

- Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019, 50, e344–e418.
5. **Kayan, Y.; Meyers, P.M.; Prestigiacomo, C.J.; et al.** Current endovascular strategies for posterior circulation large vessel occlusion stroke: Report of the Society of NeuroInterventional Surgery Standards and Guidelines Committee. *J. Neurointerventional Surg.* 2019, 11, 1055.
  6. **Kang, D.H.; Kim, Y.W.; Hwang, Y.H.; et al.** Switching strategy for mechanical thrombectomy of acute large vessel occlusion in the anterior circulation. *Stroke* 2013, 44, 3577–3579.
  7. **Powers, W.J.; Rabinstein, A.A.; Ackerson, T.; et al.** 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018, 49, e46–e110.
  8. **Zhang, X.; Yuan, K.; Wang, H.; et al.** Nomogram to Predict Mortality of Endovascular Thrombectomy for Ischemic Stroke Despite Successful Recanalization. *J. Am. Heart Assoc.* 2020, 9, e014899.
  9. **Stapleton, C.J.; Leslie-Mazwi, T.M.; Torok, C.M.; et al.** A direct aspiration first-pass technique vs stentriever thrombectomy in emergent large vessel intracranial occlusions. *J. Neurosurg.* 2018, 128, 567–574.
  10. **Pampana, E.; Fabiano, S.; De Rubeis, G.; et al.** Tailored Vessel-Catheter Diameter Ratio in a Direct Aspiration First-Pass Technique: Is It a Matter of Caliber? *Ajnr. Am. J. Neuroradiol.* 2021.
  11. **Lapergue, B.; Blanc, R. A Direct Aspiration, First Pass Technique (ADAPT) versus Stent Retrievers for Acute Stroke Therapy: An Observational Comparative Study.** *Am. J. Neuroradiol.* 2016, 37, 1860–1865.
  12. **Manning, N.W.; Chapot, R.; Meyers, P.M.** Endovascular Stroke Management: Key Elements of Success. *Cerebrovasc. Dis.* 2016, 42, 170–177.
  13. **Fransen, P.S.; Berkhemer, O.A.; Lingsma, H.F.; et al.** Time to Reperfusion and Treatment Effect for Acute Ischemic Stroke: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2016, 73, 190–196.

## KHẢO SÁT HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN PHÁC ĐỒ CÓ BEVACIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI - TRỰC TRÀNG DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN NHÂN DÂN GIA ĐÌNH

Liên Kiều Sương\*, Hồ Đặng Đăng Khoa\*\*, Lê Bá Thảo\*\*\*, Nguyễn Ngọc Khôi\*\*\*\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát hiệu quả và tính an toàn của phác đồ hóa trị phối hợp bevacizumab trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn (UTĐTDC). **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang tất cả các trường hợp bệnh nhân UTĐTDC di căn tại Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 1/2018 – 10/2020. **Kết quả:** Dựa trên phân tích 80 hồ sơ bệnh án hóa trị, các đặc điểm chính của bệnh nhân bao gồm: 58,8% nam, tuổi trung vị 60,6; bệnh nhân có điểm toàn trạng ECOG  $\geq 1$  chiếm 82,5%. Phác đồ hóa trị bao gồm capecitabine + oxaliplatin (58,7%); 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) + oxaliplatin (11,3%), irinotecan + 5-FU/LV (8,8%), capecitabine đơn trị (13,7%); các phác đồ khác (7,5%). Trong thời gian theo dõi là 33 tháng, khảo sát trên 644 chu kỳ hóa trị có bevacizumab, ghi nhận trung vị thời gian đến khi điều trị thất bại 14,6 tháng (95%CI, 12,6 – 16,6). Không

