc dù là bệnh tương đối nhạy với điều trị hóa chất, ung thư buồng trứng vẫn có tỷ lệ bệnh tái phát cao và là bệnh ung thư có tiên lượng xấu. Có khoảng 80-85% bệnh nhân UTMBBT giai đoạn III-IV được điều trị và đạt đáp ứng sẽ tái phát sau đó.

Khoảng thời gian từ lúc kết thúc điều trị hóa chất có platinum cho đến khi bệnh tái phát được sử dụng để đánh giá mức độ đáp ứng của bệnh với platinum, và là cơ sở để lựa chọn phác đồ điều trị bệnh tái phát. Với những bệnh nhân UTMBBT tái phát nhạy platinum, phẫu thuật công phá u lần 2 có thể được chỉ định với mục tiêu lấy hết u trên đại thể. Điều trị toàn thân bằng các phác đồ có platinum, có hoặc không kết hợp với thuốc kháng tăng sinh mạch được coi là điều trị chuẩn trong bệnh cảnh này [2].

Bevacizumab là thuốc kháng tăng sinh mạch được phê duyệt sử dụng trong điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa và giai đoạn tái phát di căn. Dữ liệu đánh giá vai trò của bevacizumab từ các thử nghiệm lâm sàng lớn đã chứng minh hiệu quả cải thiện thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống còn toàn bộ trong điều trị bước 1 ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IV. Ở giai đoạn tái phát di căn, bevacizumab cũng giúp kéo dài có ý nghĩa thời gian sống thêm không tiến triển [3]. Chi phí điều trị, thời gian điều trị duy trì kéo dài là những rào cản của tiếp cận điều trị bevacizumab trong ung thư biểu mô buồng trứng.

Khả năng tiếp cận thuốc kháng tăng sinh mạch tại Việt Nam đang tăng trong những năm gần đây, với việc phê duyệt và đưa vào sử dụng một số thuốc tương đương sinh học của

bevacizumab. Với chính sách chi trả 50% của BHYT và mức giá thấp hơn của các thuốc tương đương sinh học, tỷ lệ bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát được điều trị bằng hóa chất phối hợp với bevacizumab đang tăng lên trong những năm gần đây [4]. Thực tế đó đòi hỏi cần cần có dữ liệu đời thực về hiệu quả của thuốc trên nhóm bệnh nhân Việt Nam, làm cơ sở tham khảo cho các quyết định lâm sàng. Tuy nhiên, ở thời điểm hiện tại, các nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của bevacizumab trên nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum tại Việt Nam chưa có nhiều. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm hai mục tiêu:

1. *Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ hóa chất kết hợp với bevacizumab trên nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum.*

2. *Phân tích kết quả sống thêm trong mối tương quan với một số yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng*

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum được điều trị bước 1 với hóa chất kết hợp bevacizumab tại Bệnh viện K từ năm 2018-2023.

### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng, từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán tái phát nhạy platinum, chưa điều trị hóa chất cho bệnh tái phát.
- Chỉ số toàn trạng PS = 0-2
- Đủ hồ sơ ghi chép để lấy thông tin cần thiết
- Có thể liên lạc được để theo dõi sau điều trị

### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân mắc các bệnh mãn tính trầm trọng có nguy cơ tử vong gần.
- Ung thư buồng trứng kèm theo một ung thư khác.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu.** Nghiên cứu mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc để đánh giá sống còn.

Chọn mẫu thuận tiện: Lấy tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn, được điều trị tại Bệnh viện K trong 5 năm, từ 2018-2023.

Sống thêm được phân tích bằng phương pháp ước lượng xác suất xuất hiện của các sự kiện theo Kaplan Meier với phần mềm SPSS. Dùng test log-rank để đánh giá sự khác biệt giữa thời gian sống với các yếu tố khác. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p của kiểm định < 0,05.

**2.3. Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu:** Đây là một nghiên cứu hồi cứu mô tả. Phác đồ điều trị do bác sĩ lâm sàng quyết định. Thông tin

liên quan đến bệnh tiến triển và tử vong được cung cấp hoàn toàn tự nguyện từ bệnh nhân/gia đình. Đề cương nghiên cứu được Hội đồng khoa học và Hội đồng Đạo đức Trường ĐH Y Hà Nội thông qua. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân đều được bảo mật và không chia sẻ thông tin định danh.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu.** Trong thời gian từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2023, có 68 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn đưa vào phân tích. Các đặc điểm về dân số học của bệnh nhân được trình bày trong Bảng 1. Trung vị tuổi ở thời điểm chẩn đoán của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 54 tuổi, trong đó người trẻ nhất được chẩn đoán khi 21 tuổi và người cao tuổi nhất là 74 tuổi. Tỷ lệ bệnh nhân dưới 60 tuổi chiếm gần 70%.

