



ISSN 1859-400X

Tạp chí
UNG THƯ HỌC
Việt Nam

Số 79-2025

PHÁT HÀNH TRÊN TOÀN QUỐC



Hội Ung thư Việt Nam

■ Phó Tổng biên tập (Phụ trách)

GS.TS.BS. Lê Văn Quảng

■ Phó Tổng biên tập

PGS.TS.BS. Lê Minh Quang

■ Thư ký Tòa soạn

PGS.TS.BS. Phạm Văn Bình
BSCKII. Võ Đức Hiếu

■ Hội đồng Biên tập

PGS.TS.BS. Bùi Diệu - Bệnh viện K
GS.TS. Nguyễn Chấn Hùng - BV UB TP. HCM
GS.TS.BS. Nguyễn Bá Đức - Bệnh viện K
GS.TS.BS. Trần Văn Thuận - Bộ Y tế
BSCKII. Nguyễn Hồng Long - BV UB Đà Nẵng
BSCKII. Lê Hoàng Minh - BV UB TP. HCM
TS.BS. Võ Văn Kha - BV Ung bướu TP. Cần Thơ
GS.TS.BS. Trương Việt Dũng - Bộ Y tế
GS.TS.BS. Mai Hồng Bằng - BV TƯ Quân đội 108
BSCKII. Trần Tứ Quý - BV Ung bướu Đà Nẵng
PGS.TS.BS. Tạ Văn Tờ - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Cung Thị Tuyết Anh - BV UB TP. HCM
TS.BS. Phan Thị Hồng Đức - BV UB TP. HCM
BS. Đặng Thế Căn - Bệnh viện K
GS.TS.BS. Lê Trung Hải - Hội Gan Mật Việt Nam
PGS.TS.BS. Nguyễn Lam Hòa - BV Việt Tiệp Hải Phòng
TS.BS. Nguyễn Thanh Đạm - Bệnh viện K
TS.BS. Hàng Quốc Tuấn - BV Ung bướu Kiên Giang
TS.BS. Diệp Bảo Tuấn - BV Ung bướu TP. HCM
BSCKII. Võ Đức Hiếu - BV Ung bướu TP. HCM
TS.BS. Trần Đặng Ngọc Linh - ĐHY Dược TP. HCM
TS.BS. Bùi Vinh Quang - BV Ung bướu Hà Nội
PGS.TS.BS. Phạm Cẩm Phương - BV Bạch Mai
PGS.TS.BS. Nguyễn Tiến Quang - BV Hữu Nghị Việt Xô
GS.TS.BS. Nguyễn Văn Ba - Học viện Quân Y
PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Minh Phương -
BV Trung ương Quân đội 108
PGS.TS.BS. Đỗ Hùng Kiên - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Phùng Thị Huyền - Bệnh viện K

PGS.TS.BS. Nguyễn Thị Thái Hòa - Bệnh viện K
TS.BS. Nguyễn Công Hoàng - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Phạm Nguyên Tường - BV TƯ Huế
PGS.TS.BS. Trần Bảo Ngọc - ĐHY Dược Thái Nguyên
TS.BS. Võ Văn Xuân - Bệnh viện K
TS.BS. Nguyễn Văn Đăng - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Lê Hồng Quang - Bệnh viện K
PGS.TS.BS. Trịnh Lê Huy - Đại học Y Hà Nội
PGS.TS. Nguyễn Xuân Hậu - Bệnh viện K
TS.BS. Ngô Quốc Duy - Bệnh viện K
GS.TS.BS. Lê Thị Hương - Đại học Y Hà Nội
GS.TS.BS. Trần Huy Thịnh - Đại học Y Hà Nội
TS.BS. Đào Văn Tú - Bệnh viện K
GS.TS. Ian F. Tannock - Đại học Toronto, Canada
TS.BS. Kelly M. Smith - Tập đoàn Y tế Colorado, Mỹ
BS. Gina Villani - Bệnh viện NewYork-Presbyterian, Mỹ
GS. Lewis A. Hassell - Đại học Oklahoma, Mỹ
GS.TS. Guilhem Bousquet - Bệnh viện Avicenne, Pháp
GS.TS. Quỳnh-Nhu Nguyen - Đại học Texas, Mỹ

■ Ban biên tập

TS.BSCKII. Phạm Xuân Dũng
TS.BS. Võ Văn Kha
PGS.TS.BS. Đỗ Anh Tú
BSCKII. Võ Đức Hiếu
TS.BS. Hồ Long Hiền
PGS.TS.BS. Phạm Cẩm Phương
PGS.TS.BS. Phùng Thị Huyền
TS.BS. Nguyễn Công Hoàng
PGS.TS.BS. Phạm Nguyên Tường
PGS.TS.BS. Trần Bảo Ngọc
TS.BS. Nguyễn Văn Đăng
PGS.TS.BS. Lê Hồng Quang
TS.BS. Ngô Quốc Duy
TS.BS. Đào Văn Tú
TS.BS. Phạm Tuấn Anh

■ Ban thư ký

ThS. Nguyễn Thị Hoàng Thảo
TS.DS. Nguyễn Khắc Dũng
ThS.BS. Nguyễn Thu Hương
ThS. Hoàng Phương Thảo

Địa chỉ Tòa soạn:

TẠP CHÍ UNG THƯ HỌC VIỆT NAM

Địa chỉ: Số 30, Cầu Bươu, Phường Thanh Liệt, Thành phố Hà Nội.

Điện thoại: 0917.333.779

Website: <https://vnjo.vn> * Email: tapchiungthuhocvn@gmail.com.

Giấy phép xuất bản số: 312/GP-BTTTT ngày 24/10/2024 của Bộ Thông tin và Truyền thông.

In 100 bản, khổ 20,5×25cm, tại Công ty TNHH in Tre Xanh.

MỤC LỤC

	Trang
THÔNG TIN HOẠT ĐỘNG	
Hội thảo khoa học Ung bướu Cần Thơ lần thứ 14 năm 2025, cầu nối tri thức vì sự phát triển ngành ung thư Việt Nam.....	5
TỔNG QUAN	
Đánh giá kết quả tái tạo khuyết hồng toàn bộ lưới bằng vật da cơ thẳng bụng trong điều trị ung thư lưới, sàn miệng.....	6
Lê Hùng Khương, Nguyễn Anh Khôi, Ngô Thị Xuân Thắm, Nguyễn Anh Tuấn, Nguyễn Quốc Cần, Phạm Phương Bảo, Trần Chính Tâm, Giang Trí Cường, Lê Quốc Khánh, Trần Hoàn, Lê Thanh Tuấn, Nguyễn Lê Đoan	
Phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ bằng hóa trị kết hợp liệu pháp miễn dịch cho bệnh nhân ung thư phổi: Báo cáo loạt ca bệnh tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh.....	12
Phạm Đức Nhật Minh, Đoàn Văn Lâm, Vũ Đình Khánh Hoàng, Lại Minh Đức, Huỳnh Thanh Tuệ, Nguyễn Bình Kha, Vũ Thanh Bình	
Kết quả điều trị bước một Afatinib kết hợp Gamma Knife tại não trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não, có đột biến EGFR.....	22
Vũ Hà Thanh, Nguyễn Thị Thái Hòa, Trương Công Minh	
Kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ trước phác đồ 4AC - 4 th trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.....	32
Nguyễn Thị Thanh Huyền, Nguyễn Danh Song, Lê Thị Hương, Hoàng Thị Trà My, Vũ Thị Hồng	
Xây dựng thang điểm Breast-Q phiên bản tiếng Việt đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư vú.....	42
Nguyễn Công Huy, Bùi Đức Tùng, Lê Hồng Quang, Trịnh Lê Huy, Trisia Breitkopf	

UNG THƯ HỌC

Ứng dụng xét nghiệm Oncotype DX trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm thụ thể nội tiết dương tính, her2 âm tính tại Bệnh viện k.....	50
Nguyễn Thị Hòa, Phùng Thị Huyền, Lê Thị Yến, Phan Ngọc Huyền, Lê Thị Thương	
Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư vú tái phát di căn bằng Eribulin tại Bệnh viện K giai đoạn 2021-2024.....	58
Đồng Chí Kiên, Lê Thanh Đức, Hàn Thị Thanh Bình, Phạm Thị Thu Hà, Nguyễn Thị Lý Linh	
Kết quả điều trị hóa trị tân bổ trợ ung thư vú HER2(+) giai đoạn II, III bằng phác đồ hóa trị kết hợp với Trastuzumab tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.....	67
Phạm Thị Hoàng Phượng, Vũ Thị Mỹ Linh, Lô Trúc Quỳnh	
Kết quả hóa trị bổ trợ trước phác đồ Paclitaxel - Carboplatin trên bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạnaj IIIC-IV tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.....	77
Nguyễn Thị Thanh Huyền, Nguyễn Danh Song, Vũ Thị Hồng, Hoàng Thị Trà My, Lê Thị Hương	
Đánh giá đáp ứng phác đồ hóa chất kết hợp Pembrolizumab có hoặc không có Bevacizumab trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn.....	87
Phùng Thị Huyền, Đặng Tiến Giang, Khúc Chí Hiếu, Nguyễn Hồng Quang	
Đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ điều trị hỗ trợ có TS-1 trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật triệt để: Báo cáo kết quả cuối cùng.....	94
Phạm Xuân Dũng, Phan Tấn Thuận, Nguyễn Minh Kim	
Kết quả hóa trị phác đồ CapeOx trong điều trị ung thư dạ dày không phẫu thuật được...	105
Võ Văn Kha, Huỳnh Thị Mỹ Huỳnh	
Kết quả phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị ung thư biểu mô bóng vater tại Bệnh viện K.....	115
Phạm Thế Anh, Trương Mạnh Cường	
Kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị ung thư biểu mô tế bào gan có huyết khối nhánh chính tĩnh mạch cửa.....	124
Phạm Thế Anh, Vũ Đức Trung, Trịnh Huy Phương	
Đặc điểm chất lượng cuộc sống ở bệnh nhi ung thư tại Bệnh viện K năm 2023-2024...	132
Đỗ Tuyết Mai, Nguyễn Văn Tự, Nguyễn Thị Thanh Mai, Đỗ Cẩm Thanh	

Báo cáo ca bệnh: Điều trị Osteosarcoma đầu dưới xương đùi ở bệnh nhi 10 tuổi bằng hóa trị map và thay khớp gối tăng trưởng.....	140
Hoàng Tuấn Anh, Hoàng Lê Minh, Ứng Trần Trí, Vũ Văn Định, Trần Hải Nam, Đỗ Cẩm Thanh	
Sarcoma mô mềm thể hốc ở trẻ em: Báo cáo ca bệnh hiếm gặp và hồi cứu lại y văn...	147
Nguyễn Đình Lê, Trần Hải Nam, Hoàng Thu Trang	
Xác định tỷ lệ giảm bạch cầu và một số yếu tố liên quan ở bệnh nhân u Lympho tế bào B lớn lan tỏa điều trị R-Chop.....	153
Võ Văn Kha, Nguyễn Yến Duy	
Kết quả điều trị u Lympho không Hodgkin tế bào B CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.....	161
Nguyễn Danh Song, Nguyễn Thị Thanh Huyền, Hoàng Thị Trà My, Vũ Thị Hồng, Lê Thị Hương	
Kết quả điều trị bước đầu u Lympho không Hodgkin tế bào Lympho nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng Lympho bằng phác đồ có Rituximab.....	169
Đỗ Huyền Nga, Nguyễn Thị Lệ Ninh, Nguyễn Thanh Tùng	
An thần giảm nhẹ trong chăm sóc cuối đời bệnh nhân ung thư: Báo cáo một ca bệnh và tổng quan y văn.....	177
Nguyễn Thị Phi Yến, Bùi Phạm Thái Hòa	
Đánh giá hiệu quả giảm đau và chất lượng sống của bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn khi sử dụng miếng dán Fentanyl.....	181
Nguyễn Thị Hương, Đoàn Lực, Đỗ Anh Tú	
Thực trạng cung cấp dịch vụ trong chẩn đoán, điều trị và chăm sóc ung thư tại tỉnh Bắc Ninh năm 2022.....	189
Trần Thị Thanh Hương, Nguyễn Hương Giang, Nguyễn Thị Thúy Linh, Đỗ Vũ Minh Hà, Đào Xuân Quân, Nguyễn Đắc Ngọc, Lê Văn Quảng	

THÔNG TIN CHUNG

Liệu pháp miễn dịch tân bổ trợ trong ung thư đại trực tràng dMMR/MSI-H.....	198
--	------------

HỘI THẢO KHOA HỌC UNG BƯỚU CẦN THƠ LẦN THỨ 14 NĂM 2025 CẦU NÓI TRI THỨC VÌ SỰ PHÁT TRIỂN NGÀNH UNG THƯ VIỆT NAM

Trong bối cảnh ngành y tế Việt Nam đang bước vào giai đoạn chuyển mình mạnh mẽ, Hội Ung thư Việt Nam và Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ phối hợp tổ chức Hội thảo khoa học Ung bướu Cần Thơ, lần thứ 14 là một trong những sự kiện nổi bật tại khu vực Đồng bằng sông Cửu Long có ý nghĩa quan trọng, góp phần nâng cao năng lực chuyên môn và chất lượng chăm sóc người bệnh ung thư tại địa phương. Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ với vai trò là trung tâm y tế lớn nhất khu vực Tây Nam Bộ đang từng bước khẳng định vị thế tiên phong trong việc ứng dụng công nghệ mới và nâng cao chất lượng chẩn đoán, điều trị ung thư.

Hội thảo dự kiến diễn ra trong 2 ngày 25-26/9/2025, tập trung vào những chủ đề mang tính thời sự và đầy thách thức của ngành ung thư học. Hội thảo có gần 20 phiên khoa học với hơn 130 báo cáo chuyên sâu, gồm 3 phiên đào tạo liên tục và 12 phiên chuyên đề về các lĩnh vực như phổi, vú, gan mật, sinh học phân tử, miễn dịch, đến điều trị đa mô thức, chăm sóc giảm nhẹ và quản lý y tế.

Hội thảo dự kiến có sự tham dự của gần 200 chuyên gia đầu ngành trong và ngoài nước tham gia chủ tọa, báo cáo, cùng gần 800 đồng nghiệp, chuyên gia, bác sĩ, nhà nghiên cứu và đại diện các bệnh viện, trung tâm y tế trên cả nước. Sự hiện diện đông đảo này góp phần khẳng định uy tín, tầm vóc cũng như sức lan tỏa của hội thảo trong cộng đồng y khoa. Bên cạnh các chuyên gia trong nước còn có sự tham gia báo cáo của các chuyên gia quốc tế đến từ Pháp và Hàn Quốc... đã mang đến những góc nhìn đa chiều, những tiến bộ mới nhất và kinh nghiệm quý báu trong điều trị ung thư.

Hội thảo Ung bướu Cần Thơ, lần thứ 14 năm 2025 một lần nữa khẳng định vị thế là cầu nối tri thức, là nơi hội tụ trí tuệ và tâm huyết của đội ngũ y khoa, hướng đến mục tiêu: “Đồng hành giảm nhẹ ung thư”.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TÁI TẠO KHUYẾT HỒNG TOÀN BỘ LƯỠI BẰNG VẬT DA CƠ THẰNG BỤNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỠI, SÀN MIỆNG

**Lê Hùng Khương*, Nguyễn Anh Khôi, Ngô Thị Xuân Thắm, Nguyễn Anh Tuấn,
Nguyễn Quốc Cần, Phạm Phương Bảo, Trần Chính Tâm, Giang Trí Cường,
Lê Quốc Khánh, Trần Hoàn, Lê Thanh Tuấn, Nguyễn Lê Đoàn**

TÓM TẮT

Điều trị bệnh nhân ung thư lưỡi giai đoạn trễ với cắt toàn bộ lưỡi tạo ra thách thức cho phẫu thuật tái tạo. Vật da cơ thẳng bụng là một trong những lựa chọn được ưa thích hiện nay đặc biệt đối với bệnh nhân có thể trạng gầy. Có 30 bệnh nhân chẩn đoán ung thư lưỡi tiến xa được cắt toàn bộ lưỡi và tái tạo bằng vật da cơ thẳng bụng. Có 1 trường hợp hoại tử một phần vật với tỷ lệ chuyển vật thành công là 100%. Tỷ lệ sống còn không bệnh sau 2 năm là 60%. Sự phục hồi chức năng nói và nuốt là chấp nhận được. Kết quả cho thấy vật da cơ thẳng bụng là lựa chọn tốt cho tạo hình cắt toàn bộ lưỡi đặc biệt là những bệnh nhân có thể trạng gầy.

Từ khóa: tongue cancer; rectus abdominis flap; tongue reconstruction; speech function; swallowing function.

EVALUATION OF RECONSTRUCTION RESULTS FOR TOTAL GLOSSECTOMY DEFECTS USING RECTUS ABDOMINIS FREE FLAP IN THE TREATMENT OF TONGUE AND FLOOR OF MOUTH CANCER

ABSTRACT

Treating advanced-stage tongue cancer patients with total glossectomy presents significant challenges for reconstructive surgery. The rectus abdominis free flap is currently one of the preferred options, especially for patients with a thin body build. 30 patients diagnosed with advanced tongue

Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

*Chịu trách nhiệm chính: Lê Hùng Khương

Email: drhungkhuongle@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

cancer underwent total tongue resection and reconstruction using this flap. There was one case of partial flap necrosis, with a 100% flap transfer success rate. The two-year disease-free survival rate was 60%. Functional recovery of speech and swallowing was acceptable. We believe that the rectus abdominis free flap is a good option for total tongue reconstruction, particularly in patients with a slim physique.

Keywords: ung thư lưỡi; vạt da cơ thẳng bụng; tái tạo lưỡi; chức năng nói; chức năng nuốt.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cắt toàn bộ lưỡi là chỉ định cho những trường hợp ung thư lan rộng ở vị trí sàn miệng, lưỡi di động hoặc đáy lưỡi. Trước khi có những tiến bộ của kỹ thuật tạo hình, cắt toàn bộ lưỡi tàn phá nặng nề đến chức năng nói và nuốt của bệnh nhân; thậm chí phải phẫu thuật cắt thanh quản toàn phần kèm theo mặc dù ung thư không lan đến cơ quan này để tránh nguy cơ hít sặc vào đường thở. Với sự ra đời của vạt có cuống và vạt tự do, tạo hình lưỡi sau cắt toàn bộ lưỡi giúp phục hồi chức năng nói và nuốt của bệnh nhân; đồng thời bảo tồn thanh quản [1, 2].

