

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI THẦN KINH NỘI TIẾT TẾ BÀO LỚN GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT DI CĂN BẰNG PHÁC ĐỒ ETOPOSIDE/CISPLATIN TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Hùng Kiên*, Trần Thị Hậu*

TÓM TẮT¹

Mục tiêu: Mục tiêu nghiên cứu nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá tỷ lệ đáp ứng của phác đồ Cisplatin/etoposide trên bệnh nhân ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn giai đoạn tái phát, di căn tại Bệnh Viện K từ tháng 1/2018 đến 10/2021. **Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 33 bệnh nhân ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn giai đoạn tái phát, di căn được điều trị hóa chất phác đồ Cisplatin/Etoposide tại Bệnh Viện K từ tháng 1/2018 đến 10/2021. **Kết quả:** Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 62 (35-69 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 7,26/1. Bệnh nhân có tỷ số toàn trạng ECOG 1 chiếm 54,5%. Di căn nhiều cơ quan chiếm tỷ lệ cao 81,8% số bệnh nhân, 19 bệnh nhân có tình trạng di căn hạch nhóm N2 và trên 50% số bệnh nhân có u ở giai đoạn T3 hoặc T4. Đánh giá hiệu quả của phác đồ hoá chất etoposide/cisplatin, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 69,7%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 42,4%. **Kết luận:** phác đồ Cisplatin/etoposide điều trị bệnh nhân ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn giai đoạn tái phát di căn có tỷ lệ kiểm soát bệnh cao với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 42,4%.

Từ khóa: Ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn, cisplatin/etoposide

SUMMARY

PRELIMINARY RESULT OF ETOPOSIDE/CISPLATIN CHEMOTHERAPY FOR THE TREATMENT OF RECURRENT/METASTATIC PULMONARY LARGE CELL NEUROENDOCRINE CARCINOMA AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objective: The research's primary objective were describing the clinical, subclinical features, and evaluating treatment results of cisplatin/etoposide for the treatment of recurrent/ metastatic pulmonary large cells neuroendocrine carcinoma at Vietnam National Cancer Hospital from 1/2018 to 10/2021. **Patients and Methods:** A retrospective study of 33 patients diagnosed of recurrent/ metastatic pulmonary large cells neuroendocrine carcinoma were treated with Cisplatin/etoposide at Vietnam National Cancer Hospital from 1/2018 to 10/2021. **Results:** The mean age of the group was 62 years old (range, 35-69). The male/female ratio was 7.26/1. Patients presented with ECOG 1 accounted for 54.5%. Patients with multiple

metastatic lesions acquired 81.8%, there were 19 patients presented with N2 metastasis and more than 50% of cases diagnosed of T3 or T4 stage. For response of treatment protocol with etoposide/cisplatin chemotherapy for the treatment of metastatic lung cancer, the disease control rate was 69.7%. The overall response rate was 42.4%. **Conclusion:** Cisplatin/etoposide chemotherapy for recurrent/metastatic stages in large cell neuroendocrine lung carcinoma had a high disease control rate with overall response rate of 42.4%.

Keywords: Pulmonary large cell neuroendocrine, cisplatin/etoposide.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn là một nhóm bệnh hiếm gặp trong số các bệnh lý ác tính tại phổi. Bệnh chiếm khoảng 15% trong số các u thần kinh nội tiết biểu hiện tại phổi và 3% trong tổng số các khối u ác tính tại phổi [1]. Theo Travis và cộng sự, ung thư thần kinh nội tiết tế bào lớn của phổi là bệnh lý có đặc điểm tế bào khối u có độ ác tính cao và kém biệt hóa, tế bào u có đặc điểm hình thái khác với ung thư phổi tế bào nhỏ, song vẫn giữ các đặc điểm của tế bào thần kinh nội tiết [2]. Bệnh được xếp vào nhóm bệnh lý của tế bào thần kinh nội tiết có độ ác tính cao cùng với ung thư tế bào nhỏ tại phổi. Bệnh có tiên lượng xấu với tỷ lệ sống thêm 5 năm theo giai đoạn lần lượt là: giai đoạn I (33%–62%), giai đoạn II (18%–75%), giai đoạn III (8%–45%), và 0% giai đoạn IV [3].

