for Locally Advanced Gastric Cancer (KLASS-02-RCT)", Annals of surgery, 270(6), pp. 983-991.
4. **Japanese Gastric Cancer Association** (2017), "Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver. 4)", Gastric Cancer, 20(1), pp. 1-19.
5. **Trần Văn Phơi** (2002), "Ung thư dạ dày: đối chiếu kết quả nội soi và phẫu thuật", Y học TP. Hồ Chí Minh, 6(4), tr. 209-214.
6. **J.A. Ajani, et al** (2017), "Stomach", AJCC Cancer Staging Manual, 8th, pp. 203.

KẾT QUẢ PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-CARBOPLATIN KẾT HỢP BEVACIZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHỔI GIAI ĐOẠN IV

Phùng Thị Huyền[1], Đặng Văn Mạnh[1]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm với các yếu tố liên quan của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin kết hợp Bevacizumab trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu. 62 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV, không có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 bằng Paclitaxel - Carboplatin kết hợp Bevacizumab tại Bệnh viện K từ T1/2016 đến hết tháng T4/2020. Tiêu chí chính là đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm với các yếu tố liên quan. Tiêu chí phụ: độc tính của phác đồ trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng một phần là 35,5%, bệnh ổn định là 43,5%, bệnh tiến triển là 21%. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 7,0 tháng. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 15 tháng, có ảnh hưởng bởi tình trạng đáp ứng của bệnh. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là: 66,13%, thời điểm 24 tháng là 20,97%. Tác dụng phụ hay gặp nhất là rụng tóc 82,3%, hạ huyết sắc tố 62,9%, thần kinh ngoại biên 40,3%, hạ bạch cầu hạt 38,6%, đau cơ khớp 35,5%, hạ tiểu cầu 14,5%, tăng men gan 11,3%. Hầu hết tác dụng phụ ở độ I, II ít gặp độ III, IV. **Kết luận:** Điều trị Paclitaxel - Carboplatin kết hợp Bevacizumab bước 1 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV, không có đột biến EGFR mang lại tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát bệnh cao, cải thiện PFS, OS, các độc tính ở mức độ nhẹ có thể dung nạp được.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV, phác đồ Carboplatin/Paclitaxel kết hợp Bevacizumab

SUMMARY

ASSESSMENT OF TREATMENT RESULTS OF STAGE IV ADENOCARCINOMA LUNG CANCER BY BEVACIZUMAB-CARBOPLATIN-PACLITAXEL

Objectives: Describe clinical and laboratory features and assess treatment results of patients with stage IV adenocarcinoma lung cancer without EGFR mutations treated with paclitaxel/ carboplatin/ bevacizumab regimen. **Patients and methods:** Descriptive cohort study on 62 adenocarcinoma lung cancer patients without EGFR mutations treated with paclitaxel/ carboplatin/ bevacizumab regimen in first line setting at the National Cancer Hospital (K hospital) from January 2016 to April 2020. Primary study end-points included PFS. Secondary end-point was toxicity profile. **Results**: The rate of patients achieved partial response and stable disease was 35.5% and 43.5% respectively. There were 21.0% of the patients had disease progression. The Median PFS was 7.0 months. Median overall survival was 15 months, and was associated with response status. Overall survival rate at 12 months was 66.13%, at 24 months was 20.97%. The most common toxicities included alopecia (82.3%), anemia (62.9%) peripheral neural toxicity (40.3%), neutropenia (38.6%), arthralgia (35.5%), thrombocytopenia (14.5%) and elevated liver enzymes (11.3%), hypertension (4,8). Most of the toxicities were at grade 1 or 2. Grade 3-4 toxicities were rare. **Conclusion:** Paclitaxel/ carboplatin/ bevacizumab regimen in first-line treatment for adenocarcinoma stage IV lung cancers without EGFR mutations yielded high response and disease control rates, improved PFS, OS with tolerable toxicities.