Hầu hết (70%) bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn IIIC. Tỷ lệ bệnh nhân có di căn ngay ở thời điểm chẩn đoán là 13,2%. Thể mô học hay gặp nhất là ung thư biểu mô thanh dịch độ cao, chiếm gần 80%. Có 85% bệnh nhân có độ mô học cao. Trong số 68 bệnh nhân nghiên cứu, có 5 bệnh nhân ghi nhận có đột biến BRCA và 1 bệnh nhân có HRD dương tính.

**Bảng 1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Đặc điểm	N (%)
Tuổi ở thời điểm chẩn đoán, trung vị (khoảng)	54 (21-74)
Dưới 60 tuổi	47 (69,1)
Từ 60 tuổi trở lên	21(30,9)
<b>Giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán lần đầu</b>	
Giai đoạn I	2 (2,9)
Giai đoạn II	5 (7,4)
Giai đoạn III	48 (70,6)
Giai đoạn IV	9 (13,2)
Không rõ	4 (5,9)
<b>Đặc điểm mô học khối u</b>	
UTBM thanh dịch độ cao	53 (77,9)
UTBM dạng nội mạc tử cung	3 (4,4)
UTBM tế bào sáng	3 (4,4)
UTBM tế bào nhày	3 (4,4)
Thể khác	6 (8,9)
<b>Độ mô học</b>	
Độ cao	58 (85,3)
Độ thấp	10 (14,7)

**3.2. Đặc điểm tái phát.** Thông tin về đặc điểm tái phát của bệnh nhân được trình bày trong Bảng 2. Trung vị thời gian từ lúc kết thúc điều trị hóa chất có platinum đến khi tái phát (PFI) là 17 tháng. Tất cả các bệnh nhân đều có PFI từ 6 tháng trở lên, trong đó có 39 (57%)

bệnh nhân có thời gian PFI trên 12 tháng. Trong số 68 bệnh nhân theo dõi, có 59 bệnh nhân có ghi nhận thông tin về nồng độ CA-125 ở thời điểm tái phát, trong đó có 49 (72%) bệnh nhân có tăng nồng độ C-125. Vị trí tái phát thường gặp nhất là phúc mạc và hạch ổ bụng. Có khoảng 60% bệnh nhân tái phát tại 1 vị trí, số còn lại (40%) bệnh nhân tái phát từ 2 vị trí trở lên.

**Bảng 2. Đặc điểm tái phát của nhóm bệnh nhân nghiên cứu**

Tái phát lần 1	68 (100)
Mức độ nhạy platin (PFI)	
Thời gian PFI từ 6-12 tháng	29 (42,6)
Thời gian PFI trên 12 tháng	39 (57,4)
Vị trí tái phát thường gặp	
Phúc mạc	37 (35,2)
Hạch ổ bụng	26 (24,8)
Hạch vị trí khác	18 (17,1)
Phổi	11 (10,5)
Gan	9 (8,5)
Não	1 (1)
Xương	1 (1)
Khác	2 (1,9)
Số lượng vị trí tái phát	
Tại 1 vị trí	41 (60,3)
Tại 2 vị trí	24 (35,3)
Tại trên 3 vị trí	3 (4,4)
Nồng độ Ca 125 ở thời điểm tái phát (U/ml)	566
Có ghi nhận thông tin CA125	49 (86,8%)
Tăng ( $\geq 35$ U/ml)	49 (80%)
Không tăng ( $< 35$ U/ml)	10 (20%)
Không có thông tin	9 (13,2)

**3.3. Đặc điểm điều trị tái phát.** Thông tin về điều trị bệnh tái phát được trình bày trong Bảng 3. Trong số 68 bệnh nhân tái phát nhạy platinum được điều trị, có 28 (41,2%) bệnh nhân được phẫu thuật, chủ yếu (27 bệnh nhân) là phẫu thuật ngay từ đầu. Tỷ lệ phẫu thuật phẫu thuật công phá u đạt mức tối ưu là 42,8%. Các phác đồ hóa chất thường dùng là paclitaxel/ carboplatin và gemcitabine/ carboplatin, với số chu kỳ hóa chất trung bình được điều trị là 6. Số chu kỳ bevacizumab điều trị trung bình là 10 chu kỳ, với liều dùng chủ yếu là mức liều 15 mg/m<sup>2</sup> da.