ghi nhận các biến cố thủng đường tiêu hóa, protein niệu, cơn tăng huyết áp cấp cứu, thuyên tắc mạch trên hồ sơ bệnh án. Tuy nhiên, có 2 bệnh nhân ghi nhận xuất huyết đường tiêu hóa (2,5%), mức độ nhẹ không cần phải ngưng hoặc trì hoãn điều trị bevacizumab. Ngoài ra, có ghi nhận một số biến cố bất lợi nghiêm trọng mức độ 3-4: giảm bạch cầu hạt, tiêu chảy, bệnh thần kinh ngoại vi và thiếu máu với tần suất tương ứng là 8,75%, 2,5%, 2,5% và 2,5%. **Kết luận:** Bevacizumab phối hợp hóa trị cho tính an toàn dung nạp và hiệu quả tương tự với các nghiên cứu lâm sàng đã được báo cáo. Tuy nhiên phải theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị để hạn chế và xử lý các tác dụng bất lợi nghiêm trọng như giảm bạch cầu hạt.

**Từ khóa:** Bevacizumab, ung thư đại trực tràng di căn, an toàn, hiệu quả.

### SUMMARY

#### BEVACIZUMAB IN COMBINATION WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER: AN ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY IN NHAN DAN GIA DINH HOSPITAL

**Introduction:** This study was designed to evaluate the efficacy and safety of bevacizumab-containing chemotherapy. **Methods:** Cross-sectional description was carried on metastatic colorectal cancer patient in Nhan Dan Gia Dinh Hospital from January

\*Trường đại học Công nghệ, Thành phố Hồ Chí Minh

\*\* BV Nhân Dân 115, Thành phố Hồ Chí Minh

\*\*\* BV Nhân Dân Gia Định, Thành phố Hồ Chí Minh

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

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Khôi

Email: nnkhoi@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 13.12.2021

Ngày phản biên khoa học: 21.01.2022

Ngày duyệt bài: 14.2.2022

2018 to October 2020. **Results:** The final analysis comprised of 80 patients (male 58.8%; median age 60.6 years and 82.5% had an Eastern Cooperative Oncology Group performance status score  $\geq 1$  Chemotherapy included capecitabine plus oxaliplatin (58.7%); 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) + oxaliplatin (11.3%), irinotecan plus 5-FU/LV (8.8%), capecitabine monotherapy (13.7%) and others (7.5%). The median follow – up was 33 months and analysis based on 644 cycles of anticancer therapy including bevacizumab. Median time to treatment failure was 14.6 months (95% confidence interval 12.6 – 16.6). No GI perforations, proteinuria, hypertension crisis, venous thromboembolic events were identified. However, two GI bleeding events occurred (2.5%), no requiring discontinuation of bevacizumab. In addition, grades 3 and 4 febrile neutropenia, diarrhea, peripheral neuropathy and anemia showed cumulative incidences of 8.75%, 2.5%, 2.5% and 2.5%, respectively. **Conclusion:** Bevacizumab in combination with chemotherapy appears to be well tolerated, and efficacy is consistent with other trial reports. However, patients should be closely monitored to avoid potentially serious events such as neutropenia.

**Keywords:** Bevacizumab, colorectal cancer, metastatic, safety, efficacy

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là loại ung thư đứng hàng thứ năm trong các loại ung thư thường gặp về tần suất mới mắc và đứng hàng thứ hai trong các loại ung thư đường tiêu hóa [1]. Trên thế giới, khoảng 25% bệnh nhân UTĐTT được xác định di căn ngay trong lần đầu được chẩn đoán và xấp xỉ 50% bệnh nhân có bệnh tiến triển di căn sau khi đã được phẫu thuật và hóa trị bổ trợ [2]. Điều trị UTĐTT di căn với các thuốc điều trị nhằm trúng đích cải thiện đáng kể thời gian sống còn và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Bevacizumab (BCZ) là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, được phê duyệt sử dụng kết hợp với hoá trị trong điều trị UTĐTT di căn. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên ở bệnh nhân UTĐTT di căn, BCZ giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống sót toàn bộ (Overall Survival - OS) và thời gian bệnh không tiến triển (Progression Free Survival - PFS) khi kết hợp với hóa trị nền tảng có fluoropyrimidine, irinotecan và oxaliplatin vượt trội hơn so với nhóm không dùng BCZ [3]. Trong các nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng, mặc dù BCZ được kết luận tương đối an toàn khi phối hợp thêm vào phác đồ hóa trị, tuy nhiên các phản ứng có hại ở mức độ 3 và 4 vẫn được ghi nhận nhiều hơn ở nhóm dùng BCZ. Phản ứng có hại thường liên quan đến BCZ là xuất huyết, tăng huyết áp, protein niệu, thủng đường tiêu hóa, thuyên tắc mạch và còn là nguyên nhân chủ yếu dẫn đến trì hoãn điều trị,

