

dung dịch thuốc tê để gây tê vùng giảm đau sau phẫu thuật thì có dexamethasone cũng như dexamethasone liều 4 mg hay 8 mg đều không làm tăng tỷ lệ các tác dụng không mong muốn gặp phải trên bệnh nhân. Có lẽ trong nghiên cứu của chúng tôi cỡ mẫu chưa đủ lớn và thời gian nghiên cứu kéo dài hơn để đánh giá một cách chính xác rằng dexamethasone 4mg có làm giảm bớt các tác dụng không mong muốn hay không.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các thông số về hô hấp, tuần hoàn được theo dõi liên tục tại các thời điểm nghiên cứu bằng monitor. Chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào có biến chứng suy hô hấp, hay biến chứng tim mạch. Mặt phẳng cơ răng trước là khoang nghèo mạch máu nên khi gây tê thuốc cũng ngấm rất ít vào hệ tuần hoàn nên ít xảy ra hiện tượng ức chế cơ tim, ít nguy cơ ngộ độc thuốc tê. Hơn nữa, chúng tôi thực hiện kỹ thuật này dưới hướng dẫn của siêu âm nên không xảy ra các tai biến chọc vào khoang màng phổi,... nên không có biến chứng trên hô hấp cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Gây tê mặt phẳng cơ răng trước bằng hỗn hợp levobupivacain 0,25% + 4mg dexamethasone không xuất hiện các biến chứng nghiêm trọng như chọc vào khoang màng phổi,

ngộ độc thuốc tê

Gây tê mặt phẳng cơ răng trước bằng hỗn hợp levobupivacain 0,25% + 4mg dexamethasone không làm tăng sự xuất hiện của một số tác dụng không mong muốn như chóng mặt, nôn buồn nôn, ngứa, đau dạ dày...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Loibl S, Poortmans P, Morrow M, Denkert C, Curigliano G.** Breast cancer. Lancet 2021;397:1750-69.
2. **Cianfrocca M, Goldstein LJ.** Prognostic and predictive factors in early-stage breast cancer. Oncologist 2004;9:606-16.
3. **Kirkham KR, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E.** Optimal Dose of Perineural Dexamethasone to Prolong Analgesia After Brachial Plexus Blockade: A Systematic Review and Meta-analysis. Anesth Analg 2018;126:270-9.
4. **Bùi Thị Thu Trang.** Đánh Giá Tác Dụng Giảm Đau Của Phong Bể Cơ Răng Trước Dưới Hướng Dẫn Siêu Âm Bằng Ropivacaine Phối Hợp Dexamethasone Cho Phẫu Thuật Ung Thư Vú: Đại học Y Hà Nội; 2021.
5. **Desai M, Narayanan MK, Venkataraju A.** Pneumothorax following serratus anterior plane block. Anaesth Rep 2020;8:14-6.
6. **Tandoc MN, Fan L, Kolesnikov S, Kruglov A, Nader ND.** Adjuvant dexamethasone with bupivacaine prolongs the duration of interscalene block: a prospective randomized trial. J Anesth 2011;25:704-9.

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN TRONG UNG THƯ THỰC QUẢN GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN KHÔNG THỂ CẮT BỎ HOẶC DI CĂN XA

Nguyễn Thu Phương¹, Lê Văn Quảng¹, Vũ Văn Định¹

TÓM TẮT

Bài này nhằm nhìn lại và cập nhật vấn đề điều trị trong ung thư thực quản giai đoạn tiến triển không thể cắt bỏ hoặc di căn xa. Trong những thập niên gần đây vấn đề chẩn đoán và điều trị ung thư thực quản đã có những tiến bộ vượt bậc cho phép chẩn đoán điều trị sớm, triệt để mang lại lợi ích về thời gian sống thêm cũng như cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh. Mặc dù gần đây những tiến bộ trong hoá trị đã góp phần cải thiện kết quả điều trị, tuy nhiên thời gian sống trung bình trong các thử nghiệm lâm sàng ở giai đoạn tiến triển chỉ từ 6-13 tháng. Do đó mục tiêu điều trị hiện tại là trì hoãn sự biểu hiện của các triệu chứng liên quan đến bệnh và / hoặc kéo dài thời gian sống thêm. Ung thư thực quản dạ dày tiến

