

- j.etc.2008.01.016
- Ganly I, Patel SG, Matsuo J, et al.** Analysis of postoperative complications of open partial laryngectomy. *Head Neck.* 2009;31(3):338-345. doi:10.1002/hed.20975
  - Tống Xuân Thắng.** Các biến chứng và di chứng sau cắt một phần thanh quản trên nhân có tạo hình kiểu nhân - móng - thanh thiệt. *Tạp chí Tai Mũi Họng Việt Nam.* 2013;58-13:33-38.
  - Lê Minh Kỳ.** Nghiên cứu ứng dụng phẫu thuật cắt bán phần thanh quản Tucker trong điều trị ung thư thanh quản. *Tạp Chí Học Việt Nam.* 2012;tập 392:43-46.
  - Aghajanzadeh M, Dehnadi A, Ebrahimi H, et al.** Classification and Management of Subcutaneous Emphysema: a 10-Year Experience. *Indian J Surg.* 2015;77(S2):673-677. doi:10.1007/s12262-013-0975-4
  - Gallo O, Locatello LG, Larotonda G, Napoleone V, Cannavici A.** Nomograms for prediction of postoperative complications in open partial laryngeal surgery: GALLO ET AL. *J Surg Oncol.* 2018;118(6):1050-1057. doi:10.1002/jso.25232
  - Lucioni M, Bertolin A, Lionello M, et al.** Transoral laser microsurgery for managing laryngeal stenosis after reconstructive partial laryngectomies: TLM for Postoperative Laryngeal Stenosis. *The Laryngoscope.* 2017;127(2):359-365. doi:10.1002/lary.26056

## ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ *IN VITRO* CỦA CÁC PHỐI HỢP KHÁNG SINH TRÊN PHẪU CẦU GÂY VIÊM PHỔI CỘNG ĐỒNG Ở TRẺ EM

Nguyễn Thị Nam Phong\*, Phạm Viết Tín\*,  
Võ Đình Sơn\*, Trần Thị Thúy Nga\*, Đỗ Thị Hồng Tươi\*\*

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Kháng sinh và các phác đồ phối hợp là các liệu pháp chính trong điều trị viêm phổi cộng đồng (VPCĐ). Trước những thách thức gia tăng nhanh chóng các chủng vi khuẩn phế cầu (PC) đa đề kháng tại Việt Nam, cần thiết phải đánh giá lại hiệu quả của các phối hợp kháng sinh nhằm hỗ trợ kiểm soát đề kháng kháng sinh và lựa chọn liệu pháp điều trị phù hợp. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát sự hiệp đồng tác dụng của một số phối hợp kháng sinh đang được sử dụng trong điều trị VPCĐ ở trẻ em trên các chủng phế cầu đa kháng. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm đánh giá hiệu quả hiệp lực tác động của một số cặp phối hợp kháng sinh trên phế cầu đa kháng bằng phương pháp E-Test. **Kết quả:** Sự hiện diện của azithromycin, gentamicin làm giảm MIC của các kháng sinh sử dụng trong phối hợp với cefotaxim, ceftriaxon trên chủng PC. Các kháng sinh trong các cặp phối hợp (gentamycin + cefotaxim) và (gentamycin + ceftriaxon) làm tăng tác dụng hỗ trợ lẫn nhau trên chủng PCa, tuy nhiên chưa có tác dụng hiệp lực rõ ràng. Các cặp phối hợp macrolid và beta-lactam chưa thể hiện được tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn *in vitro*. **Kết luận:** Trong trường hợp VPCĐ do phế cầu đa kháng thuốc, các phối hợp giữa nhóm macrolid và beta-lactam không đem lại hiệu quả hiệp lực tác động *in vitro* so với kháng sinh riêng lẻ. Các bác sĩ lâm sàng có thể cân nhắc lựa chọn các cặp kháng sinh phù hợp để nâng cao hiệu quả điều trị.