Có rất nhiều vạt tạo hình được lựa chọn trong đó có vạt có cuống như vạt cơ ngực lớn, vạt trên đòn; cũng như vạt tự do như vạt da cơ thẳng bụng và vạt đùi trước ngoài. Mục tiêu của tạo hình trong cắt toàn bộ lưỡi là tái lập lại thể tích lưỡi tạo hình đủ lớn; giúp dễ dàng đẩy thức ăn khi nuốt và đồng thời bảo vệ đường thở, phục hồi chức năng nói. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân thể trạng gầy, suy dinh dưỡng, vạt tạo hình lưỡi không đủ thể tích gây ảnh hưởng đến phục hồi chức năng lưỡi [3, 4].

Từ khi được giới thiệu bởi Taylor và các cộng sự 1973, vạt da cơ thẳng bụng ngày càng trở nên phổ biến và được ứng dụng cho tái tạo nhiều vị trí như: Vú, đầu cổ, khuyết hồng phần mềm chi... Ưu điểm của vạt là thiết kế tùy biến về thành phần và thể tích lớn tùy theo khuyết hồng, cuống mạch máu dài, đường kính mạch máu lớn và di chứng để lại nơi cho vạt thấp [5].

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Ngoại 6 Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh. Tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán ung thư lưỡi lan rộng, đáp ứng các tiêu chuẩn chọn bệnh như KPS 80-100, được cắt toàn bộ lưỡi và tạo hình bằng vạt da cơ thẳng bụng từ 4/2021 đến 12/2024. Những đặc điểm của bệnh nhân và kết quả lâm sàng được ghi nhận bao gồm: Tuổi, giới, vị trí bướu, giai đoạn T, tình trạng di căn hạch, giải phẫu bệnh của bướu; cũng như những thông tin ghi nhận về kỹ thuật tạo hình (thời gian lấy vạt, số lượng đảo da...), điều trị bổ túc sau mổ.

Những dữ liệu sau mổ và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được thu thập và đánh giá như: tỷ lệ sống còn vạt, biến chứng sau mổ, thời gian nằm viện, tỷ lệ tái phát, phục hồi chức năng nói và nuốt.

Phương pháp nghiên cứu là mô tả. Chức năng nói và nuốt được đánh giá theo bảng bên dưới bởi ít nhất 3 bác sĩ.

Bảng 1. Đánh giá chức năng nói [6]

0	Không bao giờ hiểu, phải giao tiếp bằng chữ viết
1	Khó để hiểu
2	Thường là hiểu, phải giao tiếp trực tiếp
3	Hầu hết là hiểu, đôi khi phải nói lại
4	Luôn luôn hiểu

Bảng 2. Đánh giá chức năng nuốt của hốc miệng [7]

Mức độ	Mô tả
1	Miệng không nuốt được gì.
2	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, nuốt được thức ăn và nước tối thiểu.
3	Phụ thuộc vào ống nuôi ăn, thường xuyên nuốt được thức ăn và nước.
4	Nuốt thức ăn với một độ đặc nhất định bằng miệng hoàn toàn.
5	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn được lựa chọn hoặc chuẩn bị đặc biệt.
6	Nuốt thức ăn với nhiều độ đặc bằng miệng hoàn toàn, thức ăn không cần chuẩn bị đặc biệt nhưng chỉ với một số nhóm thức ăn giới hạn.
7	Nuốt thức ăn bằng miệng hoàn toàn, không có bất kỳ trở ngại nào.

3. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu có 30 bệnh nhân ung thư lưỡi lan rộng được cắt toàn bộ lưỡi và tạo hình bằng vạt da cơ thẳng bụng. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 51,9 (khoảng tuổi 22÷72), 30 trường hợp đều là nam. Chúng tôi có 2 trường hợp ung thư đáy lưỡi, 5 trường hợp ung thư sàn miệng và 23 trường hợp còn lại là ung thư xuất phát từ phần lưỡi di động. Giai đoạn bệnh của tất cả bệnh nhân là T4 với giải phẫu bệnh hầu hết là carcinom tế bào gai; có 21 trường hợp có di căn hạch(N1: 8,N2:3,N3:10). Tất cả bệnh nhân được xạ trị bổ túc sau mổ.



Hình 1. Hình ảnh bệnh nhân cắt toàn bộ lưỡi hậu phẫu 1 tháng



Hình 2. Khuyết hồng lưỡi và thành bên hầu tạo hình sau 6 tháng

Thời gian lấy vạt trung bình là 55 phút, kích thước vạt trung bình là 7×13 cm với độ dày vạt trung bình từ 2,5÷4 cm. Trong đó, có 2 trường hợp chúng tôi lấy 2 đảo da để tạo hình khuyết hồng ở 2 bình diện khác nhau lưỡi-thành bên hầu.

Chúng tôi chuyển vạt thành công 30 trường hợp đạt tỷ lệ 100%. Có 2 trường hợp tắc mạch; một trường hợp tắc tĩnh mạch chúng tôi tái thông được mạch nhưng sau đó bị nhiễm trùng và hoại tử vạt 1 phần; và 1 trường hợp tắc động mạch phát hiện sớm nên cứu được vạt. Chảy máu sau mổ có 2 trường hợp. Dò nước bọt xuống cổ có 2

trường hợp. Chúng tôi tiến hành may lỗ dò và sau đó vết mổ lành tốt. Thời gian nằm viện trung bình là 12 ngày. Tất cả các trường hợp đều được khai khí đạo dự phòng sau mổ và rút ống khai khí đạo trung bình 8 ngày sau. Chức năng nói và nuốt phục hồi khá tốt (theo bảng tóm tắt). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 10/30 trường hợp được đánh giá đạt điểm 1-3, tức là bệnh nhân vẫn còn phụ thuộc vào ống nuôi ăn. Trong nghiên cứu có 9 trường hợp tái phát (tại chỗ: 6, di căn xa: 3), 7/9 trường hợp tử vong và 1 trường hợp tử vong do đột quỵ, 1 trường hợp tử vong do bỏ xạ trị sau đó di căn xa và 1 trường hợp tử vong do suy kiệt sau hóa xạ đồng thời.

Bảng kết quả	
Giới	
Nam	30 (100%)
Vị trí bướu	
Lưỡi di động	23 (76,7%)
Đáy lưỡi	2 (6,7%)
Sàn miệng	5 (16,6%)
Giai đoạn T	
T4	30 (100%)
Hạch di căn	
N0	9 (30%)
N1	8 (26,7%)
N2	3 (10%)
N3	10 (33,3%)
Giải phẫu bệnh	
Carcinom tế bào gai	30 (100%)
Thời gian lấy vạt trung bình	55 phút
Kích thước vạt trung bình số lượng vạt	7×13 cm
1 đảo da	28 (93,3%)
2 đảo da	2 (6,7%)

Bảng kết quả	
Chuyển vạt thành công	30 (100%)
Biến chứng	
Hoại tử một phần vạt	1
Tắc mạch	2
Chảy máu	2
Dò hốc miệng - cổ	2
Thời gian nằm viện trung bình	12 ngày
Theo dõi sau mổ	
Sống	20 (66,7%)
Chết	10 (33,3%)
Tái phát	9
<i>Tại chỗ</i>	6
<i>Di căn xa</i>	3

Bảng chức năng nói và nuốt sau mổ 6 tháng	
Chức năng nuốt	
4 điểm	20 (67%)
<3 điểm	10 (33%)
Chức năng nói	
≥2 điểm	30 (100%)

4. BÀN LUẬN

Phẫu thuật cắt ung thư lưỡi lan rộng tạo ra khuyết hổng rất lớn trong hốc miệng đòi hỏi phải tạo hình bằng vạt có kích thước lớn tương ứng. Do nguy cơ hít sặc sau mổ nên trước kia những trường hợp cắt toàn bộ lưỡi phải kèm theo cắt thanh quản toàn phần. Chiến lược điều trị để làm giảm nguy cơ hít sặc này là phải tạo hình với vạt có kích thước đủ lớn và tạo độ lồi của vạt sao cho vạt có thể tiếp xúc với vòm khẩu cái cứng. Để đạt được điều này theo Kimata vạt tạo hình phải có bề dày ít nhất là 1,5 cm³. Hiện nay, chỉ có một số vạt đáp ứng theo yêu cầu này, như vạt cơ ngực lớn, vạt da cơ thẳng bụng, vạt đùi trước ngoài. Với vạt

cơ ngực lớn có thể cung cấp thể tích đủ lớn tuy nhiên vật có nhiều khuyết điểm như ảnh hưởng đến chức năng vận động khớp của cánh tay, và đặc biệt vật có xu hướng co rút theo thời gian do trọng lực và sự teo cơ, ảnh hưởng đến chức năng lưỡi tạo hình về sau. Lựa chọn khác hiện nay là vật dài trước ngoài, vật có ưu điểm thể tích lớn ở người thể trạng tốt, cuống mạch to, dài, dư chứng lấy vật không đáng kể và có thể tiến hành đồng thời hai kỹ phẫu thuật. Tuy nhiên, bệnh nhân bị ung thư lưỡi giai đoạn này ở nam thường có thể trạng gầy, suy kiệt, độ dày vật ở những bệnh nhân này mỏng, chưa tới 1 cm với độ dày vật được tính từ mép da đến vị trí cao nhất và dày nhất. Chức năng nói và nuốt cũng liên quan mật thiết với những đặc điểm này của vật tạo hình [8-10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số các trường hợp bệnh nhân đều ăn qua đường miệng sau trung bình khoảng 12 ngày và thường là thức ăn bán lỏng như cháo và chức năng nói có thể hiểu được khi giao tiếp. Có 10 bệnh nhân phải phụ thuộc vào ống nuôi ăn sau mổ có thể do bệnh nhân có thời gian theo dõi ngắn dưới 6 tháng ở 5 trường hợp. Bệnh nhân còn đang xạ trị hoặc vừa hoàn tất phác đồ điều trị, thời gian cho việc phục hồi chức năng của lưỡi còn hạn chế. Đặc biệt là trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện trên những bệnh nhân có thể trạng gầy và suy dinh dưỡng. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp khuyết hồng lưỡi-thành bên hầu; cả 2 trường hợp đều chuyển vật thành công. Vật 2 đảo da giúp tiết kiệm thời gian tạo hình cho khuyết hồng thứ 2 và di chứng không cần thiết nếu lấy thêm vật.

Trong nghiên cứu này chúng tôi chuyển vật thành công 30 trường hợp đạt tỷ lệ 100%; tỷ lệ cao so với các nghiên cứu khác [11,12]. Chúng tôi có 2 trường hợp tắc mạch sau mổ; một trường hợp tắc động mạch được phát hiện sớm vào giờ thứ 5 sau mổ với kiểm tra vật không ra máu, chúng tôi mổ lại và quyết định đổi động mạch nuôi vật do đó cứu sống được vật. Trường hợp thứ 2 là tắc tĩnh mạch vào giờ thứ 17, vật thay đổi màu sắc

và khi kiểm tra thấy tắc tĩnh mạch, miệng nối tĩnh mạch tắc là với tĩnh mạch hầu ngoài, chúng tôi bơm rửa và nối lại với nhánh của tĩnh mạch hầu trong với kết quả mạch máu tái thông tốt sau đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 2 trường hợp dò hốc miệng - cổ do hở vật trong miệng; gặp nhiều ở sàn miệng trước và đáy lưỡi. Trong này có 1 trường hợp do tắc tĩnh mạch dẫn đến hoại tử một phần vật và dò sàn miệng - cổ. Hai trường hợp này sau đó được may lại lỗ dò và vết mổ lành tốt. Trong nghiên cứu chúng tôi ở những ca đầu tiên vật được dính vào khuyết hồng bằng mũi đơn không liên tục, sau đó, chúng tôi chuyển sang khâu bằng mũi chữ “U” và nhận thấy giảm hẳn tình trạng dò hốc miệng - cổ.

Nghiên cứu của chúng tôi có thời gian theo dõi trung bình 7 tháng (ngắn nhất 2 tháng và dài nhất 32 tháng) và hiện đang có 18 bệnh nhân đang theo dõi và không tái phát; đạt tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm là 60%. Bước đầu cao hơn một số nghiên cứu khác, tuy nhiên thời gian theo dõi sau điều trị một số ca của chúng tôi còn ngắn [13,14]. Trong nghiên cứu có 9 trường hợp tái phát (tại chỗ: 6, di căn xa: 3), 7/9 trường hợp tử vong và 1 trường hợp tử vong do đột quỵ, 1 trường hợp tử vong do bỏ xạ trị sau đó di căn xa và 1 trường hợp tử vong do suy kiệt sau hóa xạ đồng thời.

5. KẾT LUẬN

Cắt toàn bộ lưỡi là phẫu thuật tàn phá đòi hỏi bắt buộc phải tạo hình nhằm khôi phục lại chức năng nói và nuốt cho bệnh nhân đặc biệt thách thức với những bệnh nhân có thể trạng gầy và suy dinh dưỡng. Thể tích vật cần cho tái tạo toàn bộ lưỡi lớn, vật da cơ thẳng bụng có độ dày vật và thể tích vật lớn đáp ứng tốt cho yêu cầu này. Trong nghiên cứu này bên cạnh kết quả khả quan về mặt ung thư học là khả năng nói và nuốt cũng phục hồi khá tốt góp phần tăng chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư lưỡi giai đoạn tiến xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Choi JW, Alshomer F, Kim YC. Evolution and current status of microsurgical tongue reconstruction, part II. *Arch Craniofac Surg*. Oct 2022;23(5):193-204. doi:10.7181/acfs.2022.00857
- [2]. Nguyen KA. Twelve Years of Establishing the Strategies for Tongue Reconstruction. *Ann Plast Surg*. Mar 1 2023;90(3):222-228. doi:10.1097/sap.0000000000003419
- [3]. Kimata Y, Sakuraba M, Hishinuma S, et al. Analysis of the relations between the shape of the reconstructed tongue and postoperative functions after subtotal or total glossectomy. *Laryngoscope*. May 2003;113(5):905-9. doi:10.1097/00005537-200305000-00024
- [4]. Kimata Y, Sakuraba M, Namba Y, Hayashi R, Ebihara S. Functional reconstruction with free flaps following ablation of oropharyngeal cancer. *Int J Clin Oncol*. Aug 2005;10(4):229-33. doi:10.1007/s10147-005-0500-2
- [5]. Farhadieh RD, Bulstrode N, Sabrina S. *Plastic and reconstructive surgery: Approaches and techniques*. John Wiley & Sons Inc.; 2015.
- [6]. List MA, Ritter-Sterr C, Lansky SB. A performance status scale for head and neck cancer patients. *Cancer*. Aug 1 1990;66(3):564-9. doi:10.1002/1097-0142(19900801)66:3<564::aid-cn-cr2820660326>3.0.co;2-d
- [7]. Crary MA, Mann GD, Groher ME. Initial psychometric assessment of a functional oral intake scale for dysphagia in stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*. Aug 2005;86(8):1516-20. doi:10.1016/j.apmr.2004.11.049
- [8]. Kimata Y, Uchiyama K, Ebihara S, et al. Postoperative complications and functional results after total glossectomy with microvascular reconstruction. *Plast Reconstr Surg* 2000 Oct;106(5):1028-35 doi: 101097/00006534-200010000-00012.
- [9]. Weber RS, Ohlms L, Bowman J, Jacob R, Goepfert H. Functional results after total or near total glossectomy with laryngeal preservation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 May;117(5):512-5 doi: 101001/archotol199101870170058013.
- [10]. Suh JD, Sercarz JA, Abemayor E, et al. Analysis of outcome and complications in 400 cases of microvascular head and neck reconstruction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004 Aug;130(8):962-6 doi: 101001/archotol1308962.
- [11]. Wei F-c, Jain V, Celik N, Chen H-c, Chuang DC-C, Lin C-h. Have we found an ideal soft-tissue flap? An experience with 672 anterolateral thigh flaps. *Plastic and reconstructive surgery*. 2002;109(7):2219-26; discussion 2227-30. doi:10.1097/00006534-200206000-00007
- [12]. Bianchi B, Ferri A, Ferrari S, et al. The free anterolateral thigh musculocutaneous flap for head and neck reconstruction: one surgeon's experience in 92 cases. *Microsurgery* 2012 Feb;32(2):87-95 doi: 101002/micr20952 Epub 2012 Jan 20.
- [13]. Vega C, León X, Cervelli D, et al. Total or subtotal glossectomy with microsurgical reconstruction: functional and oncological results. *Microsurgery* 2011 Oct;31(7):517-23 doi: 101002/micr20922 Epub 2011 Sep 23.
- [14]. Han AY, Kuan EC, Mallen-St Clair J, et al. Total Glossectomy with free flap reconstruction: Twenty-Year experience at a tertiary medical center. *Laryngoscope* 2019 May;129(5):1087-1092 doi: 101002/lary27579 Epub 2019 Jan 22.

PHẪU THUẬT SAU ĐIỀU TRỊ TÂN HỖ TRỢ BẰNG HÓA TRỊ KẾT HỢP LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH CHO BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI: BÁO CÁO LOẠT CA BỆNH TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚI THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

**Phạm Đức Nhật Minh*, Đoàn Văn Lâm, Vũ Đình Khánh Hoàng,
Lại Minh Đức, Huỳnh Thanh Tuệ, Nguyễn Bình Kha, Vũ Thanh Bình**

TÓM TẮT

Bối cảnh: Ung thư phổi là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư trên toàn thế giới. Điều trị tân hỗ trợ bằng hóa trị kết hợp liệu pháp miễn dịch, đặc biệt là Pembrolizumab, đã cho thấy hiệu quả đầy hứa hẹn, trong khi phẫu thuật cắt phổi vẫn giữ vai trò then chốt trong điều trị triệt căn.

Mục tiêu: Đánh giá ban đầu về hiệu quả, tính an toàn và khả thi của phẫu thuật cắt phổi sau điều trị tân hỗ trợ với hóa trị kết hợp liệu pháp miễn dịch.

Phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu được thực hiện từ tháng 3/2024 đến tháng 7/2025 tại đơn vị Gan - Lồng ngực, Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh. Chúng tôi phân tích hồ sơ 4 bệnh nhân được phẫu thuật cắt phổi sau hóa trị kết hợp Pembrolizumab. Các thông số được đánh giá gồm: Giai đoạn lâm sàng, phác đồ điều trị, phương pháp phẫu thuật, thời gian nằm viện, biến chứng và giải phẫu bệnh sau mổ.