**Bảng 3. Đặc điểm quá trình điều trị bệnh tái phát**

Đặc điểm điều trị tái phát	N (%)
Phẫu thuật công phá u	28 (41,2)
Tối ưu	12 (42,8)
Không đạt tối ưu	16 (57,2)
Không phẫu thuật	40 (58,8)
Phác đồ hóa chất	
Paclitaxel/Carboplatin	37 (54,4)

Gemcitabine/Carboplatin	29 (42,7)
Liposomal doxorubicin/Carboplatin	2 (2,9)
Số chu kỳ hóa chất (trung bình)	6,2
Số chu kỳ Bevacizumab (trung bình)	10,1
Liều bevacizumab (mg/m <sup>2</sup> da)	
7,5 mg	2 (2,9)
15 mg	54 (79,4)
Liều phối hợp	10 (14,7)

**3.4. Hiệu quả điều trị**

**Tỷ lệ đáp ứng:** đánh giá ở thời điểm kết thúc điều trị hóa chất, chuyển sang duy trì bevacizumab hoặc chuyển phác đồ hóa chất do bệnh tiến triển. Sử dụng tiêu chuẩn RCIST phổi hợp với thay đổi nồng độ CA12-5 để đánh giá, tình trạng đáp ứng với điều trị bevacizumab kết hợp hóa chất chất có platinum được thể hiện trong Bảng 4.

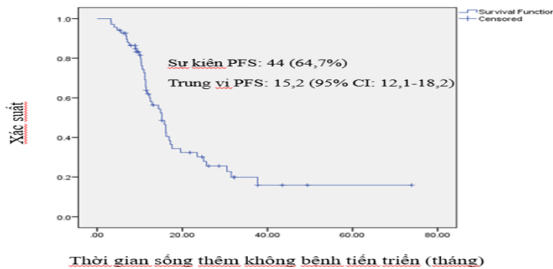
Tính theo lợi ích lâm sàng, tỷ lệ bệnh nhân có lợi ích lâm sàng là 57,6%, trong đó tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn là 30,3% ở thời điểm kết thúc phác đồ hóa chất.

**Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng với phác đồ hóa chất có platinum và bevacizumab**

Đáp ứng	(n)	%
Hoàn toàn	20	30,3
Một phần	11	16,7
Bệnh giữ nguyên	7	10,6
Tiến triển	28	42,4
<b>Tổng</b>	<b>68</b>	<b>100</b>

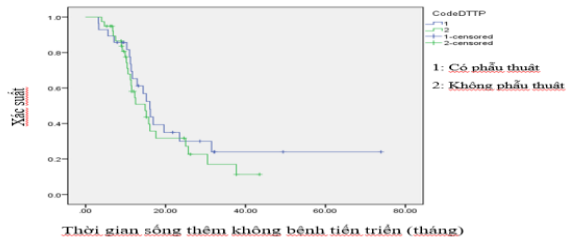
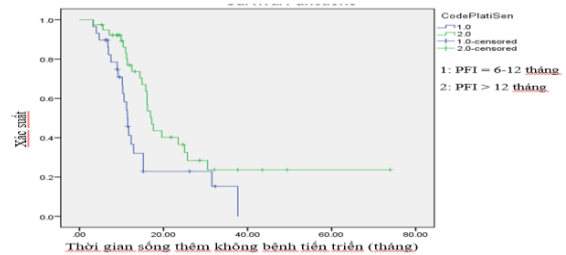
**Sống thêm không bệnh tiến triển (PFS):**

Tại thời điểm trung vị theo dõi 16 tháng, đã có 44 bệnh nhân tiến triển trong số 68 bệnh nhân được theo dõi. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) ước tính là 15,2 tháng, với giá trị 95% CI:12,1-18,2.