triển tại chỗ, không thể cắt bỏ và di căn là không thể chữa khỏi và mục tiêu của điều trị là giảm nhẹ triệu chứng và kéo dài thời gian sống. Các phương pháp điều trị giảm nhẹ cho bệnh ung thư thực quản tiến triển có thể là tại chỗ hoặc toàn thân. Liệu pháp toàn thân là phương thức điều trị hiệu quả nhất cho bệnh nhân mắc bệnh di căn và nó có thể làm giảm nhẹ chứng khó nuốt và các triệu chứng khác, chẳng hạn như buồn nôn, đau, tắc nghẽn, thủng hoặc chảy máu do khối u nguyên phát tiến triển cục bộ hoặc tái phát cục bộ, nhưng hiệu quả chưa cao, đòi hỏi phải có sự thay đổi tiến bộ hơn nữa trong các phác đồ điều trị hiện có. **Từ khóa:** SCC, ung thư thực quản, PDL1

SUMMARY

UPDATE ON SYSTEMIC TREATMENT IN ADVANCED-STAGE ESOPHAGUS CANCER THAT CAN NOT BE REMOVED OR THAT METASTASES DISTRIBUTED

This article aims to review and update treatment issues in advanced esophageal cancer that cannot be removed or has metastasized distantly. In recent

¹Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Phương

Email: phuongutit@gmail.com

Ngày nhận bài: 17.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 18.12.2023

Ngày duyệt bài: 22.01.2024

decades, the diagnosis and treatment of esophageal cancer have made remarkable progress, allowing early and thorough diagnosis and treatment, bringing benefits in terms of survival time as well as improving quality of life. Although recent advances in chemotherapy have improved treatment outcomes, median survival in advanced clinical trials is only 6-13 months. The current treatment goal is therefore to delay the manifestation of disease-related symptoms and/or prolong survival. Esophageal and gastric cancer that is locally advanced, unresectable, and metastatic is incurable and the goal of treatment is to alleviate symptoms and prolong survival. Palliative treatments for advanced esophageal cancer may be local or systemic. Systemic therapy is the most effective treatment modality for patients with metastatic disease, and it can alleviate dysphagia and other symptoms, such as nausea, pain, obstruction, perforation, or bleeding due to local progression or local recurrence of the primary tumor, but the effectiveness is not high, requiring further progressive changes in existing treatment regimens.

Keywords: SCC, esophageal cancer, PDL1

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay, 86% ung thư thực quản (UTTQ) phát sinh ở 1/3 dưới của thực quản, 13% phát sinh ở 1/3 giữa và chỉ 1% phát sinh ở 1/3 trên hoặc thực quản cổ. Có rất ít các phương pháp điều trị cho các bệnh nhân tiến triển; trong thập kỷ này chỉ một vài thử nghiệm pha III ngẫu nhiên được tiến hành. Cùng với sự xuất hiện của các thuốc mới mà hiệu quả đã được chỉ ra trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha II và pha III, vai trò của điều trị hóa chất trong UTTQ ngày càng được nâng cao. Việc nghiên cứu hóa trị tân bổ trợ nhằm mục tiêu tăng khả năng phẫu thuật triệt căn, kéo dài thời gian sống thêm đã được tiến hành từ lâu tuy nhiên kết quả đạt được còn nhiều tranh cãi và vì thế chưa có một phác đồ tiêu chuẩn được chấp nhận. Rõ ràng phác đồ mới là cần thiết để cải thiện kết quả cho các bệnh nhân UTTQ tiến triển.