**Từ khóa:** Phối hợp kháng sinh, *in vitro*, E-test, viêm phổi cộng đồng, phế cầu khuẩn

\*Trường Đại học Kỹ thuật Y-Dược Đà Nẵng

\*\*Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thị Hồng Tươi

Email: hongtuoi@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 19.8.2021

Ngày duyệt bài: 25.8.2021

### SUMMARY

#### IN-VITRO EFFICACY EVALUATION OF ANTIMICROBIAL COMBINATION ON PNEUMOCOCCAL-INFECTED- COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA IN CHILDREN

**Introduction:** Antibiotics and combination regimens are of importance in the treatment of Community-Acquired Pneumonia (CAP). In the face of the rapid emergence of multidrug-resistant pneumococcal strains, it is necessary to re-evaluate the efficacy of combination therapies to support controlling antimicrobial resistance and selecting appropriate regimens for the treatment of CAP. **Objectives:** To investigate the synergistic effect of some commonly used combination therapy for the treatment of CAP on multidrug-resistant pneumococcal isolates. **Methods:** The experimental study was conducted to evaluate the synergistic effects of several dual antimicrobial therapies on multidrug-resistant pneumococcal isolates using E-test methods. **Results:** The presence of azithromycin, gentamicin reduced the MIC of antibiotics used in combination with cefotaxime, ceftriaxone on the pneumococcal strains. Gentamicin-plus-cefotaxime and gentamicin-plus-ceftriaxone combinations showed the additive antimicrobial effects on the pneumococcal strain Pca; however, there were no clear synergistic activities. Macrolide and beta-lactam combinations have not shown *in vitro* synergistic bactericidal effects. **Conclusions:** In the case of CAP induced by multidrug-resistant *Streptococcus pneumoniae*, combining macrolides and  $\beta$ -lactams does not produce *in vitro* synergistic effects. The clinicians should carefully consider the selection of appropriate antibiotic combinations to enhance the treatment efficacy.

**Keywords:** Combination therapy, *in vitro*, E-test, Community-Acquired Pneumonia, *Streptococcus pneumoniae*

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Viêm phổi mắc phải ở cộng đồng (VPCĐ) là một trong những nhiễm khuẩn nghiêm trọng, gây ra hàng triệu cái chết ở trẻ em trên thế giới mỗi năm. Tại Việt Nam, Bộ Y tế ước tính hằng năm nhiễm khuẩn này nguyên nhân của khoảng 4000 trường hợp tử vong ở trẻ em dưới 5 tuổi [1]. Tác nhân vi khuẩn phổ biến nhất gây VPCĐ là *Streptococcus pneumoniae* (Phế cầu). Theo hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế Việt Nam, amoxicilin đơn trị là lựa chọn ưu tiên hàng đầu để điều trị các trường hợp VPCĐ ở trẻ em [1]. Tuy nhiên, một số trường hợp VPCĐ được khuyến cáo sử dụng các phối hợp kháng sinh. Hiệu quả của việc sử dụng liệu pháp phối hợp kháng sinh là một vấn đề cần được thảo luận và nghiên cứu để có thể kết luận chính xác mặc dù một số báo cáo cho thấy lợi ích của việc phối hợp kháng sinh trong điều trị VPCĐ trên lâm sàng [2]. Tuy nhiên, hiện nay, các chủng phế cầu đề kháng với các kháng sinh  $\beta$ -lactam và đa đề kháng đang gia tăng nhanh chóng tại Việt Nam [3]. Điều này có thể dẫn đến nhiều hơn những thất bại lâm sàng và đặt ra những thách thức trong việc lựa chọn kháng sinh điều trị. Vì vậy, đề tài này được thực hiện nhằm khảo sát hiệu quả hiệp đồng của một số cặp phối hợp kháng sinh đang được sử dụng trên lâm sàng, từ đó cung cấp những dữ liệu cần thiết làm cơ sở cho việc lựa chọn liệu pháp kháng sinh hợp lý trong điều trị VPCĐ.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực nghiệm xác định sự hiệp lực tác động (theo phương pháp E-test) của các phối hợp kháng sinh được sử dụng trong lâm sàng trên 2 chủng phế cầu khuẩn đa kháng thuốc (PCa và PCb) được phân lập từ mẫu bệnh nhân trên bệnh nhân nhi được chẩn đoán viêm phổi cộng đồng tại Bệnh viện Nhi tỉnh Quảng Nam năm 2018 (phê duyệt tại Quyết định số 2078/QĐ-UBND ngày 06/07/2018). Các cặp phối hợp kháng sinh được nghiên cứu gồm:

