

- hypomineralisation. Eur Arch Paediatr Dent. 2015;16(3):235-46.
2. **Bhaskar SA, Hegde S.** Molar-incisor hypomineralization: prevalence, severity and clinical characteristics in 8- to 13-year-old children of Udaipur, India. J Indian Soc Pedod Prev Dent. 2014;32(4):322-9.
 3. **Weerheijm K.** The European Academy of Paediatric Dentistry and Molar Incisor Hypomineralisation. Eur Arch Paediatr Dent. 2015;16(3):233-4.
 4. **da Costa-Silva CM, Jeremias F, de Souza JF, Cordeiro Rde C, Santos-Pinto L, Zuanon AC.** Molar incisor hypomineralization: prevalence, severity and clinical consequences in Brazilian children. Int J Paediatr Dent. 2010;20(6):426-34.

CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ PEMETREXED – CARBOPLATIN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ SAU KHÁNG THUỐC ỨC CHẾ EGFR TYROSINE KINASE

Mai Thanh Huyền¹, Nguyễn Thị Thái Hoà²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá các yếu tố tiên lượng hiệu quả của phác đồ Pemetrexed – Carboplatin điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR. **Đối tượng và phương pháp:** 46 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR, kháng thứ phát với TKIs, không có hoặc không biết đột biến T790M, điều trị hoá chất phác đồ Pemetrexed – Carboplatin. Nghiên cứu hồi cứu có theo dõi dọc. **Kết quả:** PS0 có mPFS 5 tháng, PS1 có mPFS 3,5 tháng. mPFS ở bệnh nhân di căn não: 3,3 tháng; không có di căn não: 5,6 tháng. mPFS cho giai đoạn IIIB là 7 tháng, giai đoạn IV là 3 tháng. Đáp ứng TKI trên 6 tháng với mPFS 7 tháng, đáp ứng dưới 6 tháng với mPFS 2,5 tháng. **Kết luận:** Di căn não, giai đoạn IV, thời gian đáp ứng với điều trị bước 1 TKI dưới 6 tháng là những yếu tố tiên lượng sống thêm không bệnh tiến triển ngắn với điều trị Pemetrexed - Carboplatin.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, kháng thứ phát với EGFR TKIs, hóa trị, sống thêm không tiến triển bệnh

SUMMARY

PROGNOSIS FACTORS OF ADVANCED STAGE NON-SMALL LUNG CANCER AFTER EGFR TKIs ACQUIRED RESISTANCE

Objective: To evaluate prognosis factors of advanced non-small cell lung cancer after acquired resistance to EGFR TKIs treated with Pemetrexed - Carboplatin regimen. **Objects and methods:** 46 patients with advanced non-small cell lung cancer with EGFR mutation, secondary resistance to TKIs, no or unknown T790M mutation, treatment with Pemetrexed - Carboplatin. Retrospective studies with vertical follow-up. **Results:** PS0 has mPFS for 5 months, PS1

has mPFS for 3.5 months. mPFS in patients with brain metastasis: 3.3 months; no brain metastases: 5.6 months. mPFS for phase IIIB is 7 months, phase IV is 3 months. A TKI response over 6 months with an mPFS of 7 months, a response less than 6 months with an mPFS of 2.5 months. **Conclusion:** Brain metastasis, stage IV, response time to first line treatment TKI less than 6 months are prognostic factors with short progression - free survival with Pemetrexed – Carboplatin treated.

Keywords: Lung cancer, non-small cell, secondary resistance to EGFR TKIs, chemotherapy, progression - free survival

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phác đồ hóa trị pemetrexed – platinum là một trong những phác đồ tiêu chuẩn để điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa với mô bệnh học không phải tế bào vảy. Theo tác giả Scagliotti và cộng sự (2009), sống thêm trung vị đạt 12,6 tháng; các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết giảm đáng kể so với phác đồ gemcitabin – cisplatin [1].