II. LỊCH SỬ ĐIỀU TRỊ

Mục tiêu điều trị - Mục tiêu của hóa trị ở bệnh nhân ung thư thực quản dạ dày tiến triển là làm thuyên giảm các triệu chứng, cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống. Một số thử nghiệm có đối chứng và phân tích gộp cho thấy có lợi ích sống còn của hóa trị triệu chứng trong ung thư thực quản tiến triển. Trong một phân tích tổng hợp gồm ba thử nghiệm so sánh hóa trị với chăm sóc giảm nhẹ, có lợi ích đáng kể về tỷ lệ sống thêm toàn bộ so chỉ dùng hóa trị đơn thuần hoặc chăm sóc đơn thuần (tỷ lệ rủi ro [HR] 0,3, KTC 95% 0,24-0,55). cải thiện tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình từ 4,3 đến 11 tháng.

Chăm sóc giảm nhẹ - Tất cả bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn muộn mới được chẩn đoán nên được đánh giá đầy đủ về các triệu chứng gây khó chịu, tình trạng dinh dưỡng và tâm lý người bệnh, và hỗ trợ xã hội càng sớm càng tốt, lý tưởng nhất là trước khi bắt đầu hóa trị liệu toàn thân. Một trong những điều đáng lưu ý của bệnh nhân thực quản là tình trạng suy dinh dưỡng do ảnh hưởng bởi triệu chứng nuốt nghẹn. Lợi ích của việc chăm sóc giảm nhẹ có hỗ trợ các liên ngành (dinh dưỡng, tư vấn tâm lý, xạ trị, phẫu thuật...) sớm đã được thể hiện trong một thử nghiệm trong đó 328 bệnh nhân bị ung thư thực quản di căn chưa được điều trị trước đó được chỉ định ngẫu nhiên vào chăm sóc liên ngành sớm với trọng tâm là dinh dưỡng và sức khỏe tâm lý. Nhóm can thiệp đã nhận được tư vấn chăm sóc hỗ trợ liên ngành trong vòng 14 ngày kể từ khi bắt đầu hóa trị và tư vấn theo dõi ba tuần sau đó. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ trung bình tốt hơn đáng kể so với điều trị thông thường (14,8 so với 11,9, tỷ lệ nguy cơ [HR] 0,68, KTC 95% 0,51-0,9).

Hóa trị liệu trong ung thư thực quản giai đoạn muộn. Mục tiêu của hóa trị liệu là làm giảm nhẹ triệu chứng và cải thiện thời gian sống cho người bệnh. Đã có rất nhiều các thử nghiệm lâm sàng so sánh hóa trị liệu và chăm sóc hỗ trợ, kết quả cho thấy hóa trị liệu cải thiện thời gian sống 6 tháng so với bệnh nhân chỉ được chăm sóc hỗ trợ.

Đơn hóa trị liệu. Nói chung, các phác đồ hóa trị liệu kết hợp mang lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với đơn trị, nhưng điều này chỉ kéo dài thời gian ở mức độ vừa phải thời gian kiểm soát bệnh và sống sót, được tính bằng tuần đến vài tháng. Hóa trị đơn trị là một lựa chọn thích hợp cho những bệnh nhân không phù hợp với hóa trị liệu đa hóa chất. Một lựa chọn khác dành cho những bệnh nhân lớn tuổi hoặc những người có tình trạng hoạt động kém hoặc có bệnh lý đi kèm đáng kể là các lựa chọn bao gồm FU được điều chế leucovorin, capecitabine, irinotecan hoặc taxan liều thấp hàng tuần.

• **Taxane và irinotecan** – Nhìn chung, tỷ lệ đáp ứng với taxane hoặc irinotecan cao hơn một chút so với đơn trị liệu với các thuốc cũ, như methotrexate và doxorubicin, nhưng độc tính nhiều và thời gian sống thêm toàn bộ không quá 9 tháng với bất kỳ tác nhân nào.