**Bảng 1: Giá trị MIC của một số kháng sinh đơn sử dụng trong thử nghiệm đánh giá hiệp lực**

Kháng sinh	MIC của các KS đơn trị ( $\mu\text{g/mL}$ )						
	Penicillin	Erythromycin	Azithromycin	Vanco-mycin	Genta-micin	Cefotaxim	Ceftriaxon
Chủng PCa	3	256	256	0.19	16	1	1.5
Chủng PCb	3	256	256	0.25	8	1	1.5
Chủng <i>S. pneumoniae</i> ATCC 49619	0,38	0,125	1,5	0,19	12	0,064	0,25
Điểm gãy MIC dựa trên tiêu chuẩn biện giải CLSI (M100-S25, 2015) [6]							

azithromycin + ceftriaxon, azithromycin + cefotaxim, erythromycin + cefotaxim, gentamicin + ceftriaxon, gentamicin + cefotaxim, vancomycin + ceftriaxon. Các thanh E-Test (BioMérieux, Hoa Kỳ) chứa các kháng sinh trên; môi trường Blood Agar, Mueller-Hinton Agar (MHA) với 5% máu cừu, chủng kiểm soát *S. pneumoniae* ATCC 49619 và các trang thiết bị nuôi cấy vi khuẩn được chuẩn bị. Quy trình thực hiện theo hướng dẫn CLSI M07-A9 (Clinical and Laboratory Standards Institute) [4] và của nhà sản xuất [5]. Pha huyền dịch vi khuẩn đạt độ đục chuẩn 0,5 McFarland và trải đều lên mặt đĩa thạch máu cừu MHA, sau đó các thanh E-test chứa 2 kháng sinh khác nhau của cặp phối hợp sẽ được đặt vuông góc với nhau lên bề mặt thạch. Điểm cắt chính là giá trị MIC của mỗi kháng sinh trong thử nghiệm đơn trị. Sau khi ủ 16-24 giờ trong điều kiện nhiệt độ 35°C và môi trường 5% CO<sub>2</sub>, các đĩa thạch được lấy ra và quan sát kết quả. Nồng độ ức chế riêng phần ( $\Sigma\text{FIC}$ ) sẽ được tính dựa trên công thức:

$$\Sigma\text{FIC} = \text{FIC}_A + \text{FIC}_B$$

Trong đó:

$\text{MIC}$  của kháng sinh A (hoặc B) trong thử nghiệm phối hợp

$$\text{FIC}_A \text{ (hoặc B)} = \frac{\text{MIC của kháng sinh A (hoặc B) trong thử nghiệm đơn lẻ}}{\text{MIC của kháng sinh A (hoặc B) trong thử nghiệm phối hợp}}$$

Biện giải kết quả: Nếu  $\text{FIC} \leq 0,5$ : 2 kháng sinh có tác dụng hiệp lực;  $0,5 < \text{FIC} \leq 1$ : 2 kháng sinh có tác dụng bổ trợ;  $1 < \text{FIC} \leq 4$ : 2 kháng sinh khi phối hợp không tạo ra được sự khác biệt trên in vitro;  $\text{FIC} > 4$ : 2 kháng sinh có tác dụng đối kháng

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả bảng 1 cho thấy 2 chủng PCa và PCb đã đề kháng với các kháng sinh macrolid với trị số MIC cao (256  $\mu\text{g/mL}$ ). Đối với các kháng sinh nhóm  $\beta$ -lactam, phế cầu PCa và PCb đã không nhạy cảm với penicillin G và ceftriaxon. Mặc dù 2 chủng này vẫn còn nhạy cảm với cefotaxim, tuy nhiên, giá trị MIC cao hơn đáng kể so với chủng kiểm soát (1  $\mu\text{g/mL}$  vs 0,064  $\mu\text{g/mL}$ ).