Theo khuyến cáo, ung thư thần kinh nội tiết tế bào lớn của phổi giai đoạn muộn nên được điều trị giống như ung thư phổi tế bào nhỏ bởi vì cả hai loại đều là ung thư thần kinh nội tiết độ ác tính cao. Trong khi một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng với phác đồ là 50-80%, một số nghiên cứu khác lại cho thấy bệnh ít đáp ứng với phác đồ etoposide- cisplatin [4]. Theo Yamazaki và cộng sự phác đồ Etoposide – Cisplatin cho tỷ lệ đáp ứng tương tự trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ với khả năng dung nạp tốt [5]. Phác đồ đã được áp dụng điều trị ở nhiều nước trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Tuy nhiên cho đến nay chưa có báo cáo nào về kết quả điều trị của phác đồ đối với ung thư phổi thần kinh nội tiết giai đoạn muộn. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với 2 mục tiêu:

- *Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung*

*Bệnh Viện K, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 22.8.2022

Ngày duyệt bài: 5.9.2022

thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ etoposide-cisplatin tại Bệnh viện K.

- Đánh giá đáp ứng của phác đồ đối với nhóm bệnh nhân nghiên cứu trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu. Gồm 33 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn giai đoạn IV, được điều trị bằng phác đồ etoposide - cisplatin, tại bệnh viện K từ 1/2018 đến 10/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn bằng kết quả mô bệnh học theo phân loại WHO 2016.

- Được chẩn đoán bệnh giai đoạn tái phát hoặc di căn theo AJCC 2017

- Bệnh nhân được điều trị ít nhất 3 chu kỳ Etoposide- cisplatin.

- Các tổn thương có thể đánh giá được bằng xét nghiệm CĐHA: MRI, CT.

- Bệnh nhân chưa điều trị hoá chất trước đó cho giai đoạn muộn.

- Không kể giới. Tuổi >18tuổi, chỉ số PS = 0,1

- Chức năng gan thận, tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị: Bạch cầu (BC) ≥ 4 (G/l); tiểu cầu (TC) ≥ 100 (G/l); HST ≥ 100 (g/l); AST, ALT ≤ 2 lần giới hạn bình thường; bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường; creatinin $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường

- Bệnh nhân có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các trường hợp chống chỉ định với thuốc như suy gan, suy thận hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc.

- Bệnh nhân có di căn não chưa được kiểm soát ổn định

- Bệnh nhân mắc ung thư thứ hai

- Bệnh nhân từ chối hợp tác hoặc không theo dõi được

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu, bệnh nhân được ghi nhận thông tin đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị, thời gian sống bệnh không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ.

Phác đồ điều trị:

Cisplatin 80mg/m² da, tĩnh mạch ngày 1

Etoposide 100mg/m² da, tĩnh mạch ngày 1-3

Chu kỳ 3 tuần

Cỡ mẫu: cỡ mẫu thuận tiện

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu.

Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0

Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn.

Đạo đức nghiên cứu. Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra.

Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 1/2018 đến 10/2021, chúng tôi tiến hành trên 33 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn giai đoạn IV, được điều trị bằng phác đồ etoposide - cisplatin, tại bệnh viện K.

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1: Đặc điểm tuổi, giới tính

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Nhóm tuổi		
<65	20	60,6
≥ 65	13	39,4
Giới		
Nam	29	87,9
Nữ	4	12,1

Nhận xét: -Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $62,0 \pm 10,73$, tuổi thấp nhất là 35 tuổi và cao nhất là 69 tuổi.

- Nam chiếm 87,9% số bệnh nhân.

