

# ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN BẰNG PHÁC ĐỒ IRINOTECAN ĐƠN TRỊ BƯỚC HAI

Đỗ Hùng Kiên<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Tài<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tỷ lệ đáp ứng điều trị của irinotecan đơn trị trong điều trị bước 2 ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 32 ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) tiến triển, được điều trị bằng irinotecan tại bệnh viện K từ 01/2018 đến 11/2022. **Kết quả:** Đa phần gặp nam giới (78,1%), tuổi < 60 (chiếm 68,8%), toàn trạng ECOG tốt (59,4%). Di căn phổi hay gặp nhất (50%), tiếp đến di căn xương (34,4%) và di căn màng phổi (34,4%). Về đáp ứng điều trị, có 5 bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần (ORR) chiếm 15,6%; 6 bệnh nhân bệnh giữ ổn định chiếm tỉ lệ 18,8%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 34,4%. Về đáp ứng cơ năng, đa phần bệnh nhân có cải thiện triệu chứng. **Kết luận:** Điều trị phác đồ irinotecan bước 2 trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn giúp cải thiện triệu chứng lâm sàng và tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 34,4%.

**Từ khóa:** ung thư phổi tế bào nhỏ, tái phát di căn, irinotecan bước 2

## SUMMARY

### ASSESSING THE TREATMENT RESULTS OF SECOND-LINE IRINOTECAN MONOTHERAPY IN EXTENSIVE SMALL CELL LUNG CANCER

**Objective:** Assessing treatment results of second-line irinotecan chemotherapy in patients with recurrent/metastatic small-cell lung cancer at K Hospital. **Patients and method:** Retrospective and prospective analysis of 32 recurrent/metastatic small-cell lung cancer patients treated with second-line irinotecan chemotherapy at K Hospital from 01/2018 to 11/2022. **Results:** Majority of patient were male (78.1%) with age < 60 years old (68.8%). ECOG performance status 0 was observed in 59.4%. Partial response rate was seen in 5 patients (15.6%) and 6 patients of stable disease (18.8%). Disease control rate was 34.4%. Symptoms relief was reported in the majority of patients after chemotherapy. **Conclusion:** Second-line of irinotecan chemotherapy for the treatment of extensive small cell lung cancer had improved clinical symptoms with disease response rate of 34.4%.

**Keywords:** small-cell lung cancer, extensive stage, second line of irinotecan.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (small cell lung cancer - SCLC) chiếm 15% trong tổng số bệnh ung thư phổi và xảy ra chủ yếu ở những bệnh nhân hút thuốc. Bệnh tiến triển nhanh chóng, tỷ lệ tăng trưởng cao và sự phát triển sớm của di căn. Với bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn được điều trị, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) chỉ 5,5 tháng và sống thêm toàn bộ chỉ dưới 10 tháng [1]. Trong điều trị SCLC giai đoạn lan tràn phác đồ dựa trên nền tảng platinum (cisplatin hoặc carboplatin) với etoposide, có hoặc không kết hợp với Atezolizumab là lựa chọn đầu tay [2-3].

Với những bệnh nhân tiến triển sau điều trị bước một, tiên lượng rất nghèo nàn, thời gian sống thêm khoảng từ hai đến sáu tháng, tiên lượng bệnh phụ thuộc vào chỉ số toàn trạng, sự lan tràn của bệnh và thời gian bệnh tái phát lại sau điều trị bước một [4]. Với những bệnh nhân không đáp ứng, tiến triển ngay trong quá trình điều trị, tiến triển bệnh sớm dưới 6 tuần, tiên lượng rất xấu, thường được khuyến nghị chăm sóc triệu chứng hoặc tham gia vào các thử nghiệm lâm sàng. Với những bệnh nhân tái phát bệnh muộn sau 6 tháng (nhóm nhạy cảm với platinum), khuyến nghị sử dụng lại phác đồ kết hợp như bước một [5]. Với bệnh nhân tiến triển bệnh trong vòng 6 tháng, hóa chất đơn trị được khuyến nghị, trong đó irinotecan là một trong phác đồ điều trị bước 2, thường sử dụng sau thất bại một số phác đồ như topotecan. Tại Việt Nam và Bệnh viện K, điều trị bước 2 ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn có nhiều lựa chọn tùy thuộc vào đặc điểm bệnh nhân, thể trạng và điều kiện kinh tế, trong đó có irinotecan. Tuy nhiên, hiện nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả phác đồ irinotecan trên nhóm bệnh nhân này, do đó chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: "Đánh giá kết quả điều trị của irinotecan đơn trị trong điều trị bước 2 ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn tại Bệnh viện K".