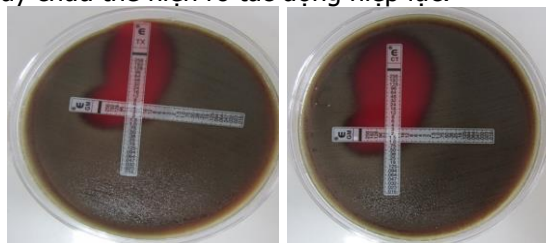
Thử nghiệm đánh giá tác dụng hiệp lực của một số cặp kháng sinh được sử dụng phổ biến trên lâm sàng

Các giá trị FIC của các kháng sinh đơn và giá trị  $\Sigma$ FIC của từng phối hợp trên các chủng PCa và PCb được tính toán và tổng hợp tại bảng 2.

**Bảng 2. Giá trị FIC của mỗi kháng sinh trong phối hợp và trị số  $\Sigma$ FIC**

Chủng phế cầu	FIC A	FIC B	$\Sigma$ FIC	Biện giải
<b>Azithromycin (A) + Ceftriaxone (B)</b>				
PCa	1,00	1,00	2,00	Không khác biệt
PCb	1,00	1,00	2,00	Không khác biệt
<b>Azithromycin (A) + Cefotaxime (B)</b>				
PCa	1,00	0,75	1,75	Không khác biệt
PCb	1,00	1,00	2,00	Không khác biệt
<b>Erythromycin (A) + Cefotaxime (B)</b>				
PCa	1,00	1,00	2,00	Không khác biệt
PCb	1,00	1,00	2,00	Không khác biệt
<b>Gentamicin (A) + Ceftriaxone (B)</b>				
PCa	0,50	0,50	1,00	Tác dụng hỗ trợ
PCb	1,00	0,50	1,50	Không khác biệt
<b>Gentamicin (A) + Cefotaxime (B)</b>				
PCa	0,25	0,38	0,63	Tác dụng hỗ trợ
PCb	1,00	0,50	1,50	Không khác biệt
<b>Vancomycin (A) + Ceftriaxone (B)</b>				
PCa	0,66	1,00	1,66	Không khác biệt
PCb	0,76	0,67	1,43	Không khác biệt

Kết quả bảng 2 cho thấy việc kết hợp thêm azithromycin làm giảm nhẹ giá trị MIC của cefotaxim trong thử nghiệm trên chủng PCa. Tuy nhiên, giá trị  $\Sigma$ FIC lớn hơn 0,5 (không có sự tương tác giữa hai kháng sinh). Nhìn chung, các cặp phối hợp của các kháng sinh macrolid và  $\beta$ -lactam chưa thể hiện hiệp đồng tác dụng trên các chủng phế cầu thử nghiệm. Đối với sự phối hợp của gentamicin và các cephalosporin thế hệ III, kết quả nghiên cứu cho thấy các phối hợp này đã làm giảm trị số MIC của các kháng sinh riêng lẻ. Trên chủng PCa, thử nghiệm cho thấy có tác dụng hỗ trợ lẫn nhau giữa các cặp phối hợp gentamicin + ceftotaxim và gentamicin + ceftriaxon. Nghiên cứu cho thấy sự phối hợp của vancomycin và ceftriaxon đã làm giảm giá trị MIC của các kháng sinh riêng lẻ, tuy nhiên phối hợp này chưa thể hiện rõ tác dụng hiệp lực.



**Hình 1:** Thử tác dụng hiệp lực in-vitro của các phối hợp kháng sinh (trên chủng PCa các phối hợp trên cho thấy có sự hỗ trợ tác dụng) (GM: Gentamicin; TX: Ceftriaxone; CT: Cefotaxime)

#### IV. BÀN LUẬN

**Sự phối hợp của các kháng sinh nhóm macrolid và  $\beta$ -lactam:** Sự có mặt của azithromycin đã làm giảm giá trị MIC của cefotaxim trên chủng PCa. Tuy nhiên, nhìn chung việc phối hợp azithromycin hay erythromycin với các kháng sinh  $\beta$ -lactam không tạo ra được tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn. Nghiên cứu *in vitro* của Lin và cộng sự (2003) sử dụng 2 phương pháp checkerboard và time-kill trên 11 chủng phế cầu cho thấy những dữ liệu tương tự [7]. Kết quả cho thấy các kháng sinh macrolid và beta-lactam thể hiện hoạt động ức chế vi khuẩn một cách riêng lẻ và không thể hiện sự hiệp đồng tác dụng giữa chúng.