Bảng 3.2: Đặc điểm toàn trạng

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Toàn trạng (ECOG)		
0	15	45,5
1	18	54,5

Nhận xét: Bệnh nhân có tỷ số toàn trạng ECOG 1 chiếm 54,5% nhiều hơn ECOG 0

Bảng 3.3: Đặc điểm giai đoạn bệnh và tình trạng di căn

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Giai đoạn u		
T1	5	15,2
T2	10	30,3
T3	9	27,3
T4	9	27,3
Giai đoạn hạch		
N0	4	12,1
N1	1	3,0
N2	19	57,6

N3	9	27,3
Tình trạng di căn		
Một cơ quan	6	18,2
Nhiều cơ quan	27	81,8
Tổng	33	100

Nhận xét: Di căn nhiều cơ quan chiếm tỉ lệ cao 81,8% số bệnh nhân, 19 bệnh nhân có tình trạng di căn hạch nhóm N2 và trên 50% số bệnh nhân có u ở giai đoạn T3 hoặc T4.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 3.4: Tỉ lệ đáp ứng của phác đồ theo RECIST v1.1

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
Hoàn toàn	1	3,0
Một phần	13	39,4
Bệnh ổn định	9	27,3
Bệnh tiến triển	10	30,3
Tổng	33	100

Nhận xét: Tỉ lệ kiểm soát bệnh trên 33 bệnh nhân là 69,7%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 42,4%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm tuổi hay gặp nhất ở cả hai giới là <65 tuổi chiếm 60,6%. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 62,0 ± 10,73, tuổi thấp nhất là 35 tuổi và cao nhất là 69 tuổi. Bệnh nhân nam chiếm chủ yếu với tỉ lệ 87,9% số bệnh nhân, bệnh nhân nữ chiếm 12,1%, tỉ lệ nam/nữ là 7,26/1. Đặc điểm quần thể nghiên cứu khá tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới. Trong nghiên cứu của Le Treut trên 42 bệnh nhân, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 59 ± 9 tuổi, phần lớn bệnh nhân là nam giới chiếm tỉ lệ 69% [6].

Phần lớn bệnh nhân đến viện đã có di căn nhiều cơ quan chiếm đến 81,8%, di căn một cơ quan chiếm tỉ lệ thấp 18,2%; hơn 80% số bệnh nhân đến viện có tình trạng di căn hạch ở mức độ N2-N3; trên 50% số bệnh nhân đến viện có đường kính khối u trên <5cm- tức là khối u ở giai đoạn T3-4.

Đặc điểm đối tượng nghiên cứu trong nghiên cứu này cũng tương đồng với một số nghiên cứu khác trên các nhóm bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) giai đoạn lan tràn điều trị bước một phác đồ Etoposide – Cisplatin (EP). Nghiên cứu tiến cứu của Zhenxing Wang và cs trên 59 bệnh nhân UTPTBN điều trị EP, phần lớn các bệnh nhân có tuổi <65 (chiếm 64,41%), nam giới chiếm đa số (59,32%), tình trạng di căn nhiều cơ quan thấy được ở hầu hết các bệnh nhân (> 1 ổ chiếm 84,91%), chỉ có 11% các bệnh nhân khi phát hiện có di căn một cơ quan.

4.2. Kết quả điều trị. Tỉ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi là 42,4% thấp hơn so với các nghiên cứu khác. Nghiên cứu trên 14 bệnh nhân ung thư phổi thần kinh nội tiết giai đoạn lan rộng của Satoshi Igawa và Shigeo Yamazaki được điều trị hóa chất phác đồ bộ đôi nền tảng cisplatin cho thấy tỉ lệ đáp ứng bệnh là 50% [6, 8]. Có sự khác biệt này có lẽ do nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ và phần lớn bệnh nhân đến viện khi bệnh đã lan tràn. Khi so sánh với nhóm bệnh nhân ung thư phổi thần kinh nội tiết giai đoạn tái phát di căn được điều trị với phác đồ Cisplatin- irinotecan cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 46,7% và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 80% [7]. Dường như tỉ lệ đáp ứng của phác đồ Cisplatin- irinotecan có vẻ cao hơn so với phác đồ Cisplatin- etoposide trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, cỡ mẫu của nghiên cứu còn nhỏ trên 30 bệnh nhân và 5 bệnh nhân trong nghiên cứu ở giai đoạn IIIB [7].