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Bao gồm các bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) giai đoạn lan tràn được điều trị

<sup>1</sup>Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 17.3.2023

Ngày duyệt bài: 27.3.2023

phác đồ irinotecan đơn thuần bước hai từ tháng 01/2018 đến tháng 11/2022.

**\* Tiêu chuẩn lựa chọn:**

- BN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào nhỏ của phổi, giai đoạn lan tràn hoặc tái phát tái phát theo AJCC 2017.

- Có bằng chứng tiến triển sau điều trị bước một với phác đồ bộ đôi platinum – etoposide trước đó trên chẩn đoán hình ảnh.

- Được điều trị bằng phác đồ Irinotecan tối thiểu 2 chu kì.

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0 – 2, 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:**

- Mặc bệnh ung thư thứ 2.

- Bệnh nhân di căn não có triệu chứng, chưa được kiểm soát triệu chứng.

- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

**2.3. Cỡ mẫu**

Chọn mẫu thuận tiện, tiến hành trên 32 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn

**2.4. Phác đồ điều trị**

Thuốc dùng trong nghiên cứu là irinotecan.

Liều lượng: irinotecan 100 mg/m<sup>2</sup>/ngày truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 15, 22, mỗi 4 tuần, cho đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không thể chấp nhận được.

**2.5. 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. Ghi nhận các đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu như tuổi, giới tính (nam, nữ), thể trạng theo ECOG (0, 1, 2), vị trí di căn xa (não, phổi, xương, tràn dịch màng phổi,...), triệu chứng lâm sàng.

Đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 3 chu kì 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**

Nghiên cứu bao gồm 32 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC) giai đoạn lan tràn được điều trị phác đồ irinotecan đơn thuần bước hai từ tháng 01/2018 đến tháng 11/2022, một số kết quả thu nhận:

**3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

**Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

	Số BN (n)	Tỷ lệ %
<b>Giới tính:</b> Nam	25	78,1
Nữ	7	21,9
<b>Nhóm tuổi:</b> < 60	22	68,8
≥ 60	10	31,2
<b>ECOG:</b> 0	19	59,4
1-2	13	40,6
<b>Triệu chứng lâm sàng thời điểm tiến triển (tần suất)</b>		
Khó thở	18	56,3
Ho	25	78,1
Đau ngực	30	93,8
Mệt mỏi, gầy sút	21	65,6
Hội chứng cận u	6	18,8
<b>Vị trí di căn (tần suất)</b>		
Não	7	21,9
Phổi đối bên	16	50,0
Dịch màng phổi, màng tim	11	34,4
Xương	13	40,6
Tuyến thượng thận	9	28,1
Gan	5	15,6

**Nhận xét:** Đa phần gặp ở nam giới (78,1%), nhóm tuổi < 60 (chiếm 68,8%), toàn trạng ECOG tốt 0 điểm (59,4%). Di căn phổi hay gặp nhất (50%), tiếp đến di căn xương (34,4%) và di căn màng phổi (34,4%).

**3.2. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ irinotecan**

**Bảng 2: Đáp ứng điều trị irinotecan**

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	5	15,6
Bệnh giữ nguyên	6	18,8
Bệnh tiến triển	21	65,6
<b>Tổng</b>	<b>32</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Trong 32 bệnh nhân điều trị

irinotecan bước 2, có 5 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, chiếm 15,6%, và 6 bệnh nhân bệnh giữ ổn định chiếm 18,8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 34,4%.

**Bảng 3: Cải thiện triệu chứng lâm sàng**

Triệu chứng	Số bệnh nhân	Số BN cải thiện (%)
Khó thở	18	4 (22,2%)
Ho	25	7 (28%)
Đau ngực	30	7 (23,3%)
Mệt mỏi, gầy sút	21	4 (19,0%)
Hội chứng căng u	6	2 (33,3%)

**Nhận xét:** Điều trị với irinotecan còn giúp cải thiện triệu chứng bệnh như giảm khó thở, ho, đau ngực, mệt mỏi..., giúp làm tăng chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