Kết quả: Cả 4 trường hợp đều được hội chẩn đa chuyên khoa trước điều trị. Phẫu thuật nội soi lồng ngực (VATS) được chỉ định ban đầu cho tất cả, trong đó 1 trường hợp phải chuyển mổ hở. Các loại phẫu thuật gồm: 1 cắt toàn bộ phổi, 1 cắt 2 thùy phổi và 2 cắt thùy phổi. Tất cả đạt diện cắt âm tính (R0); 2 bệnh nhân (50%) có đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học. Không ghi nhận biến chứng chu phẫu. Thời gian nằm viện sau mổ từ 4÷14 ngày.

Kết luận: Phẫu thuật cắt phổi sau hóa trị kết hợp pembrolizumab trong điều trị tân hỗ trợ là an toàn, khả thi và mang lại kết quả giải phẫu bệnh khả quan.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; điều trị tân hỗ trợ; hóa trị kết hợp Pembrolizumab; phẫu thuật nội soi.

Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Đức Nhật Minh

Email: minhducyds@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 09/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

SURGERY AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY COMBINED WITH IMMUNOTHERAPY IN PATIENTS WITH LUNG CANCER: A CASE SERIES FROM HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Background: Lung cancer is a leading cause of cancer mortality worldwide. Neoadjuvant chemoimmunotherapy, particularly with pembrolizumab, has demonstrated promising efficacy, while surgical resection remains essential for curative treatment.

Objective: To provide an initial evaluation of the efficacy, safety, and feasibility of pulmonary resection following neoadjuvant chemotherapy combined with immunotherapy.

Methods: A retrospective review was conducted from March 2024 to July 2025 at the Hepato–Thoracic Surgery Unit, Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Medical records of four patients who underwent pulmonary resection after neoadjuvant chemotherapy plus pembrolizumab were analyzed. Parameters included clinical stage, treatment regimen, surgical approach, hospital stay, complications, and pathology.

Results: All four patients were evaluated in a multidisciplinary tumor board. Video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) was planned in all cases, with one conversion to thoracotomy. Surgical procedures included one pneumonectomy, one bilobectomy, and two lobectomies. R0 resection was achieved in all patients, and two (50%) showed pathological complete response. No perioperative complications occurred. Postoperative hospital stay ranged from 4 to 14 days.

Conclusion: Pulmonary resection following neoadjuvant chemoimmunotherapy with pembrolizumab is safe, feasible, and associated with favorable pathological outcomes.

Keywords: Non-small cell lung cancer; Neoadjuvant therapy; Chemotherapy combined with pembrolizumab; Video-assisted thoracoscopic surgery.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh lý ác tính thường gặp với tỷ lệ tử vong cao trên toàn thế giới. tỷ lệ tử vong do Ung thư phổi đã giảm trong những năm gần đây một phần do những tiến bộ của liệu pháp miễn dịch. Pembrolizumab đã cho thấy hiệu quả khi sử dụng đơn trị liệu hoặc kết hợp hóa trị trong điều trị bổ trợ và giai đoạn tiến triển. Nghiên cứu KEYNOTE 671, với liệu pháp tân hỗ trợ (neoadjuvant therapy) đang nổi lên như một hướng tiếp cận đầy hứa hẹn nhằm cải thiện tiên

lượng và tăng cơ hội chữa khỏi cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn sớm và tiến triển tại chỗ [8]. Nhiều nghiên cứu quốc tế đã chứng minh rằng hóa trị hoặc hóa xạ trị tân hỗ trợ giúp nâng cao tỷ lệ sống còn dài hạn so với điều trị bổ trợ, đồng thời mở ra tiềm năng kết hợp với liệu pháp miễn dịch để tăng hiệu quả điều trị.

Các nghiên cứu gần đây, như KEYNOTE 671 [8], thử nghiệm TOP1201 của Chi-Fu Jeffrey Yang và cộng sự (2018) [2], nghiên cứu hồi cứu

của Carretta và cộng sự (2008) hay báo cáo của Dirk Stefani và cộng sự (2021) [4], đã khẳng định tính an toàn và khả thi của phẫu thuật sau hóa trị kết hợp liệu pháp miễn dịch, cũng như ghi nhận tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học đáng khích lệ. Tuy nhiên, phần lớn các bằng chứng này đến từ các trung tâm lớn trên thế giới, trong khi tại Việt Nam, phương pháp tân hỗ trợ kết hợp hóa trị và liệu pháp miễn dịch mới chỉ được áp dụng ở một số ít cơ sở và chưa có nhiều nghiên cứu báo cáo kết quả thực tiễn.

Xuất phát từ thực tế này, nghiên cứu của chúng tôi nhằm chia sẻ những kinh nghiệm bước đầu và kết quả phẫu thuật cho bệnh nhân NSCLC sau điều trị tân hỗ trợ bằng hóa trị kết hợp liệu pháp miễn dịch tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh trong giai đoạn từ tháng 3/2024 đến tháng 7/2025.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi chọn hồ sơ các bệnh nhân phẫu thuật ung thư phổi đã được điều trị tân hỗ trợ với hóa trị kết hợp Pembrolizumab từ tháng 3/2024 đến tháng 7/2025, tại đơn vị Gan - lồng ngực Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

Việc chọn lựa bệnh nhân điều trị tân hỗ trợ tại bệnh viện được quyết định sau hội chẩn liên chuyên khoa, xét các trường hợp bướu xâm lấn (T3, T4); hạch N2 xâm lấn; bệnh nhân tham gia các thử nghiệm lâm sàng tại bệnh viện.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Chúng tôi phân tích hồi cứu loạt ca bệnh dựa trên hồ sơ bệnh án.

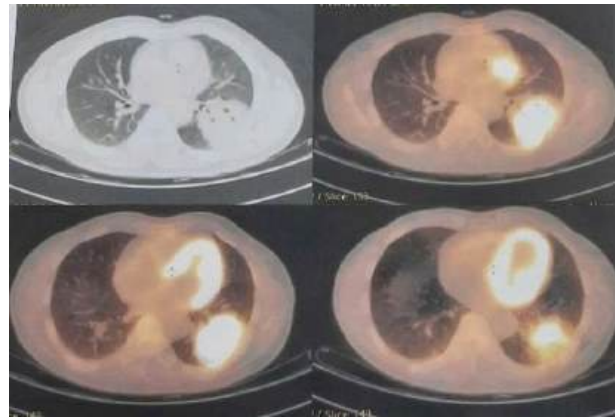
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng cộng có 04 ca bệnh được ghi nhận. Toàn bộ 04 ca được hội chẩn đa chuyên khoa trước khi

tiến hành điều trị. Phẫu thuật nội soi được chỉ định cho cả 04 trường hợp, có 01 ca phải chuyển mổ hở do mô phổi viêm dính thành ngực, khó khăn khi gỡ dính khỏi động mạch chủ ngực và thực quản. Phương pháp phẫu thuật: 01 ca cắt toàn bộ phổi (25%), 01 ca cắt 2 thùy phổi (25%), 02 ca cắt thùy phổi (50%). Nạo hạch tiêu chuẩn được thực hiện ở tất cả các trường hợp. Thời gian nằm viện từ 4-14 ngày, quá trình hậu phẫu ghi nhận không có tai biến, biến chứng nào xảy ra. tỷ lệ phẫu thuật đạt R0 là toàn bộ 4 ca bệnh. Có 2 trong 4 ca đáp ứng hoàn toàn về mặt mô bệnh học.

Ca 1:

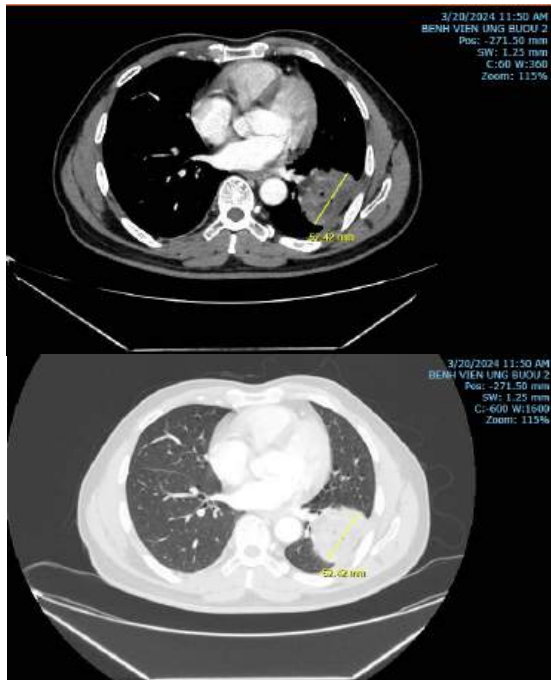
Bệnh nhân nam A, 56 tuổi, chẩn đoán Ung thư thùy dưới phổi trái cT3N0M0 (Giai đoạn IIB). Giải phẫu bệnh: Carcinôm tuyến, Grad 2; EGFR âm tính, ALK âm tính, PD-L1 <1%.



Hình 1. Hình ảnh trước điều trị bệnh nhân A

Điều trị tân hỗ trợ: Pemetreced + Cisplatin + Pembrolizumab, tổng cộng 04 chu kỳ.

Đánh giá sau điều trị tân hỗ trợ: ycT3N0M0.



Hình 2. Hình ảnh sau điều trị tân hỗ trợ bệnh nhân A

Phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ 50 ngày: VATS cắt thùy dưới phổi trái + một phần thùy trên phổi trái + Nạo hạch trung thất.

Sau mổ, bệnh nhân phục hồi tốt, xuất viện ngày hậu phẫu thứ 5.

Giải phẫu bệnh sau mổ: ypT3N1M0, R0.

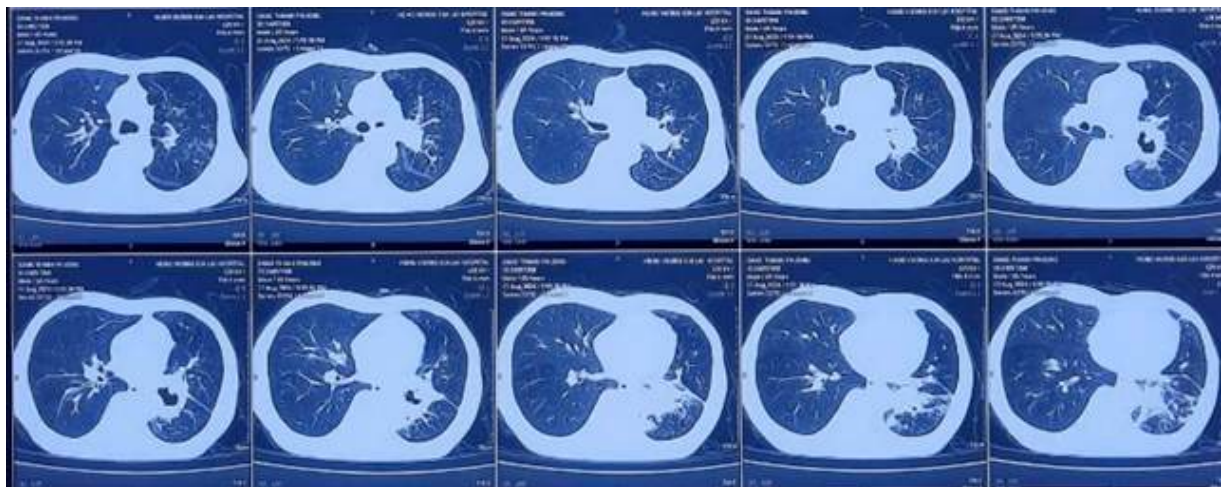
Đại thể: Bướu thùy dưới 5,5 cm, xâm lấn rãnh liên thùy và một phần nhu mô thùy trên. Hạch trung thất rốn phổi nhóm 8, 9, 10, 11 kích thước 0,5÷1 cm. Hạch nhóm 7, kích thước 1÷1,5 cm, sưng, theo dõi di căn.

Vì thể: Carcinôm tuyến, Grad 2. Di căn 01 hạch nhóm 10. Diện cắt bình thường.

Ca 2:

Bệnh nhân nam B, 65 tuổi, chẩn đoán ung thư thùy dưới phổi trái cT4N2M0 (Giai đoạn IIIB).

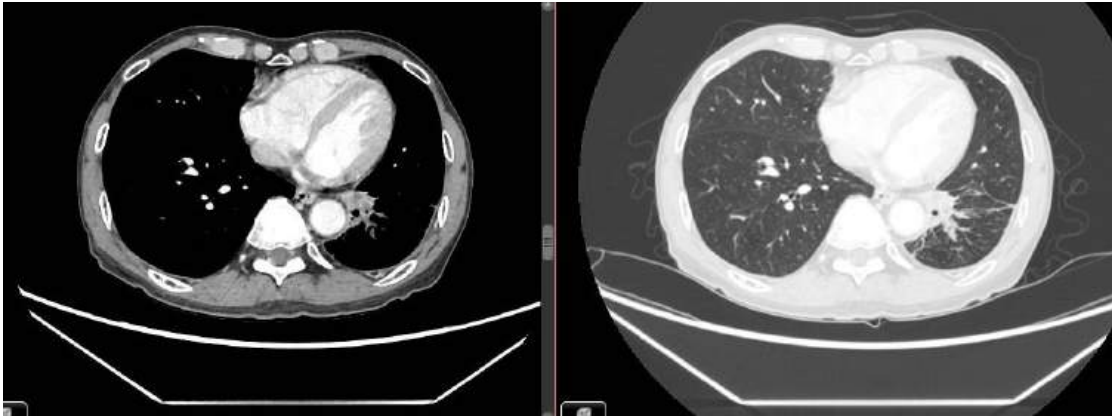
Giải phẫu bệnh: Carcinôm tế bào gai, Grad 2; EGFR âm tính, ALK âm tính, PD-L1 <1%.



Hình 3. Hình ảnh trước điều trị bệnh nhân B

Điều trị tân hỗ trợ: Paclitacel + Carboplatin + Pembrolizumab, tổng cộng 04 chu kỳ.

Đánh giá sau điều trị tân hỗ trợ: ycT2N0M0.



Hình 4. Hình ảnh sau điều trị tân hỗ trợ bệnh nhân B

Phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ 89 ngày: VATS chuyển mổ hở cắt phổi trái + Nạo hạch trung thất.

Lý do chuyển mổ hở: Bướu xâm lấn trung thất, khó khăn khi phẫu tích tách bướu khỏi động mạch chủ ngực và thực quản.

Sau mổ, bệnh nhân phục hồi tốt, xuất viện ngày hậu phẫu thứ 11.

Giải phẫu bệnh sau mổ: ypT0N0M0, R0.

Đại thể: Bướu thùy dưới 3 cm, xâm lấn sát phế quản gốc gần góc carina, phần xâm nhiễm cách carina khoảng 3÷4 cm, mô bướu sượng, mặt cắt màu trắng nhạt, màng phổi tạng không co kéo.

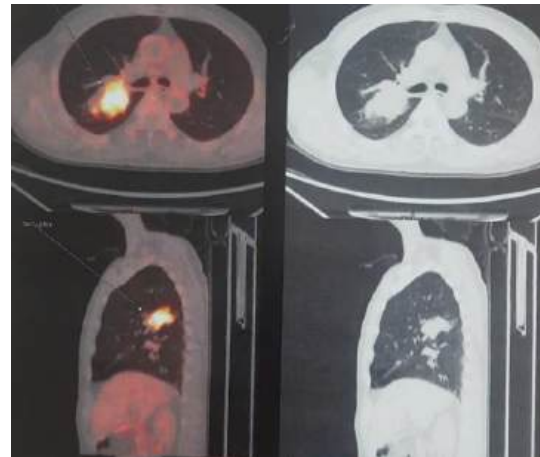
Hạch trung thất rốn phổi, kích thước 0,5÷1 cm, mềm, đen, vỏ vỏ bao.

Vi thể: Mô phổi viêm xơ không còn tế bào ác tính. Hạch viêm. Diện cắt bình thường.

Ca 3:

Bệnh nhân nam C, 55 tuổi, chẩn đoán Ung thư thùy trên phổi phải cT4N2M0 (Giai đoạn IIIB).

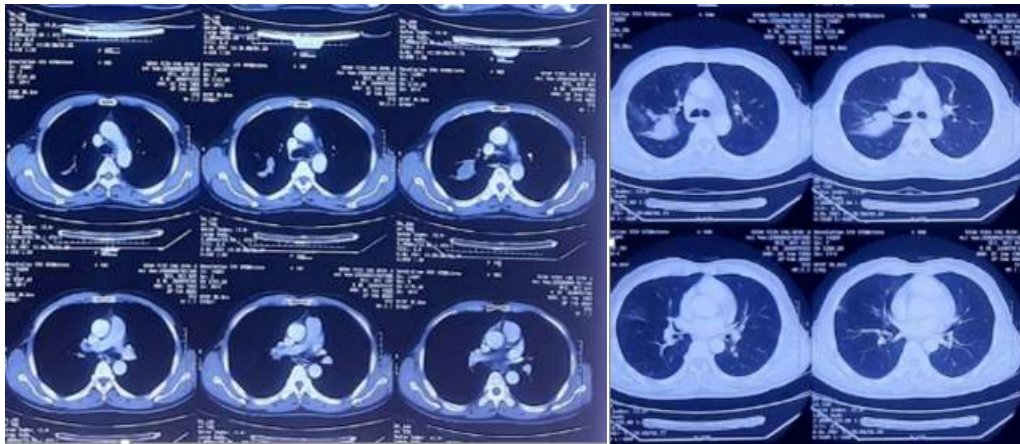
Giải phẫu bệnh + Hóa mô miễn dịch: Carcinôm tuyến nguyên phát của phổi, Grad 2; EGFR âm tính, ALK âm tính, PD-L1 0%/ Ung thư đại tràng trái cT2N0M0 (Giải phẫu bệnh đại tràng: Carcinoma tuyến, Grad 2).



Hình 5. Hình ảnh trước điều trị bệnh nhân C

Điều trị tân hỗ trợ: Pemetreced + Carboplatin + Pembrolizumab, tổng cộng 06 chu kỳ.

Đánh giá sau điều trị tân hỗ trợ: ycT2N2M0.



Hình 6. Hình ảnh sau điều trị tân hỗ trợ bệnh nhân C

Phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ 43 ngày: VATS cắt thùy trên phổi phải + Nạo hạch trung thất.

Sau mổ, bệnh nhân phục hồi tốt, xuất viện ngày hậu phẫu thứ 4.

Giải phẫu bệnh sau mổ: ypT2N1M0, R0.

