

- among patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.*, 44(3): 564-568.
4. **Viên Hoàng Long và cộng sự. (2013).** Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng trên bệnh nhân BMV mang YTNC tồn dư tại Khoa Khám - BV Bạch Mai. *Tạp chí Tim Mạch Học*, số 63:28-32
  5. **Hendricks S., Dykun I., Balcer B., et al. (2020).** Higher BNP/NT-proBNP levels stratify prognosis in patients with coronary artery disease but without heart failure. *European Heart Journal.*, 41 (Supp 2): ehaa946.1335.
  6. **Sokhanvar S., Shekhi M., Mazlomzadeh S., et al. (2011).** The Relationship between Serum NT-Pro-BNP Levels and Prognosis in Patients with Systolic Heart Failure. *Cardiovasc Thorac Res.*, 3(2): 57-61.
  7. **Zhaohua Geng., Lan Huang., Mingbao Song., et al. (2017).** N-terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiovascular or all-cause mortality in the general population: A meta-analysis. *Sci Rep.*, 30 (7): 41504.
  8. **Januzzi J.L., Camargo C.A., Anwaruddin S., et al. (2005).** The N-terminal pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol.*, 95(8): 948-954.
  9. **Tạ Mạnh Cường và cộng sự. (2010).** Nghiên cứu nồng độ Pro-B type Natriuretic peptide (Pro - BNP) của bệnh nhân suy tim mạn tính. *Tạp chí Y học Việt Nam*, số 2: 36-42.

## ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ BẰNG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TỰ THÂN TẾ BÀO DIỆT TỰ (NK)

Lê Văn Toàn\*, Nguyễn Thị Thúy Mậu\*, Vũ Văn Quý\*,  
Nguyễn Quý Linh\*, Trần Khánh Chi\*, Trịnh Lê Huy\*,  
Trần Văn Khánh\*, Tạ Thành Văn\*, Trần Huy Thịnh\*

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá chất lượng cuộc sống (CLCS) của nhóm bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch tự thân tế bào diệt tự nhiên (NK). **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** 5 BN UTPKTBN giai đoạn III-IV được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch tự thân NK. Sử dụng thang điểm EORTC QLQ-C30 để so sánh CLCS của BN tại hai thời điểm trước và sau liệu trình điều trị (06 lần truyền). **Kết quả:** Sau 01 liệu trình điều trị gồm 06 lần truyền, nhóm bệnh nhân điều trị bằng liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân NK cho thấy có sự cải thiện đáng kể về chức năng thể chất (điểm số 92 – 93,33), chức năng nhận thức (86,67 – 93,33), chức năng xã hội (83,33 – 90), triệu chứng mệt mỏi (17,78 – 8,88), triệu chứng đau (4,16 – 0), khó thở (26,66 – 6,66), mất cảm giác ngon miệng (6,66 – 0), tiêu chảy (20 – 0), tài chính (33,33 – 20) và sức khỏe tổng quát (70 – 78,33). **Kết luận:** nhóm BN được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch tự thân NK có sự cải thiện ở hầu hết các chỉ tiêu đánh giá về chức năng, triệu chứng bệnh và chất lượng cuộc sống tổng thể tại thời điểm kết thúc trị liệu so với thời điểm trước trị liệu

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, Chất lượng cuộc sống, Liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân, tế bào diệt tự nhiên NK.

\*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huy Thịnh

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 8.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 26.4.2021