• **Fluoropyrimidines** – Hiệu quả ở mức khiêm tốn đối với FU được điều chế bằng leucovorin. Các nghiên cứu pha III đã chứng minh sự tương đương giữa FU tiêm

truyền, capecitabine và S-1.

Bệnh nhân đang dùng phác đồ có chứa capecitabine có lẽ không nên dùng đồng thời thuốc ức chế bơm proton. Đã có mối lo ngại rằng mức độ pH dạ dày cao hơn có thể ức chế sự hòa tan và hấp thu của capecitabine, ảnh hưởng xấu đến hiệu quả điều trị.

S-1 là dạng thuốc uống chứa các thành phần sau theo tỷ lệ 1:0,4:1: ftorafur (tegafur) , tiền chất của FU gây độc tế bào; gimeracil (5-chloro-2,4-dihydropyridine), một chất ức chế dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD), ngăn chặn sự thoái hóa của nó trong đường tiêu hóa, do đó kéo dài thời gian bán hủy của nó; và oteracil (kali oxonate), một chất ức chế đặc hiệu của một trong các enzyme (orotate phosphoribosyl transferase) có tác dụng phosphoryl hóa FU trong ruột. FU được phosphoryl hóa được cho là nguyên nhân chính gây ra bệnh tiêu chảy liên quan đến điều trị.

Hiệu quả của riêng S-1 (40 mg/m² uống hai lần một ngày vào các ngày từ 1 đến 28 mỗi sáu tuần) là được thể hiện trong thử nghiệm JCOG 9912 giai đoạn III, được chứng minh là không thua kém so với đơn trị liệu FU tiêm truyền ở 704 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến dạ dày-thực quản không thể cắt bỏ hoặc tái phát, chưa được điều trị trước đó. Trong tiêu chí đánh giá chính, PFS, S-1 không thua kém 5FU tiêm truyền và có xu hướng cho thấy tính ưu việt hơn FU tiêm truyền (PFS trung bình 4,2 so với 2,9 tháng). Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm S-1 cao hơn so với 5FU (28 so với 9%) và tỷ lệ sống thêm toàn bộ là 11,4 so với 12,3 tháng. S-1 có liên quan đến tiêu chảy độ 3 hoặc 4 nhiều hơn FU (8 so với <1%).

Đa hóa trị liệu

+ Các thử nghiệm lâm sàng đã chứng minh được, đa hóa trị liệu cho kết quả tăng cao tỷ lệ đáp ứng so với đơn hóa trị liệu. Các loại thuốc hóa trị đã được thử nghiệm cho bệnh ung thư thực quản tại thời điểm SCC là mô học chiếm ưu thế (những năm 1970 và 1980) là những thuốc ban đầu được phát triển cho SCC ở đầu và cổ, bao gồm fluorouracil (FU), cisplatin, mitomycin, methotrexate, vindesine và bleomycin. Sự kết hợp giữa FU cộng với cisplatin đã được áp dụng như một phác đồ tiêu chuẩn an toàn và hiệu quả, đồng thời cũng là nền tảng cho các nghiên cứu về việc bổ sung một hoạt chất thứ 3 (hóa trị hay thuốc đích). Lựa chọn phác đồ điều trị phụ thuộc vào thể trạng người bệnh, bệnh kèm theo, nguy cơ xuất hiện độc tính.