Đại thể: Bướu thùy trên, vị trí gần rốn phổi, liên tục với hạch nhóm 10, 11, tổng kích thước 4,5 cm, mô bướu sượng, xâm lấn một phần thùy dưới. Hạch rốn phổi, nhóm 11 di căn rõ, kích

thước 0,5÷1,5 cm. Hạch trung thất nhóm 2R, 4R, 7, kích thước 0,5÷1 cm, mềm.

Vi thể: Carcinôm tuyến, Grad 2. Di căn hạch nhóm 11. Diện cắt bình thường.

Ca 4:

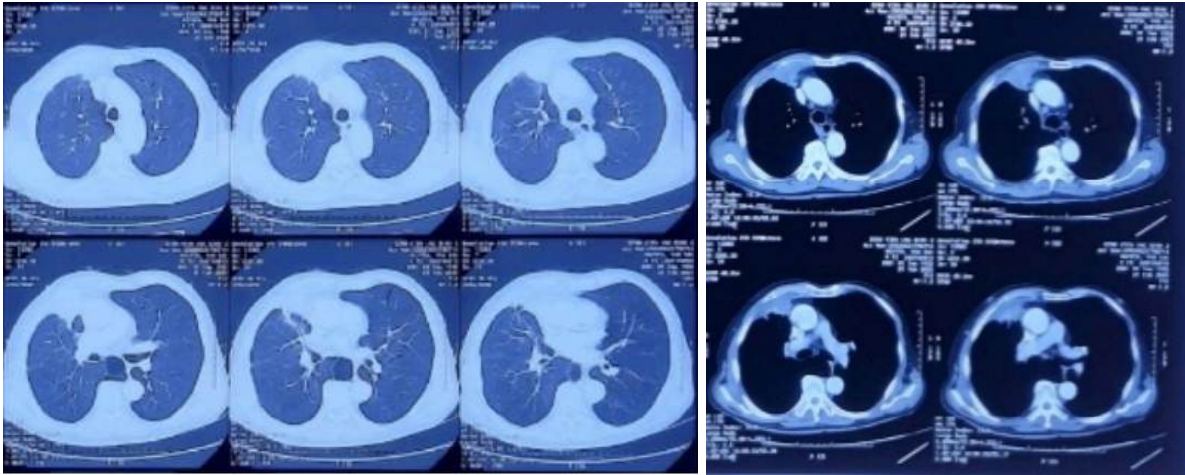
Bệnh nhân nam D, 72 tuổi, chẩn đoán Ung thư thùy trên phổi phải cT4N2M0 (Giai đoạn IIIB). Giải phẫu bệnh: Carcinôm tế bào gai, Grad 2; EGFR âm tính, ALK âm tính, PD-L1 0%.



Hình 7. Hình ảnh trước điều trị bệnh nhân D

Điều trị tân hỗ trợ: Gencitabine + Carboplatin + Pembrolizumab, tổng cộng 04 chu kỳ.

Đánh giá sau điều trị tân hỗ trợ: ycT4N0M0.



Hình 8. Hình ảnh sau điều trị tân hỗ trợ bệnh nhân D

Phẫu thuật sau điều trị tân hỗ trợ 43 ngày: VATS cắt thùy trên + thùy giữa phổi phải + Nạo hạch trung thất.

Sau mổ, bệnh nhân phục hồi tốt, không có biến chứng hậu phẫu, xuất viện ngày hậu phẫu thứ 14.

Giải phẫu bệnh sau mổ: ypT0N0M0, R0.

Đại thể: Bướu thùy trên, vị trí ngoại vi, giới hạn tương đối rõ. Xẻ bướu ghi nhận mật độ bướu sượng, màu vàng nhạt. Hạch trung thất, rốn phổi mềm.

Vi thể: Mô phổi viêm xơ. Hạch viêm. Diện cắt bình thường.

Bảng tổng hợp

Đặc điểm	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4
Tuổi	56	65	55	72
Giới	Nam	Nam	Nam	Nam
Giai đoạn bệnh	cT3N0M0 (IIB)	cT4N2M0 (IIIB)	cT4N2M0 (IIIB)	cT4N2M0 (IIIB)
Giải phẫu bệnh	Carcinôm tuyến, Grad 2.	Carcinôm tế bào gai, Grad 2.	Carcinôm tuyến, Grad 2.	Carcinôm tế bào gai, Grad 2.
Điều trị tân hỗ trợ	Pemetreced + Cis-platin + Pembrolizumab	Paclitacel + Carboplatin + Pembrolizumab	Pemetreced + Carboplatin + Pembrolizumab	Gemcitabine + Carboplatin + Pembrolizumab
Số chu kỳ tân hỗ trợ	4	4	6	4
Đánh giá sau tân hỗ trợ	ycT3N0M0 (IIB)	ycT2N0M0 (IIA)	ycT2N2M0 (IIIA)	ycT4N0M0 (IIIA)

Đặc điểm	Ca 1	Ca 2	Ca 3	Ca 4
Thời gian mổ sau tân hỗ trợ	50	89	43	43
Phẫu thuật	VATS - Cắt thùy dưới phổi trái + một phần thùy trên + nạo hạch.	VATS chuyển mổ hở cắt phổi trái + nạo hạch.	VATS - Cắt thùy trên phổi phải + nạo hạch.	VATS cắt thùy trên + thùy giữa phổi (P) + nạo hạch.
Giai đoạn bệnh sau phẫu thuật	ypT3N1M0 (IIIA), R0.	ypT0N0M0 (pCR), R0	ypT2N1M0 (IIB), R0	ypT0N0M0 (pCR), R0
Thời gian nằm viện	5	11	4	14
Biến chứng hậu phẫu	Không	Không	Không	Không

4. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi mô tả 04 ca bệnh, độ tuổi từ 55÷72 tuổi, tuổi trung bình là 62 tuổi, toàn bộ các ca bệnh đều là nam giới. Qua đó có thể thấy tuổi càng cao thì nguy cơ mắc ung thư phổi càng cao do sự tích lũy yếu tố nguy cơ càng nhiều, nam giới hút thuốc lá nhiều nên dễ mắc ung thư phổi hơn nữ giới. Giai đoạn bệnh là IIB đến IIIB, cũng tương tự các nghiên cứu điều trị tân hỗ trợ (Nghiên cứu KEYNOTE 671, nghiên cứu của tác giả Fuqiang Dai ở Trung Quốc), Phẫu thuật tại thời điểm chẩn đoán ban đầu là chưa thuận lợi [8, 5]. Toàn bộ các ca bệnh được lựa chọn phương án phẫu thuật ban đầu là phẫu thuật nội soi, đây cũng là xu thế chung của phẫu thuật ung thư phổi. Thời gian điều trị tân hỗ trợ là 4-6 chu kỳ, tương tự trong nghiên cứu KEYNOTE 671, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi là 50%.

Theo nghiên cứu của tác giả Fuqiang Dai và cộng sự thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học ở nhóm bệnh nhân điều trị tân hỗ trợ bằng hóa trị kết hợp liệu pháp miễn dịch là 57,89%, chỉ số này cao hơn đáng kể so với nhóm tân hỗ trợ với hóa trị (57,89% so với 5,13%). Cũng theo tác giả Fuqiang Dai thì tỷ lệ đáp ứng khối u một phần

(MPR) ở nhóm liệu pháp miễn dịch cao hơn đáng kể so với nhóm hóa trị (78,95% so với 10,26%) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không thể đánh giá MPR do chưa có sự thống nhất về cách đọc kết quả giải phẫu bệnh sau mổ. Bệnh nhân đạt được MPR (bao gồm cả pCR) có thời gian sống còn toàn bộ (OS) và thời gian sống còn không bệnh (DFS) tốt hơn đáng kể với chỉ số P lần lượt là 0,018 và 0,016 [5]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phẫu thuật cắt phổi sau điều trị tân hỗ trợ bằng hóa trị kết hợp pembrolizumab là khả thi và an toàn, với tỷ lệ cắt bỏ triệt để (R0) đạt 100% và tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (pCR) là 50%. Không có biến chứng hậu phẫu nào được ghi nhận và thời gian nằm viện dao động từ 4÷14 ngày, phù hợp với các báo cáo trong và ngoài nước về hiệu quả và độ an toàn của phẫu thuật sau liệu pháp miễn dịch - hóa trị tân hỗ trợ.

Nhiều thử nghiệm pha III gần đây đã khẳng định lợi ích của hóa trị kết hợp miễn dịch trong bối cảnh tân hỗ trợ. Thử nghiệm KEYNOTE-671 cho thấy pembrolizumab chu phẫu cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (EFS) và sống còn toàn bộ (OS) ở bệnh nhân NSCLC có thể phẫu thuật [8]. Tương tự, CheckMate-816 ghi nhận nivolumab kết hợp hóa trị làm tăng rõ rệt tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn bệnh lý, đồng thời không

cản trở khả năng tiến hành phẫu thuật [6]. Những dữ liệu này củng cố cơ sở khoa học cho việc triển khai các phác đồ hóa trị - miễn dịch trước mổ nhằm tối ưu hóa hiệu quả phẫu thuật triệt để.

Từ góc độ ngoại khoa, nhiều tác giả đã lưu ý rằng liệu pháp miễn dịch có thể làm tăng độ khó khi phẫu tích do phản ứng viêm, xơ hóa và dính quanh rốn phổi, mạch máu lớn hoặc trung thất [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, một trường hợp (25%) phải chuyển từ phẫu thuật nội soi sang mổ mở do mô phổi viêm dính chặt vào thành ngực và khó khăn khi tách dính khỏi động mạch chủ ngực và thực quản. Điều này phù hợp với báo cáo trước đó cho rằng tỷ lệ chuyển mổ mở sau điều trị tân hỗ trợ dao động từ 0 đến hơn 50% tùy từng nghiên cứu [7]. Tuy nhiên, với sự chuẩn bị kỹ lưỡng và kinh nghiệm của phẫu thuật viên, việc chuyển đổi được thực hiện an toàn, không gây biến chứng cho bệnh nhân.

Đáng chú ý, trong loạt ca của chúng tôi không ghi nhận biến chứng hậu phẫu. Đây là một điểm tích cực, phù hợp với các phân tích gộp gần đây cho thấy phẫu thuật sau hóa trị kết hợp miễn dịch nhìn chung không làm gia tăng biến chứng nặng sau mổ so với hóa trị đơn thuần [3]. Thời gian nằm viện trung bình trong nghiên cứu (4÷14 ngày) cũng tương đồng với các báo cáo tại Việt Nam khi áp dụng phẫu thuật nội soi một lỗ (uniportal VATS) và chương trình ERAS cho phẫu thuật cắt phổi [1]. Điều này gợi ý rằng sự kết hợp giữa kỹ thuật ít xâm lấn và tối ưu chăm sóc chu phẫu đã góp phần cải thiện kết quả điều trị.

Nghiên cứu này có một số hạn chế. Thứ nhất, cỡ mẫu nhỏ (4 bệnh nhân) và thiết kế hồi cứu, đơn trung tâm, do đó kết quả chỉ mang tính gợi ý. Thứ hai, thời gian theo dõi ngắn nên chưa thể đánh giá hiệu quả sống còn dài hạn. Các nghiên cứu tiền cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn là cần thiết để khẳng định giá trị của chiến lược điều trị này trong bối cảnh Việt Nam.

Tóm lại, kết quả bước đầu của chúng tôi phù hợp với xu hướng quốc tế, cho thấy phẫu thuật cắt phổi sau điều trị tân hỗ trợ bằng hóa trị kết hợp pembrolizumab là an toàn, khả thi và có tiềm năng cải thiện đáp ứng mô bệnh học. Việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp, hội chẩn đa chuyên khoa và chuẩn bị cho khả năng chuyển mổ mở khi cần thiết là những yếu tố quan trọng đảm bảo thành công.

5. KẾT LUẬN

Bối cảnh chẩn đoán và khả năng tiếp cận thuốc miễn dịch đang ngày một khả thi trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ. Điều trị miễn dịch tân hỗ trợ đang cho thấy sự cải thiện đáng kể thời gian sống còn toàn bộ. Những kết quả ban đầu cho thấy phẫu thuật cắt phổi sau liệu pháp miễn dịch là an toàn và khả thi. Với những nhận định trên, chúng tôi tin rằng liệu pháp miễn dịch tân hỗ trợ sẽ thay đổi mô hình điều trị Ung thư phổi không tế bào nhỏ trong tương lai gần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Phạm Thanh Việt và cộng sự, Vai trò quy trình ERAS trong phẫu thuật nội soi điều trị bệnh phổi, *Tạp chí Y dược học Cần Thơ*, Số 87-2025, 2025.
- [2]. Chi-Fu Jeffrey Yang, et al, Surgical Outcomes After Neoadjuvant Chemotherapy and Ipilimumab for Non-Small Cell Lung Cancer, *The Annals of Thoracic Surgery*, Volume 105, Issue 3, 2018, 924-929.
- [3]. Claudia Bardoni, et al, Surgical Outcomes After Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy for Stage III NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Cancers (Basel)*, 17(9), 2025, 1426.

- [4]. Dirk Stefani, et al, Lung Cancer Surgery after Neoadjuvant Immunotherapy, *Cancers* 2021, 13(16), 2021, 4033.
- [5]. Fuqiang Dai, et al, Neoadjuvant immunotherapy combined with chemotherapy significantly improved patients' overall survival when compared with neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: A cohort study, *Frontiers in Oncology*, Volume 12, 2022.
- [6]. Jonathan Spicer, et al, Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: Nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC), *Journal of Clinical Oncology*, Volume 39, Number 15, 2021.
- [7]. Junjie Hu, et al, Neoadjuvant immunotherapy for non-small cell lung cancer: Opportunities and challenges, *Chinese Medical Journal Pulmonary and Critical Care Medicine*, 2 (2024), 2024, 224–239.
- [8]. Heather A. Wakelee, et al, KEYNOTE-671: Randomized, double-blind, phase 3 study of pembrolizumab or placebo plus platinum-based chemotherapy followed by resection and pembrolizumab or placebo for early stage NSCLC, *Journal of Clinical Oncology*, Volume 41, Number 17, 2023.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT AFATINIB KẾT HỢP GAMMA KNIFE TẠI NÃO TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO, CÓ ĐỘT BIẾN EGFR

Vũ Hà Thanh^{1,2*}, Nguyễn Thị Thái Hòa², Trương Công Minh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng (tổng thể và nội sọ), sống thêm không tiến triển nội sọ và sống thêm không bệnh tiến triển chung.

Thiết kế: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não, có đột biến EGFR, tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 10/2024, điều trị afatinib kết hợp gamma knife.

Kết quả: 44 bệnh nhân được tuyển chọn. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể đạt 72,7% trong đó không có đáp ứng hoàn toàn, 72,7% đáp ứng 1 phần. Tỷ lệ đáp ứng tại não đạt 72,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 22,7% và đáp ứng 1 phần là 50%. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) đạt 12,9 tháng (10,2-19,2). Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (iPFS) đạt 28,2 tháng (14,7-NR). Bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19/L858R) có iPFS trung vị cao hơn đáng kể so với nhóm mang đột biến hiếm (34,4 tháng so với 17,0 tháng; $p = 0,019$).

Kết luận: Kết hợp gamma knife và TKIs thế hệ 2 (afatinib) cho hiệu quả điều trị tốt về đáp ứng, PFS, iPFS trên bệnh nhân UTPKTBN, di căn não có đột biến EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ; đột biến EGFR; afatinib; di căn não; gamma knife.

FIRST-LINE AFATINIB COMBINED WITH GAMMA KNIFE FOR BRAIN METASTASES IN EGFR-MUTANT NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS: TREATMENT OUTCOME

Objective: To evaluate the response rate (overall and intracranial), intracranial progression-free survival (iPFS), and overall progression-free survival (PFS).

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hà Thanh

Email: hathanhbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Methods: This retrospective descriptive study included patients diagnosed with EGFR-mutant non-small cell lung cancer (NSCLC) with brain metastases, who received treatment with afatinib in combination with gamma knife radiosurgery at the National Cancer Hospital between January 2018 and October 2024.

Results: A total of 44 patients were included. The overall response rate (ORR) was 72.7%, with no complete responses and 72.7% partial responses. The intracranial response rate (iORR) was also 72.7%, including 22.7% complete responses and 50% partial responses. The median PFS was 12.9 months (95% CI, 10.2–19.2), and the median iPFS was 28.2 months (95% CI, 14.7–not reached). Patients with common EGFR mutations (Del19/L858R) had a significantly longer median iPFS compared to those with uncommon mutations (34.4 vs. 17.0 months; $p = 0.019$).

Conclusion: The combination of gamma knife radiosurgery and second-generation TKIs (afatinib) demonstrated favorable efficacy in terms of response rate, PFS, and iPFS in patients with EGFR-mutant NSCLC and brain metastases.

Key words: non - small cell lung cancer, EGFR mutations, afatinib, brain metastases, gamma knife

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) di căn não được đánh giá là có tiên lượng xấu hơn so với các vị trí di căn khác [1]. Điều trị bệnh nhân di căn não gặp nhiều khó khăn do các thuốc hóa trị thông thường khó xuyên qua hoặc xuyên qua hàng rào máu não với tỷ lệ thấp, do đó đáp ứng tại não thường kém.

Hiện nay các phương pháp điều trị mới như là các thuốc nhắm đích phân tử nhỏ đã làm thay đổi đáng kể tiên lượng của nhiều loại ung thư, trong đó có UTPKTBN di căn não. Một trong số đó là các tác nhân ức chế tyrosine kinase (TKI) tác động vào thụ thể yếu tố phát triển biểu bì (EGFR). Các thuốc này cho kết quả về sống không tiến triển bệnh cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với hóa trị liệu qua các thử nghiệm lâm sàng [2, 3]. Với trọng lượng và kích thước phân tử nhỏ, các thuốc TKIs đã được chứng minh có thể tiếp cận tới các khối tổn thương trong não qua một số thử nghiệm lâm sàng lớn như Optimal, Eurtac, Luxlung, Flaura...[2] [4, 5].

