

# ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ PACLITAXEL CARBOPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB-IV TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG

Cần Xuân Hạnh<sup>1</sup>, Trần Thị Chung<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả và tính an toàn trong điều trị bước 2 với phác đồ Paclitaxel-carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn IIIB-IV. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang kết hợp hồi cứu và tiền cứu trên 42 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV điều trị bước 2 với phác đồ Paclitaxel-carboplatin tại bệnh viện Phổi Trung ương. Thời gian thực hiện từ tháng 1/2016 đến 6/2019. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là  $56 \pm 3,1$ , tỉ lệ giới tính nữ/nam là 2,5/1, bệnh nhân giai đoạn IV chiếm 66,7%. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) với điều trị là 42,8%, tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 83,3%. Thời gian sống không bệnh tiến triển PFS2 có giá trị trung vị là 6,4 tháng (dao động từ 3,1 – 10,1 tháng). Quá trình điều trị ghi nhận bệnh nhân có mức dung nạp tốt, mức độ độc tính nhẹ (độ 1, 2) và ít gặp trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết. **Kết luận:** Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV được điều trị bước 2 bằng phác đồ hóa chất Paclitaxel-carboplatin có tỉ lệ đáp ứng toàn bộ và tỉ lệ kiểm soát bệnh tật cao, kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển, độ an toàn chấp nhận được.

**Từ khóa:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ, Paclitaxel-carboplatin

## SUMMARY

### EFFICACY AND SAFETY OF PACLITAXEL CARBOPLATIN IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH NON-SMALL CELL LUNG CANCER

**Objectives:** To evaluate the results and safety of second-line treatment with Paclitaxel-carboplatin regimen in patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer. **Methods:** A cross-sectional descriptive study combining retrospective and prospective with longitudinal follow-up on 42 patients with stage IIIB-IV non-small cell lung cancer receiving second-line paclitaxel-carboplatin regimen at National Lung Hospital. The implementation period is from January 2016 to June 2019. **Results:** The average age of the patients was  $56 \pm 3.1$ , the female/male ratio was 2.5/1, stage IV patients accounted for 66.7%. Overall response rate (ORR) was 42.8%, disease control rate (DCR) was 83.3%. Progression-free survival 2 (PFS2) had a median value of 6.4 months (range 3.1 – 10.1 months). In the course of treatment, the patient had

good tolerance, mild toxicity (grade 1, 2) and was uncommon in the hematopoietic and non-haematopoietic systems. **Conclusion:** Patients with stage IIIB-IV NSCLC who received second-step treatment with paclitaxel-carboplatin chemotherapy regimen had a high overall response rate and disease control rate, prolonged progression-free survival, acceptable safety. **Keywords:** Non-Small Cell Lung Cancer, Paclitaxel-carboplatin.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh có tỉ lệ mắc mới cao thứ hai và tỉ lệ tử vong cao nhất trong các bệnh lý ung thư thường gặp. Theo số liệu GLOBOCAN 2020, toàn thế giới ghi nhận khoảng 2,21 triệu ca UTP mới mắc (chiếm 11,4% trong tổng số ca ung thư mắc mới) và 1,8 triệu ca tử vong (chiếm 18% trong tổng số ca tử vong do ung thư) [1]. UTP được phân loại thành hai nhóm chính là UTP tế bào nhỏ (15-20%) và UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) (80-85%) [2]. UTPKTBN thường được phát hiện muộn khi đã ở giai đoạn tiến xa hoặc di căn (giai đoạn IIIB-IV) và không còn chỉ định phẫu thuật.

Điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa hiện nay ngoài các phác đồ cổ điển, người bệnh có thể được điều trị nhắm trúng đích nếu có các đột biến của các gen EGFR, ALK, KRAS...[3]. Điều trị bước 1 tiêu chuẩn hiện nay cho BN UTPKTBN giai đoạn tiến xa hoặc di căn (IIIB, IV) có đột biến EGFR là sử dụng các TKI thế hệ 1 hoặc 2 như gefitinib, erlotinib và afatinib. Các thuốc này cho tỉ lệ đáp ứng cao, kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển, giảm thiểu tác dụng phụ, nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân so với hóa chất [3]. Tuy nhiên, sau đó xuất hiện các đột biến kháng thuốc và bệnh tiến triển, phải chuyển sang điều trị bước 2 với các thuốc đích thế hệ 3 như osimertinib hoặc hóa chất chuẩn với platinum như Paclitaxel-carboplatin. Trong đó, nghiên cứu AURA 3 đã chứng minh hiệu quả vượt trội của Osimertinib so với hóa trị chuẩn chứa platinum trên những bệnh nhân tiến triển sau dùng EGFR-TKI có đột biến T790M [4]. Tuy nhiên, trong điều kiện y tế của Việt Nam, hóa trị chuẩn với platinum như phác đồ Paclitaxel-carboplatin vẫn là lựa chọn đầu tay cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB – IV ở bước 2. Một số nghiên cứu trên thế giới về điều trị

<sup>1</sup>Bệnh viện Phổi Trung Ương

Chịu trách nhiệm chính: Cần Xuân Hạnh

Email: kaxuha@gmail.com

Ngày nhận bài: 5.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2023

Ngày duyệt bài: 14.12.2023

bước 2 với Paclitaxel-carboplatin được ghi nhận có hiệu quả tốt kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển, ít gặp tác dụng không mong muốn cho bệnh nhân [5], nhưng chưa có những bằng chứng cụ thể về hiệu quả điều trị, tính an toàn của phác đồ này trên bệnh nhân Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu về Đánh giá kết quả và tính an toàn của phác đồ hóa chất Paclitaxel carboplatin trong điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại bệnh viện Phổi Trung ương.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

tháng 1/2016 – 6/2019, tại khoa Ung bướu, Bệnh viện Phổi Trung ương.

**2.2. Đối tượng nghiên cứu:** 42 bệnh nhân được chẩn đoán xác định mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB, IV đã được điều trị bước 1 bằng TKI nhưng bệnh vẫn tiến triển và được điều trị tiếp bước 2 bằng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin (PC)

#### 2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân trên 1 tuổi bị ung thư biểu mô nguyên phát tại phổi

- Kết quả mô bệnh học: Ung thư phổi không tế bào nhỏ

- Giai đoạn bệnh và tiền sử điều trị bệnh: IIIB hoặc IV, không còn khả năng phẫu thuật hoặc xạ trị, lấy cả những bệnh nhân có di căn não nhưng không có triệu chứng lâm sàng.

- Có đột biến EGFR được biết là nhạy cảm với điều trị đích (bao gồm exon 19 deletion, L858R, G719X, L861Q)

- Bệnh tiến triển sau khi điều trị bước 1 bằng EGFR-TKI thế hệ 1 (gefitinib, erlotinib, afatinib) theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 mà chưa nhận thêm điều trị nào khác.

- Được điều trị ít nhất 2 chu kỳ hóa chất phác đồ paclitaxel – carboplatin tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- PS 0-1, tiên lượng sống thêm ít nhất 3 tháng.

- Có ít nhất một tổn thương có thể đo được để lựa chọn làm tổn thương đích.

- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

#### 2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Đã nhận một điều trị khác sau điều trị bước 1 (hóa chất, thuốc điều trị trúng đích thế hệ 3, miễn dịch)

- Bệnh nhân có chèn ép tủy sống hoặc di căn não có triệu chứng.

- Người bệnh bị suy giảm chức năng gan, thận và tủy xương không đủ để điều trị hóa chất

- Những trường hợp có 2 ung thư, bệnh lý

mạn tính toàn thân không kiểm soát được.

- Chỉ số toàn trạng (PS)  $\geq$  2.

- Không đủ dữ liệu hay dữ liệu không đảm bảo chính xác để đánh giá kết quả điều trị bởi bất kể lý do gì.