Đối với nhóm bệnh nhân kháng thuốc sau điều trị EGFR TKIs, nếu bệnh nhân không có hoặc không biết tình trạng đột biến kháng thuốc T790M, hóa trị là lựa chọn phổ biến. Tuy Cisplatin là lựa chọn đầu tay cho các phác đồ bộ đôi trong điều trị UTP giai đoạn muộn, cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn Carboplatin nhưng lại có nhiều tác dụng phụ trên thận, hệ tạo huyết, nôn, buồn nôn nhiều hơn, trong khi Carboplatin cùng nhóm ít tác dụng phụ hơn, phù hợp với các bệnh nhân thể trạng yếu đặc biệt ở nhóm đối tượng điều trị bước 2 sau kháng thứ phát TKIs. Chính bởi vậy, nhiều thầy thuốc lựa chọn phác đồ pemetrexed – carboplatin cho nhóm bệnh nhân này.

Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá các yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm không tiến triển bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị phác đồ

¹Bệnh viện Hữu Nghị Việt Xô

²Bệnh viện K Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hoà

Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 5/3/2021

Ngày phản biện khoa học: 1/4/2021

Ngày duyệt bài: 28/4/2021

Pemetrexed – Carboplatinsau kháng thuốc ức chế EGFR Tyrosine Kinase

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV xác định tiến triển sau điều trị với TKIs, điều trị bằng phác đồ Pemetrexed – Carboplatin tại Bệnh viện K và Bệnh viện Hữu Nghị từ 1/2017 – 8/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chỉ số toàn trạng (Performance status - PS): 0,1
- Mô bệnh học: ung thư biểu mô tuyến
- Có đột biến EGFR thuộc loại nhạy cảm thuốc TKIs; Kháng thứ phát sau điều trị bước 1 bằng TKIs mà chưa nhận thêm điều trị nào khác
- Không có hoặc không biết tình trạng đột biến T790M sau kháng TKIs

Tiêu chuẩn loại trừ

- Không có hồ sơ bệnh án đầy đủ
- Không có dữ liệu để đánh giá đáp ứng

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang, có theo dõi dọc

2.2.2. Mẫu nghiên cứu. Lựa chọn cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.3. Phương pháp tiến hành. Bệnh nhân điều trị ít nhất 02 chu kỳ Pemetrexed – Carboplatin: Pemetrexed 500 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1; Carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1. Chu kỳ 21 ngày

Đánh giá sống không tiến triển bệnh (PFS): là thời gian từ lúc bắt đầu điều trị đến khi bệnh tiến triển, hoặc tử vong hoặc kết thúc nghiên cứu tùy theo sự kiện nào đến trước.

2.3. Xử lý số liệu. Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0. Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Phân tích nhóm tuổi

Bảng 3.1. Liên quan giữa PFS với tuổi

	Nhóm bệnh nhân < 60 tuổi (N=24)	Nhóm bệnh nhân ≥ 60 tuổi (N=22)	HR (95% CI)	p
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tháng)	5,4 ± 2,5	5,3 ± 3,2	0,749 (0,372 – 1,508)	0,418

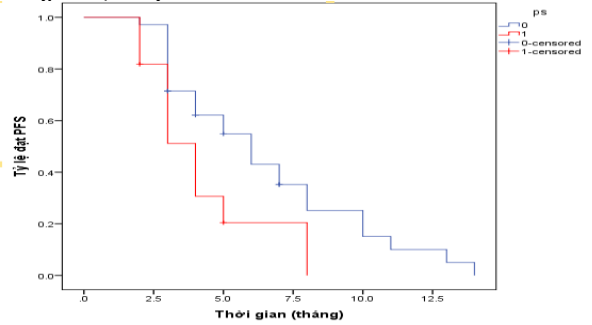
Nhận xét: Thời gian sống không bệnh tiến triển giữa nhóm bệnh nhân dưới 60 tuổi và nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi trung bình là 5,4 tháng và 5,3 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p=0,418).

3.2. Chỉ số toàn trạng

Bảng 3.2. Bảng liên quan giữa PFS với PS

	PS = 0 (N=35)	PS = 1 (N=11)	HR (95%CI)	p
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tháng)	5,4 ± 3,0	4,1 ± 2,5	0,472 (0,215 – 1,036)	0,061

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân PS = 0 có thời gian sống không bệnh tiến triển trung bình là 5,4 tháng, dài hơn nhóm bệnh nhân có PS = 1 (4,1 tháng) và trung vị là 5 tháng so với 3,5 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p= 0,061).