Xạ trị toàn não được chỉ định cho một vài trường hợp đặc biệt để giảm triệu chứng tuy nhiên lại có nhiều tác dụng phụ. Xạ phẫu tại não với

dao gamma là phương tiện điều trị sử dụng bức xạ gamma tập trung, hội tụ chính xác chùm tia gamma năng lượng cao để tiêu diệt khối u tại não. Kỹ thuật này tập trung lượng phóng xạ ở mức độ cao bề mặt trực tiếp liên kết DNA của tế bào u, tiêu hủy khối u bằng tia gamma mà không cần mở hộp sọ hay sử dụng các kỹ thuật xâm lấn khác. Ngoài ra tia gamma tác dụng gián tiếp lên phân tử nước H_2O trong u, tạo ra các phân tử oxy hóa tự do, các gốc oxy hóa này sẽ tiêu diệt tế bào u còn lại và không làm hại mô lành [6, 7]. Việc kết hợp Gamma knife và điều trị đích trong UTPKTBN di căn não được khuyến cáo áp dụng trong các hướng dẫn điều trị trong và ngoài nước. Tuy vậy cần thực hiện các nghiên cứu khoa học để tổng hợp thông tin về hiệu quả của việc kết hợp điều trị này cho các nhà lâm sàng. Do đó, nhóm nghiên cứu thực hiện đề tài với hai mục tiêu:

1. Đánh giá đáp ứng tổng thể và đáp ứng nội sọ của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn não, điều trị bước 1 với xạ phẫu tại não kết hợp thuốc *afatinib*.

2. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển chung của nhóm nghiên cứu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

44 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN, di căn não, mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến (UTBM tuyến), có đột biến nhạy cảm thuốc của gen EGFR, được điều trị bằng thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) thế hệ 2 (afatinib) tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến tháng 10/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ bằng mô bệnh học.

Bệnh nhân được xác định có đột biến gen EGFR ngoại trừ đột biến T790M và INS20 đơn độc nguyên phát.

Xác định di căn não có thể đo lường được trên MRI/CT sọ não.

Điều trị Gamma knife tổn thương di căn não trước khi tiến triển.

Điều trị triệu chứng tại vùng (ngoài não) hoặc chăm sóc giảm nhẹ nội khoa được chấp nhận.

Chỉ định xạ trị (bao gồm liều xạ, số lượng tổn thương và thể tích tổn thương tối đa tại não) được quyết định bởi nhà xạ trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Mắc 2 ung thư trở lên.

Phụ nữ có thai/cho con bú.

Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị TKI.

Chuyển đổi các TKIs khác trong quá trình điều trị không do tiến triển hoặc độc tính.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu, theo dõi dọc. Chọn mẫu: Thuận tiện.

- Cỡ mẫu: công thức ước tính cỡ mẫu theo ước tính sống còn:

$$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$$

Trong đó:

n: cỡ mẫu;

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$: giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa

trên xác suất sai lầm loại 1;

($Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$ nếu xác suất sai lầm loại 1 là 5%);

$Z_{1-\beta}$: là giá trị được tính dựa trên lực thống kê;

($= 0,842$ nếu lực thống kê là 80%);

$HR = \frac{\ln(p_1)}{\ln(p_2)}$ là tỷ số nguy hại được tính dựa

trên tỷ số sống sót kỳ vọng ở nhóm thực nghiệm và tỷ số sống sót được rút ra từ các nghiên cứu trước đó. (Trong nghiên cứu của Kim và cs, tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ tiến triển tại não là 10,1%, chúng tôi kỳ vọng hiệu quả tương đương ở nhóm can thiệp so với nghiên cứu trước đó) [8].

Áp dụng công thức có được cỡ mẫu ước tính:

$$36 = \frac{(0,4887 + 1)^2 (1,96 + 0,842)}{(0,4887 - 1)^2 (2 - 0,101 - 0,0505)}$$

- Các bước tiến hành: Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng ghi nhận các thông tin về tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, hạch; vị trí, kích thước, số lượng tổn thương di căn.

- Đột biến EGFR được phát hiện bằng phương pháp phản ứng chuỗi (Polymerase Chain Reaction - PCR) hoặc giải trình tự thế hệ mới (Next Generation Sequencing - NGS) trong mẫu sinh thiết trước điều trị hoặc sinh thiết lỏng.

- Điều trị afatinib (30÷40 mg), uống liên tục ngày 1 viên.

- Điều trị giảm nhẹ triệu chứng bằng nội khoa và/hoặc xạ trị triệu chứng tại vùng (ngoài não) được phép kết hợp khi cần thiết theo chỉ định của bác sĩ lâm sàng. Điều chỉnh liều theo hướng dẫn sử dụng đã được Cục Quản lý Dược Việt Nam phê duyệt [9]. Liều dung nạp là liều mà bệnh nhân có thể sử dụng hằng ngày mà không gặp phải bất kỳ tác dụng phụ nghiêm trọng nào cần phải can thiệp điều trị. Thời gian theo dõi tối thiểu là ít nhất đạt đến lần đánh giá đầu tiên, thời gian theo dõi tối đa là đến thời điểm phân tích (30/6/2025).

- Đánh giá đáp ứng toàn thân được ghi nhận tại lần đầu tiên sau 3 tháng $\pm$ một tháng, bao gồm công thức máu, sinh hóa máu, chụp CTScanner.

- Đánh giá đáp ứng tại tổn thương não được ghi nhận theo lần đánh giá đầu tiên, tối thiểu sau 3 tháng $\pm$ một tháng, đánh giá bằng CT/MRI sọ não.

2.3. Các biến số và chỉ số

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Công cụ khảo sát: bộ câu hỏi. Phương pháp thu thập: khai thác bệnh án/hỏi bệnh nhân.

+ Tuổi: Tính theo năm, khảo sát tuổi trung bình và độ lệch chuẩn.

+ Thể trạng (PS): Tính tỷ lệ phần trăm thể trạng chung theo các mức độ của ECOG [10].

+ Các biến khác như giới, tình trạng hút thuốc, tình trạng di căn não tại thời điểm chẩn đoán và các loại đột biến EGFR: Tính tỷ lệ phần trăm.

Đáp ứng: Theo tiêu chuẩn Recist 1.1. [11] Công cụ: bộ câu hỏi. Phương pháp thu thập: Tra cứu thông tin trên hồ sơ bệnh án, đo đặc trên chẩn đoán hình ảnh. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression Free Survival - PFS): đánh giá sau mỗi 3 tháng $\pm$ một tháng hoặc tại thời điểm bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST1.1 [11]. Sử dụng phương pháp Kaplan - Meier để ước tính thời gian sống thêm và test Log Rank để so sánh.

Cách tính: PFS (tháng) = (ngày tiến triển/tử vong/dừng do độc tính, tùy theo sự kiện nào xảy ra trước) - ngày bắt đầu điều trị)/30,45.

- Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (tháng): Thời gian từ lúc điều trị đến lúc bệnh tiến triển tại não theo RECIST 1.1/tử vong/dừng do độc tính, tùy theo sự kiện nào xảy ra trước.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0 và phần mềm R Software for Windows phiên bản 4.3.3.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Đây là phác đồ điều trị đã được đưa vào hướng dẫn điều trị UTPKTBN giai đoạn IV của Bộ Y tế. Nghiên cứu này nằm trong khuôn khổ của đề tài nghiên cứu đã được phê duyệt hội đồng đạo đức số 905/GCN-HĐĐĐNCYSH-ĐHYHN.

Thông tin của bệnh nhân là bảo mật và chỉ được sử dụng trong nghiên cứu. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện và chúng tôi tôn trọng tất cả các quyết định của bệnh nhân.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Characteristic	N = 44
Giới	
Nam	27 (61,4%)
Nữ	17 (38,6%)
Tuổi	
Tuổi < 65	32 (72,7%)
Tuổi $\geq$ 65	12 (27,3%)
Chỉ số toàn trạng	
PS 0	16 (36,4%)

Characteristic	N = 44
PS 1	22 (50,0%)
PS 2-3	6 (13,6%)
Hút thuốc	
Đã bỏ/Không hút	25 (56,8%)
Đang hút thuốc lá - thuốc lào	19 (43,2%)
Phân loại đột biến	
Chứa đột biến thường gặp (Del19/L858R)	25 (56,8%)
Đột biến không thường gặp	19 (43,2%)
Liều khởi trị	
30 mg	34 (77,3%)
40 mg	10 (22,7%)
Liều dung nạp	
20 mg	1 (2,3%)

Characteristic	N = 44
30 mg	35 (79,5%)
40 mg	8 (18,2%)

PS: performance status (chỉ số toàn trạng)

Trong số 44 bệnh nhân được tuyển chọn, nam giới chiếm 61,4%, 72,7% bệnh nhân dưới 65 tuổi. 36,4% bệnh nhân có ECOG 0, 50% có ECOG 1 và 13,6% có ECOG từ 2 đến 3. Có 56,8% bệnh nhân đã bỏ hoặc không hút thuốc. Phân tích đặc điểm đột biến cho thấy 56,8% bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19 hoặc L858R), còn lại 43,2% mang đột biến không thường gặp. Phần lớn bệnh nhân được khởi trị với liều 30 mg (77,3%), trong khi 22,7% bắt đầu với liều 40 mg. Liều dung nạp 30mg được dùng cho 79,5% bệnh nhân, 18,2% dùng liều 40 mg và chỉ có 1 bệnh nhân (2,3%) dùng liều 20 mg.

3.2. Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng tổng thể và đáp ứng nội sọ

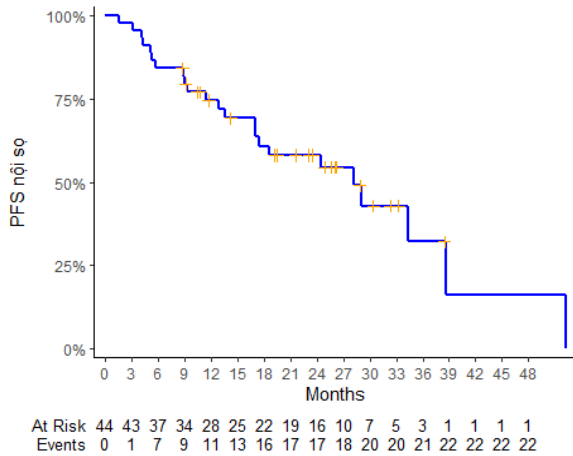
Mức độ đáp ứng	Đáp ứng tổng thể	Đáp ứng tại não
	n (%)	n (%)
Hoàn toàn	0 (0,0%)	10 (22,7%)
Một phần	32 (72,7%)	22 (50,0%)
Ổn định	9 (20,5%)	11 (25,0%)
Tiến triển	3 (6,8%)	1 (2,3%)
Đáp ứng khách quan	32 (72,7%)	32 (72,7%)
Kiểm soát bệnh	41 (93,1%)	43 (97,7%)
Tổng	44 (100%)	44 (100%)

Tỷ lệ đáp ứng tổng thể đạt 72,7% trong đó không có đáp ứng hoàn toàn, 72,7% đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh chung đạt 93,1%.

Tỷ lệ đáp ứng tại não đạt 72,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn đạt 22,7% và đáp ứng một phần là 50%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tại não đạt 97,7%.

3.3. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (intracranial Progression - free survival - iPFS)

3.3.1. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ



Thời gian (tháng)

Biểu đồ 1. Biểu đồ Kaplan-Meier ước tính thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ đạt 28,2 tháng (14,7-NR) với trung vị thời gian theo dõi là 26,1 tháng (23,4-33,2).

3.3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ và các yếu tố liên quan

Bảng 3. Thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ và các yếu tố liên quan

Yếu tố	Median iPFS (95% CI)	p-value
Chỉ số toàn trạng		0,797
PS 2	28,2 (NR- NR)	
PS 0-1	29,0 (17,0 - NR)	
Phân loại đột biến		0,019
Chứa đột biến thường gặp (Del19/ L858R)	34,4 (24,5 - NR)	
Đột biến hiếm gặp	17,0 (11,4 - NR)	

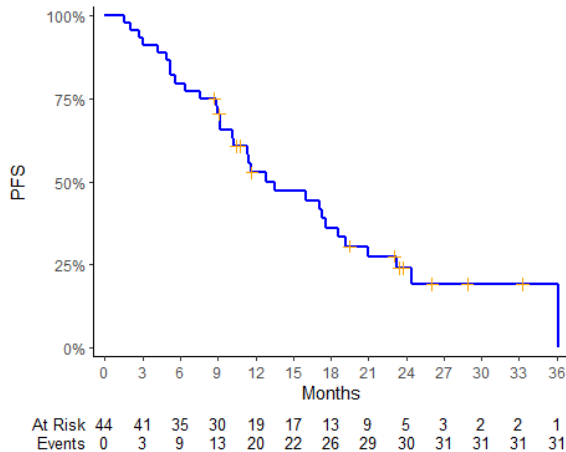
Yếu tố	Median iPFS (95% CI)	p-value
Số cơ quan di căn		0,866
>2 cơ quan di căn	17,4 (11,4 - NR)	
≤ 2 cơ quan di căn	28,2 (17,0 - NR)	
Liều khởi trị		0,764
40 mg	31,5 (11,4 - NR)	
<40 mg	28,2 (17,0 - NR)	
Liều dung nạp		0,836
40 mg	18,6 (11,4 - NR)	
<40 mg	28,2 (17,0 - NR)	

NR: not reach - chưa đạt 50% biến cố

Bảng 3 trình bày trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ theo các đặc điểm lâm sàng và điều trị. Trong số các yếu tố được phân tích, chỉ có phân loại đột biến EGFR cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ (iPFS), bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19/L858R) có iPFS trung vị cao hơn đáng kể so với nhóm mang đột biến hiếm (34,4 tháng so với 17,0 tháng; $p = 0,019$).

Các yếu tố còn lại bao gồm chỉ số toàn trạng, số cơ quan di căn, liều khởi trị và liều dung nạp đều không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với trung vị iPFS ($p > 0,05$).

3.4. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (Progression - free survival - PFS)



Biểu đồ 2. Biểu đồ Kaplan-Meier ước tính thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nghiên cứu đạt 12,9 tháng (10,2-19,2) với trung vị thời gian theo dõi là 23,8 tháng (23,1-NR).

4. BÀN LUẬN

Đột biến gen EGFR là đột biến hay gặp nhất trên bệnh nhân UTPKTBN, chiếm 40-50% ở các bệnh nhân châu Á, với nguy cơ tiến triển di căn não khoảng 50÷70% [12]. Hiện nay, điều trị tiêu chuẩn cho nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn di căn nói chung và di căn não nói riêng, có đột biến gen EGFR, các nhóm thuốc ức chế tyrosin kinase EGFR (EGFR-TKI) với 3 thế hệ khác nhau đang là điều trị chuẩn. Trong đó, osimertinib (thuốc EGFR-TKI thế hệ thứ ba) đã cho thấy PFS và OS dài hơn đáng kể so với TKI thế hệ đầu tiên [2]. Với khả năng thâm nhập tốt vào hệ thần kinh trung ương, osimertinib còn làm giảm đáng kể tiến triển hệ thần kinh trung ương [2]. Tuy nhiên, giá thành osimertinib tại Việt Nam hiện nay còn khá cao, không được Bảo hiểm y tế chi trả. Do đó, bên cạnh thuốc thế hệ 1 thì thuốc TKIs thế hệ 2 (afatinib) vẫn là chỉ định đầu tay của các nhà lâm sàng nước ta. Hiệu quả của việc kết hợp xạ phẫu tại não bằng dao Gamma cùng với afatinib khi

không thể sử dụng osimertinib là mục tiêu thực hiện nghiên cứu này.

Del19 và L858R được báo cáo trong các nghiên cứu toàn cầu là các đột biến phổ biến nhất của gen EGFR, chiếm khoảng 85÷90%, các đột biến khác chỉ chiếm khoảng 10÷15% [13]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đột biến hiếm cao hơn đáng kể (43,1%), có thể do xu hướng ưu tiên chọn afatinib của các nhà lâm sàng cho nhóm đột biến hiếm dựa trên các thông tin trước đó trong các nghiên cứu về ưu thế đặc biệt của afatinib trên nhóm này so với các TKIs khác [14]. Điều này phản ánh đặc điểm thực tế của một nghiên cứu hồi cứu.

Sau phân tích, chúng tôi đạt được kết quả cho nhóm bệnh nhân đã di căn não ngay tại thời điểm chẩn đoán rất đáng khích lệ với tỷ lệ đáp ứng tổng thể (Overall response rate - ORR) đạt 72,7%; đáp ứng nội sọ (intracranial ORR - iORR) đạt 72,7%. Kết quả của chúng tôi (mặc dù tiến hành trên nhóm di căn não-vị trí di căn có tiên lượng xấu nhất) nhưng nhìn chung không hề thua kém so với các số liệu được báo cáo trên nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến xa nói chung trong các thử nghiệm lâm sàng. ORR trong nhóm có di căn não đạt 72,9% trong phân tích LUX-Lung 3 & 6 và 72,9% trong dữ liệu thực tế khác tại châu Á [3]. Trong nghiên cứu FLAURA, bệnh nhân dùng osimertinib có ORR và ORR tại não (intracranial ORR - iORR) lần lượt là 80% và 91%, cao hơn TKI thế hệ 1 (76% và 68%) [2]. Kết quả của chúng tôi cho thấy việc sử dụng thuốc TKI thế hệ 2 kết hợp với điều trị tại não bằng Gamma knife đem lại kết cục tốt về đáp ứng tổng thể và đáp ứng nội sọ, có thể chấp nhận được trong bối cảnh không thể chỉ định osimertinib.

iPFS và PFS trung vị của nghiên cứu lần lượt là 28,2 tháng và 12,9 tháng. Mặc dù nghiên cứu tập trung vào nhóm có tiên lượng xấu (di căn não), kết quả này tương đương với dữ liệu từ LUX-Lung và các nghiên cứu thực tế tại châu Á. LUX-Lung 3 &

6 cho thấy afatinib vượt trội hơn hóa trị (iPFS: 8,2 vs 5,4 tháng; $p = 0,0297$) [3]. Một nghiên cứu tại Hàn Quốc cũng ghi nhận afatinib cải thiện iPFS so với gefitinib/erlotinib (23,3 vs 12,4 hoặc 17,3 tháng; $p < 0,001$) [15]. Trong bối cảnh khó tiếp cận với TKI thế hệ 3, việc điều trị afatinib và cân nhắc phối hợp điều trị tại vùng vòm họng Gamma giúp đem lại hiệu quả khả quan.

So sánh iPFS ở các dưới nhóm liên quan đến lâm sàng và đặc điểm về liều điều trị cho thấy các bệnh nhân mang đột biến thường gặp (Del19/L858R) có tiên lượng tốt hơn về thời gian sống thêm không tiến triển nội sọ so với thể đột biến khác của gen EGFR với $p < 0,05$. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu tiền lâm sàng cho thấy khả năng nhạy cảm thuốc TKIs cao hơn dẫn đến tỷ lệ đáp ứng tốt hơn và thời gian sống thêm tốt hơn của các đột biến thường gặp. Các tế bào chứa Del19 hoặc L858R có ái lực cao hơn với EGFR-TKI, dẫn đến đáp ứng tốt hơn và thời gian kiểm soát kéo dài hơn so với các đột biến hiếm [15]. Thực tế, các thử nghiệm lâm sàng trên thuốc TKIs thế hệ 2 hoặc 3 cũng đều cho thấy kết cục tốt ở các bệnh nhân mang đột biến thường gặp so với những người mang đột biến hiếm gặp [17].