- Hồ sơ không đủ tiêu chuẩn nghiên cứu theo mẫu

**2.3. Thiết kế nghiên cứu:** Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu và tiền cứu

### 2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu:

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ các bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

- Cỡ mẫu: 42 bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ

### 2.5. Phương pháp thu thập số liệu:

Quy trình tiến hành nghiên cứu được thực hiện theo 3 bước như sau:

Bước 1: Đánh giá bệnh nhân vào nghiên cứu theo tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ

Bước 2: Với các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ, bệnh nhân được chỉ định điều trị phác đồ "Paclitaxel – Carboplatin"

Bước 3: Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng phụ: Đánh giá ở thời điểm đáp ứng sau 3 và 6 chu kỳ hóa chất dựa theo tiêu chuẩn RECIST (RECIST – Tiêu chuẩn đánh giá khối u đặc) để đánh giá đáp ứng điều trị với hóa chất và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS2.

Tiêu chí để đánh giá đáp ứng trong nghiên cứu:

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR-Overall response rate) = đáp ứng hoàn toàn (CR) + đáp ứng một phần (PR)

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR-disease control rate) = đáp ứng hoàn toàn (CR) + đáp ứng một phần (PR) + bệnh ổn định (SD)

- Thời gian sống không bệnh tiến triển 1 (PFS1): thời gian tính từ khi dùng thuốc TKI đến khi bệnh tiến triển lần 1.

- Thời gian sống không bệnh tiến triển 2 (PFS2): thời gian tính từ khi dùng hóa chất bước 2 đến khi bệnh tiến triển lần 2

Các thông tin của bệnh nhân (nhân khẩu học, bệnh sử, kết quả khám lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bằng phác đồ "Paclitaxel – Carboplatin") được thu thập theo mẫu phiếu đã được xây dựng.

**2.6. Nhập và xử lý số liệu:** Số liệu được nhập, quản lý bằng phần mềm EPIDATA 3.0 và được làm sạch, phân tích bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 22.0.

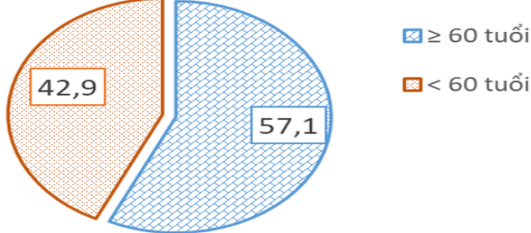
Biến số định lượng được biểu diễn dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn. Biến số định tính

được biểu diễn dưới dạng tần số, tỷ lệ %.

**2.7. Đạo đức nghiên cứu:** Các đối tượng được giải thích đầy đủ thông tin về mục đích nghiên cứu và tự nguyện tham gia. Mọi thông tin đối tượng cung cấp đều được đảm bảo bí mật, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Thông tin chung**



**Biểu đồ 3.1. Đặc điểm nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu (n=42)**

**Nhận xét:** Độ tuổi trung bình của bệnh nhân tham gia nghiên cứu là  $56 \pm 3,1$ , bệnh nhân cao tuổi nhất là 75 tuổi, bệnh nhân ít tuổi nhất là 40 tuổi. Trong đó, bệnh nhân có độ tuổi < 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao hơn so với độ tuổi ≥ 60 tuổi (tương ứng 57,1% và 42,9%).

**Bảng 3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu (n=42)**

| Đặc điểm               |           | Số lượng (n) | Tỷ lệ (%) |
|------------------------|-----------|--------------|-----------|
| Giới                   | Nam       | 12           | 28,6      |
|                        | Nữ        | 30           | 71,4      |
| Tiền sử hút thuốc      | Không hút | 30           | 71,4      |
|                        | Đã từng   | 10           | 23,8      |
|                        | Đang hút  | 2            | 4,8       |
| Chỉ số toàn trạng (PS) | 0         | 25           | 59,5      |
|                        | 1         | 17           | 40,5      |
| Giai đoạn bệnh         | IIIB      | 14           | 33,3      |
|                        | IV        | 28           | 66,7      |

**Nhận xét:**

Giới tính: Bệnh nhân là nữ chiếm tỷ lệ cao hơn so với nam, tương ứng 71,4% và 28,6%.

Tiền sử hút thuốc: Phần lớn các bệnh nhân không hút thuốc (71,4%), một số bệnh nhân đã từng hút thuốc trong quá khứ, chỉ có 2 bệnh nhân vẫn đang hút thuốc.

