

do thời gian theo dõi chưa đủ dài, các bệnh nhân chưa hoàn thành đầy đủ chương trình phục hồi chức năng và vật lý trị liệu sau mổ.

Biên độ vận động chủ động của khớp vai sau phẫu thuật thay khớp vai đảo ngược phụ thuộc chủ yếu vào vai trò của cơ delta. Tuy nhiên, một số nghiên cứu đã chứng minh động tác dạng vai, xoay trong, xoay ngoài cải thiện có ý nghĩa thống kê trong trường hợp các mẫu động xương cánh tay được cố định trong phẫu thuật[3],[6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các trường hợp đều được cố định lại các mẫu động bằng chỉ siêu bền hoặc chỉ thép, tùy thuộc kích thước của mảnh gãy. Tác giả Pascal Boileau (năm 2019) kết luận tỉ lệ lành xương các mẫu động sau phẫu thuật là 84% ở thời điểm theo dõi cuối cùng sau 2 năm của 37 bệnh nhân từ 70-88 tuổi[3]. Các trường hợp tiêu xương mẫu động lớn hoặc không lành xương có tầm vận động khớp vai giảm có ý nghĩa thống kê so với các trường hợp lành xương hoàn toàn. Trong 5 trường hợp được thực hiện ở nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm theo dõi cuối cùng, các mẫu động lớn đã hình thành cal xương hoặc đã lành xương, tuy nhiên cần thêm thời gian để kết luận tỉ lệ lành xương hoàn toàn.

V. KẾT LUẬN

Với những kết quả ngắn hạn tương đối khả quan, có thể xem phẫu thuật thay khớp vai toàn phần đảo ngược là một lựa chọn hiệu quả, an toàn trên bệnh nhân lớn tuổi gãy phức tạp đầu trên xương cánh tay. Tuy nhiên, cần có số lượng bệnh nhân nhiều hơn và thời gian theo dõi lâu dài hơn để đánh giá chính xác kết quả chức năng

cũng như những biến chứng có thể có của phẫu thuật này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Brent Mollon, Siddharth A. Mahure, Christopher P. Roche.** Impact of scapular notching on clinical outcomes after reverse total shoulder arthroplasty: an analysis of 476 shoulders, *Journal of shoulder and elbow*, 2017.
2. **Critchley O, McLean A, Page R.** Reverse total shoulder arthroplasty compared to stemmed hemiarthroplasty for proximal humeral fractures: A registry analysis of 5946 patients, *J Shoulder Elbow Surg*, 2020.
3. **Pascal Boileau, Tjarco D. Alta, Lauryl Decroocq et al.** Reverse shoulder arthroplasty for acute fractures in the elderly: is it worth reattaching the tuberosities? *Journal of Shoulder and Elbow Surgery*. 2019.
4. **Peng-fei Han, Su Yang, Yue-peng Wang et al,** Reverse shoulder arthroplasty vs. hemiarthroplasty for the treatment of osteoporotic proximal humeral fractures in elderly patients: A systematic review and meta-analysis update. *Experimental and therapeutic medicine*. 2022
5. **Repetto I, Alessio-Mazzola M, Cerruti P, Sanguineti F, Formica M, Felli L et al.** Surgical management of complex proximal humeral fractures: pinning, locked plate and arthroplasty: clinical results and functional outcome on retrospective series of patients. *Musculoskeletal Surg*, 2017.
6. **Taylor A. VanHelmond, Hari Iyer, Brandon E. Lung et al.** Clinical outcomes following reverse total shoulder arthroplasty with tuberosity excision for treatment of proximal humerus fractures: a case series. *JSES Reviews, Reports, and Techniques*. 2020.
7. **Xu Tian, Ming Xiang, Guangyu Wand et al.** Treatment of Complex Proximal Humeral Fractures in the Elderly with Reverse Shoulder Arthroplasty. *Orthopaedic Surgery*. 2020.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ VÂY VÙNG ĐẦU CỔ GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG PHÁC ĐỒ BỘ ĐÔI PLATINUM

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thị Như Hoa²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ hoá chất bộ đôi platinum trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn tại Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 62 bệnh nhân ung thư biểu

mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn tái phát/di căn, được điều trị bằng hóa chất bước một bộ đôi platinum tại Bệnh viện K từ 12/2018 đến 12/2022. **Kết quả:** Đa phần gặp nam giới (77,4%), tuổi < 65 (chiếm 69,4%), toàn trạng ECOG 1 chiếm đa số (59,7%). Giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán là 75,8%. Di căn phổi hay gặp nhất (59,7%). Đa phần bệnh nhân điều trị cisplatin (60,9%). Về đáp ứng điều trị, tỷ lệ đáp ứng một phần là 27,4%; tỷ lệ kiểm soát bệnh là 59,7%. Phân tích yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng điều trị, phác đồ cisplatin có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so với phác đồ carboplatin. **Kết luận:** Điều trị phác đồ bộ đôi platinum trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng và tỷ lệ đáp ứng đạt 27,4%.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 2.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 14.3.2023

Ngày duyệt bài: 29.3.2023

Từ khoá: ung thư biểu mô vảy đầu cổ, giai đoạn tái phát/di căn, bộ đôi platinum.