**Hình 1. Thời gian sống còn không bệnh tiến triển**

Ảnh hưởng của khoảng thời gian sau hóa chất có platinum PFI (platinum free survival) đến thời gian sống thêm PFS: So sánh thời gian PFS ở nhóm PFI từ 6-12 tháng (43%) với nhóm PFI trên 12 tháng (57%), thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với trung vị PFS của 2 nhóm lần lượt là 11,4 (95% CI 10,1 – 12,3) tháng và 17,2 (95% CI 15,2-19,1) tháng. Giá trị p = 0,015. Hình 2A



**2A. PFS theo mức độ nhạy platinum**

Khi phân tích thời gian PFS với tình trạng phẫu thuật (có/không phẫu thuật) khi điều trị tái phát, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm được phẫu thuật (16,1 tháng, 95% CI 13,7-18,8) so với nhóm không được phẫu thuật (14,9 tháng, 95% CI 10,4-19,4), với giá trị p=0,42. Ngoài ra thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) cũng không khác biệt khi phân tích theo kết quả phẫu thuật bệnh tái phát (đạt/không đạt tối ưu: 16,9 và 15,2, p=0,97), theo tuổi (trên/dưới 60 tuổi: 16,1 so với 12,9 tháng, p=0,93,) theo trình trạng chất chỉ điểm u CA125 lúc tái phát (có/không tăng: 11,5 so với 14,9 tháng, p=0,27) và theo giai đoạn bệnh lúc chẩn đoán ban đầu (có/không di căn: 16,1 so với 11,4 tháng, p=0,14).

**Thời gian sống còn toàn bộ (OS):** Tại thời điểm theo dõi trung vị là 26 tháng, đã có 20 bệnh nhân tử vong, chiếm 29% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Dữ liệu chưa đủ trưởng thành để ước tính thời gian sống còn toàn bộ.

**IV. BÀN LUẬN**

Nghiên cứu này đánh giá hiệu quả về sống còn không bệnh tiến triển ở những bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát nhạy platinum được điều trị bước 1 với phác đồ có bevacizumab kết hợp hóa chất, trên nhóm bệnh nhân Việt Nam. Trong thời gian từ tháng 1/2018 đến tháng 6/2023, tại bệnh viện K đã có 68 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện tuyển chọn được đưa theo dõi và phân tích. Tỷ lệ đạt đáp ứng với phác đồ hóa chất kết hợp bevacizumab là 47%, với 30,3% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Trung vị sống thêm không bệnh tiến triển là 15,2 tháng. Ở thời điểm phân tích, số sự kiện OS chưa đủ để đánh giá thời gian sống còn toàn bộ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng của phác đồ bevacizumab kết hợp với hóa chất là 47%. Tại Việt Nam, có một số nghiên cứu đánh giá vai trò của bevacizumab trong bối cảnh tương tự. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Hòa và cộng sự [5] đánh giá vai trò của bevacizumab kết hợp hóa chất trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 50%, trong đó có 10% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Nghiên cứu OCEANS là một thử nghiệm pha 3, đánh giá vai trò của bevacizumab kết hợp hóa chất hóa chất gemcitabine/carboplatin trong điều trị ung thư buồng trứng tái phát nhạy platinum, tỷ lệ đáp ứng của nhánh có bevacizumab là 78,3% [6].

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 15,2 tháng. Trong nghiên cứu của N.T. Hòa và cộng sự, trung vị thời gian PFS là 17,7 tháng, cao hơn so với kết quả trong nghiên cứu này của chúng tôi. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của N.T. Hòa bao gồm cả bệnh nhân điều trị bổ trợ và bệnh nhân tái phát, do đó có tiên lượng tốt hơn. Một nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân tương tự như nghiên cứu của chúng tôi là GOG 0213, một thử nghiệm pha 3 để đánh giá vai trò của phác đồ bevacizumab/ paclitaxel/ carboplatin có hoặc không kèm theo phẫu thuật, cho kết quả trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 13,8 tháng [7]. Kết quả này thấp hơn so với số liệu của nghiên cứu này (13,8 tháng so với 15,2 tháng). Tuy nhiên, chỉ có 87% bệnh nhân trong nghiên cứu GOG 0213 được điều trị bevacizumab, trong khi tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bevacizumab trong nghiên cứu của chúng tôi là 100%. Sự khác biệt về tỷ lệ bệnh nhân được điều trị bevacizumab có thể là một trong những nguyên nhân làm thời gian PFS trong nghiên cứu GOG 0213 thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Khoảng thời gian từ lúc kết thúc điều trị hóa chất có platinum - PFI (platinum free interval) đến khi bệnh tái phát được dùng để dự báo khả năng đáp ứng của khối u đối với platinum, và là cơ sở để quyết định phác đồ điều trị bệnh tái phát. Mức độ nhạy với platinum có thể ảnh hưởng đến thời gian sống thêm PFS và OS. Mặc dù mốc PFI 6 tháng được dùng để định nghĩa tình trạng kháng/nhạy với platinum, một số tác giả cho rằng, thời gian PFI càng dài thì tiên lượng sống thêm càng tốt. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi sánh PFS ở nhóm PFI từ 6-12 tháng (43%) với PFS ở nhóm PFI trên 12 tháng (57%), thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS, với trung vị PFS của 2 nhóm lần lượt là 11,4 (95% CI 10,1 – 12,3) tháng và 17,2 (95%