**Bảng 3.3. Tác dụng phụ của của phác đồ Paclitaxel – Carboplatin trên hệ tạo huyết**

| Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết | Độ độc tính (n = 140 chu kỳ) |      |    |      |   |     |   |     |   |   |
|--------------------------------|------------------------------|------|----|------|---|-----|---|-----|---|---|
|                                | 0                            |      | 1  |      | 2 |     | 3 |     | 4 |   |
|                                | n                            | %    | n  | %    | n | %   | n | %   | n | % |
| Giảm bạch cầu                  | 130                          | 92,9 | 9  | 6,4  | 0 | 0   | 1 | 0,7 | 0 | 0 |
| Giảm bạch cầu hạt              | 130                          | 92,9 | 3  | 2,1  | 6 | 4,3 | 1 | 0,7 | 0 | 0 |
| Giảm huyết sắc tố              | 80                           | 57,1 | 54 | 38,6 | 6 | 4,3 | 0 | 0   | 0 | 0 |
| Giảm tiểu cầu                  | 140                          | 100  | 0  | 0    | 0 | 0   | 0 | 0   | 0 | 0 |

**Nhận xét:** Tác dụng phụ của phác đồ được đánh giá trên chu kỳ điều trị thuốc của bệnh nhân. Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở mức độ 1, giảm huyết sắc tố chiếm tỷ lệ cao nhất nhưng chỉ gặp

Chỉ số toàn trạng (PS): Các bệnh nhân thể trạng tốt PS=0 nhiều hơn các bệnh nhân thể trạng kém hơn PS = 1 (59,5% so với 40,5%)

**3.2. Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ Paclitaxel – Carboplatin bước 2 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau khi kháng TKI bước 1**

**Bảng 3.2: Tỷ lệ đáp ứng khách quan (n=42)**

| Loại đáp ứng               | Đặc điểm        | Tần số (n) | Tỷ lệ (%) |
|----------------------------|-----------------|------------|-----------|
| Đáp ứng                    | Hoàn toàn (CR)  | 1          | 2,3       |
|                            | Một phần (PR)   | 17         | 40,5      |
|                            | Giữ nguyên (SD) | 17         | 40,5      |
|                            | Tiến triển (PD) | 7          | 16,7      |
| Đáp ứng toàn bộ (ORR)      |                 | 18         | 42,8      |
| Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) |                 | 35         | 83,3      |

**Nhận xét:** Trong số 42 bệnh nhân nghiên cứu, có 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (chiếm 2,3%), 17 bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần và 17 bệnh nhân bệnh giữ nguyên (40,5%). Có 7 bệnh nhân bệnh vẫn tiếp tục tiến triển (chiếm 16,7%). Như vậy, tính tổng đáp ứng toàn bộ (ORR) là 42,8%, và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 83,3%



**Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm không tiến triển 2 (PFS) (n = 42)**

**Nhận xét:** Trong quá trình điều trị bước 2 bằng phác đồ Paclitaxel – Carboplatin, các bệnh nhân tham gia nghiên cứu có thời gian sống thêm không tiến triển có giá trị trung vị là 6,4 tháng, trong đó bệnh nhân có thời gian sống thêm không tiến triển ngắn nhất là 3,1 tháng và dài nhất là 10,1 tháng.

độ 1 và độ 2.

Giảm bạch cầu và bạch cầu hạt chỉ gặp 14,2%, trong đó có 1 chu kỳ giảm bạch cầu độ 3 chiếm 0,7%. Không nghi nhận trường hợp nào có giảm tiểu cầu.