SUMMARY

ASSESSING THE TREATMENT RESULTS OF DOUBLET PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY IN METASTATIC/RECURRENT SQUAMOUS CELL HEAD AND NECK CANCER

Objective: Assessing treatment responses of doublet platinum-based chemotherapy in patients with recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer at K Hospital. **Patients and method:** Retrospective and prospective analysis of 62 recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer patients treated with first-line doublet platinum-based chemotherapy at K Hospital from 12/2018 to 12/2022. **Results:** Majority of patients were male (77.4%) with age < 65 years old (69.4%). ECOG performance status 1 was observed in 59.7%. Metastatic stage at diagnosis was 75.8%. Lung metastasis was observed in 59.7%. Majority of patients received cisplatin-based regimens (60.9%). Partial response rate was seen in 27.4% and disease control rate was 59.7%. Cisplatin regimen was associated with higher overall response rate compared to carboplatin regimen. **Conclusion:** Doublet platinum-based chemotherapy for the treatment of recurrent/metastatic squamous cell head and neck cancer had improved clinical symptoms with a response rate of 27.4%.

Keywords: squamous cell head and neck cancer, recurrent/metastatic stage, doublet platinum-based chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đầu cổ giai đoạn tái phát, di căn có tiên lượng xấu, phụ thuộc vào các yếu tố liên quan đến bản thân bệnh và bệnh nhân. Điều trị toàn thân được chỉ định cho bệnh nhân giai đoạn này, lựa chọn phác đồ ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố trên lâm sàng như toàn trạng, bệnh lý đi kèm, điều trị trước đó, đặc điểm trên mô bệnh học. Vào những thập kỉ trước, tác nhân hóa chất thường được sử dụng nhất trong ung thư đầu cổ giai đoạn tái phát, di căn là methotrexate. Với tỉ lệ đáp ứng 8 – 50%, trung bình 30%, dễ dàng sử dụng với bệnh nhân ngoại trú và ít tác dụng phụ nghiêm trọng.¹ Những thử nghiệm pha II với cisplatin liều 80 – 120mg/m² mỗi 3 – 4 tuần cho tỉ lệ đáp ứng tương đương với methotrexate nhưng nhiều độc tính hơn.² Sau đó, để cải thiện tỷ lệ đáp ứng cũng như kéo dài thời gian sống thêm, nhiều phác đồ kết hợp hai thuốc và ba thuốc đã được đưa vào thử nghiệm. Các nghiên cứu chứng minh cải thiện tỷ lệ đáp ứng giữa hóa chất bộ đôi platinum và phác đồ đơn trị, cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn. Nghiên cứu của Forastiere và cộng sự cho thấy kết

hợp cisplatin – 5FU hoặc carboplatin – 5FU có tỉ lệ đáp ứng lần lượt là 32% và 21% so với 10% với methotrexate, tuy nhiên có tỷ lệ độc tính cao hơn và thời gian sống thêm chưa được cải thiện.³

Phương pháp điều trị mới như kết hợp hóa trị với cetuximab trong phác đồ Extreme hoặc TPEX và phác đồ pembrolizumab đơn trị hoặc phối hợp với hóa chất đã chứng minh cải thiện tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm so với hóa trị đơn thuần. Tuy nhiên, chi phí điều trị cao với thuốc điều trị đích hoặc miễn dịch, do đó phác đồ hóa chất bộ đôi platinum vẫn là lựa chọn của đa phần các bệnh nhân tại Việt Nam. Hiện nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả phác đồ bộ đôi platinum trên nhóm bệnh nhân này, do đó chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: "*Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ bộ đôi platinum trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn tại Bệnh viện K*".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 62 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ được điều trị phác đồ bước một bộ đôi platinum từ 12/2018 đến 12/2022.

*Tiêu chuẩn lựa chọn:

- BN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư biểu mô tế vảy vùng đầu cổ, giai đoạn di căn hoặc tái phát không còn khả năng điều trị tại chỗ.