+ Phác đồ hai thuốc thường được ưu tiên lựa

chọn cho giai đoạn này do ít độc tính. Phối hợp oxaliplatin - Mặc dù kết hợp oxaliplatin là phổ biến nhất được nghiên cứu rộng rãi về ung thư đại trực tràng di căn, chúng cũng có tác dụng tích cực trong điều trị ung thư thực quản. Nhiều phác đồ điều trị khác nhau đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm pha II (FOLFOX; epirubicin, oxaliplatin và FU tiêm truyền [EOF]; XELOX/CAPOX; S- 1 cộng với oxaliplatin; docetaxel cộng với oxaliplatin có hoặc không có FU hoặc capecitabine), tất cả đều liên quan đến tỷ lệ đáp ứng trong khoảng từ 40 đến 67% và thời gian sống thêm trung bình từ 8 đến 15 tháng. Các phác đồ 2 thuốc: Cisplatin-5 FU, Oxaliplatin-5 FU (oxaliplatin thường ưu tiên sử dụng đối với giai đoạn này do ít độc tính), 5FU-Irinotecan, Paclitaxel +/- Cisplatin hoặc Carboplatin, Docetaxel +/- Cisplatin. 5-FU truyền có thể được thay thế bằng Capecitabine trong các phác đồ.

+ Phác đồ 3 thuốc chỉ được chỉ định ở trường hợp thể trạng người bệnh tốt, chỉ số toàn trạng tốt, và có thể theo dõi sát độc tính. Phác đồ 3 thuốc bao gồm: docetaxel - cisplatin - 5FU, docetaxel - carboplatin - 5 FU. Dữ liệu mới cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao với phác đồ đầu tay oxaliplatin và phác đồ có chứa irinotecan như FOLFIRINOX, mặc dù có độc tính cao hơn thông thường được thấy ở các phác đồ có chứa oxaliplatin hoặc irinotecan. Theo quan điểm của nhiều tác giả, những phác đồ này độc tính cao hơn phác đồ phối hợp fluoropyrimidine cộng với platin và chúng chưa được chứng minh là cải thiện khả năng sống thêm toàn bộ.

+ Đối với những bệnh nhân thất bại trong điều trị bước 1, lựa chọn phác đồ điều trị bước 2 phụ thuộc hoá chất đã sử dụng bước 1 và chỉ số toàn trạng, ưu tiên sử dụng hoá chất đơn trị như docetaxel, paclitaxel, irinotecan, trifluridine - tipiracil..., phác đồ phối hợp cần thận trọng trong từng trường hợp cụ thể.

Yếu tố sinh học. Trastuzumab, kháng thể đơn dòng kháng thụ thể Her-2 kết hợp với hóa chất cải thiện kết quả điều trị đối với ung thư biểu mô tuyến dạ dày hoặc chỗ nổi thực quản dạ dày giai đoạn tiến triển tại chỗ không mổ được, tái phát, di căn có bộc lộ quá mức Her-2/neu. Các thuốc hoá chất thường sử dụng phối hợp với Trastuzumab là cisplatin/oxaliplatin-5FU/capecitabine.

Nivolumab: thuốc ức chế PD-L1, dùng đơn trị hoặc kết hợp với phác đồ hoá trị (Cisplatin - 5FU, oxaliplatin - 5FU) trong giai đoạn tiến triển tại chỗ không mổ được, tái phát, di căn xa có PD-L1

dương tính (đặc biệt PD-L1 CPS \geq 5). Nivolumab gần đầu cũng được chỉ định điều trị bổ trợ sau mổ đối với ung thư thực quản trước đó điều trị hoá xạ trị tiền phẫu.

Pembrolizumab: ức chế PD-1, dùng đơn trị hoặc kết hợp với phác đồ hoá trị (Cisplatin - 5FU, oxaliplatin - 5FU) trong điều trị giai đoạn tiến triển tại chỗ không mổ được, tái phát, di căn xa có PD-L1 dương tính (đặc biệt PD-L1 CPS \geq 10).

Ramucimumab: dùng đơn trị hoặc phối hợp hoá chất (Paclitaxel, 5FU-Irinotecan) trong điều trị ung thư biểu mô tuyến giai đoạn tái phát, di căn, tiến triển tại chỗ không mổ được.