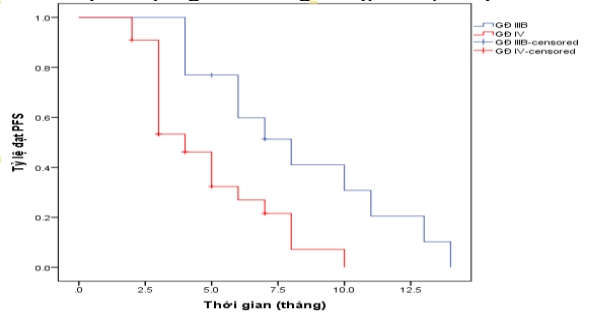
Biểu đồ 3.1. Biểu đồ liên quan giữa PFS với PS

3.3. Giai đoạn bệnh

Bảng 3.3. Bảng liên quan giữa PFS với giai đoạn bệnh

	Giai đoạn IIIB (N=13)	Giai đoạn IV (N=33)	HR (95% CI)	p
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tháng)	7,6 ± 3,5	4,1 ± 2,0	0,357 (0,155 – 0,820)	0,015

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB có PFS trung bình là 7,6 tháng dài hơn nhóm bệnh nhân giai đoạn IV trung bình là 4,1 tháng tương ứng với trung vị là 7 tháng và 3 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,015)



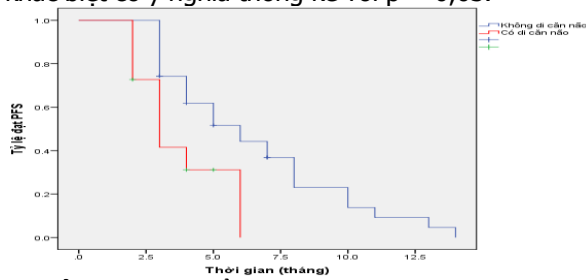
Biểu đồ 3.2. Biểu đồ liên quan giữa PFS với giai đoạn bệnh

3.4. Tình trạng di căn hệ thần kinh trung ương

Bảng 3.4. Bảng liên quan giữa PFS với di căn thần kinh trung ương

	Có di căn não (N=11)	Không di căn não (N=35)	HR (95% CI)	p
Thời gian sống không bệnh tiến triển (tháng)	3,3 ± 1,3	5,6 ± 3,0	2,548 (1,094 – 5,934)	0,03

Nhận xét: Thời gian sống không bệnh tiến triển ở nhóm BN không di căn não dài hơn ở nhóm BN có di căn não (5,6 tháng so với 3,3 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,03.



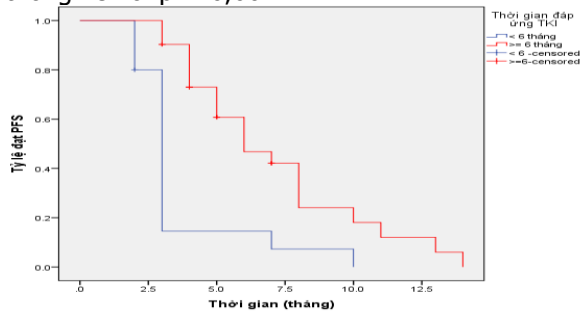
Biểu đồ 3.3. Biểu đồ liên quan giữa PFS với di căn TK trung ương

3.5. Thời gian đáp ứng với TKI

Bảng 3.5. Bảng liên quan giữa PFS với thời gian ĐƯ TKI

	< 6 tháng (N=11)	≥ 6 tháng (N=35)	HR (95%CI)	p
Thời gian sống không bệnh tiến triển(tháng)	3,4 ± 2,2	5,9 ± 2,9	3,388 (1,649 – 6,961)	0,001

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân có thời gian đáp ứng với TKIs bước 1 ≥ 6 tháng có PFS trung bình là 5,9 tháng dài hơn nhóm bệnh nhân có thời gian đáp ứng với TKIs bước 1 < 6 tháng trung bình là 3,4 tháng tương ứng với trung vị là 7 tháng và 2,5 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,001.