Mặc dù sự hiệp đồng tác dụng không được thấy trên *in vitro*, một số nghiên cứu hồi cứu cho thấy lợi ích lâm sàng khi sử dụng phối hợp kháng sinh này so với liệu pháp đơn trị [2]. Sự khác biệt giữa kết quả quan sát được trên *in vitro* và *in vivo* có thể do một số yếu tố như tính toàn vẹn của tế bào vật chủ và đáp ứng miễn dịch, vị trí và độ nặng của nhiễm trùng, độc lực và số lượng của vi khuẩn hiện diện, loại và liều lượng kháng sinh được sử dụng [8]. Ngoài ra, lợi ích lâm sàng của phối hợp này có thể không đến từ sự hiệp đồng diệt khuẩn, mà là nhờ vào đặc tính kháng viêm của các macrolid thông qua việc điều chỉnh hoạt động giải phóng interleukin-8 ở các tế

bào biểu mô đường hô hấp. Ngoài ra, các macrolid cũng có khả năng ức chế các nội độc tố được sản sinh trong quá trình phế cầu bị phân hủy do tác dụng diệt khuẩn của kháng sinh  $\beta$ -lactam hoặc vancomycin [2]. Các phối hợp này có thể có lợi trên các chủng không điển hình tại vị trí nhiễm trùng nhằm cung cấp một phổ kháng khuẩn tốt hơn so với việc chỉ sử dụng kháng sinh  $\beta$ -lactam trong liệu pháp đơn trị [2]. Do đó, các nhà điều trị có thể xem xét việc sử dụng liệu pháp phối hợp trong các trường hợp viêm phổi nặng, viêm phổi có biến chứng, hoặc không đáp ứng với liệu pháp ban đầu. Việc xây dựng các mô hình phù hợp để chứng minh lợi ích tiềm năng của cặp phối hợp này trên *in vivo* là điều cần thiết.

**Sự phối hợp của gentamicin và một số cephalosporin thế hệ III.** Gentamicin và các  $\beta$ -lactam là cặp phối hợp kháng sinh điển hình được sử dụng phổ biến trên lâm sàng. Tuy nhiên, hiệu quả lâm sàng của phối hợp này đến nay là một vấn đề cần thảo luận, nghiên cứu thêm. Kết quả nghiên cứu *in vitro* trong đề tài này cho thấy việc phối hợp gentamicin cùng ceftriaxon hoặc cefotaxim đã làm giảm giá trị MIC của các kháng sinh trong phối hợp. Tuy nhiên, các giá trị  $\Sigma$ FIC đều lớn hơn 0,5. Do đó, phối hợp này không thể hiện được tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn trên các chủng phế cầu thử nghiệm. Nghiên cứu được thực hiện gần đây bởi Ruppen và cộng sự (2017) cho thấy một kết quả tương tự trên *in vitro* [9]. Ngoài ra, nghiên cứu tổng quan có hệ thống của Paul và cộng sự (2014) thống kê 69 thử nghiệm lâm sàng trên 7863 bệnh nhân cũng đã cho thấy rằng việc kết hợp 1 kháng sinh aminoglycosid như gentamicin với kháng sinh  $\beta$ -lactam không thể hiện sự khác biệt trong điều trị so với liệu pháp đơn trị  $\beta$ -lactam. Sự có mặt của aminoglycosid có thể làm tăng thêm những tác dụng phụ không mong muốn trên tai và thận [10].