Ngày duyệt bài: 7.5.2021

### SUMMARY

#### EVALUATING THE QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATED BY AUTOLOGOUS NATURAL KILLER CELL THERAPY

**Objectives:** to evaluate the quality of life in patients with non – small cell lung cancer (NSCLC) treated by Autologous natural killer cell therapy (NK). **Patients and methods:** 05 patients with NSCLC stage III – IV were treated by Autologous natural killer cell therapy. The European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Questionnaire (QLQ) – C30 were use to investigate changes of patient's quality of life at two points before and after treatment (06 infusions). **Results:** After 01 treatment course including 06 infusions, the group of patients treated with NK autologous cell therapy showed a significant improvement in physical function varied from 92 to 93,33; Cognitive functioning (86,67 – 93,33), Social functioning (83,33 – 90), symptoms of fatigue (17,78 – 8,88), pain (4,16 – 0), dyspnea (26,66 – 6,66), Appetite loss (6,66 – 0), diarrhea (20 – 0), financial difficulty (33,33 – 20), Global health status (70 – 78,33). **Conclusion:** The group of patients treated by Autologous natural killer cell therapy had an improvement in most indicators of function, disease symptoms, and global health status at the end of therapy compared to the time before treatment.

**Keywords:** non – small cell lung cancer, quality of life, autologous cellular immunotherapy, Natural kill cells.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư thường

gặp trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Theo thống kê của cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (Globocan 2020) ước tính có khoảng hơn 2,2 triệu trường hợp ung thư phổi mắc mới trong năm 2020, đứng thứ hai trong số các bệnh ung thư thường gặp, và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các loại ung thư với khoảng 1,8 triệu ca tử vong chiếm tỷ lệ 18% tổng số tử vong do ung thư năm 2020<sup>1</sup>.

Trong điều trị ung thư phổi, các phương pháp điều trị được dựa trên đặc điểm mô bệnh học và giai đoạn bệnh. Theo phân loại mô bệnh học có hai type ung thư phổi chính là ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ. Đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ phương pháp điều trị có thể là phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị đích, điều trị miễn dịch hoặc phối hợp, trong khi đối với ung thư tế bào nhỏ phương pháp thường được điều trị bằng hóa trị và xạ trị. Mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị tuy nhiên ung thư phổi vẫn là bệnh có tiên lượng không mấy khả quan với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm khoảng 33,4/100.000 bệnh nhân. Do đó, việc phát triển các phương pháp điều trị mới, phối hợp với các phương pháp điều trị truyền thống nhằm nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân là một vấn đề hết sức quan trọng [1].

Liệu pháp tế bào miễn dịch trong ung thư là một hướng tiếp cận đầy hứa hẹn. Dù chưa được xem là một phương pháp điều trị tiêu chuẩn tuy nhiên miễn dịch trị liệu được nhìn nhận là một niềm hy vọng mới cho bệnh nhân ung thư, đặc biệt là ở các bệnh nhân ung thư di căn và không đáp ứng tốt với các phương pháp điều trị truyền thống. Với những tiến bộ vượt bậc tế bào diệt tự nhiên (NK) đã và đang trở thành hướng tiếp cận đầy hứa hẹn, mở ra nhiều hy vọng trong điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [2].

Tại Việt Nam, chúng ta vẫn đang trong giai đoạn đầu tiếp cận với liệu pháp, có rất ít các nghiên cứu được tiến hành để ứng dụng và đánh giá hiệu quả của liệu pháp sử dụng tế bào NK trong điều trị ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá mức độ cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân NK tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

a. **Cỡ mẫu:** 05 bệnh nhân.

b. **Tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ**

#### ❖ **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- > 18 tuổi.
- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi thể NSCLC giai đoạn III-IV dựa trên lâm sàng, kết quả xét nghiệm và mô bệnh học.
- Thể trạng chung còn tốt, chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG PS.
- Có hoạt động cơ quan còn phù hợp được xác định các xét nghiệm đánh giá chức năng.
- Có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST v1.1.
- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ đầy đủ thông tin qua các lần thăm khám, điều trị.
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu điều trị thử nghiệm bằng tế bào miễn dịch tự thân NK.

#### ❖ **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân có thể trạng yếu, mắc các bệnh lý phối hợp nặng như suy gan, suy thận, suy tim...
- Bệnh nhân có bệnh nhiễm trùng đang diễn tiến, cần điều trị, có bệnh lý tự miễn kèm theo hoặc bệnh lý ảnh hưởng đến các tế bào cơ quan tạo máu.
- Bệnh nhân đang sử dụng các thuốc điều trị ức chế miễn dịch.
- Bệnh nhân không tuân thủ quy trình điều trị.
- Hồ sơ không đầy đủ, thất lạc thông tin.
- Không đồng ý tham gia vào nghiên cứu điều trị thử nghiệm.