Keywords: Adenocarcinoma lung cancer stage IV, Carboplatin/Paclitaxel plus Bevacizumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, theo GLOBOCAN 2018 có khoảng hơn 2 triệu ca mới mắc, chiếm 11,6% các loại ung thư nói chung với số ca mới mắc mỗi năm khoảng 2.093.876 ca, tăng trung bình 0,5% và cũng là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, với tỷ lệ tử vong là hơn 1,7 triệu ca.

UTP có 2 nhóm giải phẫu bệnh lý chính là UTP không tế bào nhỏ(UTPKTBN) chiếm khoảng 85% và UTP tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm khoảng 15%. Khoảng 3/4 các bệnh nhân UTP không tế bào nhỏ đến viện trong giai đoạn muộn, điều trị chủ yếu là các phương pháp điều trị toàn thân, điều trị triệu chứng.

[1]*Bệnh viện K*
Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Huyền
Email: phungthihuyen@gmail.com
Ngày nhận bài: 3.2.2023
Ngày phản biện khoa học: 16.3.2023
Ngày duyệt bài: 6.4.2023

Hơn 10 năm qua, các bằng chứng khoa học đã nhận thấy việc sử dụng hóa trị truyền thống dường như đã đạt hiệu quả đến mức cao nhất có thể trong điều trị UTPKTBN, cụ thể thời gian sống thêm toàn bộ không vượt quá 12 tháng. Tại Bệnh viện K từ trước tới nay một trong những phác đồ lựa chọn đầu tay cho UTPKTBN, không vảy, không có đột biến gen EGFR giai đoạn tiến xa hoặc giai đoạn IV là phác đồ Taxane kết hợp nhóm platinum. Các Platinium (bao gồm các thuốc Cisplatin, Carboplatin) là những thuốc cơ bản trong các phác đồ hóa chất điều trị UTPKTBN. Theo nhiều nghiên cứu cho thấy, Carboplatin có tác dụng phụ ít hơn, không làm giảm hiệu quả điều trị về tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ sống thêm chung.[1] Trong vài năm trở lại đây, ngày càng nhiều người bệnh được tiếp cận các thuốc điều trị kháng sinh mạch (bevacizumab) kết hợp hóa trị chuẩn trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc giai đoạn muộn và đã cho kết quả khả quan. Hiện nay theo NCCN phác đồ Carboplatin/Paclitaxel kết hợp Bevacizumab là một trong các phác đồ được ưu tiên lựa chọn cho bệnh nhân UTPKTBN, không vảy giai đoạn IV, không có đột biến gen. Cho đến nay, tại Việt Nam chưa có ít nghiên cứu hiệu quả của phác đồ trên trên nhóm ung thư biểu mô tuyến của phổi, giai đoạn muộn và không có đột biến gen EGFR. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với 2 mục tiêu sau:

1. Đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm với các yếu tố liên quan

2. Ghi nhận một số độc tính của phác đồ trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. 62 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV, không có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 bằng Paclitaxel - Carboplatin kết hợp Bevacizumab tại Bệnh viện K từ T1/2016 đến hết tháng T4/2020.

**** Tiêu chuẩn lựa chọn.*** Được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IV (AJCC 2017), khẳng định bằng kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến, đột biến gen EGFR, ALK, ROS-1, BRAF âm tính hoặc không biết hoặc dương tính nhưng người bệnh từ chối điều trị đích, đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG PS): 0, 1, 2. Không mắc bệnh ung thư khác, Có các tổn thương đích để có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST, được điều trị tối thiểu 3 chu kỳ tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu. Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.2.2. Xử lý số liệu

- Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, các tỷ lệ được so sánh bằng kiểm định Chi-square hoặc kiểm định Fisher exact.

- Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan – Meier và kiểm định Log-rank.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.1. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	Số bệnh nhân	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	22	35,5
Bệnh ổn định	27	43,5
Bệnh tiến triển	13	21,0

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 35,5% bệnh nhân đạt được đáp ứng 1 phần, 43,5% đạt bệnh ổn định và 21,0% bệnh nhân tiến triển.