**Bảng 3.4. Tác dụng phụ của của phác đồ Paclitaxel – Carboplatin ngoài hệ tạo huyết**

| Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết | Độ độc tính (n = 140 chu kỳ) |      |      |      |      |     |      |   |      |   |
|---------------------------------|------------------------------|------|------|------|------|-----|------|---|------|---|
|                                 | Không                        |      | Độ 1 |      | Độ 2 |     | Độ 3 |   | Độ 4 |   |
|                                 | n                            | %    | n    | %    | n    | %   | n    | % | n    | % |
| Tăng SGOT, SGPT                 | 117                          | 83,6 | 23   | 16,4 | 0    | 0   | 0    | 0 | 0    | 0 |
| Tăng Creatinin máu              | 140                          | 100  | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0 | 0    | 0 |
| Tăng ure                        | 140                          | 100  | 0    | 0    | 0    | 0   | 0    | 0 | 0    | 0 |
| Nôn, buồn nôn                   | 122                          | 87,1 | 18   | 12,9 | 0    | 0   | 0    | 0 | 0    | 0 |
| Ỉa chảy                         | 138                          | 98,6 | 0    | 0    | 2    | 1,4 | 0    | 0 | 0    | 0 |

**Nhận xét:** Tăng SGOT, SGPT xảy ra ở 23 chu kỳ chiếm 16,4% và chỉ tăng ở độ 1, không ảnh hưởng tới liệu trình điều trị.

Không có trường hợp nào có tăng ure và creatinin máu.

12,9% số CK bệnh nhân có buồn nôn và nôn nhưng cũng chỉ là độ 1.

Có 2 chu kỳ bệnh nhân bị ỉa chảy độ 2 (1,4%) đều là những bệnh nhân có hạ bạch cầu.

Các tác dụng phụ khác như tê bì (12,4%), đau khớp (14,9%) cũng chỉ gặp ở mức độ nhẹ.

**IV. BÀN LUẬN**

Trong hầu hết các nghiên cứu về ung thư, tuổi luôn là yếu tố quan trọng được nhắc đến, nó phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư, đặc biệt trong ung thư phổi, tỉ lệ mắc bệnh tăng dần theo tuổi và thường gặp là sau 40 tuổi [6].

Tuổi trung bình của bệnh nhân mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ trong nghiên cứu của chúng tôi là 56 ± 3,1, trẻ hơn so với các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước [5]. Theo Nguyễn Thị Thanh Huyền [7], độ tuổi phổ biến của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ là 50 - 59 chiếm tỷ lệ 40%, tuổi trung bình là 51,9 ± 8,8. Theo Lê Thu Hà [8], tuổi hay gặp 50 - 59 chiếm tỷ lệ 48,9%, tuổi trung bình là 58,4 ± 8,04. Một số tác giả nước ngoài khác như Kogure Y trên 70 tuổi [5]. Điều này ngoài lý do tuổi thọ trung bình của người Việt Nam thấp hơn so với các nước, còn có thể do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân vào nghiên cứu của chúng tôi: bệnh nhân được chỉ định phác đồ Paclitaxel – carboplatin sau một thời gian đã điều trị bước 1 TKI nên cần có đủ thể trạng để có thể chịu đựng được phác đồ bộ đôi này. Do đó, những bệnh nhân lớn tuổi thường không phù hợp và không được lựa chọn vào nghiên cứu làm cho tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân giảm xuống.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ

nam chỉ chiếm 28,6%; nữ chiếm 71,4%. Tỷ lệ nữ/nam là 2,5/1. Đây chính là điểm khác biệt về đặc điểm ở nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi so với nhóm UTP nói chung. Các nghiên cứu dịch tễ, bệnh học UTP tại nước ta cũng như trên thế giới đối với nhóm điều trị đích cho thấy, tỷ lệ nữ giới cao hơn nam giới, như trong nghiên cứu điều trị nhắm trúng đích EGFR ở nhóm BN châu Á, tỷ lệ BN nữ cao hơn nam [9]. Điều này cũng phản ánh xu hướng mắc ung thư phổi khi mắc dù tỉ lệ mắc ở nam vẫn cao hơn so với nữ giới nhưng mức độ chênh lệch đang giảm dần. Tại Việt Nam trước năm 1994 tỷ lệ mắc của nam/nữ vào khoảng 8:1. Theo Lê Thu Hà [8], tỉ lệ nam/nữ là 4:1. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Huyền [7] tỉ lệ nam/nữ là 3,1:1.