giảm liều, không hoàn thành phác đồ hóa trị [3], [4]. Theo một số phân tích gộp trong vài năm gần đây cho thấy BCZ khi kết hợp với hóa trị làm tăng khoảng 20-40% PFS, nhưng không làm tăng OS có ý nghĩa thống kê so với nhóm chỉ dùng hóa trị đơn thuần; bên cạnh đó lại làm tăng thêm tần suất các biến cố bất lợi độ 3-4 [4]. Vì vậy, hiệu quả và tính an toàn của BCZ khi kết hợp với hóa trị trên thực hành lâm sàng vẫn đang là một vấn đề đang được nghiên cứu rộng rãi trên thế giới và tại Việt Nam. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của BCZ kết hợp với các phác đồ hóa trị liệu kinh điển trên thực tế điều trị UTĐTT di căn tại bệnh viện Nhân Dân Gia Định.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, không nhóm đối chứng.

**Đối tượng nghiên cứu.** Tất cả bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định UTĐTT di căn được hóa trị tại khoa Tổng hợp, Bệnh viện Nhân Dân Gia Định từ tháng 1/2018 – 10/2020.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: BN được chẩn đoán xác định UTĐTT di căn giai đoạn IV, dựa trên hình chụp MS-CT hoặc kết quả phẫu thuật và được chỉ định hóa trị kết hợp BCZ ít nhất 4 chu kì.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có ung thư cơ quan khác hoặc mắc các bệnh lý cấp tính hoặc trầm trọng khác phối hợp (suy tim, suy gan, suy thận).

**Phương pháp nghiên cứu.** Những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được thu thập các thông tin từ hồ sơ bệnh án bao gồm nhân khẩu học, thể trạng, đặc điểm di căn, phác đồ hóa trị kết hợp. Thông số hiệu quả chính là đáp ứng điều trị và thời gian đến khi điều trị thất bại (TTF – Time to Treatment Failure). TTF được định nghĩa là khoảng thời gian từ liều hóa trị đầu tiên phối hợp với BCZ cho đến khi bệnh tiến triển, bệnh nhân tử vong hoặc ngừng điều trị vì tác dụng phụ của thuốc.

Đáp ứng khối u được tính bằng tỉ lệ % bệnh nhân đáp ứng sau 4 và 8 chu kì hóa trị được phân loại theo các tiêu chí RECIST 1.1 [5]:

-Đáp ứng hoàn toàn (CR – complete response): tổn thương đích biến mất hoàn toàn sau điều trị.

- Đáp ứng một phần (PR – Partial response): giảm >30% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương ban đầu.

- Bệnh giữ nguyên (SD – Stable disease): không đủ tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng một phần và bệnh tiến triển so với tổng đường kính lớn

nhất ở mức thấp nhất từ lúc bắt đầu điều trị.

- Bệnh tiến triển (PD – Progression disease): tăng ít nhất 20% tổng đường kính lớn nhất của các tổn thương đích so với tổng đường kính lớn nhất các tổn thương được ghi nhận từ lúc bắt đầu điều trị.

Đối với tiêu chí an toàn, mỗi bệnh nhân sẽ được ghi nhận mức độ và tần suất xảy ra các biến cố bất lợi, ở tất cả các mức độ có liên quan đến BCZ như tăng huyết áp, thủng đường tiêu hóa, xuất huyết, protein niệu, thuyên tắc mạch, buồn nôn, tiêu chảy, độc tính trên huyết học (giảm bạch hạt, giảm tiểu cầu, sốt giảm bạch cầu hạt...) và các tác dụng phụ của các phác đồ hóa trị dùng kết hợp. Mức độ nặng được đánh giá theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0 – Common Terminology Criteria for Adverse Events [6]. Qua đó ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân phải giảm liều, trì hoãn điều trị, ngưng điều trị do độc tính của thuốc và các nguyên nhân khác.