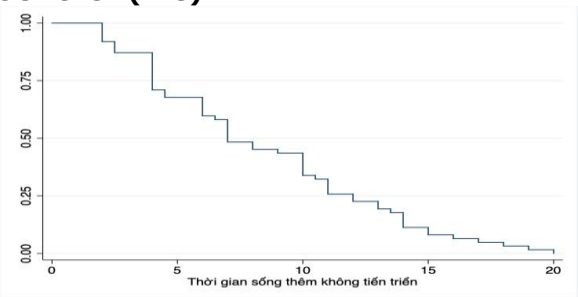
3.1.1. Đáp ứng điều trị theo từng nhóm bệnh nhân

Bảng 3.2. So sánh tỷ lệ đáp ứng theo từng nhóm bệnh nhân

	Tỷ lệ đáp ứng (%)	p
Nam	25,8	0,259
Nữ	9,7	
Hút thuốc	22,6	0,055
Không hút thuốc	12,9	
≤60 tuổi	21,0	0,068
>60 tuổi	14,5	
Di căn một vị trí	30,7	0,04
Di căn từ hai vị trí	4,8	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm đối tượng di căn một vị trí là 30,7% cao hơn nhóm di căn nhiều vị trí. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p=0,04. Tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm còn lại khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)



Biểu đồ 3.1. Phân bố thời gian sống thêm không tiến triển

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 7,0 tháng. Thời gian sống thêm không tiến triển dài nhất là 19 tháng, ngắn nhất là 2,5 tháng.

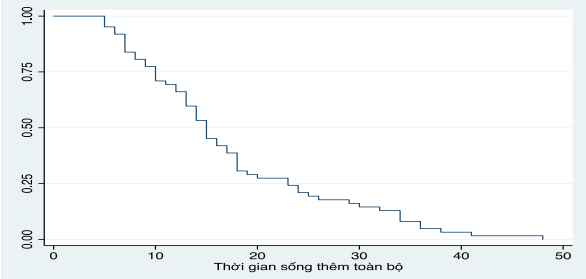
3.2.1. PFS theo từng nhóm bệnh nhân

Bảng 3.3. PFS theo từng nhóm bệnh nhân

	PFS (tháng)	p
Đáp ứng	10,0	0,001
Không đáp ứng	2,5	
Nam	7,0	0,268
Nữ	8,0	
≤60 tuổi	7,0	0,042
>60 tuổi	9,5	
PS ≤ 1	7,0	0,094
PS = 2	7,0	

Nhận xét: nhóm có đáp ứng PFS trung vị 10,0 (tháng) cao hơn so với nhóm không đáp ứng 2,5 (tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,001. Nhóm >60 tuổi có PFS cao hơn nhóm ≤60 tuổi, sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với p=0,042.

3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

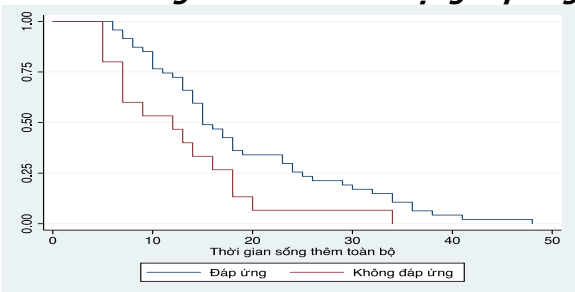


N	Mean ± SD (tháng)	Trung vị (tháng)
62	17.52 ± 10.15	15

Biểu đồ 3.2. Phân bố thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 12 tháng là: 66,13%, tại thời điểm 24 tháng là 20,97%.

3.3.1. Sống thêm theo tình trạng đáp ứng



Biểu đồ 3.3. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng đáp ứng

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở thời gian sống thêm toàn bộ giữa 2 nhóm đáp ứng và không đáp ứng điều trị, p=0,0221.

