

với một số nghiên cứu khác. Tại Việt Nam, cụ thể, tỷ lệ trên cao hơn nghiên cứu của Lê Hồng Tiến (2016) với điểm ĐLLV của NVYT là 3,79, đáng chú ý trong nghiên cứu này có tỷ lệ NVYT không có ĐLLV (52,5%) cao hơn NVYT có động lực (47,5%);¹ hay nghiên cứu của Trương Quốc Dũng (2018),² chỉ 65,2% NVYT có ĐLLV. Trên thế giới, tỷ lệ NVYT có động lực của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Weldegebreal F và cộng sự (2016) với 58,6%.⁸ Mặc dù khi so sánh kết quả ĐLLV của NVYT Bệnh viện Phổi tỉnh Sơn La có phần cao hơn tại một số địa điểm của các nghiên cứu khác, tuy nhiên vẫn còn một phần không nhỏ 14/80 (17,5%) số NVYT chưa có động lực làm việc. Điều này cho thấy rằng Bệnh viện cần chú trọng hơn nữa trong công tác nâng cao động lực làm việc của những NVYT chưa có động lực này, song song với đó là duy trì trong tương lai động lực làm việc của nhóm NVYT đã có động lực. Cần có những kế hoạch, chỉ đạo cụ thể nhằm khuyến khích và hỗ trợ NVYT tạo động lực làm việc.

Khi xem xét đến điểm trung bình của từng yếu tố, tất cả 07 yếu tố đạt điểm có động lực làm việc. Tuy nhiên, yếu tố sức khỏe được thấy thấp hơn đáng kể so với những yếu tố còn lại. Sức khỏe, theo WHO, là một trạng thái thoải mái toàn diện về thể chất, tinh thần và xã hội chứ không chỉ là không có bệnh hay thương tật. Do vậy, sức khỏe không tốt có thể gây ảnh hưởng không nhỏ tới sức lao động của NVYT. Tại nghiên cứu của chúng tôi, điểm của yếu tố này xếp thứ 7/7 trong các yếu tố nghiên cứu, với $3,61 \pm 0,78$ điểm, cùng với đó là chỉ 67,5% số NVYT có động lực làm việc. Chi tiết vào 02 tiểu mục của yếu tố sức khỏe, kết quả cho thấy tiểu mục "Buổi sáng thức dậy cảm thấy uể oải với công việc" có 28/80 NVYT đồng tình. Tiểu mục "Cảm thấy mệt mỏi vào cuối mỗi ngày" cũng chiếm tới gần 48% số NVYT không có động lực. Kết quả này cũng được tìm thấy tương tự trong nghiên cứu của Trương Quốc Dũng (2018).² Năm 2021, tại hội thảo "Đánh giá tác động của đại dịch Covid-19 đến sức khỏe và các điều kiện kinh tế - xã hội - việc làm của cán bộ y tế Việt Nam" đã chỉ ra, có khoảng 40% NVYT gặp phải những khó chịu và suy giảm về sức khỏe thể chất và 70% NVYT bị lo lắng và trầm cảm, dẫn đến 25% NVYT giảm mức độ hài lòng với công việc của họ (khảo sát trên 2.700 NVYT tuyến đầu chống Covid-19).⁹ Nhận thấy sự tác động qua lại quan trọng giữa hiệu quả công việc với sức khỏe tinh thần, thể chất của NVYT, trong khi đó yếu tố sức khỏe trong nghiên cứu của chúng tôi được thấy

có điểm động lực thấp nhất. Bệnh viện Phổi tỉnh Sơn La cần đặc biệt chú trọng cải thiện động lực làm việc của NVYT về yếu tố này trong tương lai.