#### IV. BÀN LUẬN

U thần kinh nội tiết chiếm khoảng 20% ung thư phổi, trong số đó hầu hết (14%) là ung thư phổi tế bào nhỏ [6]. Bệnh có tỷ lệ đáp ứng với hóa chất cao trong điều trị bước một, tuy nhiên hầu hết bệnh nhân kháng với điều trị và tiến triển sau một thời gian ổn định ngắn. Về đặc điểm đối tượng nghiên cứu, đa phần gặp nam giới (78,1%), tuổi < 60 (chiếm 68,8%), toàn trạng ECOG tốt (59,4%). Di căn phổi hay gặp nhất (50%), tiếp đến di căn xương (34,4%) và di căn màng phổi (34,4%). Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với đặc điểm của ung thư phổi tế bào nhỏ trên tỷ văn, đó là hay gặp trên bệnh nhân nam lớn tuổi và tiền sử hút thuốc lá nhiều. Triệu chứng lâm sàng hay gặp là đau ngực, ho, khó thở, thường liên quan đến khối u giai đoạn tiến triển, phổi hợp với hạch trung thất hoặc tràn dịch màng phổi, tràn dịch màng tim. Cơ quan di căn thường gặp là não, gan, thượng thận và xương. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với đặc điểm lâm sàng của ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.

Những bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn có thời gian sống thêm trung vị chỉ khoảng 4 – 5 tháng dù được tiếp tục điều trị toàn thân [7]. Điều trị bước hai có thể giảm nhẹ triệu chứng đáng kể, dù tỷ lệ đáp ứng phụ thuộc phần lớn vào thời gian từ lúc bắt đầu điều trị đến khi tái phát [8]. Các tác nhân hóa chất như topotecan, irinotecan, docetaxel, paclitaxel, gemcitabine đã được đưa vào điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ. Trong đó, irinotecan, một dẫn xuất camptothecin hòa tan trong nước, đã được chấp thuận trong điều trị bước hai ung thư phổi tế bào nhỏ. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của irinotecan với khả năng dung nạp

tương đối tốt. Nghiên cứu của Zhao và cộng sự so sánh các tác nhân trong điều trị bước hai có kết quả đạt được với tỷ lệ đáp ứng (ORR) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) lần lượt là 22,22% và 66,7%. Đáp ứng với điều trị bước hai có mối tương quan thuận với đáp ứng điều trị bước một. Khi phân tích đa biến, tác giả Zhao nhận thấy thời gian không điều trị (TFI) < 90 ngày, LDH tăng  $\geq 225$  U/L và tỷ lệ bạch cầu trung tính/bạch cầu lympho  $\geq 3,5$  là yếu tố nguy cơ độc lập cho tiên lượng xấu trong điều trị bước hai ung thư phổi tế bào nhỏ [9]. Nghiên cứu của Kondo và cộng sự, irinotecan bước hai có tỷ lệ đáp ứng 41,3%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 69% [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi trên 32 bệnh nhân điều trị phác đồ bước sau irinotecan cho thấy tỷ lệ đáp ứng là 15,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 34,4%, tương đương với các nghiên cứu trên thế giới về tỷ lệ đáp ứng, tuy nhiên tỷ lệ kiểm soát bệnh thấp. Kết quả này có thể vì trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các bệnh nhân được điều trị irinotecan sau khi đã sử dụng nhiều phác đồ hoá trị trước đó. Tuy nhiên với số lượng bệnh nhân còn hạn chế do đó, cần có nghiên cứu tiến hành trên cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để có kết quả khách quan. So với phác đồ bước hai được sử dụng phổ biến hơn, topotecan, các nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng và kiểm soát bệnh cao hơn so với phác đồ irinotecan, tuy nhiên, không có nghiên cứu đối đầu. Nghiên cứu của Von Pawel J với ORR là 24,3%, nghiên cứu của Eckardt JR với ORR là 21,9%. Nghiên cứu của Đỗ Hùng Kiên cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh là 38,1%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 21,4%.

#### V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 32 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn điều trị irinotecan đơn trị bước hai, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 15,6%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 34,4%.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Foster N.R, Qi RINOTECAN, Shi Q, et al. Tumor response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of North Central Cancer Treatment Group trials. *Cancer*. 2011; 117: 1262-1271
2. Mascaux, C., Paesmans, M., Berghmans, T, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2000; 30: 23-26
3. Rossi, A., Di Maio, M., Chiodini, P, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the

- COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 1692–1698
4. **Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al.** First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2220.
  5. **Goto K, Ohe RINOTECAN, Shibata T, et al.** Combined chemotherapy with cisplatin, etoposide, and irinotecan versus topotecan alone as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer (JCOG0605): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:1147.
  6. **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016.** SEER. Accessed November 26, 2022. [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016/index.html](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html)
  7. **Hurwitz JL, McCoy F, Scullin P, Fennell DA.** New advances in the second-line treatment of small cell lung cancer. *Oncologist.* 2009;14(10):986-994. doi:10.1634/theoncologist.2009-0026
  8. **Owonikoko TK, Behera M, Chen Z, et al.** A systematic analysis of efficacy of second-line chemotherapy in sensitive and refractory small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(5):866-872. doi:10.1097/JTO.0b013e31824c7f4b
  9. **Zhao RINOTECAN, Wan B, Zhang T, et al.** Irinotecan, topotecan, paclitaxel or docetaxel for second-line treatment of small cell lung cancer: a single-center retrospective study of efficiency comparison and prognosis analysis. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(6):829-837. doi: 10.21037/tlcr.2019.10.21
  10. **Kondo R, Watanabe S, Shoji S, et al.** A Phase II Study of Irinotecan for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *OCL.* 2018; 94(4):223-232. doi:10.1159/000486622

## KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI QUA ĐƯỜNG MIỆNG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP Ở TRẺ EM

Nguyễn Xuân Hậu<sup>1,2</sup>, Tiêu Văn Lực<sup>1</sup>

**Từ khóa:** Phẫu thuật nội soi tuyến giáp đường miệng, ung thư tuyến giáp ở trẻ em

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật nội soi đường miệng điều trị ung thư tuyến giáp ở trẻ em ( $\leq 18$  tuổi) tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 2/2020 đến 6/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu trên 8 bệnh nhân ung thư tuyến giáp  $\leq 18$  tuổi được phẫu thuật nội soi đường miệng cắt u tuyến giáp tại Bệnh viện ĐHY Hà Nội từ 2/2020 đến 6/2022. **Kết quả:** Nghiên cứu tiến hành trên 8 bệnh nhân. Giới nữ chiếm 87,5%, nam chiếm 12,5%. Không trường hợp nào ghi nhận có tiền sử u giáp. Độ tuổi trung bình là  $16 \pm 2,6$  (11-18 tuổi). Tỷ lệ cắt thùy và eo giáp, vét hạch cổ trung tâm là 87,5% (7 bệnh nhân), cắt toàn bộ là 12,5% (1 bệnh nhân), không có trường hợp nào chuyển mổ mở. Thời gian phẫu thuật trung bình theo phương pháp phẫu thuật lần lượt là  $92,1 \pm 21,2$  phút và  $120 \pm 0,1$  phút. Thời gian hồi phẫu trung bình là  $5,63 \pm 1,5$  ngày (3-7 ngày). Số hạch vét được trung bình là  $7,13 \pm 3,2$  hạch, trong đó tỷ lệ hạch di căn là 62,5% (5 bệnh nhân). Tổn thương thần kinh thanh quản quát nước tam thời xảy ra ở 1 trường hợp (12,5%). Không ghi nhận trường hợp nào tổn thương tuyến cận giáp tạm thời, nói khàn và tê bì vùng cằm kéo dài. **Kết luận:** Phẫu thuật nội soi đường miệng điều trị ung thư tuyến giáp là phương pháp an toàn cho đối tượng trẻ em với tỷ lệ biến chứng thấp.

### SUMMARY

#### RESULTS OF TREATMENT OF THYROID CARCINOMA IN CHILDREN BY TRANSORAL ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY VESTIBULAR APPROACH

**Objects:** Our study aims to evaluate the treatment results of pediatric patients ( $\leq 18$ ) with thyroid cancer who were treated by TOETVA in Ha Noi Medical University Hospital. **Subjects and methods:** A prospective study was performed on 8 eligible patients who underwent TOETVA due to thyroid cancer in Department of Oncology and Palliative Care from 02/2020 to 06/2022. **Results:** This study included 8 patients, in which female accounted for 87.5%. No case had a personal or family history of thyroid cancer. The mean age was  $16 \pm 2.6$  (11-18 years old), thyroid lobectomy + ipsilateral CND was applied in 7 cases (87.5%), total thyroidectomy + bilateral CND: 1 case (12.5%). There were no cases of conversion to open surgery. Meantime operation was  $92.1 \pm 21.2$  and  $120 \pm 0.1$  minutes, respectively. The average postoperative period was  $5.63 \pm 1.5$  days (3-7 days). The mean number of retrieved central nodes was  $7.13 \pm 3.2$ , in which there were 5 cases with lymph node metastasis (62.5%). There were 1 case (12.5%) showing transient vocal cord palsy. However, there was no case of transient hypoparathyroidism, permanent vocal cord palsy, and numb chin. **Conclusion:** TOETVA is a safe method for children with low complication rates.

**Keywords:** TOETVA, pediatric thyroid cancer.

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Hậu

Email: nguyensexuanhau@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.01.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.3.2023

Ngày duyệt bài: 28.3.2023