3.4. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.4. Tác dụng không mong muốn

Chỉ số	Mức độ độc tính n(%)				
	Độ 0	**Độ I**	**Độ II**	**Độ III**	**Độ IV**
Huyết sắc tố	23(37,1)	28(45,2)	9(14,5)	2 (3,2)	0
Hạ BC TT	38 (61,4)	12(19,3)	10(16,1)	2(3,2)	0
Hạ TC	53(85,5)	9(14,5)	0	0	0
Tăng men gan	55(88,7)	5(8,1)	2(3,2)	0	0
Tăng creatinin	61(98,4)	1(1,6)	0	0	0
Tăng ure	62(100,0)	0	0	0	0
Buồn nôn	51(82,6)	11(17,4)	0	0	0
Nôn	58(93,6)	1 (1,6)	3(4,8)	0	0
Thần kinh ngoại vi	37(59,7)	7(11,3)	18(29,0)	0	0
Đau cơ/khớp	40(64,5)	22(35,5)	0	0	0
Dị ứng	57(91,9)	5(8,1)	0	0	0
Rụng tóc	11(17,7)	6(9,7)	45(72,6)		
Tăng huyết áp	59(95,2)	1(1.6)	2(3,2)		

Nhận xét: Hạ bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 38,6%, hạ huyết sắc tố là 62,9%, hạ tiểu cầu 14,5%, tăng men gan là 11,3%, rụng tóc là 82,3%, hệ thần kinh ngoại biên 40,3%, đau cơ khớp gặp 35,5%. Tăng huyết áp chiếm 4,8%. Hầu hết tác dụng phụ ở độ I-II, ít gặp độ III-IV.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng đạt 35,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 79%, đạt lợi ích lâm sàng 78,2%. Tỷ lệ đáp ứng khác nhau giữa nhóm di căn 1 vị trí là 30,7% so với nhóm di căn nhiều vị trí là 4,8% có ý nghĩa thống kê với p = 0,04. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm người bệnh ≤60 tuổi là 21,0% và ở nhóm >60 tuổi là 14,5%. Sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (p=0,068). Tỷ lệ đáp ứng ở nam cao hơn ở nữ, tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê (p=0,259).Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có hút thuốc 22,6% cao hơn nhóm không hút thuốc là 12,9% tuy nhiên sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với p=0.055. Kết quả của chúng tôi tương đồng với kết quả nghiên cứu E4599 với tỷ lệ đáp ứng 35%[2], Nguyễn Thanh Dương 32,9%[3].

Trung vị PFS đạt được 7,0 tháng, PFS tại thời điểm 6 tháng đạt trên 60% và tại thời điểm 12 tháng là 25%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 15 tháng, có ảnh hưởng bởi tình trạng đáp ứng của bệnh. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại

thời điểm 12 tháng là: 66.13%, thời điểm 24 tháng là 20.97%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với các nghiên cứu khác. Theo nghiên cứu E4599, PFS, OS ở nhóm điều trị Bevacizumab kết hợp Paclitaxel-Carboplatin là 6,2 và 12,3 tháng, nghiên cứu SAil là 8,3 và 18,9 tháng[4], JO19907 là 6,9 và > 22 tháng[5], còn trong nghiên cứu AVF0757 là 7.4 và 17,7 tháng[6].

Hạ bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 38,6%, hạ huyết sắc tố là 62,9%, hạ tiểu cầu 14,5%, tăng men gan là 11,3%, rụng tóc là 82,3%, hệ thần kinh ngoại biên 40,3% , đau cơ khớp gặp 35,5%, tăng huyết áp 4,8%. Hầu hết tác dụng phụ ở độ I-II, ít gặp độ III-IV. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lê Chính Đại, Phạm Cẩm Phương, hạ bạch cầu hạt là 35,3%, hạ huyết sắc tố là 35,3%, rụng tóc là 70,6%, thần kinh ngoại biên 41,1%, đau cơ khớp là 37,2%[7].