Do hạn chế về thời gian và nguồn lực, chúng tôi chỉ có thể đánh giá động lực làm việc của NVYT tại Bệnh viện Phổi tỉnh Sơn La. Mặt khác, do nghiên cứu được tiến hành mô tả cắt ngang, chúng tôi không thể mô tả sự thay đổi về động lực làm việc của NVYT tại địa điểm này theo thời gian. Mặc dù những phát hiện trong nghiên cứu này không mang tính đại diện hoàn toàn, nhưng kết quả này chắc chắn có thể cung cấp dữ liệu cơ bản để nghiên cứu sâu hơn tại Bệnh viện Phổi tỉnh Sơn La và các bệnh viện khác tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy NVYT Bệnh viện Phổi tỉnh Sơn La có động lực làm việc. Tất cả 07 yếu tố nghiên cứu cùng đạt điểm có động lực và tỷ lệ NVYT có động lực làm việc trong từng yếu tố ở mức cao. Tuy nhiên, động lực của nhân viên đối với yếu tố sức khỏe thấp nhất và thấp hơn đáng kể so với những yếu tố khác. Điều này cho thấy, Bệnh viện cần tập trung cải thiện hơn về khía cạnh này, song vẫn duy trì được động lực làm việc của những yếu tố còn lại. Bằng chứng có thể giúp các nhà quản lý bệnh viện xây dựng các kết hoạch để cải thiện động lực làm việc của NVYT. Đồng thời, kết quả nghiên cứu có thể cung cấp tài liệu tham khảo cho các nghiên cứu khác trong tương lai.

VI. LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu gửi lời cảm ơn đến lãnh đạo Bệnh viện Phổi tỉnh Sơn La và tất cả những cộng sự tham gia vào nghiên cứu đã giúp nghiên cứu được thực hiện thành công.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Hồng Tiến.** Đánh giá động lực làm việc và một số yếu tố liên quan của nhân viên y tế Bệnh viện đa khoa huyện Hàm Yên, tỉnh Tuyên Quang năm 2016. Luận văn Chuyên khoa II Tổ chức quản lý y tế. Trường Đại học Y tế Công cộng. 2016; 31-32.
2. **Trương Quốc Dũng.** Động lực làm việc và một số yếu tố ảnh hưởng của nhân viên y tế tại Trung tâm Y tế huyện Cao Lãnh, tỉnh Đồng Tháp năm 2018. Luận văn Chuyên khoa II Tổ chức Quản lý Y tế. Trường Đại học Y tế Công cộng. 2018; 40-41.
3. **Mbindyo PM, Blaauw D, Gilson L, English M.** Developing a tool to measure health worker motivation in district hospitals in Kenya. *Human Resources for Health.* 2009;7(40):1-11.
4. **Phạm Quỳnh Anh.** Động lực làm việc của nhân viên khối Hành chính - Hỗ trợ Bệnh viện đa khoa Đồng Tháp và một số yếu tố ảnh hưởng năm 2017. *Tạp chí Khoa học Nghiên cứu Sức khỏe và Phát triển.* 2017; 4(3): 9-17.
5. **Bộ Nội Vụ, Bộ Y tế.** Thông tư liên tịch

- 08/2007/TTLT-BYT-BNV hướng dẫn định mức biên chế sự nghiệp trong các cơ sở y tế nhà nước. 2007.
6. **Nguyễn Hoàng Sơn.** Động lực làm việc và một số yếu tố liên quan đến động lực làm việc của nhân viên y tế tại Bệnh viện đa khoa huyện Lập Vò, Đồng Tháp năm 2014. 2014; 37-39.
 7. **Nguyễn Đức Thành.** Thực trạng nhân lực và một số yếu tố ảnh hưởng đến thu hút và duy trì nhân lực tại Bệnh viện đa khoa huyện Cư Kuin giai đoạn 2016 - 2018. Trường Đại học Y tế Công cộng. 2020; 4(3): 58-66.
 8. **Weldegebriel Z, Ejigu Y, Weldegebreal F, Woldie M.** Motivation of health workers and associated factors in public hospitals of West Amhara, Northwest Ethiopia. PPA. 2016;10: 159-169.
 9. **Hội Thầy thuốc trẻ Việt Nam.** Đánh giá tác động của đại dịch Covid-19 đến sức khỏe và các điều kiện kinh tế - xã hội - việc làm của cán bộ y tế Việt Nam. 2021.