Đối với UTPKTBN hóa chất bộ đôi nền tảng Cisplatin đã được chứng minh mang lại hiệu quả về điều trị. Khi sử dụng hóa chất phác đồ Cisplatin- etoposide trên các bệnh nhân UTPTBN giai đoạn di căn xa, Zhengxing và cs cho thấy tỷ lệ đáp ứng là 45,76% với tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 57,63%. Các kết quả này gần tương đương với nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ. Nghiên cứu khác của Arsela Prelaj và cs cũng chỉ ra đáp ứng tương tự nhau giữa hai nhóm bệnh nhân ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn và giai đoạn lan tràn điều trị bước 1 phác đồ Cisplatin- etoposide với tỷ lệ đáp ứng trên hai nhóm lần lượt là 64,2% và 59,1%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 33 bệnh nhân ung thư phổi thần kinh nội tiết tế bào lớn giai đoạn tái phát di căn được điều trị hóa chất phác đồ Cisplatin- Etoposide tại bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến 10/2021, chúng ta rút ra một số kết luận như sau:

- Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng: tuổi trung bình 62 (35-69 tuổi). Tỉ lệ nam/nữ là 7,26/1. Bệnh nhân ở giai đoạn di căn nhiều cơ quan chiếm tỉ lệ 81,8%

- Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 69,7%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 42,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- 1. Fasano M, Della Corte CM và cộng sự.** Pulmonary large-cell neuroendocrine carcinoma: from epidemiology to therapy. J Thorac Oncol. 2015;10:1133-4.
- 2. Travis WD, Linnoila RI và cộng sự.** Neuroendocrine tumors of the lung with proposed

- criteria for large-cell neuroendocrine carcinoma. An ultrastructural, immunohistochemical, and flow cytometric study of 35 cases. *Am J Surg Pathol.* 1991;15:529–53.
3. **Travis WD, Rush W và cộng sự.** Survival analysis of 200 pulmonary neuroendocrine tumors with clarification of criteria for atypical carcinoid and its separation from typical carcinoid. *Am J Surg Pathol.* 1998;22:934–44.
 4. **Lara PN, Jr, Natale R và cộng sự.** Phase III trial of irinotecan/cisplatin compared with etoposide/cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer: clinical and pharmacogenomic results from SWOG S0124. *J Clin Oncol.* 2009;27:2530–5.
 5. **Yamazaki S, Sekine I và cộng sự.** Clinical responses of large cell neuroendocrine carcinoma of the lung to cisplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer.* 2005;49:217–23.
 6. **Le Treut J, Sault MC và cộng sự.** Multicentre phase II study of cisplatin-etoposide chemotherapy for advanced large-cell neuroendocrine lung carcinoma: the GFPC 0302 study. *Ann Oncol.* 2013;24:1548–52
 7. **Niho S, Kenmotsu H, Sekine I, et al.** Combination chemotherapy with irinotecan and cisplatin for large-cell neuroendocrine carcinoma of the lung: a multicenter phase II study. *J Thorac Oncol.* 2013;8:980–4.
 8. **Shimada Y, Niho S, Ishii G, et al.** Clinical features of unresectable high-grade lung neuroendocrine carcinoma diagnosed using biopsy specimens. *Lung Cancer.* 2012;75:368–73