- Chưa điều trị toàn thân cho giai đoạn muộn trước đó.

- Bệnh nhân không có điều kiện điều trị cetuximab, pembrolizumab và được điều trị bằng phác đồ bộ đôi platinum tối thiểu 2 chu kì.

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0 – 1, không kể giới, tuổi >18.

- Có ít nhất 1 tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI,... theo tiêu chí đánh giá đáp ứng khối u RECIST 1.1

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị.

*Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mắc bệnh ung thư thứ 2.

- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, có theo dõi dọc.

2.3. Cỡ mẫu. Chọn mẫu thuận tiện, nghiên cứu tiến hành trên 62 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

2.4. Phác đồ điều trị. Một số phác đồ:

- Docetaxel – cisplatin/carboplatin

- Paclitaxel – cisplatin/carboplatin
- Gemcitabine - cisplatin/carboplatin
- Cisplatin/carboplatin – 5FU

2.5. Công cụ thu thập số liệu. Thông tin được thu thập từ hồ sơ qua bệnh án nghiên cứu đã thiết kế. Thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng: trước điều trị và vào các thời điểm đánh giá, hoặc bất cứ khi nào nếu có triệu chứng bất thường.

Đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 3 chu kỳ hoặc khi có triệu chứng bất thường, đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0

2.6. 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 12/2018 đến 12/2022, chúng tôi đánh giá trên 62 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ được điều trị phác đồ bước một bộ đôi platinum với kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

	Số BN (n=62)	Tỷ lệ %
Giới:		
Nam	48	77,4
Nữ	14	22,6
Nhóm tuổi:		
< 65	43	69,4
≥ 65	19	30,6
ECOG :		
0	25	40,3
1	37	59,7
Gây sút cân		
< 5% trọng lượng	26	41,9
> 5% trọng lượng	36	58,1
Giai đoạn bệnh		
Tái phát	15	24,2
Giai đoạn IV ban đầu	47	75,8
Vị trí tái phát/di căn		
Tại chỗ, tại vùng	15	24,2
Phổi đối bên	37	59,7
Gan	13	21
Xương	23	37,1
Khác	3	4,8
Vị trí u nguyên phát		

Họng miệng	23	37,1
Khoang miệng	21	33,9
Hạ họng – thanh quản	18	29
Hóa chất platinum		
Cisplatin	43	60,9
Carboplatin	19	30,6

Nhận xét: Đa phần gặp nam giới (77,4%), tuổi < 65 (chiếm 69,4%), toàn trạng ECOG 1 chiếm đa số (59,7%). Giai đoạn IV thời điểm chẩn đoán là 75,8%. Di căn phổi hay gặp nhất (59,7%). Đa phần bệnh nhân điều trị cisplatin (60,9%).

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 2: Đáp ứng điều trị hóa chất bộ đôi platinum

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n=62)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	17	27,4
Bệnh giữ nguyên	20	32,3
Bệnh tiến triển	25	40,3

Nhận xét: Trên 62 bệnh nhân, có 17 bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, chiếm 27,4%, 20 bệnh nhân bệnh giữ ổn định chiếm tỷ lệ 32,3%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 59,7%.

Bảng 3: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và các yếu tố

Đặc điểm	Đáp ứng	Không đáp ứng	P
Toàn trạng (ECOG)			
0	6	19	0,061
1	11	26	
Giai đoạn bệnh			
Tái phát	5	10	0,09
Giai đoạn IV ban đầu	12	35	
Gây sút cân			
< 5% trọng lượng	7	19	0,179
> 5% trọng lượng	10	26	
Hóa chất platinum			
Cisplatin	14	29	0,031
Carboplatin	3	16	

Nhận xét: Qua phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và một số yếu tố lâm sàng, chúng tôi thấy phác đồ cisplatin có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với phác đồ carboplatin. Các yếu tố khác không ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng.

IV. BÀN LUẬN

Ung thư đầu cổ giai đoạn tái phát, di căn có tiên lượng xấu, phụ thuộc vào các yếu tố liên quan đến bản thân bệnh và bệnh nhân. Điều trị toàn thân được chỉ định cho hầu hết bệnh nhân giai đoạn này, lựa chọn phác đồ bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố trên lâm sàng như toàn trạng, bệnh lý đi kèm, điều trị trước đó, đặc điểm trên

mô bệnh học (ví dụ, tình trạng PD L1). Các phác đồ đơn hóa chất cho tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh thấp so với phác đồ bộ đôi và bộ 3, tuy nhiên phác đồ bộ 3 có nhiều độc tính nên việc áp dụng thường khó khăn.¹ Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần gặp nam giới (77,4%), tuổi < 65 (chiếm 69,4%), toàn trạng ECOG 1 điểm chiếm đa số (59,7%). Giai đoạn IV thời điểm chẩn đoán là 75,8%. Di căn phổi hay gặp nhất (59,7%). Đa phần bệnh nhân điều trị cisplatin (60,9%).