PHÂN TÍCH YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ ĐOẠN IB-III A HÓA CHẤT BỔ TRỢ VINORELBINE/CISPLATIN

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích một số yếu tố tiên lượng trong điều trị hóa chất bổ trợ phức đồ vinorelbine/cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB-III A tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB-III A được điều trị hóa chất bổ trợ phức đồ vinorelbine/cisplatin sau phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2017 đến tháng 05/2022. **Kết quả:** Trong 66 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 6 bệnh nhân tái phát tại chỗ (9,1%), 6 bệnh nhân tái phát di căn xa (9,1%), và 6 bệnh nhân đồng thời tái phát tại chỗ và di căn xa (9,1%). Tỷ lệ tái phát, di căn sau điều trị bổ trợ là 27,3%. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung bình là $29,10 \pm 1,63$ tháng, ở bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 0 là $31,8 \pm 3,24$, bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 1 là $24,7 \pm 2,92$ ($p < 0,05$). Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 80,3%, 60,7% và 41%. Bệnh nhân ở giai đoạn IB – II và III A có thời gian DFS trung vị lần lượt là $17,7 \pm 1,39$ và $30,8 \pm 2,66$ ($p < 0,05$). **Kết luận:** Thời gian sống thêm không bệnh trung vị là $29,10 \pm 1,63$ tháng trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IB-III A được điều trị bổ trợ phức đồ vinorelbine/cisplatin. Giai đoạn bệnh và thể trạng ECOG là hai yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, vinorelbine/cisplatin, hóa chất bổ trợ

SUMMARY

ANALYZING RISK FACTORS OF ADJUVANT VINORELBIN PLUS CISPLATIN CHEMOTHERAPY

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.12.2022

Ngày phản biện khoa học: 9.01.2023

Ngày duyệt bài: 8.2.2023

FOR THE TREATMENT OF STAGED IB-III A NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objective: Analyzing the prognostic factors in adjuvant chemotherapy with vinorelbine/cisplatin regimen in non-small cell lung cancer patients at K hospital from January 2017 to May 2022. **Patients and method:** Retrospective and prospective analysis of 66 patients with stage IB-III A resected non-small cell lung cancer received adjuvant vinorelbine plus cisplatin chemotherapy from K hospital, 01/2017 to 05/2022. **Results:** A total of 66 patients with stage IB to III A were enrolled, there were 6 patients with local recurrent (9.1%), 6 patients with distant metastasis (9.1%), six patients with local recurrent and distant metastasis (9.1%). The proportion of recurrence and metastasis after adjuvant chemotherapy was 27.3%. The average PFS was 29.10 ± 1.63 months, 31.8 ± 3.24 months in patients with performance status ECOG 0; and of 24.7 ± 2.92 months in patients with performance status ECOG 1 ($p < 0.05$). The percentage of 1-year PFS, 2-year PFS and 3-year PFS were 80.3%, 60.7% and 41.0% respectively. Patients in stage IB – II and III A has mean PFS of 17.7 ± 1.39 and 30.8 ± 2.66 ($p < 0.05$) respectively. **Conclusion:** The mean of progression-free survival (PFS) was $29,10 \pm 1,63$ months in patients with non-small cell lung carcinoma (NSCLC) stage IB – III B were underwent adjuvant therapy of vinorelbine/cisplatin. The disease stages and ECOG (Eastern cooperative Oncology Group) performance status were two prognostic factors significantly correlated with PFS.

Keywords: Non-small cell lung cancer, vinorelbine/cisplatin, adjuvant chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong 3 ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2018, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư gan với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở cả hai giới là 21,7. Bệnh thường gặp ở nam giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo

tuổi là 34,5 ở nam và 11,1 ở nữ, ước tính khoảng 23.000 trường hợp mới mắc và 21.000 ca tử vong mỗi năm [1].