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIÊM PHONG BỂ THẦN KINH V BẰNG CỒN TUYỆT ĐỐI LIỀU THẤP TRÊN BỆNH NHÂN ĐAU DÂY THẦN KINH V NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Bùi Thị Thu Hà¹, Nguyễn Văn Hướng^{1,2}, Đoàn Tiến Lưu^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của tiêm phong bể thần kinh V bằng cồn tuyệt đối liều thấp trên bệnh nhân đau dây thần kinh V nguyên phát và một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu và tiền cứu trên 38 người bệnh được chẩn đoán xác định là đau dây thần kinh V nguyên phát được can thiệp tiêm phong bể thần kinh V bằng cồn tuyệt đối liều thấp tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 7 năm 2022. **Kết quả:** 38 bệnh nhân được tiêm cồn tuyệt đối trong điều trị đau dây thần kinh V từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 7 năm 2022. Trong đó, có 30 trường hợp tiêm cồn liều 0,3 ml và 8 trường hợp với liều lớn hơn 0,3 ml. Thang điểm đánh giá đau trực quan (VAS) từ mức độ trung bình (18 trường hợp) và mức độ nặng (12 trường hợp) trước can thiệp với 24 bệnh nhân sau can thiệp cải thiện mức độ đau nhẹ hoặc không đau. Có 30 (100%) người bệnh không trải qua cơn đau tái phát trong vòng tối thiểu một năm. Sử dụng thang điểm đánh giá cường độ đau của Viện Thần kinh học Barrow (BNI-PS), sau 2 tuần chỉ có 2 trường hợp đau tái phát ghi nhận mức BNI-PS IV (6,7%), sau 12 tháng có 2 trường hợp đau tái phát mức độ điểm BNI-PS IV (6,7%), sau trên 12 tháng có 5 trường hợp đau tái phát mức độ điểm BNI-PS IV (17,2%) và 1 trường hợp với BNI-PS V (3,4%). Không có biến chứng nghiêm trọng nào được báo cáo. Mất cảm giác theo chi phối của nhánh thần kinh V và tê bì

mặt được báo cáo trong 87% trường hợp với liều 0,3 ml và 87,5% trường hợp với liều lớn hơn 0,3 ml. Các biến chứng khác bao gồm: viêm giác mạc ở 12,5% trường hợp với liều 0,3 ml và 13,3% trường hợp với liều lớn hơn 0,3ml, yếu cơ cẳng ở 23,3% trường hợp với liều 0,3ml và 25% trường hợp với liều lớn hơn 0,3ml.

Từ khóa: Đau dây thần kinh V, tiêm cồn tuyệt đối, hạch Gasser, VAS, BNI-PS.

SUMMARY

EVALUATION THE TREATMENT RESULTS OF LOW-DOSE TRIGEMINAL NERVE BLOCK WITH ALCOHOL IN IDIOPATHIC TRIGEMINAL NEURALGIA AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

Objectives: Evaluation the treatment results of low-dose trigeminal nerve block with alcohol in idiopathic trigeminal neuralgia patients and some factor associations. **Subjects and methods:** Longitudinal and retrospective study in 38 idiopathic trigeminal neuralgia patients with low-dose trigeminal nerve block with alcohol from January 2019 to July 2022. **Results:** 38 patients were analyzed who received absolute alcohol injections in the management of trigeminal neuralgia (TN) from January 2019 to July 2022. There are 30 cases were injected with 0,3 ml of absolute alcohol and 8 cases with a greater 0,3 ml dose. The visual analogue scale (VAS) was used for pain improved with moderate level (18 cases) and severe level (12 cases) before, 24 patients had marked improvement of pain with mild level or free from pain. 30 patients (100%) who initially became free from pain experienced a recurrence of pain at least 1 year. Using the Barrow Neurologic Institute pain scale (BNI-PS), after 2 weeks there were only 2 patients (6,7%) experienced

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Thu Hà

Email: thuha1809.smile@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 23.8.2022

Ngày duyệt bài: 5.9.2022