III. NHỮNG THAY ĐỔI TRONG TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY

Đánh giá dấu ấn sinh học đã trở nên cực kỳ quan trọng để lựa chọn phương pháp tiếp cận ban đầu cho liệu pháp toàn thân. Xét nghiệm 22C3 PharmDx IHC là xét nghiệm chẩn đoán đồng hành duy nhất được FDA phê chuẩn để đánh giá tính an toàn và hiệu quả của pembrolizumab trong nhiều loại bệnh ác tính, bao gồm ung thư biểu mô tuyến dạ dày hoặc EGJ và SCC thực quản. Trong thử nghiệm CheckMate 648 về liệu pháp miễn dịch kết hợp với hóa trị so với hóa trị đơn thuần ở UTTQ vảy tiến triển, điểm cắt TPS \geq 1% dường như xác định tương đương với những người được điều trị ở điểm cắt CPS \geq 10%, mặc dù mối tương quan giữa TPS và CPS vẫn chưa được biết.

- Trastuzumab là tác nhân tích cực trong liệu pháp đầu tay, kết hợp với hóa trị liệu gây độc tế bào, dành cho bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến biểu hiện quá mức thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (HER2) ở người.

- Liệu pháp đầu tay bằng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch kết hợp với hóa trị liệu cải thiện kết quả so với hóa trị liệu đơn thuần đối với bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến HER2 âm tính và biểu hiện bộc lộ PD-L1 mức độ cao hoặc trung bình và những bệnh nhân bị thiếu hụt gen sửa chữa (dMMR).

- Đối với các SCC tiến triển, điều trị bước 1 bằng hóa trị liệu cộng với liệu pháp miễn dịch thay vì hóa trị đơn thuần cho bệnh nhân có bộc lộ PD-L1 TPS 1+ hoặc CPS 10+. Đối với những bệnh nhân có PD-L1 TPS <1% hoặc CPS <10, nhiều nghiên cứu cũng đề xuất hóa trị cộng với liệu pháp miễn dịch thay vì chỉ hóa trị liệu, do hoạt động của các chất ức chế điểm kiểm soát miễn dịch ở SCC nhìn chung lớn hơn so với ung thư biểu mô tuyến và một phân tích tổng hợp cho thấy lợi ích sống thêm đáng kể ở nhóm dân

số này, mặc dù mức độ thấp hơn so với những nhóm có biểu hiện PD-L1 cao hơn. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân như vậy, có ngưỡng thấp hơn để bỏ qua hoặc ngừng liệu pháp miễn dịch khi có các đặc điểm cơ bản không thuận lợi (ví dụ: CPS <1, độc tính thuốc...).

- Ban đầu, kết quả từ các thử nghiệm CheckMate 648, KEYNOTE-590 và ESCORT-1st cho thấy lợi ích cho tất cả các nhóm bệnh nhân SCC, bất kể biểu hiện PD-L1. Những dữ liệu này đã khiến Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt pembrolizumab, kết hợp với hóa trị liệu dựa trên nhóm platin và fluoropyrimidine, để điều trị ung thư thực quản di căn hoặc ung thư biểu mô đoạn nối thực quản - dạ dày (EGJ) tiến triển (bao gồm ung thư biểu mô tuyến) và không có khả năng cắt bỏ, bất kể biểu hiện PD-L1. Tuy nhiên, phân tích cập nhật của thử nghiệm Checkmate 648 cho thấy không có lợi ích gì khi bổ sung nivolumab vào hóa trị liệu gây độc tế bào trong ung thư thực quản tế bào vảy có điểm TPS < 1.