Ung thư phổi được chia thành 2 loại chính là ung thư phổi tế bào nhỏ (chiếm khoảng 10-15%) và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN, chiếm khoảng 85%) [1]. Điều trị UTPKTBN có các phương pháp chính: phẫu thuật, hóa chất và xạ trị, trong đó phẫu thuật là phương pháp điều trị đối với giai đoạn tổn thương còn khu trú (giai đoạn I-IIIa). Hóa trị bổ trợ được chỉ định cho các bệnh nhân giai đoạn IB-IIIa sau phẫu thuật triệt căn. Hóa trị bổ trợ với nền tảng là Cisplatin đã được nhiều nghiên cứu chứng minh tính hiệu quả trong việc kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ và giảm tỷ lệ tái phát.

Vinorelbine là một Vinca alkaloid bán tổng hợp mới, đã được chứng minh có tác dụng trong điều trị bổ trợ với UTPKTBN ở các nghiên cứu lâm sàng khi dùng đơn độc hay phối hợp. Qua các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh phác đồ Vinorelbine kết hợp Cisplatin với các phác đồ trước đó như Cisplatin đơn chất hoặc Cisplatin kết hợp với Etoposide hoặc với một Vinca alkaloid khác, phác đồ hai thuốc Vinorelbine – Cisplatin vượt trội hơn. Các thử nghiệm pha III đã chứng minh những ưu thế của phác đồ kết hợp Vinorelbine với Cisplatin trong điều trị bổ trợ ở các bệnh nhân UTPKTBN cho kết quả thấy kéo dài thời gian sống thêm không bệnh cũng như thời gian sống thêm toàn bộ [2].

Do những hiệu quả và tính ưu việt của nó nên phác đồ Vinorelbine/Cisplatin đã trở thành một phác đồ được chấp nhận trên thế giới và ở Việt Nam trong điều trị bổ trợ UTPKTBN. Chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu: *Phân tích một số yếu tố tiên lượng trong điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ vinorelbine/cisplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB-IIIa tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Gồm 66 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB-IIIa được điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ vinorelbine/cisplatin sau phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện K từ tháng 01/2017 đến tháng 05/2022.

***Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IB - IIIA (theo AJCC 2017) đã được phẫu thuật triệt căn
- Toàn trạng tốt PS 0-2.
- Điều trị hóa chất bổ trợ phác đồ Vinorelbine/Cisplatin.

- Chấp nhận, tham gia, tuân thủ đúng phác đồ điều trị nghiên cứu, có hồ sơ lưu trữ thông tin đầy đủ

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mắc bệnh ung thư thứ 2
- Mắc các bệnh lý mãn tính hoặc cấp tính ảnh hưởng đến điều trị
- Chức năng gan thận, tủy xương không cho phép điều trị hóa chất
- Đã được điều trị trước đó.
- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

*** Thời gian và địa điểm nghiên cứu**

Thời gian nghiên cứu từ 01/2017 – 05/2022

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

*** Phương pháp nghiên cứu:**

-Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

- Mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện, lấy 66 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

2.3. Các bước tiến hành

*** Quy trình nghiên cứu**

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Trong vòng 14 ngày trước điều trị, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản, đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu
- Chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: Chụp CLVT, MRI, ...

Bước 2: Điều trị hoá chất toàn thân

Giải thích cho BN về chẩn đoán bệnh, tiên lượng, phương pháp điều trị, nguy cơ, những tác dụng phụ không mong muốn, cách theo dõi phát hiện và phòng ngừa độc tính của thuốc.

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu bao gồm: - Cisplatin 80mg/m², tĩnh mạch ngày 1

- Vinorelbine 25-30mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 và 8.

- Chu kỳ 21 ngày

2.4. Xử lý số liệu. Các thuật toán thống kê được sử dụng như sau:

+ So sánh các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định T (T-Test).

+ Mỗi liên quan giữa đáp ứng với các yếu tố loại định tính: sử dụng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định chính xác Fisher.

+ Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.