CI 15,2-19,1) tháng. Giá trị  $p = 0,015$ . Kết quả này khẳng định mối tương quan giữa thời gian PFI với khả năng đáp ứng với phác đồ có platinum. Trong một phân tích hồi cứu ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát có PFI từ 5 tháng trở lên, các tác giả nhận thấy có sự tương quan tuyến tính giữa độ dài PFI và tỷ lệ đáp ứng. Cụ thể tỷ lệ đáp ứng của nhóm bệnh nhân có PFI từ 5-12 tháng, từ 12-24 tháng và trên 24 tháng lần lượt là 27%, 33% và 59% [8].

Khi phân tích mối tương quan giữa thời gian PFS với khả năng phẫu thuật công phá u tối đa khi điều trị tái phát, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm được phẫu thuật (16,1 tháng, 95% CI 13,7-18,8) so với nhóm không được phẫu thuật (14,9 tháng, 95% CI 10,4-19,4), với giá trị  $p=0,42$ . Vai trò của phẫu thuật công phá u đối với sống còn không bệnh tiến triển đã được đánh giá qua thử nghiệm DESTOP III. Trong nghiên cứu này, bệnh nhân ung thư buồng trứng nhạy platinum được phân ngẫu nhiên thành nhóm có hoặc không phẫu thuật công phá u, sau đó điều trị hóa chất có hoặc không có bevacizumab. Kết quả của nghiên cứu DESKTOP III cho thấy phẫu thuật công phá u tối đa giúp cải thiện thời gian PFS, với trung vị PFS là 18,4 tháng (95% CI, 15,7-20,8) ở nhóm được phẫu thuật so với 14 tháng (95% CI, 12,7 - 15,4) ở nhóm không được phẫu thuật [9]. Tuy nhiên, có một số khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi so với nghiên cứu DESTOP III. Thứ nhất, tỷ lệ đạt phẫu thuật đạt mức tối ưu (không quan sát thấy u trên đại thể) trong nghiên cứu DESKTOP III là 75,5%, trong khi tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ là 43%. Cũng trong nghiên cứu DESKTOP III, tình trạng phẫu thuật tối ưu được chứng minh là một yếu tố tiên lượng độc lập, giúp cải thiện cả sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ. Thứ hai, trong nghiên cứu DESKTOP III, chỉ có 23% bệnh nhân được điều trị bevacizumab sau phẫu thuật, trong khi tỷ lệ này là 100% trong nghiên cứu của chúng tôi. Hai đặc điểm này có thể là những yếu tố ảnh hưởng đến sự khác biệt về vai trò của phẫu thuật đối với thời gian PFS trong hai nghiên cứu này. Trong nghiên cứu OCEANS, chỉ có từ 9-12% bệnh nhân được phẫu thuật ở mỗi nhánh, và cũng không ghi nhận sự khác biệt về PFS theo tình trạng phẫu thuật của bệnh nhân.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này là một phân tích về sống thêm trên nhóm bệnh nhân tương đối đồng nhất: điều trị bevacizumab cho bệnh tái phát,