- Hỗ trợ cho liệu pháp miễn dịch bước một ở ung thư thực quản vảy được cung cấp bởi nghiên cứu CheckMate 648 (nivolumab cộng với fluorouracil và cisplatin và nivolumab cộng với ipilimumab, một chất ức chế điểm kiểm tra miễn dịch nhằm vào một điểm kiểm tra khác, protein liên quan đến tế bào lympho T gây độc tế bào 4 [CTLA4]), bằng thử nghiệm KEYNOTE-590 (pembrolizumab cộng với fluorouracil và cisplatin), bằng thử nghiệm ESCORT-1st (camrelizumab cộng với paclitaxel và cisplatin), thử nghiệm ORIENT-15 (sintilimab cộng với paclitaxel và cisplatin) và JUPITER-06 (toripalimab cộng với paclitaxel và cisplatin) thử nghiệm. Bệnh nhân dùng nivolumab kết hợp với hóa trị liệu có thời gian sống sót trung bình dài hơn đáng kể so với chỉ dùng hóa trị liệu ở cả hai nhóm dân số (13,2 so với 10,7 tháng, HR 0,74, CI 95% 0,58-0,96) và ở những người có PD-L1 \geq 1% theo TPS (15,4 so với 9,1 tháng, HR 0,54, CI 95% 0,37-0,80). Bệnh nhân dùng nivolumab cộng với ipilimumab cũng có lợi ích sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê so với chỉ dùng hóa trị liệu ở cả hai nhóm đối tượng (12,7 so với 10,7 tháng, HR 0,78, 95 % CI 0,62-0,98) cũng như ở những người có PD-L1 \geq 1% (13,7 so với 9,1 tháng, HR 0,64, CI 95% 0,46-0,90).

- **KEYNOTE-590** – Nghiên cứu giai đoạn III đã chỉ định ngẫu nhiên 749 bệnh nhân mắc ung thư biểu mô tuyến thực quản tiến triển/không thể cắt bỏ hoặc di căn chưa được điều trị trước đó, ung thư thực quản vảy hoặc EGJ Siewert ung

thư biểu mô tuyến bất kể biểu hiện PD-L1 với pembrolizumab (200 mg mỗi ba tuần trong tối đa 35 chu kỳ) cộng với hóa trị liệu (FU 800 mg/ m² IV ngày 1 đến 5 cứ sau ba tuần trong tối đa 35 chu kỳ) và cisplatin (80 mg/m² IV mỗi ba tuần trong tối đa 6 chu kỳ) hoặc chỉ dùng cùng một lịch trình hóa trị liệu. Tiêu chí chính là tỷ lệ sống thêm toàn bộ và PFS. Trong một phân tích tạm thời với thời gian theo dõi trung bình là 22,6 tháng, tỷ lệ sống sót trung bình tốt hơn đáng kể khi điều trị kết hợp (12,4 so với 9,8 tháng, HR 0,73, KTC 95% 0,62-0,86), cũng như PFS trung bình (6,3 so với 5,8 tháng, HR) 0,65, KTC 95% 0,55-0,76). Tỷ lệ đáp ứng khách quan được xác nhận là cao hơn với liệu pháp kết hợp (45 so với 29%), với thời gian đáp ứng trung bình là 8,3 so với 6,0 tháng và tỷ lệ mắc các tác dụng phụ liên quan đến thuốc từ độ 3 đến độ 5 là 86 so với 83%.

IV. KẾT LUẬN

Mục tiêu của hóa trị liệu ở bệnh nhân ung thư thực quản dạ dày tiến triển là giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm.

Đối với những bệnh nhân ung thư thực quản vảy tiến triển có bộc lộ PD-L1 cao (TPS \geq 1 phần trăm hoặc CPS \geq 10), liệu pháp đầu tay bằng hóa trị cộng với liệu pháp miễn dịch thay vì hóa trị đơn thuần được ưu tiên (Cấp 2B).

Đối với những người có khối u có biểu hiện PD-L1 thấp, hóa trị liệu cộng với liệu pháp miễn dịch thay vì chỉ hóa trị liệu (Cấp độ 2C) dựa trên lợi ích sống sót trong một phân tích tổng hợp. Tuy nhiên, có ngưỡng thấp hơn để bỏ qua hoặc ngừng liệu pháp miễn dịch ở nhóm đối tượng này do các đặc điểm không thuận lợi, vì khả

năng đạt được lợi ích thấp hơn ở những bệnh nhân như vậy. Nhiều nghiên cứu không ủng hộ liệu pháp miễn dịch đơn thuần do lo ngại về sự tiến triển/tử vong sớm so với chỉ dùng hóa trị liệu.