Vì vậy, trong trường hợp VPCĐ mà nguyên nhân gây bệnh đã được xác định là phế cầu khuẩn, đề tài không khuyến cáo sử dụng phối hợp này để điều trị vì không thể hiện được hiệp đồng tác dụng và lợi ích lâm sàng rõ rệt trong khi có nguy cơ làm tăng tác dụng phụ. Tuy nhiên, trong một số trường hợp, cụ thể như viêm phổi nặng, có biến chứng, hoặc không đáp ứng với liệu pháp điều trị ban đầu, hoặc chưa xác định được nguyên nhân gây bệnh và nghi ngờ có sự tham gia của vi khuẩn gram âm, phối hợp này có thể được các nhà lâm sàng cân nhắc sử dụng.

**Sự phối hợp của vancomycin và**

**ceftriaxone.** Thử nghiệm *in vitro* trong nghiên cứu này cho thấy mặc dù sự kết hợp vancomycin và ceftriaxone đã làm giảm MIC các kháng sinh thành phần, tuy nhiên, không có hiệp đồng tác dụng giữa hai kháng sinh này (các trị số  $\Sigma$ FIC đều lớn hơn 0,5). Nghiên cứu của Ribes và cộng sự (2005) trên các chủng phế cầu đa đề kháng báo cáo sự phối hợp của vancomycin và ceftriaxon không tạo ra được hiệp đồng tác dụng.

Hiện nay, trên thế giới chưa xuất hiện các chủng phế cầu đề kháng với vancomycin. Do đó, việc sử dụng phối hợp vancomycin với các cephalosporin phổ rộng để điều trị VPCĐ gây nên bởi các chủng *S. pneumoniae* đa đề kháng là không cần thiết. Tuy nhiên, trong những nhiễm khuẩn nghiêm trọng do phế cầu tại vị trí mà vancomycin khó tiếp cận như viêm não gây ra bởi các chủng phế cầu đa đề kháng hoặc đề kháng cao với  $\beta$ -lactam, việc phối hợp vancomycin và ceftriaxon có thể cho phép các bác sĩ giảm liều của các kháng sinh thành phần và có được hiệu quả điều trị tốt hơn.

## V. KẾT LUẬN

Thử nghiệm cho thấy một số phối hợp kháng sinh có thể làm giảm giá trị MIC của từng kháng sinh riêng lẻ trên các chủng *S. pneumoniae* đa đề kháng. Tuy nhiên, các phối hợp kháng sinh trong nghiên cứu chưa thể hiện tác dụng hiệp đồng diệt khuẩn *in vitro*. Do đó, bác sĩ lâm sàng có thể cân nhắc giữa hiệu quả lâm sàng và tác dụng không mong muốn của các kháng sinh để lựa chọn phối hợp kháng sinh phù hợp, nâng cao hiệu quả điều trị VPCĐ cho trẻ em.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn TX, Lương NK, Trần Q, Hoàng TKH. Hướng dẫn sử dụng kháng sinh. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học; 2015.
2. Caballero J, Rello J. Combination antibiotic therapy for community-acquired pneumonia. *Annals of intensive care*. 2011;1:48.
3. Larsson M, Nguyen HQ, Olson L, Tran TK, Nguyen TV, Nguyen CTK. Multi-drug resistance in *Streptococcus pneumoniae* among children in rural Vietnam more than doubled from 1999 to 2014. *Acta Paediatrica*. 2021;110(6):1916-23.
4. M07-A9 C. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Edition N, editor: Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.
5. Liofilchem. MIC Test Strip Technical Sheet Synergy Testing 2016. Available from: [http://www.liofilchem.net/login.area.mic/technical\\_sheets/MTS31.pdf](http://www.liofilchem.net/login.area.mic/technical_sheets/MTS31.pdf).
6. M100-S21 C. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Edition AS-s, editor: Wayne: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2011.

7. **Lin E, Stanek RJ, Mufson MA.** Lack of synergy of erythromycin combined with penicillin or cefotaxime against *Streptococcus pneumoniae* *in vitro*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2003;47(3):1151-3.
8. **Washington JA, 2nd.** Discrepancies between *in vitro* activity of and *in vivo* response to antimicrobial agents. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 1983;1(1):25-31.
9. **Ruppen C, Decosterd L, Sendi P.** Is gentamicin necessary in the antimicrobial treatment for group B streptococcal infections in the elderly? An *in vitro* study with human blood products. *Infectious diseases (London, England)*. 2017;49(3):185-92.
10. **Paul M, Lador A, Grozinsky-Glasberg S, Leibovici L.** Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014(1).

