

4. An SJ, Kim TJ, Yoon BW. Epidemiology, Risk Factors, and Clinical Features of Intracerebral Hemorrhage: An Update. J Stroke. 2017;19(1):3-10. doi:10.5853/jos.2016.00864.

5. Hu Y zhen, Wang J wen, Luo B yan. Epidemiological and clinical characteristics of 266 cases of intracerebral hemorrhage in Hangzhou, China. J Zhejiang Univ Sci B. 2013;14(6):496-504. doi:10.1631/jzus.B1200332.

## ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TINH HOÀN GIAI ĐOẠN DI CĂN BẰNG HÓA CHẤT PHÁC ĐỒ BEP TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Thái Dương<sup>1</sup>, Vũ Quang Toàn<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả điều trị và độc tính phác đồ BEP trong điều trị bệnh nhân ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn tại bệnh viện K năm 2014-2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 36 bệnh nhân ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn được điều trị hóa chất phác đồ BEP tại bệnh viện K từ 1/2014 đến hết tháng 6/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 79,6%, trong đó có 22,2% đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần chiếm 55,7%, bệnh ổn định 2,8%. Độc tính trên hệ tạo huyết: Giảm bạch cầu trung tính độ 3, 4 lần lượt là 33,3% và 22,2%, giảm huyết sắc tố gặp ở 47,2% các trường hợp, tất cả đều là độ I và II. Các độc tính trên gan thận ít gặp, chủ yếu gặp độ 1, độ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $75,5 \pm 5,7$  tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm là 77,8%. **Kết luận:** BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) là phác đồ hiệu quả trong điều trị ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn.

**Từ khóa:** ung thư tinh hoàn, giai đoạn di căn, BEP, độc tính.

### SUMMARY

#### EFFECTIVENESS OF BEP CHEMOTHERAPY REGIMEN IN TREATMENT OF METASTATIC TESTICULAR CANCER

**Objective:** To evaluate the efficacy and safety profile of BEP chemotherapy regimen in patients with metastatic testicular cancer. **Patients and method:** Retrospective and prospective description study of 36 patients with metastatic testicular cancer who received bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy at K hospital from 1/2014 to 6/2022. **Results:** Disease Control Rate is 79,6%. There was 22,2% case with complete respond. The partly respond is 55,7%, stable disease is 2,8%. The incidence of leukopenia in grade 3 and grade 4 is 33,3% and 22,9%. Erythrocytopenia was seen in 47,2% of cases, all is grade 1 and 2. Liver

and kidney toxicity is uncommon and mostly is grade 1 and 2. The mean overall survival is  $75,5 \pm 5,7$ . Five-year survival rate is 77,8%. **Conclusions:** BEP (bleomycin, etoposide, cisplatin) is an effective chemotherapeutic regimen for metastatic testicular cancer patients.

**Key words:** metastatic testicular cancer, BEP, toxicity.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tinh hoàn (UTTH) là loại ung thư tương đối hiếm gặp, chiếm khoảng 2% trong tổng số ung thư ở nam giới, tuy nhiên lại là loại ung thư hay gặp nhất ở nam giới trong độ tuổi 15-34 tuổi.[1] UTTH giai đoạn di căn gặp ở 28,3% các bệnh nhân và ở giai đoạn này hóa trị phối hợp nhiều hóa chất được coi là phương pháp điều trị nền tảng. [2]

UTTH là một trong số ít những bệnh ung thư đáp ứng tốt với điều trị với tỷ lệ khỏi bệnh cao ở tất cả các giai đoạn. Với sự ra đời của Cisplatin (1965) và sự phối hợp với các loại hóa chất khác theo các phác đồ như PVB (1974) sau đó là EP (1985), BEP (1987)... có tác động mạnh với u dòng tinh bào cũng như u không phải dòng tinh bào làm nâng cao tỷ lệ sống thêm đối với loại u này ngay cả giai đoạn di căn. [3] Phác đồ BEP (Bleomycin, Etoposide, Cisplatin) là phác đồ thông dụng, được áp dụng rộng rãi trên thế giới và đạt hiệu quả điều trị cao với độc tính chấp nhận được.