**c. Thời gian nghiên cứu:** từ tháng 09/2020 đến tháng 04/2021.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

a. **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả tiến cứu

b. **Phương pháp thu thập số liệu.** Thực hiện phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân tại các thời điểm trước khi tham gia trị liệu và sau khi kết thúc liệu trình điều trị gồm 06 lần truyền.

**Công cụ:** Bảng câu hỏi đánh giá chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư của tổ chức Nghiên cứu và điều trị Ung thư Châu Âu (QLQ-C30 EORTC). Đây là bộ câu hỏi được sử dụng chung cho nhiều loại ung thư, bao gồm 30 câu hỏi được phân làm các nhóm câu hỏi đánh giá về nhiều mặt: các nhóm câu hỏi đánh giá chức năng, triệu chứng bệnh, sức khỏe tổng quát. Điểm số được tính toán và đánh giá theo công thức:

Điểm thô: RawScore (RS) =  $(Q1 + Q2 + \dots + Qn)/n$

Điểm chuẩn hóa: Điểm thô được tính trên thang điểm 100 theo công thức:

- Điểm chức năng =  $\{1-(RS-1)/3\} \times 100$

- Điểm triệu chứng =  $\{(RS-1)/3\} \times 100$

- Điểm sức khỏe tổng quát =  $\{(RS-1)/6\} \times 100$

**d. Phương pháp xử lý số liệu.** Nhập dữ liệu và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, sử dụng các thuật toán phù hợp để phân tích.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

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

**Bảng 1. Đặc điểm tuổi và giới**

Đặc điểm		n	Tỷ lệ %
Giới	Nam	3	60
	Nữ	2	40
	Tổng	05	100
Tuổi	40 – 49	01	20
	50 – 59	0	0
	60 – 69	03	60
	≥ 70	01	20
	Tổng	05	100
	Trung bình	60,60 ± 12,34	

Trong nhóm nghiên cứu, tuổi của nhóm bệnh nhân phân bố từ 40 đến 73 tuổi, độ tuổi phổ biến trong khoảng từ 60 – 69 (60%), tuổi trung bình là 60,6 tuổi. Nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn nữ giới với tỷ lệ 60% so với 40%, tỷ lệ nam/nữ là 1,5.

**3.2. Đặc điểm giai đoạn bệnh**

**Bảng 2. Đặc điểm về giai đoạn bệnh**

Giai đoạn	n	%
IIIB	01	20
IV	04	80
Tổng	05	100

Các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều ở giai đoạn muộn của bệnh (IIIB, IV) trong đó 80% bệnh nhân ở giai đoạn IV và 20% bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn IIIB.

**3.3. Đặc điểm phương pháp điều trị**

**Bảng 3. Đặc điểm phương pháp điều trị**

PP điều trị	n	%
Phẫu thuật	01	20
Hóa trị	04	80
Xạ trị	02	40
ĐT đích	02	40
Tổng số bệnh nhân: 05		

Trong tổng số 05 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu có 01 bệnh nhân (20%) đã trải qua điều trị phẫu thuật, 04 bệnh nhân (80%) đã điều trị hóa trị, 02 bệnh nhân (40%) đã điều trị xạ trị và 02 bệnh nhân đã và đang tham gia điều trị đích.