**Về tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR).** Sau khi có sự ra đời của các hóa chất mới, hàng loạt các thử nghiệm pha I, pha II nghiên cứu về hiệu quả của Paclitaxel đơn thuần hay phối hợp, với liều 135 mg/m<sup>2</sup> da, 175mg/m<sup>2</sup> da hay 225mg/m<sup>2</sup> da, thậm chí > 250mg/m<sup>2</sup> da. Sau đó việc điều trị phối hợp Paclitaxel với Cisplatin hay Carboplatin cho kết quả tốt hơn. Một số nghiên cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng của phác đồ Paclitaxel - Carboplatin dao động từ 26% đến 62%, thời gian sống thêm trung bình 38 - 58 tuần, tỷ lệ sống thêm 01 năm là 32% - 54% [10].

Ở giai đoạn muộn việc cải thiện chất lượng sống được đặt lên hàng đầu vì vậy hoá chất có vai trò điều trị giảm nhẹ triệu chứng. Những nghiên cứu pha III so sánh hiệu quả với những nhóm thể hệ hóa chất mới đã công nhận Paclitaxel - Carboplatin là phác đồ điều trị thích hợp do ít độc tính nhất. Vì vậy Paclitaxel - Carboplatin đã trở thành một trong những phác đồ được sử dụng rộng rãi ở nhiều nước trên toàn thế giới [5],[3].

Trong số 42 bệnh nhân của chúng tôi, có 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (chiếm 2,3%), 17 bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần và 17 bệnh nhân bệnh giữ nguyên (40,5%). Có 7 bệnh nhân bệnh

vẫn tiếp tục tiến triển (chiếm 16,7%). Ca bệnh duy nhất đáp ứng hoàn toàn rất đặc biệt, bệnh nhân này đạt đáp ứng hoàn toàn cả ở 2 bước điều trị.

Có 17 bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần (PR), chiếm 40,5%, và như vậy nếu tính tổng tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) = tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) + tỉ lệ đáp ứng một phần (PR) thì tỉ lệ đáp ứng toàn bộ ORR đạt tới 42,8%. Nếu so sánh với kết quả của nghiên cứu có lựa chọn bệnh nhân tương tự là AURA3 [4], xét nhánh điều trị hóa chất Pemetrexed – carboplatin có ORR là 31%, thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể. Mặc dù nghiên cứu này tỉ lệ nữ/nam là 65% so với 35%, khá tương đồng với quần thể nghiên cứu của chúng tôi. Lý giải sự khác biệt này, chúng tôi cho rằng do nghiên cứu AURA3 là nghiên cứu đa trung tâm, được tiến hành trên nhiều quốc gia và châu lục như châu Á, châu Âu, châu Mỹ còn toàn bộ bệnh nhân của chúng tôi là người Việt Nam. Trong khi đó, quần thể bệnh nhân châu Á được biết đến là có đáp ứng với hóa chất tốt hơn so với các chủng tộc da trắng.

Như vậy, mặc dù là điều trị hóa chất bước 2 nhưng có thể thấy tỉ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi là rất khả quan, góp phần giúp các bác sỹ đưa ra quyết định lựa chọn phương pháp điều trị cho bệnh nhân trong bối cảnh y tế Việt Nam hiện nay.

#### **Thời gian sống bệnh không tiến triển.**

Đối với những bệnh nhân UTPKPTBN giai đoạn IIIB - IV thì khả năng chữa khỏi được coi là không có. Và mục đích chính của các phương pháp điều trị bệnh ở giai đoạn này là nhằm cải thiện các triệu chứng của bệnh và kéo dài thời gian sống thêm. Điều trị bước 2 trong UTP giai đoạn muộn là một trong những điều trị khó khăn, nhiều thử thách, tiên lượng sống ngắn. Các nghiên cứu đều cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển (SKTT) và sống thêm trung bình (STTB) rất thấp. Thời gian SKTT dao động từ 1,5 – 3 tháng, thời gian STTB dao động từ 4 – 8 tháng. Nghiên cứu AURA3 công bố PFS2 trong nhánh hóa chất cũng chỉ đạt 4,4 tháng [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian SKTT đạt trung vị 6,4 tháng. Đây là một con số khá cao so với các nghiên cứu trên. Các lý do như trong quần thể nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân có PS=0 và giai đoạn IIIB chiếm tỉ lệ cao hơn các nghiên cứu của các tác giả nêu trong bảng có thể góp phần vào sự khác biệt của kết quả nghiên cứu.

**Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết.** Trong

nghiên cứu của chúng tôi gặp 14,2% trường hợp có giảm bạch cầu và bạch cầu hạt. Trong đó không có trường hợp nào giảm bạch cầu độ 4, có 1 trường hợp giảm bạch cầu độ 3, có sốt nhưng chỉ điều trị với thuốc kích bạch cầu, truyền dịch, hạ sốt đến ngày thứ 3 bạch cầu trở về bình thường. Bệnh nhân này tiếp tục điều trị đến đợt 6 không phải giảm liều. Giảm bạch cầu độ 1, 2 thường gặp nhất và phục hồi nhanh, chưa có trường hợp nào phải dừng điều trị do giảm bạch cầu. Giảm bạch cầu độ 3, độ 4 ở nghiên cứu của chúng tôi ít gặp hơn các nghiên cứu trên thế giới có lẽ là do liều dùng của chúng tôi thấp hơn. Các tác giả trong nước cũng ghi nhận tỉ lệ giảm bạch cầu tương tự Lê Thu Hà [8]. Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào giảm tiểu cầu, giảm huyết sắc tố với tỷ lệ cao nhất là 42,9% nhưng chỉ gặp ở mức độ nhẹ (Độ 1, 2) tương đồng với các nghiên cứu ở trong và ngoài nước. Nhìn chung, tác dụng phụ trên hệ tạo huyết thường nhẹ và có khả năng hồi phục. Điều đó thêm một lần nữa chứng minh tính an toàn của phác đồ Paclitaxel-Carboplatin khi điều trị cho bệnh nhân.

Các tác dụng phụ trên hệ tạo huyết cũng như ngoài hệ tạo huyết đều gặp với những tỉ lệ thấp và không gặp ở mức độ nặng. Hầu hết các trường hợp gặp tác dụng phụ đều có thể khắc phục hoặc dự phòng được mà không cần giảm liều hóa chất hoặc ngừng điều trị.

#### **V. KẾT LUẬN**

Kết quả nghiên cứu cho thấy bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV được điều trị phác đồ hóa chất Paclitaxel-carboplatin có tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 42,8%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 83,3%. Thời gian sống không bệnh tiến triển PFS2 có giá trị trung vị là 6,4 tháng (dao động từ 3,1 – 10,1 tháng). Quá trình điều trị ghi nhận bệnh nhân có mức dung nạp tốt, mức độ độc tính nhẹ (độ 1, 2) và ít gặp trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel R.L et al** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209-249.
2. **Thandra K.C, Barsouk A, Saginala K et al** (2021). Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn)*, 25(1), 45-52.
3. **König D, Savic Prince S and Rothschild S.I** (2021). Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations. *Cancers*

- (Basel), 13(4).
4. **Mok T.S, Wu Y.L, Ahn M.J et al** (2017). Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med*, 376(7), 629-640.
  5. **Kogure Y, Iwasawa S, Saka H et al** (2021). Efficacy and safety of carboplatin with nab-paclitaxel versus docetaxel in older patients with squamous non-small-cell lung cancer (CAPITAL): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Healthy Longev*, 2(12), e791-e800.
  6. **Nguyễn Bá Đức** (2010). Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008-2010. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 1, 24-25.
  7. **Nguyễn Thị Thanh Huyền** (2007). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB- IV phác đồ Docetaxel- Carboplatin tại bệnh viện K, Luận Văn Thạc Sĩ Chuyên Ngành Ung Thư, Đại học Y Hà Nội.
  8. **Lê Thu Hà** (2008). Đánh giá hiệu quả điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội, Luận Văn Thạc Sĩ Chuyên Ngành Ung Thư, Đại học Y Hà Nội.
  9. **Urata Y, Katakami N, Morita S et al** (2016). Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *J Clin Oncol*, 34(27), 3248-57.
  10. **Gatzemeier U, von Pawel J, Gottfried M et al** (2000). Phase III comparative study of high-dose cisplatin versus a combination of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*, 18(19), 3390-9.

## NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH CẤP VÀ ĐỘC TÍNH BÁN TRƯỜNG DIỄN CỦA VIÊN NÉN STONEBYE TRÊN THỰC NGHIỆM

Phan Huy Quyết<sup>1</sup>, Nguyễn Kim Ngọc<sup>2</sup>,  
Nguyễn Ngọc Hương Trà<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu được tiến hành nhằm đánh giá độc tính cấp và bán trường diễn của viên nén STONEBYE trên thực nghiệm. **Phương pháp:** Nghiên cứu độc tính cấp được tiến hành trên chuột nhắt trắng theo hướng dẫn của WHO. Độc tính bán trường diễn tiến hành trên chuột cống trắng được uống viên nén STONEBYE liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên/kg/ngày trong vòng 90 ngày liên tục. **Kết quả:** Viên nén STONEBYE ở liều 45 viên/kg (gấp 46,87 lần liều dùng dự kiến trên người) không gây độc tính cấp và chưa xác định được LD<sub>50</sub> trên chuột nhắt trắng. Viên nén STONEBYE liều 0,48 viên/kg/ngày và 1,44 viên /kg/ngày uống trong vòng 90 ngày liên tục không ảnh hưởng đến tình trạng chung, cân nặng, các chỉ số huyết học, chức năng gan, thận và mô bệnh học gan, thận trên chuột cống trắng. **Kết luận:** Viên nén STONEBYE không gây độc tính cấp và bán trường diễn trên thực nghiệm. **Từ khóa:** Viên nén STONEBYE, độc tính cấp, độc tính bán trường diễn.

### SUMMARY

#### EXPERIMENTAL STUDY ON THE ACUTE AND SUBCHRONIC TOXICITY OF STONEBYE TABLETS

**Objective:** This study was carried out evaluate the acute and subchronic toxicity of STONEBYE tablets

on experimental animals. **Methods:** The study acute toxicity was conducted on white mice as per WHO guidelines. Assessment study of the subchronic toxicity was performed on white rats administered STONEBYE tablets at the doses of 0.48 tables/kg b.w./day and 1.44 tables/kg b.w./day orally in 90 consecutive days. **Results:** STONEBYE tablets at the dose of 45 tablets/kg b.w. (46.87 times of predicted human dose) did not cause the acute toxicity and the LD<sub>50</sub> on white mice had not been determined. The STONEBYE tablets at the doses of 0.48 tables/kg b.w./day and 1.44 tables/kg b.w./day administered orally in 90 consecutive days did not affect the white rats' general state, weight, hematologic levels, kidney and liver functions and histopathological images. **Conclusion:** STONEBYE tablets' acute and subchronic toxicity had not been determined on experimental animals. **Keywords:** STONEBYE tablet, acute toxicity, subchronic toxicity.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sỏi tiết niệu là một bệnh lý thường gặp trên thế giới và ở Việt Nam. Trên thế giới, tỷ lệ mắc sỏi tiết niệu là 2 - 12% dân số.<sup>1</sup> Ở Việt Nam, sỏi tiết niệu chiếm 40 - 60% số bệnh nhân điều trị trong khoa tiết niệu, có tần suất mắc từ 0,5 - 2% dân số.<sup>4</sup> Tỷ lệ mới mắc của bệnh trong khoảng từ 10% đến 15%. Tỷ lệ mắc sỏi tiết niệu đã tăng lên trong vài thập kỷ qua và dự kiến sẽ tiếp tục leo dốc vì các yếu tố nguy cơ gây sỏi cũng ngày càng gia tăng như: béo phì, đái tháo đường, các bệnh chuyển hóa, tăng huyết áp. Thuốc cổ truyền có tác dụng rất tốt trong điều trị sỏi tiết niệu có kích thước nhỏ.<sup>3</sup> Viên nén

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa tỉnh Phú Thọ

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hà

Email: hachiyhct005@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2023

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2023

Ngày duyệt bài: 13.12.2023