Tại Việt Nam đã có một số nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị UTTH, tuy nhiên các nghiên cứu này chủ yếu đánh giá điều trị đa mô thức hoặc đánh giá điều trị phẫu thuật cho các bệnh nhân UTTH bao gồm tất cả các giai đoạn. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: "Đánh giá kết quả điều trị và độc tính phác đồ BEP trong điều trị bệnh nhân ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn tại bệnh viện K năm 2014-2022".

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1. Thời gian và địa điểm: Chọn các bệnh

<sup>1</sup>Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thái Dương

Email: ptduong23395@gmail.com

Ngày nhận bài: 14.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.9.2022

Ngày duyệt bài: 19.9.2022

nhân được điều trị từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 6 năm 2022 tại Bệnh viện K.

## 2.2. Đối tượng nghiên cứu

### 2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:

- Chẩn đoán mô bệnh học là ung thư tinh hoàn tế bào mầm.
- Được xác định giai đoạn di căn theo tiêu chuẩn AJCC phiên bản 8.
- Được điều trị hóa chất phác đồ BEP ít nhất từ 3 đợt trở lên.
- Chỉ số toàn trạng  $\leq 2$  theo thang điểm ECOG.
- Không bị các bệnh mạn tính ảnh hưởng đến thời gian sống thêm và điều trị hóa chất.
- Chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường.
- Chấp nhận tham gia nghiên cứu và có hồ sơ theo dõi.

### 2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Không có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư tinh hoàn tế bào mầm.
- Ung thư tinh hoàn giai đoạn sớm, chưa có tổn thương di căn.
- Không có thông tin theo dõi điều trị.
- Bệnh nhân bỏ điều trị.

**2.3. Cỡ mẫu:** Lấy cỡ mẫu thuận tiện (tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trên được điều trị từ tháng 1/2014 – 6/2022 tại Bệnh viện K).

**2.4. Phương pháp nghiên cứu:** mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp với tiền cứu.

### 2.5. Cách thức tiến hành:

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án
- Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu
- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị.
- Đánh giá bệnh nhân sau 2-3 đợt
- Đánh giá đáp ứng: theo RECIST và đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO).

**2.6. Phân tích số liệu:** số liệu được nhập và phân tích sử dụng phần mềm SPSS 22.0. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Tỷ lệ đáp ứng: Hoàn toàn, một phần, giữ nguyên, tiến triển
- Các độc tính trên hệ tạo huyết và chức năng gan thận
- Thời gian sống thêm toàn bộ

### 2.7. Đạo đức nghiên cứu:

- Phác đồ nghiên cứu đã được áp dụng điều trị ở nhiều nước trên thế giới.
- Có sự cho phép của bệnh viện.
- Có sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân.

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

**3.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu.** Tuổi trung bình của bệnh nhân là 32,6 tuổi. Bệnh nhân cao tuổi nhất là 66 tuổi, trẻ nhất là 13 tuổi, nhóm tuổi 21-39 tuổi chiếm tỉ lệ cao nhất (66,7%). Có 22,2% bệnh nhân có tiền sử tiền sử tinh hoàn không xuống bìu. Có 2 bệnh nhân có tiền sử viêm tinh hoàn chiếm 5,6%.

**Bảng 1: Các triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng lâm sàng	Số BN	Tỷ lệ %
Đau tức tinh hoàn	13	36,1
Đau tức bụng	13	36,1
Ho tức ngực	6	16,7
Đau tức thắt lưng	6	16,7
Khối trong bìu	11	30,6
U vùng bụng hạ vị	8	22,2
Hạch thượng đòn	5	13,9

**Nhận xét:** Đau là triệu chứng cơ năng gặp nhiều nhất: tỉ lệ đau tức ở tinh hoàn và đau tức bụng đều là 36,1%. Đau tức vùng ngực gặp ở 6 trường hợp, các trường hợp này đều có tổn thương di căn hạch trung thất. Đau tức thắt lưng gặp ở 6 trường hợp, các trường hợp này đau do khối hạch ổ bụng chèn ép gây ứ nước thận. Khám thấy u tại vùng bẹn- bìu là triệu chứng thực thể gặp nhiều nhất: 11 trường hợp khám thấy u trong bìu (30,6%), 4 trường hợp có u vùng bẹn (11,1%). Triệu chứng nổi u ở hạ vị cũng thường gặp với 8 trường hợp (22,2%). Ngoài ra có 5 trường hợp khám thấy hạch thượng đòn (13,9%).