Liều điều trị tiêu chuẩn được khuyến cáo của afatinib là 40 mg tuy nhiên 77,3% các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được khởi trị với liều 30 mg (thấp hơn so với liều tiêu chuẩn). Tại Việt Nam, các bác sĩ thường ưa thích lựa chọn liều khởi trị 30 mg/ngày để giảm độc tính cho bệnh nhân. Trong nghiên cứu LUXLung 6, các bệnh nhân được khởi trị với liều 40mg nhưng 53% bệnh nhân đã phải giảm liều trong 6 tháng đầu do độc tính, tương tự trong LUXLung 2, 3 tỷ lệ này gặp lần lượt là 57% và 52% [18]. Kết quả này trở thành tiền đề cho nhiều nghiên cứu đòi hỏi thực sau đó tiến hành với liều khởi trị thấp hơn liều tiêu chuẩn và điều chỉnh liều theo dung nạp thuốc. Đa phần đều cho thấy điều trị liều khởi đầu afatinib 30 mg có ORR và mPFS tương tự như liều 40 mg. Tại trung tâm của chúng tôi, các bác

sĩ lâm sàng thường bắt đầu với liều thấp hơn liều chuẩn để thăm dò khả năng dung nạp của bệnh nhân. Sau khi theo dõi trong một tháng, nếu bệnh nhân dung nạp tốt, liều lượng afatinib có thể được duy trì hoặc tăng thêm 10 mg một lần mỗi ngày cho phù hợp. Kết quả của chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về PFS và iPFS của các phân nhóm liều thông qua phân tích.

Hạn chế chính của nghiên cứu là tính chất hồi cứu, dẫn đến có thể có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến nghiên cứu. Tỷ lệ cao đột biến không thường gặp - dù phản ánh thực hành lâm sàng tại Việt Nam - cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả. Tuy vậy, ORR, iPFS và PFS đạt được là đáng khích lệ, cho thấy vai trò tiềm năng của sự kết hợp afatinib và gamma knife trong kiểm soát di căn não.

5. KẾT LUẬN

Kết hợp gamma knife và EGFR- TKIs thế hệ 2 (afatinib) cho hiệu quả điều trị tốt trên bệnh nhân UTPKTN, di căn não có đột biến EGFR.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. A. Rybarczyk-Kasiuchnicz, R. Ramlau, and K. Stencel, "Treatment of Brain Metastases of Non-Small Cell Lung Carcinoma," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 2, p. 593, Jan. 2021, doi: 10.3390/ijms22020593.
- [2]. "FLAURA findings add to evidence for CNS efficacy of osimertinib in advanced NS-CLC," oncology.medicinematters.com. Accessed: Dec. 08, 2023. [Online]. Available: <https://oncology.medicinematters.com/non-small-cell-lung-cancer/cns-metastases/flaura-findings-add-to-evidence-for-cns-efficacy-of-osimertinib-16128808>

- [3]. J. C.-H. Yang *et al.*, “Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials,” *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 2, pp. 141–151, Feb. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(14)71173-8.
- [4]. Y. L. Wu *et al.*, “LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 15_suppl, pp. 8016–8016, May 2013, doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8016.
- [5]. C. Gridelli and A. Rossi, “EORTAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population,” *J. Thorac. Dis.*, vol. 4, no. 2, pp. 219–220, Apr. 2012, doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2012.03.03.
- [6]. D. Kondziolka, A. Patel, L. D. Lunsford, A. Kassam, and J. C. Flickinger, “Stereotactic radiosurgery plus whole brain radiotherapy versus radiotherapy alone for patients with multiple brain metastases,” *Int. J. Radiat. Oncol.*, vol. 45, no. 2, pp. 427–434, Sep. 1999, doi: 10.1016/S0360-3016(99)00198-4.
- [7]. D. W. Andrews *et al.*, “Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial,” *The Lancet*, vol. 363, no. 9422, pp. 1665–1672, May 2004, doi: 10.1016/S0140-6736(04)16250-8.
- [8]. J. Kim *et al.*, “Real-world analysis of first-line afatinib in patients with EGFR-mutant non-small cell lung cancer and brain metastasis: survival and prognostic factors,” *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 12, no. 6, pp. 1197–1209, Jun. 2023, doi: 10.21037/tlcr-22-832.
- [9]. “Giotrif-epar-product-information_en.pdf.” Accessed: Mar. 20, 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/giotrif-epar-product-information_en.pdf
- [10]. “ECOG Performance Status Scale,” ECOG-ACRIN Cancer Research Group. Accessed: Mar. 13, 2023. [Online]. Available: <https://ecog-acrin.org/resources/ecog-performance-status/>
- [11]. L. H. Schwartz *et al.*, “RECIST 1.1 - Standardisation and disease-specific adaptations: Perspectives from the RECIST Working Group,” *Eur. J. Cancer Oxf. Engl. 1990*, vol. 62, pp. 138–145, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.082.
- [12]. A.-T. H. Dang *et al.*, “Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population,” *Sci. Rep.*, vol. 10, p. 2707, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-59744-3.
- [13]. A.-T. H. Dang *et al.*, “Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population,” *Sci. Rep.*, vol. 10, no. 1, p. 2707, Feb. 2020, doi: 10.1038/s41598-020-59744-3.
- [14]. J. C.-H. Yang *et al.*, “Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6,” *Lancet Oncol.*, vol. 16, no. 7, pp. 830–838, Jul. 2015, doi: 10.1016/S1470-2045(15)00026-1.

- [15]. H. A. Jung *et al.*, “The different central nervous system efficacy among gefitinib, erlotinib and afatinib in patients with epidermal growth factor receptor mutation-positive non-small cell lung cancer,” *Transl. Lung Cancer Res.*, vol. 9, no. 5, pp. 1749–1758, Oct. 2020, doi: 10.21037/tlcr-20-379.
- [16]. S. Kim, Y. Heo, Y.-H. Lee, and J. H. Kang, “Are 19del and L858R really different disease entities?,” *Future Oncol.*, vol. 20, no. 23, pp. 1689–1694, doi: 10.1080/14796694.2024.2362613.
- [17]. J. C.-H. Yang *et al.*, “Afatinib for the Treatment of Non-Small Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: An Updated Database of 1023 Cases Brief Report,” *Front. Oncol.*, vol. 12, Apr. 2022, doi: 10.3389/fonc.2022.834704.
- [18]. Y. L. Wu *et al.*, “LUX-Lung 6: A randomized, open-label, phase III study of afatinib (A) versus gemcitabine/cisplatin (GC) as first-line treatment for Asian patients (pts) with EGFR mutation-positive (EGFR M+) advanced adenocarcinoma of the lung,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 31, no. 15_suppl, pp. 8016–8016, May 2013, doi: 10.1200/jco.2013.31.15_suppl.8016.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT BỔ TRỢ TRƯỚC PHÁC ĐỒ 4AC - 4th TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN III TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU BẮC NINH

**Nguyễn Thị Thanh Huyền*, Nguyễn Danh Song,
Lê Thị Hương, Hoàng Thị Trà My, Vũ Thị Hồng**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đánh giá đáp ứng và độc tính của hóa trị trên nhóm bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III điều trị hóa chất bổ trợ trước bằng phác đồ 4AC - 4TH tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ năm 2021 đến hết năm 2023.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu. Bệnh nhân chẩn đoán ung thư vú giai đoạn III hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật bằng phác đồ 4AC - 4TH tại khoa Nội 1 Bệnh viện Ung bướu tỉnh Bắc Ninh từ tháng 01/2021 đến hết tháng 12/2023

Kết quả nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện trên 30 bệnh nhân. Tuổi trung bình là $51,36 \pm 8,9$. Sở thấy u vú là lý do vào viện thường gặp nhất (90%). Bệnh nhân có khối u T2 và hạch N2 chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 46,7% và 50,0%. Đa số bệnh nhân có thể giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm 93,3%. Bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính chiếm 56,7% và bệnh nhân có Her2(+++). Tất cả các bệnh nhân được hóa trị bước 1 với phác đồ phối hợp chứa Anthracyclin, Taxan và Trastuzumab. tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng sau 8 chu kỳ là 30%, đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 30%, đáp ứng một phần là 60%. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất trên hệ huyết học là hạ bạch cầu đa nhân trung tính, trong đó hạ độ 3 chiếm 20%, độ 4 chỉ chiếm 6,7%/ tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu độ 1 là 30%, độ 2 chiếm 6,7% và hạ tiểu cầu chiếm 3,3% ở độ 1. Các độc tính khác như rụng tóc gặp ở hầu hết các bệnh nhân, ngoài ra các triệu chứng nôn, chán ăn chiếm tỷ lệ lần lượt là: 77,3%; 72,2% chủ yếu gặp ở độ 1, độ 2. Tăng men gan và độc tính thần kinh ngoại vi chiếm tỷ lệ lần lượt là 10% và 63,3% nhưng chỉ ở độ 1, độ 2.

Kết luận: Phác đồ 4AC- 4TH điều trị bổ trợ trước là một lựa chọn mang lại hiệu quả khá cao trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III.

Từ khóa: Ung thư vú; giai đoạn III; hóa trị tân bổ trợ; phác đồ 4AC-4TH; đáp ứng điều trị; độc tính hóa trị.

Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Huyền

Email: bsthanhhuyen79@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 08/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

TREATMENT OUTCOMES OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH THE 4AC-4TH REGIMEN IN STAGE III BREAST CANCER PATIENTS AT BAC NINH ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: To evaluate certain clinical and paraclinical characteristics, treatment response, and chemotherapy toxicity in patients with stage III breast cancer receiving neoadjuvant chemotherapy with the 4AC-4TH regimen at Bac Ninh Oncology Hospital from 2021 to the end of 2023.

Methods: This was a retrospective study. The study included patients diagnosed with stage III breast cancer who underwent neoadjuvant chemotherapy using the 4AC-4TH regimen at the Department of Internal Medicine 1, Bac Ninh Oncology Hospital, from January 2021 to December 2023.

Results: A total of 30 patients were included in the study. The mean age was 51.36 ± 8.9 years. The most common reason for hospital admission was a palpable breast mass (90%). Tumor stage T2 and nodal stage N2 were the most frequent, accounting for 46.7% and 50.0% of cases, respectively. The majority of patients (93.3%) had invasive ductal carcinoma. Hormone receptor-positive (ER and/or PR) tumors were found in 56.7% of patients, and HER2-positive (3+) status was also observed. All patients received first-line chemotherapy with a combination of anthracyclines, taxanes, and trastuzumab. The clinical complete response rate after 8 cycles was 30%, with a pathological complete response rate also of 30%, and partial response in 60% of patients.

The most common hematologic adverse event was neutropenia, with grade 3 neutropenia observed in 20% and grade 4 in 6.7% of cases. Grade 1 anemia occurred in 30%, grade 2 in 6.7%, and grade 1 thrombocytopenia in 3.3% of patients. Other common side effects included alopecia in nearly all patients, nausea (77.3%) and anorexia (72.2%), mostly of grade 1 and 2 severity. Elevated liver enzymes and peripheral neuropathy were reported in 10% and 63.3% of patients, respectively, but were limited to grade 1 and 2.

Conclusion: The neoadjuvant chemotherapy regimen 4AC-4TH showed a relatively high efficacy in the treatment of stage III breast cancer, with manageable toxicity.

Keywords: Breast cancer, stage III, neoadjuvant chemotherapy, 4AC-4TH regimen, treatment response, chemotherapy toxicity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ. Theo GLOBOCAN năm 2022, thế giới có khoảng 2.308.897 ca ung thư vú mới

mắc, chiếm 11,6% tổng số ca ung thư và có 666.000 ca tử vong, đứng thứ 4 trong số tử vong do ung thư [9]. Tại Việt Nam, ung thư vú đứng hàng đầu trong những loại ung thư ở phụ nữ, có khoảng 24.563 ca mắc mới trong năm chiếm 28,9% tổng các loại ung thư ở nữ, hơn 10.000 trường hợp tử vong vì căn bệnh này chiếm 8,3% tổng số ca tử vong do ung thư [9].

Ở nhóm bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính, việc bổ sung thuốc điều trị đích trastuzumab vào phác đồ hóa trị bổ trợ đã chứng minh rõ rệt hiệu quả vượt trội so với hóa trị đơn thuần. Nhiều thử nghiệm lâm sàng lớn cho thấy việc phối hợp trastuzumab với hóa trị giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không bệnh (DFS) và giảm nguy cơ tái phát khoảng 50% so với nhóm chỉ hóa trị.

Ung thư vú giai đoạn III còn gọi là ung thư vú tiến triển tại chỗ xâm lấn ra các mô bên ngoài, vượt xa ra khỏi vị trí ban đầu của khối u, có thể đã xâm lấn hạch bạch huyết và cơ quan lân cận nhưng chưa lan đến các cơ quan xa [7]. Đây là giai đoạn khó đạt được phẫu thuật tối ưu ngay từ đầu, hóa chất bổ trợ trước đóng vai trò quan trọng giúp làm giảm lượng tế bào u tại chỗ, tại vùng tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật. Đồng thời chuyển giai đoạn từ không thể phẫu thuật được thành phẫu thuật được, tăng tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn, theo dõi được đáp ứng của khối u. Ngoài ra, những bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học sau hóa chất tân bổ trợ (pCR) giúp cải thiện cả về sống thêm không bệnh (DFS) và sống thêm toàn bộ (OS).

Trong các phân nhóm ung thư vú, Her-2 dương tính là nhóm có tiên lượng xấu, tiến triển nhanh, tái phát sớm. Tuy nhiên, sự ra đời của thuốc kháng Her-2 (Trastuzumab) đã mang lại hiệu quả điều trị khả qua cho nhóm bệnh nhân này. Điều trị tân bổ trợ ung thư vú Her-2 dương tính bằng phác đồ hóa trị kết hợp với điều trị đích đem lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn hóa trị đơn thuần.

Phác đồ 4AC-4TH dựa trên nền tảng của các thuốc anthracyclin, cyclophosphamid, taxan và Trastuzumab, là các nhóm thuốc có hiệu quả cao trong điều trị ung thư vú về tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học và thời gian sống thêm không bệnh [6]. Tại Việt Nam, trastuzumab được đưa vào sử dụng từ năm 2006 và ngày càng được sử dụng rộng rãi cho bệnh nhân ung thư vú có HER2 dương tính. Bệnh

viện Ung bướu tỉnh Bắc Ninh đưa Trastuzumab vào sử dụng từ năm 2019. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào, vì vậy Tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ung thư vú giai đoạn III điều trị hóa chất bổ trợ trước bằng phác đồ 4AC - 4TH tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ năm 2021 đến hết năm 2023.

2. Đánh giá đáp ứng và độc tính của hóa trị trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu trên.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 bệnh nhân chẩn đoán UTV giai đoạn III được hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật bằng phác đồ 4AC - 4TH tại khoa Nội 1 Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ tháng 01/2021 đến hết tháng 12/2023.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến vú bằng mô bệnh học.

Xét nghiệm thụ thể Her-2 neu dương tính xác định bằng xét nghiệm hóa mô miễn dịch (ICH) hoặc xét nghiệm lai tại chỗ (FISH, Dual-ISH).

- BN được chẩn đoán lâm sàng giai đoạn III theo tiêu chuẩn AJCC phiên bản 8 (năm 2017).

- Được điều trị hóa chất tân bổ trợ bằng phác đồ 4AC - 4TH.

- Chỉ số toàn trạng ≤ 2 theo thang điểm ECOG.

- Không có chống chỉ định với các thuốc nhóm Anthracyclin: như suy tim, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim,... được siêu âm tim trước có tỷ số tổng máu thất trái $\geq 50\%$.

- Các chỉ số về huyết học, sinh hóa trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất (bạch cầu ≥ 3

G/l, bạch cầu đa nhân trung tính $\geq 1,5$ G/l, tiểu cầu ≥ 100 G/l, AST ≤ 100 U/L, ALT ≤ 100 U/L, Creatinin ≤ 120 μ mol/l, bilirubin toàn phần ≤ 55 mmol/l).

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- UTV hai bên hoặc mắc ung thư thứ 2 khác.

- Giai đoạn 0, I, II, IV theo hệ thống phân loại AJCC 2017.

- Bệnh nhân đang mang thai.

2.4. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Cỡ mẫu: Thuận tiện. Nghiên cứu thu nhận 30 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

2.6. Các bước tiến hành

Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên hồ sơ bệnh án (thu tuyển hồi cứu).

Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước và trong quá trình điều trị.

Ghi nhận kết quả đáp ứng điều trị và độc tính của phác đồ.

+ Điều trị hóa chất 4 đợt AC kết hợp 4 đợt TH (04 chu kỳ đầu Doxorubicin liều 60 mg/m² và Cyclophosphamid 600 mg/m², 04 chu kỳ sau dùng Paclitaxel 175 mg/m² và Trastuzumab 8 mg/kg liều tải, 6 mg/kg liều nạp). Khoảng cách giữa các đợt điều trị là 21 ngày, tổng số đợt điều trị hóa chất 8 đợt.

+ Tỷ lệ đáp ứng: Đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, tiến triển sau 4 chu kỳ, 8 chu kỳ. Đáp

ứng của BN được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

+ Độc tính hóa trị được đánh giá theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới.

2.7. Xử lý số liệu

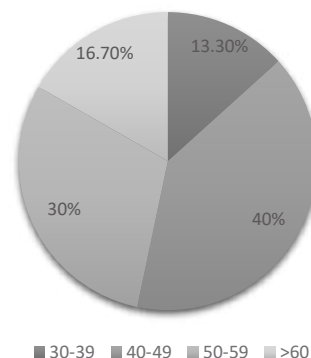
Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, không có tính chất can thiệp, nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị bệnh. Số liệu trung thực khách quan.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi bệnh nhân

* Nhận xét:

Tuổi trung bình: 51,36 $\pm$ 8,9 tuổi, thấp nhất 29 tuổi, cao nhất 67 tuổi

Nhóm tuổi 40-49 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 40%.

Bảng 1. Lý do vào viện

Lý do vào viện	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Vô tình phát hiện	0	0

Lý do vào viện	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tự sờ thấy khối u vú	27	90
Tự sờ thấy hạch nách	1	3,3
U vú vỡ loét	2	6,7
Tổng	30	100

* Nhận xét:

Đa số bệnh nhân đến khám do tự sờ thấy khối u tuyến vú, chiếm 90%.