## HIỆU QUẢ VÀ ĐỘ AN TOÀN CỦA XẠ TRỊ LẬP THỂ ĐỊNH VỊ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH CỬA

Đinh Thị Nga, Thái Doãn Kỳ, Nguyễn Anh Tuấn,  
Nguyễn Đình Châu, Bùi Quang Biểu, Mai Thanh Bình,  
Đinh Trường Giang, Nguyễn Văn Thái, Nguyễn Tiến Thịnh(\*)

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả bước đầu và độc tính của kỹ thuật xạ trị lập thể định vị thân trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, theo dõi dọc trên 31 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối thân hoặc nhánh chính tĩnh mạch cửa, được điều trị bằng kỹ thuật xạ trị lập thể định vị thân, theo dõi từ 07/2018 đến 06/2021 tại Bệnh viện Trung Ương Quân đội 108. Đánh giá tỷ lệ đáp ứng huyết khối, thời gian sống thêm toàn bộ và các tác dụng phụ. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng huyết khối sau 3 tháng, 6 tháng lần lượt là 67,7%; 37,9%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 13 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 6 tháng, 1 năm lần lượt là 93,5%; 54,8%. Các độc tính chủ yếu độ 1-2 bao gồm giảm tiểu cầu, tăng enzyme gan, đau hạ sườn phải. Không có tử vong liên quan đến điều trị. **Kết luận:** Xạ trị lập thể định vị thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan có HKTMC.

**Từ khóa:** Xạ trị lập thể định vị thân, ung thư biểu mô tế bào gan, huyết khối tĩnh mạch cửa

### SUMMARY

#### EFFICACY AND SAFETY OF STEREOTACTIC BODY RADIOTHERAPY FOR TREATMENT OF ADVANCED HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH PORTAL VEIN THROMBOSIS

**Objective:** To evaluate the initial results and toxicity of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for

treatment of Hepatocellular Carcinoma (HCC) with Portal Vein Thrombosis (PVT). **Methods:** A prospective study on 31 HCC patients with main branch or trunk portal vein thrombosis were treated by SBRT; follow-up between July, 2018 to June, 2021 at Military Central Hospital 108. Objective Response Rate (ORR), Overall Survival (OS) and toxicity were evaluated and analyzed. **Results:** The objective response rate after 3 months and 6 months were 67.7% and 37.9%, respectively. The median Overall Survival was 13 months. The overall survival rate after 6 months, 1-year was 93.5% and 54.8%. Most of toxicities were grade 1 or 2 including thrombocytopenia, liver enzyme elevation, abdominal pain. There was no case of treatment-related death. **Conclusion:** SBRT is a safe and effective treatment option for advanced HCC with PVT

**Keywords:** Stereotactic body radiotherapy, Hepatocellular Carcinoma, Portal vein thrombosis.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong những loại ung thư phổ biến nhất ở Việt Nam cũng như nhiều nước khác trên thế giới [1]. Đây là loại ung thư có tiên lượng xấu, đặc biệt ở các trường hợp ở giai đoạn tiến triển có huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC). Các phương pháp điều trị truyền thống và thuốc nhắm trúng đích được coi là điều trị chuẩn cho giai đoạn này cho hiệu quả sống còn rất hạn chế. Xạ trị lập thể định vị thân (Stereotactic Body Radiation Therapy - SBRT) là một phương pháp điều trị có nhiều ưu điểm như độ chính xác cao, cho phép tập trung liều điều trị tại u, giảm tác dụng phụ trên cơ quan lành, gần đây đã được áp dụng tại nhiều nước trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan [2]. Tại Việt Nam, phương pháp này còn khá mới mẻ và mới chỉ được áp

(\*) Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Thái Doãn Kỳ

Email: kythaitrung@gmail.com

Ngày nhận bài: 24.6.2021

Ngày phản biện khoa học: 20.8.2021

Ngày duyệt bài: 27.8.2021