**Phân tích thống kê.** Dữ liệu được thu thập thông qua mẫu khảo sát thông tin bệnh nhân được thiết kế sẵn. Tất cả kết quả được trình bày dưới dạng số trung bình, trung vị hoặc tỉ lệ. Các số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 22.0. Các giá trị trung bình (trung vị) sẽ được so sánh bằng phép kiểm ANOVA trong trường hợp phương sai hai nhóm đồng nhất và bằng phép kiểm Mann – Whitney trong trường hợp phương sai không đồng nhất. Các tỉ lệ phần trăm sẽ được so sánh bằng phép kiểm chi bình phương. Thời gian đến khi điều trị thất bại - TTF được xác định theo phương pháp Kaplan – Meier. Phân tích đơn biến, dùng test log-rank khi so sánh đường cong sống thêm giữa các nhóm. Phân tích đa biến: dùng mô hình hồi quy COX để phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến TTF. Các phép kiểm được xem là có ý nghĩa thống kê khi  $p < 0,05$ .

**Y đức.** Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học, trường Đại học Y dược Thành Phố Hồ Chí Minh số 886/HĐĐĐ-ĐHYD kí ngày 17/11/2020.

Và hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh Viện Nhân Dân Gia Định số 01/NDGD-HĐĐĐ kí ngày 06/01/2021.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu 33 tháng, chúng tôi đã tiến hành khảo sát trên 80 bệnh nhân UTĐTT di căn, trên 644 chu kì hóa trị có kết hợp

**Bảng 2. Đặc điểm hóa trị của dân số nghiên cứu**

Phác đồ hóa trị	Bước I (n=80)	Bước II (n= 47)	Bước III (n=17)
BCZ + Cape	11 (13,8)	9 (19,2)	-
BCZ + CapeOX	<b>47 (58,7)</b>	<b>10 (21,3)</b>	2 (11,8)

với BCZ.

### 1. Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Mẫu nghiên cứu có các đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng được trình bày trong bảng 1.

**Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu (n=80).**

Đặc điểm		N	%
<b>Tuổi (trung vị): 60 (51-71)</b>			
Nhóm tuổi	<30	4	5,0
	30-39	3	3,75
	40-49	11	13,75
	50-59	10	12,50
	60-69	29	36,25
	>70	23	28,75
Giới	Nam	47	58,75
	Nữ	33	41,25
ECOG PS	0	14	17,5
	1	54	67,5
	2	12	15,0
Số cơ quan di căn	1 vị trí	51	63,8
	Trên 1 vị trí	29	36,3
Vị trí di căn	Gan	62	77,5
	Phổi	23	28,8
	Phức mạc	22	27,5
	Khác	3	3,7
Thời điểm di căn	Lần đầu	49	61,2
	Tái phát	31	38,8
Mô bệnh học	Tuyến	70	87,5
	Nhầy	10	12,5
Độ biệt hóa	Cao	2	2,5
	Trung bình	69	86,2
	Kém/không biệt hóa	9	11,3
Đột biến gen KRAS	Đột biến	6	7,5
	Hoang dại	30	37,5
	Không xác định	44	55,0

**2. Đặc điểm hóa trị.** Phác đồ hóa trị được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu là BCZ kết hợp CapeOX chiếm 58,7% ở điều trị bước I và 21,3% ở điều trị bước II. Đối với điều trị bước III, capecitabin đơn trị là phác đồ được ưu tiên lựa chọn, chiếm 41,2%. Trong 644 chu kì hóa trị khảo sát, 92,5% bệnh nhân được điều trị phác đồ có BCZ trong bước I; 27,5% BN được duy trì hóa trị kết hợp BCZ ở bước II và chỉ có 7,5% BN được tiếp tục với BCZ ở những bước điều trị sau đó. Trung vị số chu kì hóa trị có kết hợp BCZ là 7 chu kì (CI 95%: 5 – 9,5).