Có 2 bệnh nhân đến viện do khối u đã vỡ loét, chiếm 6,7%, có 1 bệnh nhân đến viện do sờ thấy hạch nách chiếm 3,3%.

Bảng 2. Giai đoạn bệnh trước điều trị

Giai đoạn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
<i>cT:</i>		
T1	0	0
T2	14	46,7
T3	10	33,3
T4a	1	3,3
T4b	4	13,3
T4c	0	0
T4d	1	3,3
<i>cN:</i>		
N0	6	20
N1	7	23,3
N2	15	50
N3	2	6,7
<i>Giai đoạn:</i>		
IIIA	22	73,3
IIIB	6	20
IIIC	2	6,7

* Nhận xét:

- Không có bệnh nhân nào trong nhóm nghiên cứu có khối u T1, bệnh nhân phần đa có khối u T2 gặp 14 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 46,7%, u T3 gặp 10 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 33,3% 2 bệnh nhân ung thư vú thể viêm T4d chiếm 3,3%.

- Trong nghiên cứu đa phần bệnh nhân có hạch N2 chiếm tỷ lệ 50%.

- Phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn IIIA chiếm tỷ lệ 73,3%, giai đoạn IIIB chiếm 16,4%, giai đoạn IIIC thấp nhất chiếm tỷ lệ 5,5%.

Bảng 3. Tình trạng thụ thể nội tiết

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Thụ thể nội tiết	Âm tính	13	43,3
	Dương tính (ER và/hoặc PR dương tính)	17	56,7
Loại mô học	UTBM thể ống xâm nhập	28	93,3
	UTBM thể tiểu thùy xâm nhập	2	6,7
Độ mô học	1	0	0
	2	28	93,3
	3	2	6,7

* Nhận xét:

Trong 30 bệnh nhân có 17 bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính chiếm tỷ lệ 56,7% và 13 bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính chiếm tỷ lệ 43,3%.

Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm đa số (93,3%). UTBM thể tiểu thùy xâm nhập chỉ có 2 trường hợp (chiếm 6,7%). Độ mô học 2 chiếm đa số (93,3%), độ mô học 3 chiếm 6,7%.

3.2. Đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

Bảng 4. Đáp ứng lâm sàng sau các đợt hóa trị

Đáp ứng	4 đợt		8 đợt	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0	9	30
Đáp ứng một phần	28	93,3	18	60
Bệnh giữ nguyên	2	6,7	2	6,7

Đáp ứng	4 đợt		8 đợt	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Bệnh tiến triển	0	0	1	3,3
Tổng	30	100	30	100

*Nhận xét:

Sau 4 đợt điều trị không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng, đáp ứng một phần 28 bệnh nhân chiếm 93,3%, có 2 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bệnh giữ nguyên chiếm tỷ lệ 6,7%. Sau 8 đợt điều trị có 9 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng chiếm tỷ lệ 30%, đáp ứng một phần 18 bệnh nhân chiếm 60%, có 2 bệnh nhân không đáp ứng với điều trị bệnh giữ nguyên chiếm tỷ lệ 6,7%, có 1 bệnh nhân tiến triển sau 4 đợt điều trị chiếm tỷ lệ 3,3%.

Bảng 5. Kết quả đáp ứng mô bệnh học theo Chevallier

Đáp ứng theo phân loại Chevallier	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Nhóm 1: Biến mất hoàn toàn tế bào ung thư.	9	30
Nhóm 2: Biểu hiện của UTBM tại chỗ.	1	3,3
Nhóm 3: Còn ung thư biểu mô xâm nhập sau hóa trị.	17	56,7
Nhóm 4: Bệnh không mổ được sau hóa trị.	3	10
Tổng	30	100

*Nhận xét:

Có 9 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học chiếm tỷ lệ 30%, có 3 bệnh nhân không

phẫu thuật chiếm tỷ lệ 10%, trong đó 1 trường hợp bệnh tiến triển chiếm 3,3% và 2 trường hợp bệnh giữ nguyên chiếm 6,7%.

Bảng 6. Đáp ứng lâm sàng theo các đặc điểm mô bệnh học

Yếu tố		Đáp ứng hoàn toàn		Không đáp ứng hoàn toàn		P(χ^2)
		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
Loại mô bệnh học	Thể ống	7	23,3	21	70	0,034
	Thể tiểu thùy	2	6,7	0	6,7	
Độ mô học	Độ 1	0		0		0,186
	Độ 2	9	30	19	63,3	
	Độ 3	0		2	6,7	

* Nhận xét:

Có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên

lâm sàng theo thể mô bệnh học ($p < 0,05$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng theo độ mô học ($p > 0,05$).

3.3. Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Bảng 7. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học/tổng số bệnh nhân

Độ	Hạ bạch cầu Số BN (%)	Hạ BCĐNTT Số BN (%)	Hạ tiểu cầu Số BN (%)	Giảm huyết sắc tố Số BN (%)
1	14 (46,7)	12 (40)	1 (3,3)	9 (30)
2	11(36,7)	10 (33,3)	0	2 (6,7)
3	8 (26,7)	6 (20)	0	0
4	2 (6,7)	2 (6,7)	0	0

* Nhận xét:

Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học thường gặp là hạ bạch cầu và bạch cầu đa

nhân trung tính, trong đó chủ yếu là độ I, II. Giảm huyết sắc tố cũng thường gặp, chủ yếu là độ I.

Bảng 8. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ thống huyết học

Độ	Độ 1 Số BN (%)	Độ 2 Số BN (%)	Độ 3	Độ 4
Triệu chứng				
Nôn	21 (70)	4 (7,3)	0	0
Chán ăn	20 (66,7)	5 (5,5)	0	0
Viêm niêm mạc miệng	2 (6,7)	0	0	0
Rụng tóc	30 (100)	0	0	0
Độc tính trên gan	3 (10)	0	0	0
Độc tính trên thận	0	0	0	0
Độc tính trên tim	0	0	0	0
Độc tính trên thần kinh	9 (30)	10 (33,3)	0	0

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của tôi là $51,36 \pm 8,9$ tuổi, thấp nhất là 29 tuổi, cao nhất là 67 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 40÷49 tuổi chiếm 40%, nhóm tuổi 50÷59 tuổi chiếm tỷ lệ 30%. Kết quả nghiên cứu của tôi tương đồng nghiên cứu của Nguyễn Thị Phương Thảo (2021) [5] và Ngô Minh Phúc (2022) [4] cùng nghiên cứu trên bệnh nhân UTV điều trị

phác đồ 4AC-4TH với tuổi trung bình tương ứng là 49 tuổi và 51 tuổi.

4.1.2. Lý do vào viện

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đi khám bệnh chủ yếu là tự sờ thấy khối u vú (chiếm 90%), có 2 BN thấy u vỡ loét mới đi khám và phát hiện ra bệnh. Nghiên cứu của tôi phù hợp nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy (2016) [6], Hoàng Anh Dũng (2014) [2] cũng cho thấy bệnh nhân tự sờ thấy u chiếm tỷ lệ cao nhất, tương ứng lần lượt là 93,2% và 89,5%.

4.1.3. Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu tất cả BN đều ở giai đoạn III, trong đó đa số bệnh nhân ở giai đoạn IIIA và IIIB, chiếm tỷ lệ lần lượt là 73,3% và 20%. Giai đoạn IIIC chiếm 6,7%. Nguyễn Thị Thủy (2016) cho kết quả gần tương tự nghiên cứu của tôi, nhóm BN giai đoạn IIIA chiếm đa số với 55,9%, giai đoạn IIIC chỉ chiếm 6,8% [6].

4.1.4. Các đặc điểm hóa mô miễn dịch

Trong nghiên cứu của tôi có 56,7% BN có thụ thể nội tiết dương tính, 43,3% có thụ thể nội tiết âm tính. Tỷ lệ thụ thể nội tiết âm tính của tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Văn Chủ (36,6%) [1], tuy nhiên lại tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy (50,8%) [6]. Điều này có thể giải thích do nhóm BN nghiên cứu của tôi và Nguyễn Thị Thủy đều là những bệnh nhân UTV điều trị hỗ trợ trước với đặc điểm bệnh tiến triển tại chỗ, tại vùng, trong khi Nguyễn Văn Chủ nghiên cứu trên quần thể UTV chung. Do đó, tỷ lệ thụ thể nội tiết âm tính trong nghiên cứu của tôi và Nguyễn Thị Thủy cao hơn là phù hợp với đặc điểm tiên lượng xấu hơn ở nhóm này.

4.2. Đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

4.2.1. Đáp ứng

4.2.1.1. Đáp ứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của tôi sau 4 đợt điều trị AC (doxorubicin và cyclophosphamide), không có bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng, chủ yếu bệnh đáp ứng một phần.

Sau 8 đợt hóa chất với phác đồ 4AC- 4TH chu kỳ 3 tuần, tôi ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng là 90%, trong đó đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 30%, đáp ứng một phần là 60%, bệnh giữ nguyên chiếm 6,7%, bệnh tiến triển chiếm 3,3%. Kết quả nghiên cứu của tôi tương đồng với nghiên cứu

của Nguyễn Thị Thủy (2016) sử dụng phác đồ 4AC-4T với chu kỳ 3 tuần, với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 25,4%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96,6% [6]. Theo nghiên cứu Trần Thị Kim Phụng (2022) nghiên cứu trên 34 bệnh nhân ung thư hóa chất trước cho kết quả 67,7% bệnh nhân có đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng [10]. Nghiên cứu Phùng Thị Huyền (2020, Bệnh viện K): tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 52,4% khi sử dụng phác đồ AC-TH[11]. Nghiên cứu Đỗ Thị Thanh Mai (2021, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội): tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học hoàn toàn 50%, đáp ứng lâm sàng 87,5% [12].

4.2.1.2. Đáp ứng về mô bệnh học

Vai trò của đánh giá đáp ứng trên mô bệnh học với những BN UTV điều trị hỗ trợ trước vô cùng quan trọng. Với những BN đạt được pCR có thời gian sống thêm cao hơn rõ rệt với nhóm không đạt được pCR. Vì thế, pCR được coi là một yếu tố tiên lượng cho bệnh nhân UTV và là tiêu chí để so sánh hiệu quả của các phác đồ hóa trị. Trong nghiên cứu của tôi, có 9 BN đạt được pCR (nhóm 1 và nhóm 2 theo phân loại Chevallier) chiếm 30%. So sánh với phác đồ 4AC-4T chu kỳ 3 tuần của Nguyễn Thị Thủy và Hong, tỷ lệ đạt pCR tương ứng là 18,6% và 18,9% [6], [9]. Nghiên cứu của Hà Thành Kiên năm 2018 trên 54 bệnh nhân ung thư vú được điều trị hỗ trợ phác đồ 4AC-4T liều đầy tại Bệnh viện K cho tỷ lệ đạt pCR là 33,3% [3].

4.2.2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

4.2.2.1. Các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Giảm huyết sắc tố, hạ bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính là tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học thường gặp nhất. Trong nghiên cứu, 100% BN đều hoàn thành đầy đủ 8 chu kỳ hóa chất, không bệnh nhân nào phải ngừng điều

trị do độc tính của phác đồ. Tuy nhiên, tỷ lệ bệnh nhân có hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính độ 3, độ 4 chiếm tỷ lệ lần lượt là 26,7%, 6,7% và 20%, 6,7%. Giảm huyết sắc tố thường gặp tuy nhiên chỉ gặp độ 1, độ 2 với tỷ lệ tương ứng là 30% và 6,7%, hạ tiểu cầu rất ít gặp chỉ xảy ra với 1 trường hợp ở độ 1 chiếm tỷ lệ 3,3%.

4.2.2.2. Các tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Nghiên cứu trên 30 BN UTV điều trị với phác đồ 4AC- 4TH chu kỳ 3 tuần tôi ghi nhận: nôn, chán ăn, viêm niêm mạc miệng và rụng tóc là các tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết thường gặp, nhưng chỉ gặp ở độ 1 và độ 2. Độc tính thần kinh ngoại vi khá thường gặp với độ 1 và độ 2 chiếm tỷ lệ tương ứng là 30% và 33,3%, không có trường hợp BN nào gặp độc tính thần kinh ngoại vi ở độ 3 và độ 4. Độc tính thần kinh ngoại vi khá thường gặp với các phác đồ có paclitaxel. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thủy (2016) cũng không gặp trường hợp có độc tính thần kinh ngoại vi độ 3÷4 nào [6].

5. KẾT LUẬN

Trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III được điều trị hỗ trợ trước bằng phác đồ 4AC- 4TH mang lại hiệu quả với tỷ lệ đáp ứng

- Đáp ứng trên lâm sàng là 90% trong đó đáp ứng một phần chiếm 60%, đáp ứng hoàn toàn chiếm 30%.

- Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học là 30%.

- Độc tính trên hệ tạo huyết thường gặp là hạ bạch cầu và hạ bạch cầu trung tính. tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3,4 chiếm tỷ lệ 26,7% và 6,7%. Hạ huyết sắc tố chỉ gặp ở mức độ 1÷2.

- Các tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết thường gặp là nôn, chán ăn, viêm niêm mạc miệng và rụng tóc, đều ở mức độ nhẹ 1-2.

6. KIẾN NGHỊ

Phác đồ 4AC- 4TH cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học cao, đồng thời độc tính ở mức độ chấp nhận được, do vậy có thể áp dụng được ở nước ta trong điều trị hỗ trợ trước ung thư vú có Her-2 dương tính, đặc biệt trong giai đoạn không thể phẫu thuật được tại thời điểm chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Nguyễn Văn Chủ, Lê Đình Roanh (2015), Đánh giá mối liên quan giữa typ phân tử ung thư biểu mô tuyến vú và chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI), *Tạp Chí Y Học TP Hồ Chí Minh*, 19, tr. 127-133.
- [2]. Hoàng Anh Dũng (2014), Đánh giá kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ trước bằng phác đồ Taxanes - Doxorubicin kết hợp phẫu thuật bảo tồn trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II (T2;N0-1;M0), *Luận văn Thạc sĩ y học, Trường Đại học y Hà Nội*.
- [3]. Hà Thành Kiên (2018), Nghiên cứu đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ 4AC-4T liều dày trên bệnh nhân ung thư vú tại Bệnh viện K, *Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội*.
- [4]. Ngô Minh Phúc (2022), Kết quả điều trị hóa chất hỗ trợ trước phác đồ 4AC-4TH bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội, *Luận văn CK2, Trường Đại học Y Hà Nội*.
- [5]. Nguyễn Thị Phương Thảo và cộng sự (2021), Kết quả hóa trị hỗ trợ trước phác đồ 4AC-4T ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tiến triển tại chỗ, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 503, tr. 205-209.

- [6]. Nguyễn Thị Thủy (2016), Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ trước phẫu thuật 4AC-4T trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III, *Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học y Hà Nội*.
- [7]. Estevez LG, Gradishar WJ (2020), Evidence-based use of neoadjuvant taxane in operable and inoperable breast cancer, *Clin Cancer Res*, 10 (10), pp. 3249-61.
- [8]. Hong WS, Jeon JY, Kang SY, et al. (2013), Comparison of neoadjuvant adriamycin and docetaxel versus adriamycin, cyclophosphamide followed by paclitaxel in patients with operable breast cancer, *J Korean Surg Soc*, 85 (1), pp. 7-14.
- [9]. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, 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), pp. 209-249.
- [10]. Phụng TTK (2022), Nghiên cứu hóa trị bổ trợ trước trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn III không mổ được tại Trung tâm ung bướu Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên Tạp chí Y học Việt Nam.
- [11]. Phùng Thị Huyền (2020), Đánh giá đáp ứng hóa trị bổ trợ trước kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II–III. Luận văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2020.
- [12]. Đỗ Thị Thanh Mai (2021), Đánh giá kết quả điều trị hóa chất tân bổ trợ phẫu thuật AC–TH trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II–III tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

XÂY DỰNG THANG ĐIỂM BREAST-Q PHIÊN BẢN TIẾNG VIỆT ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT UNG THƯ VÚ

**Nguyễn Công Huy^{1,2*}, Bùi Đức Tùng^{1,3}, Lê Hồng Quang²,
Trịnh Lê Huy¹, Trisia Breitkopf^{4,5}**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Thang điểm BREAST-Q được sử dụng để đánh giá chất lượng sống và mức độ hài lòng của người bệnh sau phẫu thuật vú. Mục tiêu của nghiên cứu là biên dịch và xác thực ngôn ngữ thang điểm BREAST-Q để áp dụng cho bệnh nhân ung thư vú tại Việt Nam.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Phiên bản tiếng Việt được phát triển qua các bước: dịch xuôi từ tiếng Anh sang tiếng Việt, dịch ngược lại từ bản tiếng Việt sang tiếng Anh, so sánh bản dịch ngược với bản gốc Tiếng Anh và phỏng vấn tóm tắt nhận thức theo hướng dẫn biên dịch và điều chỉnh văn hóa cho các bộ câu hỏi Q-Porfolio. Mục đích là đạt được phiên bản tiếng Việt tương đương về mặt khái niệm bằng cách sử dụng các từ ngữ thông dụng hơn là tạo ra một bản dịch theo nghĩa đen đơn thuần.

Kết quả: Đạt được phiên bản BREAST-Q tiếng Việt tương đương về khái niệm, quá trình phỏng vấn cho thấy nội dung của thang điểm có tính phù hợp cao.

Kết luận: Bộ câu hỏi BREAST-Q phiên bản tiếng Việt đã sẵn sàng để đánh giá chất lượng sống và mức độ hài lòng của bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư vú tại Việt Nam. Có thể sử dụng BREAST-Q trong thực hành lâm sàng hoặc nghiên cứu khoa học, sử dụng riêng lẻ từng thang điểm hoặc nhóm một số thang điểm trong bộ câu hỏi. Dữ liệu được thu thập từ bộ câu hỏi BREAST-Q có thể cung cấp những thông tin giá trị cho phẫu thuật viên trong tư vấn bệnh nhân trước phẫu thuật.

Từ khóa: BREAST-Q; phẫu thuật ung thư vú; chất lượng sống.

¹Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

³Bệnh viện Ung bướu TP. HCM

⁴Quản trị viên Q-Porfolio

⁵Đại học McMaster, Hamilton, Ontario, Canada

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Huy

Email: dr.huynghuynguyencong@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 08/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

DEVELOPMENT OF VIETNAMESE VERSION OF BREAST-Q SCALE TO EVALUATE OUTCOMES AFTER BREAST CANCER SURGERY

ABSTRACT

Introduction: The BREAST-Q questionnaire measures quality of life and satisfaction of patients undergoing breast surgery. The aim of this work was to translate and linguistically validate BREAST-Q modules for use in Vietnam.