**Bảng 2: Vị trí di căn xa**

Vị trí di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Phổi	14	38,9
Hạch chậu	12	33,3
Hạch trung thất	12	33,3
Hạch bẹn	6	16,7
Hạch thượng đòn	6	16,7
Gan	5	13,9
Phức mạc	5	13,9
Xương	4	11,1
Phần mềm	1	2,8
Não	1	2,8

**Nhận xét:** Các vị trí di căn của ung thư tinh hoàn tương đối đa dạng, những vị trí di căn xa hay gặp nhất là di căn phổi với 14 trường hợp (38,9%), di căn hạch chậu và hạch trung thất cũng thường gặp với tỉ lệ cùng là 33,4%. Di căn hạch thượng đòn và hạch bẹn gặp ở 6 trường hợp chiếm 16,7%. Di căn gan, di căn phúc mạc gặp ở 5 trường hợp (13,9%). Di căn xương xuất hiện ở 4 trường hợp (11,1%). Có 1 trường hợp di căn phần mềm vùng cánh tay bên trái và 1

trường hợp di căn não.

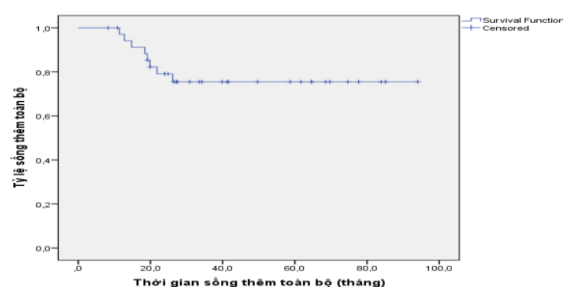
### 3.2. Đánh giá đáp ứng.

**Bảng 3:** Đáp ứng lâm sàng sau hóa trị

Đáp ứng	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	8	22,2
Đáp ứng một phần	20	55,6
Bệnh ổn định	1	2,8
Bệnh tiến triển	7	19,4

**Nhận xét:** Trong 36 bệnh nhân điều trị, có 8 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn (22,2%), có 20 bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần (55,6%), bệnh ổn định ở 1 bệnh nhân (2,8%), bệnh tiến triển trên 7 bệnh nhân (19,4%). Tỷ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ là 79,6%.

### 3.3. Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ.



**Biểu đồ 1:** Thời gian sống thêm toàn bộ

**Nhận xét:** Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $75,5 \pm 5,7$  tháng. Khoảng tin cậy 95%: 64,3 - 86,7 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm là 77,8%.

**Bảng 4:** Liên quan giữa thời gian sống thêm toàn bộ với đáp ứng điều trị trên lâm sàng

Đáp ứng trên LS	Bệnh được kiểm soát	Bệnh tiến triển
Số bệnh nhân (n=36)	29	7
Trung bình thời gian sống thêm toàn bộ (tháng)	$85,8 \pm 4,5$	$23,7 \pm 6,7$
Giá trị p	0,000	

**Nhận xét:** Kiểm định Logrank cho thấy trung bình sống thêm toàn bộ ở nhóm bệnh nhân bệnh được kiểm soát là  $85,8 \pm 4,5$  tháng (khoảng tin cậy 95%: 77,0 - 94,6 tháng) cao hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh nhân bệnh tiến triển là  $23,7 \pm 6,7$  tháng (khoảng tin cậy 95%: 10,6 - 36,8 tháng), với  $p = 0,000$ .

### 3.4. Tác dụng phụ của hóa chất

– Trên hệ tạo huyết: Đa số các bệnh nhân đều gặp độc tính lên dòng bạch cầu trong quá trình điều trị với 88,8% các trường hợp. Độc tính độ III, IV thường gặp với tỷ lệ 55,6%, trong đó 33,3% các bệnh nhân gặp hạ bạch cầu độ III và 22,2% gặp hạ bạch cầu độ 4. Độc tính trên dòng

hồng cầu cũng thường gặp với 47,2% các trường hợp, tuy nhiên chủ yếu là độc tính độ I và II.