BCZ + FOLFOX	9 (11,3)	2 (4,3)	1 (5,9)
BCZ + FOLFIRI	7 (8,8)	4 (8,5)	1 (5,9)
BCZ	-	1 (2,1)	2 (11,8)
Capecitabin	-	9 (19,2)	<b>7 (41,2)</b>
CapeOX	-	7 (14,9)	-

**3. Hiệu quả điều trị.** Đáp ứng điều trị theo RECIST: Trong quá trình khảo sát, sau 6 - 8 chu kỳ có 10/80 bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, 15/80(18,7%) bệnh nhân đạt đáp ứng một phần và 27/80 (21,3%) bệnh nhân có bệnh tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 31,25%. Với thời gian theo dõi trong 33 tháng, trung vị thời gian đến khi thất bại điều trị là 14,6 tháng (CI 95% 12,6 – 16,6)

**Bảng 3.** Đáp ứng điều trị sau 6-8 chu kỳ

Đáp ứng điều trị	Sau 4 chu kỳ n= 35	%	Sau 6-8 chu kỳ n=80	%
Đáp ứng hoàn toàn	1	2,85	10	12,5
Đáp ứng một phần	12	34,3	15	18,8
Bệnh ổn định	14	40,0	28	35,0
Bệnh tiến triển	8	22,9	27	33,7
<b>TTF (tháng)</b>	<b>Trung vị</b>		<b>95%CI</b>	
Trung vị	14,6		12,6 – 16,6	

Các yếu tố như số lượng cơ quan di căn, độ biệt hóa khối u, số chu kỳ BCZ, phác đồ hóa trị bước I có liên quan TTF, có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Bảng 4.** Mối liên quan giữa TTF và các yếu tố ảnh hưởng trong hồi quy COX

Yếu tố	HR	95%CI	p	Anh hưởng
Số vị trí di căn	2,1	1,5 – 6,3	<b>0,04</b>	≥2 vị trí di căn làm tăng 2 lần rủi ro thất bại điều trị
Độ biệt hóa	6,0	1.3 – 9,8	<b>0,002</b>	Độ biệt hóa kém tăng 6 lần rủi ro thất bại điều trị
Số chu kỳ Beva	0,9	0,8 – 1,0	<b>0,006</b>	Tăng thêm một chu kỳ kết hợp với BCZ làm giảm 12% rủi ro thất bại điều trị
PD hóa trị bước I	0,2	0,1 – 0,9	<b>0,002</b>	Dùng phác đồ hóa trị 2 thuốc làm giảm 77% rủi ro thất bại điều trị

**Tính an toàn các phác đồ hóa trị kết hợp bevacizumab.** Tần suất tác dụng phụ hay gặp nhất trên hệ tạo máu là thiếu máu (mức độ 1-2 là 45%; mức độ 3-4 là 2,5%) và giảm bạch cầu hạt (mức độ 1-2 là 15%; mức độ 3-4 là 8,7%). Trên hệ tiêu hóa tác dụng phụ thường gặp và nghiêm trọng là tiêu chảy (mức độ 1- 2 là 12,5%; mức độ 3- 4: 2,5%), trên thần kinh ngoại vi (mức độ 1-2 là 16,2%; mức độ 3-4 là 2,5%). Các tác dụng phụ khác trên gan, thận chỉ gặp ở mức độ 1 – 2 và ít ảnh hưởng đến điều trị.