**3.4. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân trước và sau điều trị.**

**a. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân trước điều trị.**

**Bảng 4. Điểm số chất lượng cuộc sống bệnh nhân trước điều trị theo bộ câu hỏi EORTC QLQ-C30**

Chỉ tiêu	X ± SD
----------	--------

Chức năng	
Thể chất	92,00 ± 05,58
Hoạt động	93,33 ± 09,13
Nhận thức	86,67 ± 18,26
Cảm xúc	86,66 ± 17,28
Xã hội	83,33 ± 16,67
Sức khỏe tổng quát	
Sức khỏe tổng quát	70,00 ± 19,18
Triệu chứng	
Mệt mỏi	17,78 ± 09,93
Buồn nôn, nôn	00 ± 00
Đau	04,16 ± 07,70
Khó thở	26,66 ± 27,89
Mất ngủ	33,33 ± 23,57
Mất ngon miệng	06,66 ± 14,90
Táo bón	06,66 ± 14,90
Tiêu chảy	20,00 ± 29,82
Tài chính	33,33 ± 23,57

Trước điều trị nhóm bệnh nhân tham gia vào liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân NK có điểm số về mặt chức năng, bao gồm chức năng thể chất, chức năng hoạt động, chức năng nhận thức, chức năng cảm xúc, chức năng xã hội ở mức khá cao giao động từ 66,67 – 100 điểm.

Trong nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu, mệt mỏi, khó thở và mất ngủ là những triệu chứng nổi bật nhất, các triệu chứng khác như buồn nôn và nôn, đau, mất cảm giác ngon miệng, táo bón, tiêu chảy có điểm số khá thấp.

Về mặt ảnh hưởng tài chính, đa số bệnh nhân đánh giá việc tham gia điều trị ít ảnh hưởng đến khả năng chi trả của bệnh nhân.

**b. Thay đổi chất lượng cuộc sống bệnh nhân trước và sau điều trị**

**Bảng 5. Đánh giá chất lượng cuộc sống bệnh nhân trước và sau điều trị theo bộ câu hỏi EORTC QLQ – C30**

Chỉ tiêu	Trước điều trị	Sau điều trị	p
	X ± SD	X ± SD	
Chức năng			
Thể chất	92,00±05,58	93,33±04,71	0,374
Hoạt động	93,33±09,13	86,67±13,94	0,178
Nhận thức	86,67±18,26	93,33±09,13	0,477
Cảm xúc	86,66±17,28	86,67±13,94	1,000
Xã hội	83,33±16,67	90,00±14,90	0,374
Sức khỏe tổng quát			
Tổng quát	70,00±19,18	78,33±07,45	0,298
Triệu chứng			
Mệt mỏi	17,78±09,93	08,88±12,17	0,294
Buồn nôn, nôn	00 ± 00	00 ± 00	
Đau	04,16±07,70	00 ± 00	0,374
Khó thở	26,66±27,89	06,66±14,90	0,208

Mất ngủ	33,33±23,57	33,33±23,57	
Mất ngon miệng	06,66 ± 14,90	00 ± 00	0,374
Táo bón	06,66±14,90	06,66±14,90	
Tiêu chảy	20,00±29,82	00 ± 00	0,208
Tài chính	33,33±23,57	20,00±29,82	0,178

Sau 01 liệu trình điều trị gồm 06 lần truyền khối tế bào miễn dịch tự thân NK, đánh giá sự thay đổi điểm số chất lượng cuộc sống của bệnh nhân tham gia nghiên cứu trên các chỉ tiêu về chức năng, triệu chứng và sức khỏe tổng quát chúng tôi nhận thấy rằng ở hầu hết các chỉ tiêu được đánh giá đều cho thấy xu hướng thay đổi tích cực.

Cụ thể, chức năng thể chất, nhận thức và hoạt động xã hội cho thấy sự cải thiện đáng kể ở hầu hết các bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong khi chức năng cảm xúc cho thấy sự ổn định khi so sánh trước và sau truyền. Khi đánh giá về mặt hoạt động của nhóm bệnh nhân này, điểm số về tiêu chí này có sự sụt giảm ở nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuy nhiên điểm số về mặt tiêu chí này vẫn được giữ ở mức rất cao với điểm số trung bình là 86,67 điểm.