+ Kết quả được thể hiện trên các bảng hoặc đồ thị thích hợp, dạng tỷ lệ phần trăm (%) hoặc dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn (X \pm SD).

+ Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

2.5. Vấn đề y đức

- Lợi ích của nghiên cứu: Các nghiên cứu trên thế giới đã đánh giá hiệu quả của điều trị bổ trợ phác đồ vinorelbin/cisplatin trên nhóm bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, việc đánh giá kết quả điều trị giúp bác sỹ lâm sàng có cơ sở dữ liệu nhằm phục vụ điều trị cho bệnh nhân.

- Tính tự nguyện: 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

3.1. Tái phát và thời gian sống thêm không bệnh

3.1.1. Tỷ lệ tái phát và đặc điểm tái phát, di căn

Bảng 3.1. Tỷ lệ tái phát, di căn

Tái phát, di căn xa	Số BN (N)	Tỷ lệ (%)
Tái phát tại chỗ	6	9,1
Di căn xa	6	9,1
Cả tại chỗ và di căn xa	6	9,1
Tổng tái phát, di căn	18	27,3

Nhận xét: Trong 66 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 6 bệnh nhân tái phát tại chỗ (9,1%), 6 bệnh nhân di căn xa (9,1%), và 6 bệnh nhân đồng thời tái phát tại chỗ, vừa di căn

Bảng 3.4. Phân tích yếu tố tiên lượng sống thêm không bệnh

Yếu tố tiên lượng	Thời gian DFS trung bình (tháng)	Giá trị p
Giai đoạn	IB-II	17,7 ± 1,39
	IIIA	30,8 ± 2,66
Chỉ số toàn trạng	ECOG 0	31,8 ± 3,24
	ECOG 1	24,7 ± 2,92
Kích thước u	< 3 cm	30,8 ± 3,53
	≥ 3cm	28,3 ± 1,82
Tình trạng di căn hạch	pN0	30,5 ± 1,85
	pN1-2	21,6 ± 2,11
Thể mô bệnh học	UTBM tuyến	29,0 ± 1,76
	Typ UTBM khác	28,7 ± 1,63

Nhận xét: Trong các yếu tố phân tích liên quan đến thời gian sống thêm không bệnh, bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 0 có thời gian DFS cao hơn so với nhóm ECOG 1, khác biệt có ý

xa (9,1%). Tỷ lệ tái phát, di căn sau điều trị bổ trợ là 27,3%.

Bảng 3.2. Vị trí di căn xa

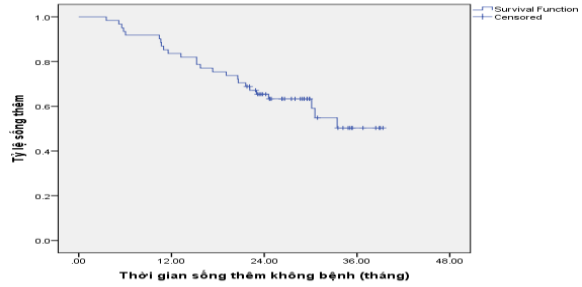
Di căn xa	Số BN (N)	Tỷ lệ (%)
Não	9	13,6
Phổi	1	1,5
Xương	3	4,5
Màng phổi	1	1,5

Nhận xét: Tỷ lệ di căn nhiều nhất là di căn não (13,6%), tiếp đến là xương (4,5%), phổi (1,5%), màng phổi (1,5%). Có hai bệnh nhân di căn hai vị trí xương và não, chiếm 3%.

3.1.2. Thời gian sống thêm không bệnh

Bảng 3.3. Tỷ lệ sống thêm không bệnh các thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm

Thời điểm	Tỷ lệ sống thêm không bệnh (%)
1 năm	80,3
2 năm	60,7
3 năm	41,0



Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS)

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung bình là 29,10 ± 1,63 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm lần lượt là 80,3%, 60,7% và 41,0%.