Khi đánh giá kết quả đáp ứng điều trị trên 62 bệnh nhân được điều trị phác đồ bộ đôi platinum, chúng tôi nhận thấy có 17 bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, chiếm 27,4%, 20 bệnh nhân bệnh giữ ổn định chiếm tỷ lệ 32,3%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 59,7%. Kết quả của chúng tôi tương đồng với các nghiên cứu sử dụng hóa chất bộ đôi platinum trong ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và các yếu tố, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân điều trị cisplatin có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với phác đồ carboplatin, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới.

Nghiên cứu của Forastiere và cộng sự cho thấy kết hợp cisplatin – 5FU hoặc carboplatin – 5FU có tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 32% và 21% so với 10% với methotrexate, tuy nhiên có tỷ lệ độc tính cao hơn và thời gian sống thêm chưa được cải thiện³. Tương tự, nghiên cứu pha III trên 249 bệnh nhân ung thư đầu cổ tái phát/ di căn của Jacobs và cộng sự, hóa chất bộ đôi kết hợp cisplatin – 5FU cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với điều trị đơn chất cisplatin hoặc 5 – FU nhưng thời gian sống thêm không có sự khác biệt⁴.

Hiện nay, cùng với sự phát triển của thuốc điều trị đích và miễn dịch, nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã thực hiện và chứng minh hiệu quả của các thuốc điều trị mới, trong đó phác đồ Extreme, TPEX và pembrolizumab phối hợp với hóa trị so sánh với phác đồ bộ đôi platinum. Nghiên cứu EXTREME tỷ lệ đáp ứng cũng được cải thiện từ 20 – 36%.⁵ Nghiên cứu pha II GORTEC 2008-03 phác đồ TPExtreme (docetaxel – cisplatin – cetuximab) có hiệu quả trên sống thêm tương đương so với phác đồ EXTREME tuy nhiên việc thay thế 5 – FU bởi taxane cho nhiều lợi ích như thời gian điều trị ngắn hơn, dễ dàng hơn trong thực hành lâm sàng và ít chống chỉ định hơn 5 FU (như thiếu hụt DPYD hoặc bệnh tim thiếu máu cục bộ).⁶ Nghiên cứu KEYNOTE - 048 trong điều trị bước

một ung thư đầu cổ tái phát/di căn cho thấy pembrolizumab đơn trị cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ so với cetuximab kết hợp hóa chất.⁷ Tuy nhiên vấn đề kinh tế vẫn còn là một rào cản trong tiếp cận điều trị ở những nước đang phát triển như Việt Nam, do đó phác đồ hóa chất bộ đôi chứa platinum vẫn có vai trò quan trọng trong kiểm soát bệnh, kéo dài sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống. Do đó kết quả của nghiên cứu góp phần nào trong thực hành lâm sàng thực tế tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Điều trị phác đồ bộ đôi platinum trên bệnh nhân ung thư biểu mô vảy vùng đầu cổ giai đoạn muộn giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng và tỷ lệ đáp ứng 27,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Bertino JR, Mosher MB, Deconti RC.** Chemotherapy of cancer of the head and neck. *Cancer.* 1973;31(5):1141-1149. doi:10.1002/1097-0142(197305)31:5<1141::AID-CNCR2820310515>3.0.CO;2-R
- Wittes RE, Cvitkovic E, Shah J, Gerold FP, Strong EW.** CIS-Dichlorodiammineplatinum(II) in the treatment of epidermoid carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rep.* 1977; 61(3):359-366.
- Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al.** Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10(8):1245-1251. doi:10.1200/JCO.1992.10.8.1245
- Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al.** A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 1992; 10(2):257-263. doi:10.1200/JCO.1992.10.2.257
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al.** Platinum-Based Chemotherapy plus Cetuximab in Head and Neck Cancer. *N Engl J Med.* 2008;359(11):1116-1127. doi:10.1056/NEJMoa0802656
- Guigay J, Aupérin A, Fayette J, et al.** Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPEXtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22(4):463-475. doi:10.1016/S1470-2045(20)30755-5
- Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, et al.** Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2019;394(10212):1915-1928. doi:10.1016/S0140-6736(19)32591-7