Về mặt triệu chứng bệnh, qua phân tích chúng tôi nhận thấy rằng, các triệu chứng phổ biến thường gặp ở nhóm bệnh nhân tham gia nghiên cứu trước thử nghiệm như mệt mỏi và khó thở cho thấy sự thuyên giảm đáng chú ý ở giai đoạn sau điều trị. Đặc biệt, triệu chứng tiêu chảy mức độ nhiều được chúng tôi ghi nhận ở 01 bệnh nhân ở thời điểm trước nghiên cứu, triệu chứng này đã biến mất hoàn toàn ở bệnh nhân tại thời điểm kết thúc trị liệu. Trong khi đó đau và ăn uống mất ngon cho thấy sự thay đổi không đáng kể. Các triệu chứng khác như buồn nôn và nôn, mất ngủ và táo bón duy trì sự ổn định trong thời gian nghiên cứu.

Đánh giá về sức khỏe tổng quát, có tới 80% bệnh nhân (4/5) bệnh nhân có sự cải thiện về chỉ tiêu này, với điểm số cao hơn ở thời điểm sau trị liệu so với thời điểm trước trị liệu.

Những ảnh hưởng về tài chính của bệnh nhân khi tham gia vào nghiên cứu theo ghi nhận của nhóm nghiên cứu không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng chi trả của bệnh nhân.

#### IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi ngày càng trở nên phổ biến trong mô hình bệnh lý ác tính, với tỷ lệ mắc và tử vong cao, gây ra nhiều gánh nặng cho y học, kinh tế và xã hội của nhiều quốc gia. Các lựa chọn điều trị truyền thống bao gồm phẫu thuật, hóa trị và xạ trị dường như kém hiệu quả, đặc

biệt là đối với những bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn, khi tổn thương đã xâm lấn, di căn. Trong khi đó các phương pháp hóa trị, xạ trị thường mang lại nhiều tác dụng không mong muốn. Việc phát triển các phương pháp điều trị mới phối hợp và hỗ trợ các phương pháp truyền thống là hướng đi cần thiết.

Trong những thập kỷ gần đây, đã có những bước tiến đáng kể trong lĩnh vực miễn dịch học và miễn dịch liệu pháp. Sau những thành công của liệu pháp miễn dịch hỗ trợ bằng việc sử dụng các tế bào cảm ứng cytokin (CIK) trong điều trị các khối u rắn, liệu pháp tế bào diệt tự nhiên NK đã và đang được thảo luận như một ứng cử viên đầy hứa hẹn cho những bước tiến quan trọng tiếp theo [3]. Trong cả nghiên cứu in vitro và in vivo, tế bào NK đã được chứng minh là trung gian tiêu diệt trực tiếp của nhiều loại tế bào ung thư của các mô cơ quan khác nhau. Đây là những cơ sở quan trọng cho việc ứng dụng liệu pháp miễn dịch dựa trên dòng tế bào này trong điều trị ung thư.

Ngày nay, trong điều trị ung thư vấn đề chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ngày càng được quan tâm nhiều hơn và trở thành đề tài nóng hổi được đề cập trong nhiều nghiên cứu, và được coi là mục tiêu quan trọng nhất trong điều trị ung thư đặc biệt là đối với những bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn khi mà điều trị triệt căn là hết sức khó khăn. Đó cũng chính là lý do thúc đẩy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục đích đánh giá sự cải thiện về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn sau khi trải qua liệu trình điều trị tế bào miễn dịch tự thân NK.

Trong nghiên cứu này, có tổng cộng 05 bệnh nhân được lựa chọn tham gia vào nghiên cứu với độ tuổi trung bình là  $60,60 \pm 12,34$  tuổi, độ tuổi thường gặp nhất là 60-69 tuổi (60%). Kết quả phù hợp với một số nghiên cứu trước đây về ung thư phổi. Nghiên cứu của Lê Thu Hà và cộng sự năm (2017) với độ tuổi trung bình là  $58,8 \pm 8,6$  với độ tuổi phổ biến nhất là từ 50 – 69 tuổi [5]. Tỷ lệ nam/nữ là 3/2, thấp hơn so với các nghiên cứu khác, mặc dù tỷ lệ bệnh nhân nam cao hơn bệnh nhân nữ, sự khác biệt này là do cỡ mẫu nghiên cứu trong nghiên cứu của chúng tôi là khá nhỏ hơn nữa các tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân là khác biệt.