– Độc tính lên gan gặp ở 19,4% các trường hợp, tuy nhiên tất cả chỉ ở độ I và II. Độc tính trên thận hiếm gặp với 2 trường hợp độc tính độ I chiếm 5,6%.

## IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là 32,6 tuổi, kết quả này tương đương với kết quả của Cẩn Xuân Hạnh (2014) là 31,7 tuổi và kết quả của Wolde và cs là 33 tuổi. [2], [4] UTTH gặp ở mọi lứa tuổi, nhưng chủ yếu gặp ở người trẻ, trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là nhóm 21-39 tuổi chiếm 66,7%. Kết quả này cũng tương đương với kết quả của Cẩn Xuân Hạnh (2014): nhóm tuổi 20-39 chiếm tỷ lệ cao nhất là 57,6%. [2]

Về triệu chứng lâm sàng, đau là triệu chứng cơ năng gặp nhiều nhất: tỷ lệ đau tức ở tinh hoàn và đau tức bụng đều là 36,1%. Khám thấy u tại vùng bẹn- bìu là triệu chứng thực thể gặp nhiều nhất với 30,6% khám thấy u trong bìu và 22,2% bệnh nhân có u vùng bẹn. Tỷ lệ khám thấy u vùng bìu trong nghiên cứu này thấp hơn kết quả của Cẩn Xuân Hạnh, có thể lý giải do một phần lớn các bệnh nhân chuyển đến bệnh viện K điều trị khi đã phẫu thuật cắt tinh hoàn ở bệnh viện tuyến dưới trước.

Về vị trí di căn xa, UTTH có vị trí di căn xa khá đa dạng, tuy nhiên kết quả của chúng tôi cho thấy phổi là vị trí di căn thường gặp nhất với 38,9% các trường hợp. Di căn xa ở các hạch như hạch chậu hay hạch trung thất cũng thường gặp với tỷ lệ đều là 33%. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự kết quả của Cẩn Xuân Hạnh (2014). [2]

Về đáp ứng điều trị trên lâm sàng, tỷ lệ bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng 1 phần lần lượt là 22,2% và 55,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ là 79,6%. Kết quả này cao hơn với kết quả của S. Culine và cs với tỷ lệ kiểm soát bệnh là 62%, và tương tự với kết quả của R de Wit với tỷ lệ kiểm soát bệnh là 76%, sự khác biệt này có lẽ do tỷ lệ giữa các nhóm tiên lượng trong mỗi nghiên cứu là khác nhau. [5], [6].

Sống thêm toàn bộ 5 năm trong tất cả bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là 77,8%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $75,5 \pm 5,7$  tháng. Trong đó, mức độ đáp ứng với điều trị là yếu tố tiên lượng có ý nghĩa với thời gian sống còn toàn bộ. Kết quả này của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của R de Wit với tỷ lệ sống

còn toàn bộ sau 5 năm là xấp xỉ 80% và ở nhóm bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng thì tỉ lệ này là 92%. [6] Như vậy, chúng ta có thể thấy tiên lượng của các bệnh nhân UTTH di căn điều trị bằng phác đồ BEP là tương đối tốt, đặc biệt là ở nhóm đạt được đáp ứng tốt trên lâm sàng.