3.2. Phân tích một số yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến sống thêm không bệnh

nghĩa thống kê với p=0,028. Giai đoạn IB-II có thời gian DFS trung bình cao hơn giai đoạn IIIA, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,003. Các yếu tố như kích thước u, di căn hạch và thể mô

bệnh học không khác biệt trong phân tích với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thời gian sống thêm. Nghiên cứu của Phan Lê Thăng (2017) trên đối tượng nghiên cứu là 81 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II, IIIA được điều trị phẫu thuật triệt căn và hóa chất, xạ trị bổ trợ. Thời gian sống thêm không bệnh theo kết quả nghiên cứu của Phan Lê Thăng là $27,1 \pm 3,9$ tháng [3]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có cao hơn nhưng không đáng kể, một phần có thể do trong đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có thêm các bệnh nhân giai đoạn IB.

Một số nghiên cứu nước ngoài có sử dụng phác đồ vinorelbine-cisplatin trong điều trị bổ trợ ung thư phổi, như thử nghiệm ANITA (2006), JBR.10 (2005) và phân tích gộp LACE [4], [5], [6]. Thử nghiệm ANITA (2006), thời gian sống thêm không bệnh trung bình ở nhóm bệnh nhân UTPKTBN được điều trị hóa chất bổ trợ là 36,3 tháng. Tuy nhiên, thời gian sống thêm không bệnh của nhóm không điều trị bổ trợ trong thử nghiệm này chỉ là 20,7 tháng [4]. Thử nghiệm JBR.10 (2005) kết luận: hóa chất bổ trợ kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tái phát đáng kể so với không điều trị. Trung vị sống thêm bệnh không tái phát của nhóm chỉ theo dõi sau phẫu thuật đạt 46,7 tháng; đối với nhóm điều trị hóa chất bổ trợ, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu chưa đạt được trung vị sống thêm. Như vậy, thời gian sống thêm không bệnh của bệnh nhân điều trị vinorelbine-cisplatin trong thử nghiệm JBR.10 (2005) cao hơn nhiều so với kết quả của cả thử nghiệm ANITA (2006). Có thể lý giải một phần sự khác biệt này do bệnh nhân được lựa chọn vào thử nghiệm JBR.10 (2005) chỉ ở giai đoạn I và II, khác với thử nghiệm ANITA (2006) [4], [5].

Thử nghiệm Big Lung Trial, với cỡ mẫu không phải là quá lớn, sử dụng nhiều phác đồ nền tảng cisplatin khác nhau, thời gian theo dõi tương đối ngắn (khoảng 29 tháng) và 15% bệnh nhân không đạt phẫu thuật triệt căn hoàn toàn; thử nghiệm ALPI, sử dụng phác đồ bao gồm mytomycin, vindesine và cisplatin, có tỷ lệ tử vong cao và tuân thủ điều trị kém; và thử nghiệm CALGB 9633, với phác đồ sử dụng là paclitaxel-carboplatin với chỉ bệnh nhân giai đoạn IB [7], [8]. Những thử nghiệm tiếp theo với cỡ mẫu đủ lớn, thiết kế nghiên cứu chặt chẽ hơn, như thử nghiệm IBR.10, ANITA, IALT và Japan Lung Cancer Reseach Group đã chứng minh được lợi ích về sống thêm ở bệnh nhân UTPKTBN được điều trị hóa chất bổ trợ [4], [5], [9]. Tuy nhiên, không có thử nghiệm nào chứng minh

được vai trò của hóa chất bổ trợ với giai đoạn IA-IB ngoại trừ thử nghiệm Japan Lung Cancer Reseach Group (so sánh giữa bổ trợ phác đồ uracil-tegafur và không điều trị, HR=0,48[0,29-0,81]) [9].