Mặc dù trụ cột của hóa trị liệu trong các nghiên cứu CheckMate và KEYNOTE là cisplatin cộng với fluorouracil (FU), có thể dùng phối hợp trên lâm sàng pembrolizumab hoặc nivolumab kết hợp với phác đồ dựa trên oxaliplatin như oxaliplatin cộng với leucovorin với bolus cộng với FU ngắn hạn (FOLFOX).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Chu KI, Peterson B, Serritella A, và cộng sự.** Sự không đồng nhất về không gian và thời gian của biểu hiện PD-L1 và gánh nặng đột biến khối u trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày thực quản khi chẩn đoán cơ bản và sau khi hóa trị. Ung thư lâm sàng Res 2020; 26:6453.
- Catenacci DVT, Moya S, Lomnicki S, và cộng sự.** Kháng thể cá nhân hóa cho ung thư biểu mô tuyến dạ dày thực quản (PANGEA): Nghiên cứu giai đoạn II đánh giá chiến lược điều trị cá nhân hóa cho bệnh di căn. Ung thư Discov 2021; 11:308.
- Shitara K, Ajani JA, Moehler M, và cộng sự.** Nivolumab cộng với hóa trị liệu hoặc ipilimumab trong ung thư dạ dày thực quản. Thiên nhiên 2022; 603:942.
- Rha SY, Oh DY, Yañez P, và cộng sự.** Pembrolizumab cộng với hóa trị liệu so với giả được cộng với hóa trị liệu đối với bệnh ung thư dạ dày tiến triển âm tính HER2 (KEYNOTE-859): thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi, giai đoạn 3. Lancet Oncol 2023; 24:1181.
- Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, và cộng sự.** Hiệu quả và độ an toàn của Pembrolizumab hoặc Pembrolizumab Plus Hóa trị so với Hóa trị đơn thuần cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn một, giai đoạn tiến triển: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên giai đoạn 3 KEYNOTE-062. JAMA Oncol 2020; 6:1571.

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG ĐIỀU TRỊ VIÊM GAN VI RÚT B MẠN TÍNH CỦA BÀI THUỐC “LONG SÀI THANG” TRÊN LÂM SÀNG

Nguyễn Công Thực¹, Lê Hồng Phú¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu hiệu quả điều trị viêm gan vi rút B mạn tính của bài thuốc “Long sài thang” trên lâm sàng. **Phương pháp nghiên cứu:** nghiên cứu được tiến hành trên 60 bệnh nhân viêm gan vi rút B

mạn tính, được ngẫu nhiên chia 2 nhóm: Nhóm điều trị gồm 32 bệnh nhân được uống thuốc sắc “Long sài thang” mỗi ngày 01 thang, ngày sắc 2 lần. Nhóm đối chứng được uống thuốc “Ích can ninh” mỗi lần 3 viên, ngày uống 2 lần. Liệu trình điều trị 3 tháng. Kết quả được đánh giá sau 2 liệu trình điều trị. **Kết quả:** nhóm nghiên cứu cơ bản điều trị khỏi: 56,25%, có kết quả: 37,50%, không có kết quả: 6,25%, tổng hiệu quả đạt: 93,75%. Nhóm đối chứng cơ bản điều trị khỏi: 14,29%, có kết quả: 46,43%, không có kết quả: 39,28%, tổng hiệu quả đạt: 60,72%. So sánh giữa 2 nhóm sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với P<0.01. **Kết luận:** Bài thuốc “Long sài thang” là bài thuốc dựa

¹Viện Y học Cổ truyền Quân đội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Phú

Email: hongphu70@yahoo.com

Ngày nhận bài: 21.11.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.12.2023

Ngày duyệt bài: 22.01.2024