V. KẾT LUẬN

Điều trị Paclitaxel-Carboplatin kết hợp Bevacizumab bước 1 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn IV, không có đột biến EGFR mang lại tỷ lệ đáp ứng, kiểm soát bệnh cao (đáp ứng một phần đạt 35,5%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 79%), cải thiện PFS, OS (trung vị lần lượt là 7 tháng và 15 tháng), các độc tính ở mức độ nhẹ có thể dung nạp được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ohe Y OY, Kubota K, et al.** Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. Ann Oncol 2007: 18:317-323.
2. **Sandler A, Gray R, Perry MC, et al.** Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. Dec 14 2006;355(24):2542-50. doi:10.1056/NEJMoa061884
3. **Dương NT.** Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV bằng phác đồ Gemcitabine- Cisplatin tại Bệnh viện Phổi Trung ương,. Đại học Y Hà Nội. 2016;
4. **Chun-Ming Tsai, et al.** Safety and efficacy of first-line bevacizumab with chemotherapy in Asian patients with advanced nonsquamous NSCLC: results from the phase IV MO19390 (SAiL) study
5. **Niho S, Kunitoh H, Nokihara H, et al.** Randomized phase II study of first-line carboplatin-paclitaxel with or without bevacizumab in Japanese patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. Jun 2012;76(3):362-7
6. **Johnson DH, Fehrenbacher L, Novotny WF, et al.** Randomized phase II trial comparing bevacizumab plus carboplatin and paclitaxel with carboplatin and paclitaxel alone in previously untreated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol. Jun 1 2004; 22(11):2184-91.
7. **Lê Chính Đại PCP.** Đánh giá độc tính của phác đồ Paclitaxel-Carboplatin trong điều trị ung thư phổi tế bào biểu mô tuyến giai đoạn IV chưa di căn não tại Bệnh viện Bạch Mai. Y học Việt Nam 2. 2015:201-207.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÔ CẢM CHO PHẪU THUẬT CHI TRÊN CỦA PHƯƠNG PHÁP GÂY TÊ ĐÁM RỐI THẦN KINH CÁNH TAY ĐƯỜNG LIÊN CƠ BẬC THANG DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM

Bùi Minh Hồng[1], Bùi Văn Hải[1], Nguyễn Đức Lam[2]

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả thực hiện gây tê đám rối thần kinh cánh tay dưới hướng dẫn của siêu âm. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: Với 30 bệnh nhân phẫu thuật chi trên từ cánh tay đến bàn tay, không có chống chỉ định của gây tê đám rối thần kinh cánh tay, ASA I,II. Tuổi từ 16 đến 70 tại Bệnh viện đa khoa tỉnh Phú Thọ từ 2/2020 đến 9/2020. Bệnh nhân được gây tê đám rối thần kinh đường liên cơ bậc thang dưới hướng dẫn của siêu âm. Mỗi bệnh nhân được tiêm 30 ml lidocain 1% và 150mcg adrenaline, sau đó đánh giá ức chế cảm giác và vận động theo thang điểm Hollmen, ghi nhận dấu dị cảm, thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác, vận động, thời gian ức chế cảm giác, vận động, tỉ lệ thành công và biến chứng xảy ra. **Kết quả**: Thời gian chờ tác dụng ức chế cảm giác trung bình 5,00±1,23 phút, thời gian chờ tác dụng ức chế vận động trung bình là 16,55±2,58 phút, thời gian ức chế cảm giác trung bình là 135,46±12,54 phút, thời gian ức chế vận động trung bình là 146,33±14,41 phút, tỉ lệ thành công: 90% tốt, 10% khá, không có trường hợp nào phải chuyển phương pháp vô cảm. Không có biến chứng đáng tiếc nào xảy ra, chỉ có một trường hợp vỡ bao

[1]*Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ*
[2]*Trường Đại học Y Hà Nội*
Người chịu trách nhiệm chính: Bùi Minh Hồng
Email: drhong88gmhs@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.2.2023
Ngày phản biện khoa học: 20.3.2023
Ngày duyệt bài: 7.4.2023