Biểu đồ 3.4. Biểu đồ liên quan giữa PFS với thời gian đáp ứng với TKI

IV. BÀN LUẬN

Phác đồ pemetrexed – carboplatin đã được đánh giá qua nhiều nghiên cứu điều trị bước 1 cho bệnh nhân UTPKTBN. Qua nghiên cứu của Scagliotti và cộng sự (2005), phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng là 31,6%, sống không tiến triển chung vị (mPFS) là 5,7 tháng [2]. Nghiên cứu 80 bệnh nhân cho tỷ lệ đáp ứng khách quan là 42,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77,5% [3]. Đánh giá trên bệnh nhân cao tuổi cũng cho thấy phác đồ có kết quả khả quan [4]. Tại Việt nam, phác đồ hóa trị này cũng đã được một số tác giả đánh giá. Theo Trương Văn Sáng (2019), tỉ lệ đáp ứng khách quan là 32,2%; thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 5,9 ± 0,2 tháng, trung vị là 5,8 tháng (CI 95%: 4,9 – 6,7) [5].

Điều trị pemetrexed – carboplatin trên 46 bệnh nhân UTPKTBN kháng thứ phát sau EGFR TKI, chúng tôi ghi nhận sống thêm không tiến triển bệnh trung vị (mPFS) đạt 4 tháng. Chỉ số toàn trạng là yếu tố đầu tiên liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển chúng tôi thu thập được. Những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS = 0 có trung vị PFS là 5 tháng, cao hơn so với nhóm PS = 1: 3,5 tháng (p=0,061). Tuy kết quả này đạt chỉ suýt soát có ý nghĩa thống kê nhưng chúng tôi thấy ở nhóm bệnh nhân có PS = 0 thì PFS vẫn có xu hướng kéo dài hơn hẳn nhóm có PS = 1. Bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt có thời gian sống thêm dài hơn bệnh nhân có chỉ số toàn trạng kém.

Giai đoạn bệnh cũng là yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển. Nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB có trung vị PFS là 7,0 tháng, cao hơn có ý nghĩa so với các bệnh nhân giai đoạn IV: 3,0 tháng (p=0,015). Điều này được giải thích là do ở giai đoạn IIIB chưa có di căn xa, biểu hiện bệnh ít hơn, ảnh hưởng đến toàn trạng không nhiều như khi đã có di căn, nhất là trường hợp có đáp ứng điều trị sẽ kéo dài thời gian ổn định bệnh, giảm các triệu chứng ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân.

Yếu tố tiếp theo trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy có ảnh hưởng tới thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là yếu tố di căn hệ thần kinh trung ương. Nhóm không có di căn hệ thần kinh trung ương có PFS trung bình 5,6 tháng, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có di căn hệ thần kinh trung ương có PFS trung bình là 3,3 tháng (p=0,003). Như vậy, có thể nhận thấy những bệnh nhân không có di căn hệ thần kinh trung ương sẽ có tiên lượng điều trị tốt hơn ở bước 2 (cả về tỉ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển). Nhận xét này

phù hợp với nhận xét của các tác giả trong và ngoài nước.

Trong phân tích của chúng tôi, thời gian đáp ứng với TKI cũng ảnh hưởng đến PFS. Qua đó chúng tôi nhận thấy nhóm bệnh nhân có thời gian đáp ứng với TKIs bước 1 \geq 6 tháng có thời gian sống không tiến triển 2 trung bình là 5,9 tháng dài hơn nhóm bệnh nhân có thời gian đáp ứng với TKIs bước 1 < 6 tháng trung bình là 3,4 tháng tương ứng với trung vị là 7 tháng và 2,5 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

Theo các phân tích trên, trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn bệnh và di căn hệ thần kinh trung ương, thời gian đáp ứng TKI có ảnh hưởng đến PFS, chỉ số toàn trạng có thể coi là yếu tố dự đoán tiên lượng. Tuy nhiên, các yếu tố như giới, nhóm tuổi, loại TKI điều trị, loại đột biến gen không ảnh hưởng tới thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

Đánh giá hiệu quả của phác đồ Pemetrexed – carboplatin trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN sau kháng EGFR TKI được ghi nhận ở nghiên cứu AURA3. Đây là một thử nghiệm lâm sàng pha 3 so sánh Osimetinib và hoá trị bộ đôi trên những bệnh nhân có đột biến T790M thứ phát. Kết quả ở nhánh hoá trị cho thấy, phác đồ đạt được đáp ứng là 31%, cũng tương tự như các nghiên cứu điều trị từ đầu [3,5]. mPFS đạt được là 4,4 tháng, trong đó nhóm di căn não có mPFS thấp hơn một chút là 4,2 tháng [6].