**Bảng 4.** Độc tính trên các hệ tạo máu

Độc tính	Mức độ	Tần suất % (n=80)
Giảm bạch cầu hạt	Không có	76,3 (61)
	Độ 1-2	15,0 (12)
	Độ 3-4	8,7 (7)
Giảm tiểu cầu	Không có	90,0 (72)
	Độ 1-2	10,0 (8)
	Độ 3-4	0
Thiếu máu	Trước điều trị	33,7 (27)
	Không có	52,5 (42)
	Độ 1-2	45,0 (36)
	Độ 3-4	2,5 (2)

Buồn nôn/chán ăn	Không có	21,2 (17)
	Độ 1-2	78,7 (63)
Tiêu chảy	Không có	0 (0)
	Độ 1-2	85,0 (68)
	Độ 1-2	12,5 (10)
	Độ 3-4	2 (2,5)
Tăng men gan (AST/ALT)	Không có	68,8 (55)
	Độ 1-2	31,2 (25)
	Độ 3-4	0
	Tăng creatinin máu	Không có
	Độ 1-2	3,8 (3)
	Độ 3-4	0
Hội chứng bàn tay-bàn chân	Không có	87,5 (70)
	Độ 1-2	12,5 (10)
	Độ 3-4	0
	Thần kinh ngoại biên	Không có
	Độ 1-2	17,5 (14)
	Độ 3-4	2,5 (2)

**Biến cố bất lợi liên quan đến bevacizumab.** Biến cố liên quan đến BCZ bao gồm tăng huyết áp độ 1-2 là 6%, chảy máu chiếm 2,5% ở mức độ nhẹ. Không gặp trường

hợp nào phải trì hoãn hay ngừng điều trị do tác dụng phụ liên quan tới BCZ.

**Bảng 5. ADE liên quan đến BCZ**

Biến cố	Mức độ	Tần suất % (n=80)
Tăng huyết áp	Không tăng	92,5 (74)
	Tăng HA do điều trị	7,5 (6)
Chảy máu	Không có chảy máu	97,5 (78)
	Có chảy máu	2,5 (2)
Thủng đường tiêu hóa		0
Thuyên tắc mạch		0
Protein niệu		0

#### IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị 6-8 chu kỳ là 31,2%. So sánh với kết quả của các nghiên cứu RCT nền tảng của Hurwitz [3], nghiên cứu NO16966 của Saltz/Cassidy và nghiên cứu ITACA của tác giả Passardi [7], tỉ lệ đáp ứng toàn bộ khi kết hợp BCZ với hóa trị kinh điển đều cao hơn so với điều trị hóa chất đơn thuần, đáp ứng dao động từ 35-50%. Riêng có nghiên cứu AVEX [8] trên đối tượng bệnh nhân lớn tuổi >75 tuổi trên phác đồ beva+cape cho tỉ lệ đáp ứng là 19%, thấp hơn các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ có vẻ thấp hơn một số báo cáo khác có thể do bệnh nhân PS 1-2 chiếm tỉ lệ cao >80%, bệnh nhân trì hoãn điều trị với BCZ vì nhiều nguyên nhân khách quan như hết thuốc, chi phí... nên không thể tối ưu hóa điều trị như các nghiên cứu RCT.

Với thời gian theo dõi 33 tháng, trung vị thời gian đến khi thất bại điều trị là 14,6 tháng. Tỉ lệ đáp ứng tích lũy sau 6 tháng là 87,1%; sau 1 năm là 51,9%. Đối với các nghiên cứu RCT [3], [7] thời gian đến khi bệnh tiến triển dao động từ 8,3 – 10,6 tháng. Trong nghiên cứu quan sát, thời gian PFS của tác giả Maroun [9] dao động từ 13-17 tháng, có phần vượt trội hơn so với các nghiên cứu RCT có thể do nhiều nguyên nhân như: nghiên cứu quan sát không yêu cầu tái khám theo lịch trình chặt chẽ như RCT; các tiêu chí đánh giá bệnh tiến triển hoặc thất bại điều trị chưa được xác định rõ ràng và đầy đủ; các chẩn đoán hình ảnh chính xác như CT, MRI để xác định đáp ứng bệnh có thể thực hiện trễ hoặc trì hoãn vì nhiều nguyên nhân. Đối với nghiên cứu này, cần lưu ý TTF khác với PFS ở chỗ ghi nhận cả các trường hợp ngừng điều trị do độc tính của thuốc trong khi PFS chỉ ghi nhận các trường hợp