Các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu đều ở giai đoạn muộn của bệnh với 80% bệnh nhân giai đoạn IV, và 20% bệnh nhân ở giai đoạn IIIB. Các nghiên cứu về liệu pháp miễn dịch học trong điều trị ung thư phổi đều tập trung nghiên

cứu ở các bệnh nhân ở giai đoạn tiến triển của bệnh (giai đoạn III, IV) bên cạnh vấn đề liên quan đến việc tầm soát và phát hiện sớm ung thư, một yếu tố nữa cũng được nhắc đến là các bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm thường đạt được sự ổn định kéo dài hơn sau khi trải qua các phương pháp trị liệu cơ bản. Với những bệnh nhân ở giai đoạn muộn hơn mức độ ổn định sau điều trị cơ bản và những vấn đề sức khỏe gặp phải, bên cạnh tỷ lệ tái phát và di căn cao hơn đặt ra những thách thức cho các nhà lâm sàng về liệu pháp cải thiện chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm.

Trong điều trị ung thư phổi, phẫu thuật, hóa trị, xạ trị là những phương pháp điều trị cơ bản, bên cạnh đó điều trị nhắm trúng đích được áp dụng đối với những bệnh nhân mang những đặc điểm bệnh phù hợp. Liệu pháp miễn dịch đóng vai trò là phương pháp điều trị hỗ trợ, củng cố và nâng cao khả năng miễn dịch cho bệnh nhân, góp phần cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, trong số 05 bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu, 01 bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ tổn thương, 4 bệnh nhân (80%) đã trải qua liệu trình hóa trị, đối với xạ trị là 40% (02 bệnh nhân), và có 02 bệnh nhân tham gia nghiên cứu đã và đang sử dụng liệu pháp điều trị đích.

Gần đây, trong điều trị ung thư, chất lượng cuộc sống (QoL- Quality of life) đã nổi lên như một khía cạnh ngày càng quan trọng được xem xét bên cạnh kết quả truyền thống được đánh giá như thời gian sống thêm và mức độ kiểm soát bệnh. Hiểu và đánh giá QoL là rất quan trọng trong vấn đề quản lý toàn diện bệnh nhân và có thể hỗ trợ các bác sỹ lâm sàng trong việc xây dựng chế độ điều trị tối ưu hóa cho bệnh nhân. Hai bộ câu hỏi đánh giá QoL được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân ung thư là EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) và FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy – General). Ở nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng bộ câu hỏi EORTC-QLQ trong đánh giá do đây là thang điểm tập trung nhiều hơn vào vấn đề đánh giá triệu chứng và các vấn đề thể chất trên bệnh nhân hơn, trong khi FACT-Ga tập trung nhiều hơn trong đánh giá bệnh nhân về mặt tinh cảm và hoạt động xã hội của bệnh nhân.

Như đã được trình bày, tất cả các bệnh nhân tham gia vào nghiên cứu của chúng tôi đều ở giai đoạn muộn của bệnh. Kết quả của chúng tôi cho thấy hầu hết các thang đo về chức năng (thể chất, nhận thức, cảm xúc và xã hội) đều

được cải thiện theo thời gian với điểm số cao hơn khi ở thời điểm kết thúc nghiên cứu. Điều này có thể được giải thích bởi thực tế việc truyền tế bào miễn dịch tự thân có tác động tích cực đến hệ miễn dịch và nâng cao sức khỏe, cũng như là một liệu pháp mang lại thêm niềm tin cho bệnh nhân trong việc điều trị bệnh, điều này đã dẫn đến những sự thay đổi tích cực đáng kể đến các khía cạnh xã hội và tâm lý của bệnh nhân. Kết quả này của chúng tôi cũng phù hợp với các kết quả đã được báo cáo của các tác giả khác về sự cải thiện đáng kể chất lượng cuộc sống trong quá trình theo dõi [6-7].