Thêm vào đó, thử nghiệm IALT (2005) cho kết quả âm tính với cả bệnh nhân giai đoạn II (HR=0,94[0,80-1,11], $p=0,51$). Tuy nhiên, thử nghiệm sự cải thiện đáng kể về sống thêm ở bệnh nhân giai đoạn II đã được chứng minh trong thử nghiệm JBR.10 (2005) và ANITA (2006). Sự khác biệt này có thể liên quan đến tác dụng yếu hơn của các alkaloid thế hệ 1 và 2 so với vinorelbine (như vindesine, vinblastine) được sử dụng để phối hợp cùng cisplatin cho hầu hết các bệnh nhân trong thử nghiệm IALT(2005) [10]. Cả 2 thử nghiệm ALPI và Big Lung Trial đều không cho thấy lợi ích của hóa chất bổ trợ với bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III, ngược lại với kết quả của thử nghiệm IALT và ANITA [4], [7], [8], [10].

Lựa chọn phác đồ hóa chất tối ưu trong điều trị bổ trợ sau phẫu thuật UTPKTBN là một vấn đề còn nhiều tranh cãi. Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn phác đồ vinorelbine-cisplatin là một trong những phác đồ nền tảng cisplatin sử dụng sớm nhất, và có nhiều dữ liệu đánh giá nhất trong điều trị bổ trợ UTPKTBN. Theo phân tích gộp LACE, phác đồ vinorelbine-cisplatin (LACE-Vinorelbine) vượt trội hơn các phác đồ khác (LACE-Others) trong cải thiện thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTPKTBN. Thử nghiệm E1505 so sánh kết quả giữa 4 phác đồ hóa chất bổ trợ bộ nền tảng cisplatin (bao gồm các hóa chất kết hợp cisplatin lần lượt là vinorelbine, gemcitabine, docetaxel và pemetrexed). Theo đó, thử nghiệm E1505 (2017) không cho thấy sự khác biệt về kết quả điều trị giữa 4 phác đồ, mặc dù phác đồ pemetrexed-cisplatin được đánh giá là có khả năng dung nạp tốt hơn so với các phác đồ còn lại. Với những dữ liệu hiện có, việc lựa chọn phác đồ hóa chất tối ưu trong điều trị bổ trợ sau phẫu thuật UTPKTBN là chưa thống nhất và phụ thuộc vào từng trường hợp lâm sàng cụ thể. Và phác đồ vinorelbine-cisplatin vẫn được xem như một trong những sự lựa chọn hàng đầu cho những tình huống này, đặc biệt với những bệnh nhân có thể trạng tốt, PS=0-2.

4.2. Phân tích các yếu tố tiên lượng. Các nghiên cứu về UTPKTBN cho thấy có nhiều yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh. Choi P. J. và cs. (2013) phân tích đa biến trên 242 bệnh nhân UTPKTBN đã cho kết quả: giới tính ($p=0,004$), số Momordibity ($p=0,038$), loại PT ($p=0,002$), và

kích thước khối u ($p=0,022$) là những yếu tố dự báo độc lập về tỷ lệ sống [11]. Wu C. F. và cs. (2015) cho rằng những yếu tố có liên quan đến nguy cơ tái phát UTPKTBN là tình trạng hút thuốc, kích thước khối u, phương thức phẫu thuật, UTBM tuyến, xâm lấn màng phổi, và sự xâm lấn mạch-bạch huyết [12]. Zhang Z. và cs. (2016) phân tích đơn biến thấy các yếu tố làm giảm tỷ lệ sống bao gồm: nam giới, triệu chứng lâm sàng, tiền sử gia đình bị ung thư, kích thước khối u lớn, không phải UTBM tuyến, giai đoạn T cao và di căn hạch bạch huyết [13].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, thời gian sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA thấp hơn so với nhóm giai đoạn IB, II (30,8 tháng so với 17,7 tháng); sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Kết quả này tương đồng với kết quả phân tích của thử nghiệm ANITA (2006), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống thêm giữa các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA và giai đoạn I,II; $p<0,001$ [4].

Theo Phan Lê Thăng (2017) nghiên cứu trên 81 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II và IIIA, thời gian sống thêm không bệnh của các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II dài hơn so với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA (28,7 tháng so với 25,4 tháng) [3].