ngừng hóa trị do tử vong và bệnh tiến triển. Một số hạn chế của nghiên cứu này là việc ước tính TTF bị hạn chế bởi thực tế việc đánh giá tiến triển bệnh không được thực hiện theo thời gian xác định như các nghiên cứu RCT. Các chỉ định chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm hỗ trợ đánh giá tiến triển chưa được thực hiện ở đa số bệnh nhân sau 4 chu kỳ điều trị. Bệnh nhân phải thường xuyên thay đổi phác đồ hoặc trì hoãn hóa trị vì hết thuốc nên khó đánh giá hiệu quả và tính an toàn chính xác của BCZ. Chi phí thuốc sinh học còn cao mặc dù đã được bảo hiểm hỗ trợ chi trả là một rào cản khiến hạn chế số lượng bệnh nhân có thể tiếp cận điều trị, do đó dân số của nghiên cứu có thể không thực sự phản ánh được tình hình điều trị UTĐTT di căn của dân số chung.

Ngoài ra, đây là một nghiên cứu quan sát hồi cứu, chứ không phải thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, nên khả năng dẫn đến các sai lầm trong kết luận giả thuyết là điều không tránh khỏi. Việc thu thập dữ liệu hồi cứu thường sẽ không đầy đủ và chính xác đặc biệt đối với những dữ liệu liên quan đến độc tính điều trị. Ngoài ra, mẫu nghiên cứu nhỏ gây khó khăn cho việc đo lường chính xác TTF và tần suất xuất hiện các biến cố bất lợi.

#### V. KẾT LUẬN

Qua theo dõi sử dụng BCZ phối hợp hóa trị trong điều trị bệnh nhân UTĐTT di căn, chúng tôi thấy phác đồ có khả năng dung nạp thuốc tốt, các độc tính ở mức độ chấp nhận được, chủ yếu mức độ 1-2, phác đồ tương đối an toàn, không có bệnh nhân tử vong do độc tính của thuốc. Không gặp trường hợp nào phải trì hoãn hay ngừng điều trị do tác dụng phụ liên quan tới BCZ. Tuy nhiên bệnh nhân cần được theo dõi để hạn chế các tác dụng bất lợi độ 3-4 như giảm bạch cầu hạt, thiếu máu, tiêu chảy trong quá trình hóa trị.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 56(2) 1112-1114.
2. **Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., et al. (2014).** Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 25 Suppl 3, iii1-9.
3. **Hurwitz H.I., Garcia J., Sandler A.B., et al. (2020).** Bevacizumab (Avastin®) in cancer treatment: A review of 15 years of clinical experience and future outlook. Cancer Treat Rev, 86, 102017.
4. **Botrel T.E.A., Clark L.G. de O., Paladini L., et al. (2016).** Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or

- metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 16(1).
5. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45(2), 228–247.
  6. Dueck A.C., Mendoza T.R., Mitchell S.A., et al. (2015). Validity and Reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes Version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncol*, 1(8), 1051–1059.
  7. Passardi A., Nanni O., Tassinari D., et al. (2015). Effectiveness of bevacizumab added to standard chemotherapy in metastatic colorectal cancer: final results for first-line treatment from the ITACa randomized clinical trial. *Ann Oncol*, 26(6), 1201–1207.
  8. Cunningham D., Lang I., Marcuello E., et al. (2013). Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*, 14(11), 1077–1085.
  9. Hammerman et al (2017). The "real-life" impact of adding bevacizumab to first-line therapy in metastatic colorectal cancer patients: A large Israeli retrospective cohort study.