Phân tích trên thang điểm triệu chứng ở bệnh nhân ung thư phổi, Iyer và cộng sự đã chỉ ra rằng các triệu chứng thường gặp nhất bao gồm mệt mỏi (98%), chán ăn (98%), các vấn đề về hô hấp (94%), ho (93%), đau (90%). Các phân tích về mối tương quan cho thấy rằng mức độ nghiêm trọng các triệu chứng càng lớn thì QoL càng thấp, và các triệu chứng như mệt mỏi, đau, khó thở làm giảm QoL nhiều nhất. Bên cạnh đó mệt mỏi, khó thở, đau làm giảm điểm số cảm xúc, trong khi các vấn đề về mất ngủ làm giảm chức năng nhận thức [8]. Điều này cũng được nhận thấy trong nghiên cứu của chúng tôi khi các triệu chứng thường gặp nhất của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu bao gồm: mệt mỏi, khó thở, đau. Bên cạnh đó, mối tương quan thuận cũng được nhìn thấy khi sự cải thiện về mức độ nghiêm trọng của triệu chứng (khó thở, ho, mệt mỏi, tiêu chảy) kéo theo sự cải thiện chất lượng cuộc sống tổng thể ở bệnh nhân ở thời điểm kết thúc liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân NK.

Cũng theo ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi, với trường hợp 01 bệnh nhân khi tham gia vào nghiên cứu đang sử dụng thuốc điều trị đích Spexib (Ceritinib) với biểu hiện tiêu chảy mức độ nhiều (thang điểm 3/4) một tác dụng phụ thường thấy ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc này với tỷ lệ gặp khoảng 70% [9]. Bệnh nhân vẫn tiếp tục sử dụng Spexib trong quá trình điều trị tế bào miễn dịch tự thân NK, đánh giá tại thời điểm kết thúc nghiên cứu triệu chứng này không còn xuất hiện ở bệnh nhân.

Như có thể thấy, bên cạnh việc giảm nhẹ triệu chứng bệnh, cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, việc sử dụng tế bào miễn dịch trị liệu NK hầu như không xuất hiện các tác dụng không mong muốn, hơn nữa, có thể giúp giảm nhẹ các tác dụng ngoại ý của các phương pháp điều trị phối hợp cũng góp phần không nhỏ trong cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

**V. KẾT LUẬN**

Mặc dù, tiến hành trên cỡ mẫu khá nhỏ 05 bệnh nhân, nhưng nghiên cứu của chúng tôi bước đầu cho thấy những kết quả đầy hứa hẹn trong việc ứng dụng tế bào miễn dịch tự thân NK trong sự cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn cuối – một trong những vấn đề quan trọng nhất đối với nhóm bệnh nhân này. Chúng tôi hy vọng rằng, đây sẽ là tiền đề để chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên một nhóm bệnh nhân lớn hơn với nhiều nhóm bệnh nhân ung thư hơn nữa để phản ánh một cách toàn diện hơn nữa giá trị của liệu pháp này. Đem đến nhiều niềm tin và hy vọng hơn nữa cho bệnh nhân ung thư những người đang phải trải qua những đau đớn và mệt mỏi vì căn bệnh nan y này.

**LỜI CẢM ƠN.** Kết quả nghiên cứu này thuộc đề tài cấp nhà nước “Nghiên cứu sử dụng tế bào miễn dịch tự thân gamma delta T ( $\gamma\delta$ T) và diệt tự nhiên (NK) trong điều trị ung thư phổi” do trường Đại học Y Hà Nội chủ trì, PGS.TS Trần Huy Thịnh làm chủ nhiệm đề tài. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. **Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries.** CA Cancer J Clin 2021.
2. Oh, S.; Lee, J.-H.; Kwack, K.; Choi, S.-W. **Natural**