Chúng tôi ghi nhận thời gian sống thêm không bệnh ở nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS=0 cao hơn so với nhóm bệnh nhân có PS=1 (31,8 tháng so với 24,7 tháng). Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p=0,028$. Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của Phan Lê Thăng (2017), mặc dù trong nghiên cứu của tác giả này được đánh giá theo chỉ số Karnofski, thời gian sống thêm không bệnh ở bệnh nhân có chỉ số Karnofski 100% là 32,6 tháng, cao hơn đáng kể so với bệnh nhân có chỉ số Karnofski 80-90% (25,2 tháng, $p<0,05$) [3]. Thử nghiệm ANITA (2006) cũng có kết quả tương tự với thời gian sống thêm không bệnh cao hơn ở nhóm bệnh nhân có PS=0, $p=0,02$ [4]. Như vậy, những bệnh nhân có thể trạng tốt sẽ có tiên lượng sống thêm tốt hơn.

Theo Phan Lê Thăng (2017), thời gian sống thêm không bệnh của các bệnh nhân chưa di căn hạch ($32,9 \pm 5,9$ tháng) nhiều hơn so với nhóm bệnh nhân di căn hạch N1 ($14,1 \pm 4,6$ tháng) và di căn hạch N1+N2 ($29,2 \pm 7,7$ tháng), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi [3]. Tuy nhiên kết quả của thử nghiệm ANITA (2006) cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống

thêm không bệnh ở bệnh nhân không có di căn hạch và có di căn hạch với $p<0,001$ [4]. Zhang Z. và cs. (2016) phân tích đa biến cho kết quả di căn hạch là yếu tố tiên lượng độc lập của thời gian sống thêm toàn bộ ($p=0,003-0,004$). Các nghiên cứu đã khẳng định có mối liên quan giữa di căn hạch và tỷ lệ sống thêm của UTPKTBN. Nhiều nghiên cứu cho thấy thể mô bệnh học có liên quan đến tỷ lệ và thời gian sống thêm ở bệnh nhân UTPKTBN. Choi P. J. (2013) nghiên cứu 242 bệnh nhân UTPKTBN, phân tích đa biến cho độ mô học là yếu tố dự báo độc lập đối với tái phát sớm ($p=0,012$), typ mô bệnh học nguy cơ cao liên quan với tần suất di căn xa. Theo Phan Lê Thăng (2017), thời gian sống thêm không bệnh của nhóm UTBM tuyến là 27,3 tháng, không khác biệt so với các typ mô bệnh học ($p>0,05$). Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không bệnh trung bình của nhóm UTBM tuyến là $29,0 \pm 1,76$ tháng, không có sự khác biệt với các typ mô bệnh học còn lại ($28,7 \pm 1,63$ tháng, $p=0,912$); tương tự Phan Lê Thăng (2017) [3].

V. KẾT LUẬN

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $29,10 \pm 1,63$ tháng trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IB-III A được điều trị bổ trợ phác đồ vinorelbine/cisplatin. Giai đoạn bệnh và thể trạng ECOG là hai yếu tố tiên lượng ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Thuấn** (2019). Ung thư phổi không tế bào nhỏ. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 92-105.
2. **National Comprehensive Cancer Network (NCCN)** (2019). Non-small cell lung cancer. NCCN clinical practice guidelines in oncology v.6.2019. <http://www.NCCN.com/downloads>.
3. **Phan Lê Thăng** (2017), Nghiên cứu điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II, IIIa bằng phẫu thuật triệt căn và hóa - xạ trị bổ trợ, Luận án Tiến sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Douillard J.-Y., Rosell R., De Lena M. và cộng sự.** (2006). Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-III A non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 7(9), 719-727.
5. **Winton T., Livingston R., Johnson D. và cộng sự.** (2005). Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*, 352(25), 2589-2597.
6. **Douillard J.-Y., Tribodet H., Aubert D. và cộng sự.** (2010). Adjuvant cisplatin and vinorelbine for completely resected non-small cell lung cancer: subgroup analysis of the Lung