## KẾT QUẢ PHẪU THUẬT BẢO TỒN UNG THƯ VÚ ÁP DỤNG CÁC KỸ THUẬT TẠO HÌNH VỚI KHỐI U TẠI VỊ TRÍ ÍT NHU MÔ TUYẾN VÚ

Lê Hồng Quang\*, Nguyễn Văn Đức\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá mức độ an toàn về mặt ung thư học và kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật bảo tồn ung thư vú áp dụng các kỹ thuật tạo hình tại vị trí ít nhu mô vú. **Phương pháp:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 23 bệnh nhân ung thư vú vị trí ít nhu mô giai đoạn I, II được phẫu thuật bảo tồn từ 2017 đến 2020 tại Bệnh viện K. **Kết quả:** Tỷ lệ diện cắt lạnh tức thì dương tính 13,1%, không có trường hợp nào phải mổ lại. Thời gian nằm viện hậu phẫu trung bình là 6,1 ngày. Tỷ lệ biến chứng sau mổ là 8,7%. Thẩm mỹ tuyến vú đẹp và tốt chiếm 95,7%. Tỷ lệ hài lòng là 100%. **Kết luận:** Việc áp dụng các kỹ thuật tạo hình trong phẫu thuật bảo tồn ung thư vú tại vị trí ít mô đem lại kết quả thẩm mỹ tốt, an toàn về mặt ung thư và có tỷ lệ biến chứng thấp.

**Từ khoá:** phẫu thuật bảo tồn ung thư vú, kỹ thuật tạo hình, vùng ít nhu mô vú.

### SUMMARY

#### RESULTS OF BREAST-CONSERVING SURGERY USING ONCOPLASTIC TECHNIQUES WITH TUMOURS LOCATED IN THE LOW-DENSITY BREAST AREA

**Objectives:** To evaluate the oncologic safety and aesthetic results after breast-conserving surgery using oncoplastic techniques with tumours located in the low-density breast area. **Methods:** Combined retrospective and prospective description study in 23 stages I, II breast cancer patients with tumours located in the low-density breast area who underwent breast-conserving surgery at K Hospital from 2017 to 2020. **Results:** Positive frozen resection margin rate

was 13,1%, no patient had to have reoperation. The average duration of hospitalization was 6,1 days. The complication rate after surgery was 8,7%. Excellent and good cosmetic results were 95,7%. The satisfaction rate was 100%. **Conclusion:** Using the oncoplastic techniques in breast-conserving surgery in the low-density breast area bring good aesthetic results, oncologic safety, and had a low complication rate.

**Keywords:** breast-conserving surgery, oncoplastic techniques, the low-density breast area.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ những năm 80 của thế kỷ trước, điều trị bảo tồn (gồm phẫu thuật bảo tồn và xạ trị bổ trợ) đã được nghiên cứu để so sánh với phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú, theo dõi lâu dài cho thấy thời gian sống thêm của hai phương pháp là không khác biệt [1].

Thách thức chính trong phẫu thuật bảo tồn là vừa phải đảm bảo an toàn về mặt ung thư vừa phải đảm bảo tính thẩm mỹ. Về mặt ung thư học, diện cắt dương tính làm tăng tỷ lệ tái phát tại chỗ gấp 2,5 lần, vì vậy phải đảm bảo cắt u đủ rộng để đạt diện cắt âm tính [2]. Mặt khác, phụ nữ châu Á có kích thước tuyến vú nhỏ hơn so với phụ nữ phương Tây, thể tích nhu mô vú cắt bỏ nhiều sẽ làm tăng nguy cơ không đạt được hiệu quả thẩm mỹ do khó có thể bù đắp được khuyết hổng để lại. Về giải phẫu, tuyến vú có thể được chia làm bốn góc phần tư: trên ngoài, trên trong, dưới ngoài, dưới trong. Các nghiên cứu chỉ ra rằng góc phần tư trên ngoài chiếm thể tích mô vú lớn nhất so với các vị trí khác do đó cũng là vùng thuận lợi nhất cho phẫu thuật bảo tồn [3]. Các góc phần tư còn lại có ít nhu mô hơn nên càng gặp khó khăn trong việc che lấp khuyết hổng sau khi cắt rộng u. Năm 1993 tác giả

\*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Quang

Email: bslequang@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.12.2021

Ngày phản biện khoa học: 14.01.2022

Ngày duyệt bài: 9.2.2022