nhạy platinum, chưa được điều trị toàn thân cho bệnh tái phát. Tuy số lượng bệnh không quá lớn nhưng là những dữ liệu được thu thập một cách hệ thống và đầy đủ. Khả năng tiếp cận điều trị bevacizumab ở bệnh nhân ung thư buồng trứng bắt đầu tăng lên trong những năm gần đây, do các sản phẩm tương tự bevacizumab được phê duyệt đưa vào sử dụng. Dữ liệu đời thực từ phân tích này có giá trị tham khảo cho các bác sĩ lâm sàng, đặc biệt trong bối cảnh bệnh nhân Việt Nam thường ít có cơ hội được tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng đa trung tâm.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209
2. **Isabelle Ray-Coquard, Patricia Pautier, Sandro Pignata et al.** Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:2416-2428
3. **Pignata S. C, Cecere P, Du Bois, Harter P et al.** Treatment of recurrent ovarian cancer. *Annals of Oncology* 2018; 28 (8): 51-56
4. **BỘ Y TẾ.** Thông tư 30/2018/TT-BYT. Danh mục và tỷ lệ, điều kiện thanh toán đối với thuốc hóa
5. **Nguyễn Thị Hòa, Phùng Thị Huyền.** Kết quả điều trị bevacizumab kết hợp hóa chất trong ung thư buồng trứng giai đoạn muộn. *Tạp chí Y học Việt Nam* 525: 108-112
6. **Robert L Coleman, Mark F Brady, Thomas J Herzog, Paul Sabbatini.** Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2027; 1470-2045(17)30279-6
7. **Isabelle Ray-Coquard, M.D., Ph.D., Patricia Pautier, M.D.,** Sandro Pignata. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2416-2428
8. **M Markman, R Rothman, T Hakes, B Reichman, et al.** Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991 Mar;9(3):389-93. doi: 10.1200/JCO.1991.9.3.389
9. **Philipp Harter, M.D., Ph.D., Jalid Sehouli, M.D., Ph.D et al.** Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:2123-2131

## ĐẶC ĐIỂM HỘI CHỨNG CHUYỂN HÓA VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN VIÊM KHỚP CỘT SỐNG

Nguyễn Đình Kính<sup>1</sup>, Phạm Hoài Thu<sup>2,3</sup>

#### TÓM TẮT

Viêm khớp cột sống và hội chứng chuyển hóa là hai nhóm bệnh lý có mối liên quan chặt chẽ với nhau, đều là yếu tố làm tăng nguy cơ mắc các bệnh lý tim mạch, đột quỵ. Hội chứng chuyển hóa được chỉ ra có tỉ lệ mắc cao ở bệnh nhân viêm khớp cột sống, đồng thời có ảnh hưởng xấu đến điều trị và tiên lượng bệnh. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ hội chứng chuyển hóa và nhận xét một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân viêm khớp cột sống. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, cắt ngang 71 bệnh nhân được chẩn đoán Viêm khớp cột sống đến khám bệnh hoặc điều trị nội trú tại Bệnh viện Bạch Mai và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 09/2023 đến tháng 06/2024. **Kết quả:** Tỉ lệ hội chứng chuyển hóa

ở bệnh nhân viêm khớp cột sống là 29,6%, trong đó tăng huyết áp hay gặp nhất (53,5%). Các nhóm đối tượng có độ tuổi  $\geq 35$ , thừa cân-béo phì và có chỉ số hoạt động bệnh mức độ trung bình-cao là nhóm tăng nguy cơ mắc hội chứng chuyển hóa so với nhóm còn lại với  $p < 0,05$ . Đối tượng có chỉ số hoạt động bệnh mức trung bình - cao ở nhóm có ít nhất một thành tố của hội chứng chuyển hóa chiếm tỉ lệ cao hơn so với nhóm không có thành tố nào với  $p > 0,05$ . **Kết luận:** Hội chứng chuyển hóa ở bệnh nhân viêm khớp cột sống chiếm tỉ lệ cao (29,6%) và tăng nguy cơ mắc ở các nhóm đối tượng có tuổi  $\geq 35$ , thừa cân-béo phì và có chỉ số hoạt động bệnh mức độ trung bình-cao.

**Từ khóa:** Hội chứng chuyển hóa, viêm khớp cột sống

#### SUMMARY

##### CHARACTERISTICS OF METABOLIC SYNDROME IN SPONDYLOARTHRITIS PATIENTS AND SOME RELATED FACTORS

**Object:** Determine the rate of metabolic syndrome in patients with spondyloarthritis and some related factors. **Method:** Descriptive, cross-sectional study on 71 patients diagnosed with spondyloarthritis from September 2023 to June 2024 in Bach Mai hospital and Ha Noi Medical University Hospital.

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thanh Hóa

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hoài Thu

Email: phamhoaitu@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 19.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 17.9.2024

Ngày duyệt bài: 25.10.2024