- Killer Cell Therapy: A New Treatment Paradigm for Solid Tumors.** Cancers (Basel) **2019**, 11 (10).
3. Suen, W. C.-W.; Lee, W. Y.-W.; Leung, K.-T.; Pan, X.-H.; Li, G. **Natural Killer Cell-Based Cancer Immunotherapy: A Review on 10 Years Completed Clinical Trials.** Cancer Invest **2018**, 36 (8), 431–457.
  4. Imai, K.; Matsuyama, S.; Miyake, S.; Suga, K.; Nakachi, K. **Natural Cytotoxic Activity of Peripheral-Blood Lymphocytes and Cancer Incidence: An 11-Year Follow-up Study of a General Population.** Lancet **2000**, 356 (9244), 1795–1799.
  5. Lê Thu Hà. **Đánh Giá Hiệu Quả Thuốc Erlotinib Trong Điều Trị Ung Thư Phổi Biểu Mô Tuyến Giai Đoạn Muộn; Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học y Hà Nội.**, 2017.
  6. Xie, S.; Wu, Z.; Niu, L.; Chen, J.; Ma, Y.; Zhang, M. **Preparation of Highly Activated Natural Killer Cells for Advanced Lung Cancer Therapy.** Onco Targets Ther **2019**, 12, 5077–5086.
  7. Liem, N. T.; Van Phong, N.; Kien, N. T.; Anh, B. V.; Huyen, T. L.; Thao, C. T.; Tu, N. D.; Hiep, D. T.; Hoai Thu, D. T.; Nhung, H. T. M. **Phase I Clinical Trial Using Autologous Ex Vivo Expanded NK Cells and Cytotoxic T Lymphocytes for Cancer Treatment in Vietnam.** Int J Mol Sci **2019**, 20 (13).
  8. Iyer, S.; Taylor-Stokes, G.; Roughley, A. **Symptom Burden and Quality of Life in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients in France and Germany.** Lung Cancer **2013**, 81 (2), 288–293.
  9. Tian, W.; Zhang, P.; Yuan, Y.; Deng, X.; Yue, R.; Ge, X. **Efficacy and Safety of Ceritinib in Anaplastic Lymphoma Kinase-rearranged Non-small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis.** J Clin Pharm Ther **2020**, 45 (4), 743–754.

## MỐI TƯƠNG QUAN GIỮA MỨC ĐỘ PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG VÀ KẾT QUẢ THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Nguyễn Thị Hiệp Tuyền<sup>1</sup>, Nguyễn Văn Trung<sup>2</sup>,  
Nguyễn Thị Thái Thanh<sup>2</sup>, Đặng Thị Hồng Nhạn<sup>2</sup>, Lê Minh Tâm<sup>2,3</sup>

**TÓM TẮT**

**Mục tiêu:** Đánh giá mối tương quan giữa phân mảnh DNA tinh trùng và kết quả phôi ở kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang thực hiện trên 175 các cặp vợ chồng điều trị vô

sinh bằng phương pháp ICSI tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế. Đánh giá DNA tinh trùng bằng kỹ thuật phân tán chất nhuộm sắc, mức độ phân mảnh DNA tinh trùng được tính giá trị chỉ số phân mảnh (DFI - DNA fragmentation index). Sau khi ICSI 16 -18 giờ, các tế bào trứng đã thụ tinh được xác định bởi sự hiện diện của hai tiền nhân. Phôi được đánh giá theo sự đồng thuận của Istanbul (2011) vào ngày thứ 2 và 5. **Kết quả:** Tỷ lệ thụ tinh ở nhóm DFI  $\geq 30\%$  thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm DFI  $<30\%$  ( $80.27 \pm 17.47\%$  vs  $74.48 \pm 17.32\%$ ,  $p=0,046$ ). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về đặc điểm phôi ngày 2, ngày 5. Mức độ phân mảnh DNA tinh trùng có mối tương quan nghịch với tỷ lệ thụ tinh sau ICSI ( $r=-0.185$ ,  $p=0.014$ ), phương trình hồi quy tuyến tính:  $y = -0.187x + 83.55$ . **Kết luận:** Sự

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Dược – Đại học Huế

<sup>2</sup>Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế

<sup>3</sup>Trường Đại học Y Dược Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hiệp Tuyền

Email: nguyenthiehtuyet@tump.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.3.2021

Ngày phản biện khoa học: 26.4.2021

Ngày duyệt bài: 6.5.2021