Về tác dụng trên hệ tạo huyết, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ BEP có độc tính tương đối thường gặp trên hệ tạo huyết, đặc biệt là trên bạch cầu đa nhân trung tính với 33,3% các bệnh nhân gặp hạ bạch cầu độ III và 22,2% gặp hạ bạch cầu độ 4, do đó quá trình điều trị của bệnh nhân cũng thường gặp gián đoạn. Thiếu máu cũng là độc tính hay gặp, chiếm 47,2% các trường hợp, tuy nhiên chúng tôi chỉ gặp thiếu máu mức độ I và II, không gây ảnh hưởng nhiều lên quá trình điều trị. Độc tính trên hệ tạo huyết trong nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ cao hơn so với các nghiên cứu nước ngoài. Theo S.Culine và cs, tỉ lệ hạ bạch cầu độ III, IV là 45%, tỉ lệ thiếu máu chiếm 9,2%. [5] Kết quả nghiên cứu của Renu Madan và cs thì tỉ lệ hạ bạch cầu cũng thường gặp với tỉ lệ 62,5%, tuy nhiên hạ bạch cầu độ III, IV chỉ gặp với tỉ lệ 10,1%. [7] Sự khác biệt này có thể giải thích do yếu tố chủng tộc. Các tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết đều ở mức độ nhẹ, chủ yếu độ 1 và độ 2, có thể kiểm soát được bằng các thuốc hỗ trợ khi điều trị ung thư.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ BEP áp dụng cho các bệnh nhân ung thư tinh hoàn giai đoạn di căn trong nghiên cứu này đem lại hiệu quả kiểm soát bệnh và tăng thời gian sống thêm toàn bộ đáng kể. Cụ thể là:

– Đánh giá đáp ứng theo RECIST, tỉ lệ kiểm soát được bệnh chiếm 79,6% trong đó có 22,2%

đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần chiếm 55,7%, bệnh ổn định 2,8%.

– Giảm bạch cầu trung tính độ 3, 4 lần lượt là 33,3% và 22,2%, giảm huyết sắc tố gặp ở 47,2% các trường hợp, tất cả đều là độ I và II. Độc tính trên gan, thận ít gặp, chủ yếu là độ I và độ II.

– Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là  $75,5 \pm 5,7$  tháng. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm là 77,8%.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Motzer R.J., Agarwal N., Beard C. và cộng sự. (2009).** Testicular Cancer. J Natl Compr Canc Netw, **7(6)**, 672–693.
2. **Cần Xuân Hạnh:** Đánh giá kết quả điều trị ung thư tinh hoàn tại bệnh viện K từ 2005 đến 2013. 2014.
3. **Hanna N. và Einhorn L.H. (2014).** Testicular cancer: a reflection on 50 years of discovery. J Clin Oncol, **32(28)**, 3085–3092.
4. **Woldu S.L. và Bagrodia A. (2018).** Update on epidemiologic considerations and treatment trends in testicular cancer. Current Opinion in Urology, **28(5)**, 440–447.
5. **Culine S., Kramar A., Théodore C. và cộng sự. (2008).** Randomized Trial Comparing Bleomycin/Etoposide/Cisplatin With Alternating Cisplatin/Cyclophosphamide/Doxorubicin and Vinblastine/Bleomycin Regimens of Chemotherapy for Patients With Intermediate- and Poor-Risk Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors: Genito-Urinary Group of the French Federation of Cancer Centers Trial T93MP. JCO, **26(3)**, 421–427.
6. **de Wit R., Stoter G., Sleijfer D.T. và cộng sự. (1995).** Four cycles of BEP versus an alternating regime of PVB and BEP in patients with poor-prognosis metastatic testicular non-seminoma; a randomised study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Br J Cancer, **71(6)**, 1311–1314.
7. **Madan R., Thakur N., Rana S. và cộng sự. (2019).** Impact of the modified bleomycin, etoposide and cisplatin chemotherapy regimen on the outcome of testicular germ cell tumor: a tertiary care institute experience. Int Surg J, **6(9)**, 3305.

## KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ CETUXIMAB KẾT HỢP HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN IV TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Hữu Thắng<sup>1</sup>, Hà Thành Kiên<sup>2</sup>, Vũ Hồng Thăng<sup>1,2</sup>

### TÓM TẮT

<sup>1</sup>Bộ môn ung thư, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Thắng

Email: nguyennhuuthang291196@gmail.com

Ngày nhận bài: 18.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 12.9.2022

Ngày duyệt bài: 19.9.2022

**Mục tiêu:** Trong những năm gần đây, chất ức chế thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô Cetuximab đã chứng minh vai trò quan trọng của nó khi kết hợp với hóa chất trong điều trị ung thư đại tràng giai đoạn IV không có đột biến gen RAS/BRAF<sup>1</sup>. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ trên đối tượng bệnh nhân tại bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu trên 40 bệnh nhân chẩn đoán ung thư đại trực tràng giai đoạn IV không mang đột biến RAS/BRAF tại bệnh viện