V. KẾT LUẬN

- Chỉ số toàn trạng PS 0 có mPFS là 5 tháng, PS1 có mPFS là 3,5 Tháng
- mPFS ở bệnh nhân di căn não: 3,3 tháng;

không di căn não: 5,6 tháng

- mPFS của giai đoạn IIIB là 7 tháng, giai đoạn IV là 3 Tháng

- Đáp ứng TKI trên 6 tháng có mPFS là 7 tháng, đáp ứng dưới 6 tháng có mPFS là 2,5 tháng.

- Các yếu tố không ảnh hưởng đến kết quả điều trị là giới, nhóm tuổi, loại đột biến, loại TKI điều trị bước 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Scagliotti G., Park K., Patil S., Rolski J., Goksel T., Martins R., et al (2009). Survival without toxicity for cisplatin plus Pemetrexed versus cisplatin plus gemcitabine in chemo-naive patients with advanced non-small cell lung cancer: a risk-benefit analysis of a large phase III study. *Eur J Cancer*, 45, 2298–2303.
2. Scagliotti G.V. (2005). Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non small cell lung cancer. *Semin Oncol*, 32(2 Suppl 2), S5-8
3. Metro G., Chiari R., Mare M. et al. (2011). Carboplatin plus pemetrexed for platinum pretreated, advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study with pharmacogenetic evaluation. *Cancer Chemother Pharmacol*, 68(6), 1405–1412.
4. Ito M, Horita N, Nagashima A, Kaneko T (2019). Carboplatin plus pemetrexed for the elderly incurable chemo-naive nonsquamous non-small cell lung cancer: Meta-analysis. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2019 Apr;15(2):e3-e10. doi: 10.1111/ajco.12837. Epub 2018 Jan 8. PMID: 29316288
5. Trương Văn Sáng (2019). Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Pemetrexed – Carboplatin trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV. Luận văn Thạc sĩ Chuyên ngành Ung thư.
6. Tony S. Mok, Yi-Long Wu, Myung-Ju Ahn, et al (2017). Osimertinib or PlatinumPemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 376:629-640 DOI: 10.1056/NEJMoa1612674

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM DỊCH TỄ HỌC BỆNH NHÂN CHẤN THƯƠNG SỌ NÃO TẠI BỆNH VIỆN VIỆT ĐỨC

Bùi Xuân Cương*, Đồng Văn Hệ**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm dịch tễ học bệnh nhân chấn thương sọ não (CTS_N) điều trị tại bệnh viện Việt Đức. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu dựa trên 1002

bệnh nhân CTS_N điều trị tại bệnh viện Việt Đức từ tháng 01/03/2020 đến 31/08/2020. **Kết quả:** Trong tổng số 1002 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, bao gồm 787 (78.5%) bệnh nhân nam và 215 (21.5%) bệnh nhân nữ. Độ tuổi trung bình là 38.66 ± 19.30 tuổi. Nguyên nhân do tai nạn giao thông (69,96%), tai nạn sinh hoạt (18,96%), tai nạn lao động (13,1%) bệnh nhân. Trên 90% bệnh nhân chấn thương sọ não do tai nạn giao thông có liên quan đến xe máy. Phương tiện giao thông bệnh nhân sử dụng: 79.32% người đi xe máy, 9.43% người đi bộ và 5.28% người đi xe đạp, trong khi xe máy điện/ xe đạp điện là 3.85% bệnh nhân. Có 34.38% bệnh nhân TNGT sử dụng rượu, 44.78% bệnh nhân có sử dụng

*Trường Đại Học Y Hà Nội.

**Bệnh Viện Hữu Nghị Việt Đức

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Xuân Cương

Email: buixuancuongch@ gmail.com

Ngày nhận bài: 18/3/2021

Ngày phản biện khoa học: 2/4/2021

Ngày duyệt bài: 4/5/2021