Methods: The Vietnamese version of the BREAST-Q was developed through forward translation, back translation, back translation review and cognitive debriefing following the guideline for Translation and Cultural Adaptation of the Q-Portfolio Questionnaires and Q-portfolio Team. The aim was to achieve a conceptually equivalent Vietnamese version using colloquial language rather than undertaking a simple literal translation.

Results: A conceptually equivalent Vietnamese version of BREAST-Q modules was achieved. The cognitive debriefing revealed good content validity.

Conclusions: The BREAST-Q can now be used for patients undergoing breast cancer surgery in Vietnam to measure patient quality of life and patient satisfaction. The BREAST-Q may be used for both individual and group measurements in clinical and research settings. Data collection with BREAST-Q can provide valuable information for use in clinical counseling of women undergoing breast cancer surgery.

Keywords: BREAST-Q; breast cancer surgery; quality of life.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật là phương pháp điều trị nền tảng của bệnh ung thư vú. Xu hướng phát triển phẫu thuật ung thư vú hiện nay là can thiệp tối thiểu trên nguyên tắc đảm bảo về mặt ung thư học, lợi ích về sống thêm. Do vậy, mục tiêu của các kỹ thuật ngoại khoa mới là cân bằng giữa lợi ích sống thêm và bảo tồn chức năng nhằm nâng cao chất lượng sống cho người bệnh.

Đánh giá chất lượng sống là phần không thể thiếu của đánh giá kết quả điều trị ung thư. Phương pháp đánh giá chất lượng sống dựa trên các công cụ đo lường kết quả do người bệnh trả lời (patient-reported outcome measurements (PROM)) ngày càng phổ biến và được chấp nhận

rộng rãi [1]. Trước BREAST-Q, chưa có bộ công cụ PROM nào được thiết kế riêng cho bệnh nhân sau phẫu thuật ung thư vú.

BREAST-Q là một PROM được xây dựng chặt chẽ nhằm đánh giá kết quả phẫu thuật tuyến vú. BREAST-Q được công bố lần đầu bởi tác giả Pusic AL và CS năm 2009 [2]. Phiên bản thứ hai được các tác giả phát triển và công bố năm 2017. BREAST-Q bao gồm sáu mô-đun. Trong đó, bốn mô-đun sử dụng cho phẫu thuật ung thư vú và hai mô-đun cho phẫu thuật nâng ngực và thu gọn vú/treo sa trễ. Bốn mô-đun ung thư vú bao gồm: Phẫu thuật cắt toàn bộ vú; phẫu thuật bảo tồn tuyến vú; phẫu thuật tái tạo vú; và kỳ vọng về phẫu thuật tái tạo.

Mỗi mô-đun bao gồm nhiều thang điểm có thể

được sử dụng riêng lẻ hoặc thành nhóm tùy thuộc mục tiêu của nghiên cứu. Khung khái niệm của mỗi mô-đun bao gồm hai chủ đề (lĩnh vực) bao quát: Chất lượng sống liên quan sức khỏe và sự hài lòng của người bệnh. Hai chủ đề chính được chia thành sáu chủ đề nhỏ bao gồm: Sức khỏe thể chất; sức khỏe tâm lý-xã hội; sức khỏe tình dục; hài lòng với tuyến vú; hài lòng với kết quả và hài lòng với chăm sóc.



Hình 1. Các chủ đề trong thiết kế thang điểm BREAST-Q

Về thiết kế, BREAST-Q là bộ câu hỏi bệnh nhân tự trả lời. Phần lớn mô-đun có các thang điểm trước mổ và sau mổ. Thang điểm sau mổ bao gồm các câu hỏi tương tự trong thang điểm trước mổ kèm theo một số câu hỏi liên quan tới phẫu thuật. Bệnh nhân có thể được yêu cầu trả lời cả bộ câu hỏi trước mổ và sau mổ nhằm so sánh sự thay đổi hoặc có thể chỉ trả lời bộ câu hỏi sau mổ, tùy thuộc vào mục tiêu của nghiên cứu. Các câu hỏi được thiết kế dưới dạng lựa chọn câu trả lời là các mức độ khác nhau. Kết quả trả lời cho mỗi thang điểm được quy đổi ra điểm từ 0 tới 100. Với hầu hết thang điểm, điểm số cao hơn đồng nghĩa với chất lượng sống và mức độ hài lòng cao hơn.

Những năm gần đây, BREAST-Q đã trở thành PROM được sử dụng trên toàn thế giới để đo lường chất lượng sống và sự hài lòng của bệnh nhân phẫu thuật vú. BREAST-Q đã được dịch ra trên 50 ngôn ngữ và sử dụng như công cụ tiêu chuẩn tại các hội nghị phẫu thuật vú trên thế giới [3, 4]. Ở Việt Nam, sử dụng PROM đánh giá kết

quả phẫu thuật vú không phổ biến vì nhiều lý do: Phẫu thuật viên không có đủ thời gian cần thiết tư vấn người bệnh trước và sau mổ, bệnh nhân ít khi bày tỏ ý kiến trung thực về kết quả phẫu thuật và các vấn đề riêng tư như sức khỏe tình dục. Tuy nhiên, lý do chính cần kể đến là thiếu công cụ đo lường phù hợp. Trước nghiên cứu này, không có PROM cụ thể nào để đánh giá kết quả của phẫu thuật ung thư vú ở Việt Nam. Do đó, mục đích của nghiên cứu này là dịch BREAST-Q sang tiếng Việt và bước đầu áp dụng thang điểm để đánh giá tính khả thi của thang điểm khi áp dụng vào thực tế.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Quá trình biên dịch BREAST-Q sang tiếng Việt được chấp thuận bởi tổ chức phát hành BREAST-Q, thông qua nhóm Q-Portfolio, đơn vị đóng vai trò quản lý bản quyền BREAST-Q. Trong quá trình biên dịch, chúng tôi sử dụng các thuật ngữ theo hướng dẫn của Hiệp hội quốc tế về được kinh tế và nghiên cứu kết quả (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research: ISPOR) [5].

Theo hướng dẫn của Q-Portfolio, chúng tôi lựa chọn nhóm biên dịch bao gồm 4 thành viên. Ba thành viên là biên dịch viên làm việc cho một công ty cung cấp dịch vụ dịch thuật trong chuyên ngành Y khoa tại Việt Nam, có chứng chỉ ngoại ngữ phù hợp. Thành viên còn lại là bác sĩ phẫu thuật tuyến vú, có kinh nghiệm dịch tài liệu tiếng Anh chuyên ngành Y khoa, có chứng chỉ ngoại ngữ phù hợp và đảm nhiệm vai trò trưởng nhóm biên dịch. Để đạt được BREAST-Q phiên bản tiếng Việt, nhóm biên dịch thực hiện hai quá trình dịch và xác thực ngôn ngữ, chia nhỏ thành bốn bước liên tục.

Bước thứ nhất, hai biên dịch viên độc lập dịch các thang điểm BREAST-Q từ tiếng Anh sang tiếng Việt. Trong công trình này, chúng tôi đã tiến

hành biên dịch bốn mô-đun BREAST-Q về phẫu thuật ung thư vú bao gồm: Cắt toàn bộ tuyến vú; tái tạo vú; kỳ vọng phẫu thuật tái tạo vú; và bảo tồn tuyến vú. Sau khi hoàn thành bản dịch xuôi, hai biên dịch viên cùng nhau xem lại điểm khác biệt trong các bản dịch và thống nhất bản dịch tiếng Việt thứ nhất.

Bước tiếp theo, một biên dịch viên dịch ngược bản dịch tiếng Việt sang tiếng Anh. Bản dịch ngược này sau đó được so sánh với bản gốc tiếng Anh. Các điểm khác biệt giữa hai bản tiếng Anh được bàn luận và thống nhất có sự tham gia của biên dịch viên, trưởng nhóm dịch và thành viên thuộc Q-Portfolio. Phiên bản tiếng Việt thứ nhất sẽ được thay đổi dựa trên sự thống nhất sau bàn luận, kết quả thu được phiên bản tiếng Việt thứ hai. Phiên bản thứ hai của các mô-đun này được sử dụng trong giai đoạn phỏng vấn tóm tắt nhận thức.

Trong giai đoạn phỏng vấn, 44 phụ nữ được lựa chọn tham gia trả lời bộ câu hỏi trong 4 mô-đun. Đối tượng tham gia là bệnh nhân đang điều trị hoặc đã kết thúc điều trị tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K, bao gồm bệnh nhân chưa phẫu thuật và đã phẫu thuật. Tất cả bệnh nhân được phỏng vấn bởi một phỏng vấn viên theo hình thức trực tiếp. Bệnh nhân được hướng dẫn đọc và trả lời

câu hỏi một cách hệ thống. Thời gian hoàn thành bộ câu hỏi của mỗi bệnh nhân được ghi nhận, cùng với các góp ý về nội dung chưa rõ ràng hoặc đề xuất thay đổi nội dung (nếu có). Quá trình rà soát sau phỏng vấn và thống nhất các thay đổi đề có được phiên bản tiếng Việt thứ ba. Phiên bản cuối cùng có được sau khi hiệu đính phiên bản thứ ba bởi thành viên trưởng nhóm biên dịch và xác nhận của Q-Portfolio. Toàn bộ quá trình biên dịch được thực hiện chặt chẽ với sự giám sát của nhóm Q-Portfolio nhằm đạt được bản dịch tiếng Việt tương đương tối đa về ý tưởng và phù hợp với nhận thức, văn hóa Việt Nam, không đơn thuần là dịch câu chữ theo nghĩa đen.

3. KẾT QUẢ

Mô-đun phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú bao gồm 11 thang điểm với 94 đề mục câu hỏi. Mô-đun phẫu thuật tái tạo vú bao gồm 25 thang điểm với 202 đề mục. Mô-đun kỳ vọng phẫu thuật tái tạo vú bao gồm 27 thang điểm với 112 đề mục. Mô-đun phẫu thuật bảo tồn tuyến vú bao gồm 15 thang điểm với 133 đề mục. Một số thang điểm có mặt trong nhiều mô-đun như thang điểm về sức khỏe tâm lý - xã hội, sức khỏe tình dục, lo lắng về bệnh ung thư...

Bảng 1. Tóm tắt kết quả quá trình dịch xuôi và và dịch ngược

Mô-đun	Thang điểm (đề mục)	Dịch xuôi	Dịch ngược
Cắt toàn bộ tuyến vú	11 (94)	- 45 giống nhau hai biên dịch viên - 43 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa - 6 khác nhau về nghĩa cần thống nhất	- 45 giống phiên bản gốc tiếng Anh - 46 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa - 3 khác nhau về nghĩa cần chỉnh sửa ở bản tiếng Việt
Tái tạo vú	25 (202)	122 giống nhau 76 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa 4 khác nhau về nghĩa cần thống nhất	113 giống phiên bản gốc 84 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa 5 khác nhau về nghĩa cần chỉnh sửa ở bản tiếng Việt

Mô-đun	Thang điểm (đề mục)	Dịch xuôi	Dịch ngược
Kì vọng phẫu thuật tái tạo vú	27 (112)	76 giống nhau 34 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa 2 khác nhau về nghĩa cần thống nhất	67 giống phiên bản gốc 32 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa 3 khác nhau về nghĩa cần chỉnh sửa ở bản tiếng Việt
Bảo tồn tuyến vú	15 (133)	73 giống nhau 55 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa 5 khác nhau về nghĩa cần thống nhất	71 giống phiên bản gốc 60 khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa 2 khác nhau về nghĩa cần chỉnh sửa ở bản tiếng Việt

Bản dịch xuôi của hai biên dịch viên có 58,4% đề mục giống nhau, 36,5% đề mục khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa và 5,1% đề mục khác nhau về nghĩa cần thống nhất.

Bản dịch ngược so sánh với phiên bản gốc tiếng Anh có 54,7% đề mục giống nhau, 41% đề mục khác nhau về từ ngữ, có cùng nghĩa và 4,3% đề mục khác nhau về nghĩa cần chỉnh sửa ở bản tiếng Việt.

Bảng 2. Kết quả giai đoạn phỏng vấn tóm tắt nhận thức

	Mô-đun cắt toàn bộ tuyến	Mô-đun tái tạo vú	Mô-đun kỳ vọng phẫu thuật tái tạo vú	Mô-đun bảo tồn tuyến vú
BN (trước/sau mổ), n	10 (5/5)	14 (7/7)	10 (10/0)	10 (5/5)
Tuổi	44 (35-59)	43 (23-53)	45 (30-52)	41 (27-49)
Thời gian hoàn thành (phút)	7 (6-9)	13 (9-16)	9 (8-10)	11 (9-14)
Hoàn toàn hiểu câu hỏi và các lựa chọn, n	9 BN hoàn toàn hiểu tất cả câu hỏi	14 BN hoàn toàn hiểu tất cả câu hỏi	8 BN hoàn toàn hiểu tất cả câu hỏi	9 BN hoàn toàn hiểu tất cả câu hỏi
Khó hiểu câu hỏi, n	1 BN khó hiểu 1 câu hỏi trong thang điểm hài lòng về phẫu thuật viên	0	2 BN không phân biệt được sự khác nhau của 2 câu hỏi, trong đó 1 BN đề xuất giữ lại 1 trong 2 câu	1 BN khó hiểu 1 câu hỏi trong thang điểm hài lòng về tác dụng phụ của xạ trị
Khó lựa chọn câu trả lời, n	0	0	0	0

Mỗi mô-đun bao gồm thang điểm trước mổ và sau mổ có tối thiểu 5 bệnh nhân tham gia trả lời phỏng vấn. Riêng mô-đun kỳ vọng phẫu thuật tái

tạo vú chỉ có thang điểm trước mổ và 10 bệnh nhân trả lời.

4. BÀN LUẬN

Chất lượng sống sau điều trị đã trở thành một trong những tiêu chí hàng đầu để đánh giá hiệu quả của một phương pháp điều trị mới. Trước BREAST-Q, EORTC QLQ BR23 là công cụ đánh giá chất lượng sống thường được sử dụng cho bệnh nhân ung thư vú. Tuy nhiên, thang điểm EORTC QLQ BR23 hướng tới chất lượng sống nói chung và không tập trung vào kết quả phẫu thuật ung thư vú. BREAST-Q là bộ công cụ chuyên biệt cho bệnh nhân phẫu thuật vú. BREAST-Q đã được

dịch ra trên 50 ngôn ngữ khác nhau và được sử dụng tại hầu hết các trung tâm phẫu thuật vú lớn trên thế giới. Tại Việt Nam, chất lượng sống của người bệnh mới được quan tâm hơn trong những năm gần đây. Tuy nhiên, chưa sẵn có công cụ để đánh giá chất lượng sống của người bệnh sau phẫu thuật. Qua quá trình biên dịch và xác thực ngôn ngữ theo hướng dẫn của nhóm Q-Portfolio, chúng tôi đã xây dựng được 4 mô-đun BREAST-Q ung thư vú phiên bản tiếng Việt, có thể áp dụng vào thực hành lâm sàng và nghiên cứu.

BREAST-Q™-BCT MODULE (POSTOPERATIVE) VERSION 2.0: SATISFACTION WITH BREASTS

Những câu hỏi sau về vú và điều trị ung thư vú của chị (điều trị ở đây là phẫu thuật bảo tồn kèm hoặc không kèm xạ trị). Nếu chị đã được phẫu thuật bảo tồn và xạ trị cả hai vú, trả lời các câu hỏi sau và suy nghĩ về bên vú chị ít hài lòng nhất. Hãy suy nghĩ về vú của chị, trong tuần qua, chị đã cảm thấy hài lòng hoặc không hài lòng với những điều sau như thế nào?

	Rất không hài lòng	Không hài lòng	Hài lòng	Rất hài lòng
a. Hình ảnh chị trong gương khi có trang phục?	1	2	3	4
b. Hình thể của vú bảo tồn khi các chị mặc áo ngực?	1	2	3	4
c. Cảm giác bình thường khi mặc đồ?	1	2	3	4
d. Khả năng mặc quần áo ôm dáng hơn?	1	2	3	4

Hình 2. Một số đề mục của thang điểm hài lòng về vú, mô-đun bảo tồn vú

Trong phiên bản này, chúng tôi tập trung vào mục tiêu bảo tồn tối đa ý tưởng của phiên bản tiếng Anh song hành với tính dễ hiểu, phù hợp với văn hóa người Việt. tỷ lệ 100% bệnh nhân có thể lựa chọn dễ dàng câu trả lời đã khẳng định cho tính dễ hiểu của phiên bản tiếng Việt.

Thời gian hoàn thành các thang điểm của bệnh nhân trong quá trình phỏng vấn tóm tắt nhận thức từ 6-16 phút, không có thang điểm nào cần trên 20 phút, tương tự kết quả trong công trình của các tác giả Saiga et al; Willert et al khi xây dựng

BREAST-Q phiên bản tiếng Nhật và tiếng Đan Mạch [6,7]. Các nghiên cứu cho thấy khả năng tập trung và đưa ra câu trả lời phù hợp của bệnh nhân giảm xuống khi trả lời các bộ câu hỏi quá dài. Đặc biệt ở các thang điểm cuối do mệt mỏi. Tình trạng này có thể ảnh hưởng tới chất lượng kết quả phỏng vấn. Vì vậy, khả năng hoàn thành phỏng vấn trong thời gian phù hợp là ưu điểm của bộ câu hỏi BREAST-Q phiên bản tiếng Việt.

Trong quá trình phỏng vấn tóm tắt nhận thức, chúng tôi lựa chọn tối thiểu 10 bệnh nhân tham gia

trả lời mỗi mô-đun, cao hơn so với đề xuất 5 bệnh nhân của hướng dẫn biên dịch. Số lượng lớn này củng cố thêm tính tin cậy của quá trình biên dịch.

Khó khăn lớn nhất của quá trình biên dịch BREAST-Q từ tiếng Anh sang tiếng Việt nằm ở nội dung của thang điểm. BREAST-Q là một bộ công cụ thiết kế chuyên sâu cho việc đánh giá kết quả phẫu thuật tuyến vú với một số từ ngữ chuyên ngành có thể gây khó hiểu cho người bệnh. Một số bệnh nhân cần được giải thích các khái niệm như phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú, phẫu thuật bảo tồn tuyến vú, phẫu thuật cắt tuyến vú bảo tồn núm vú, phẫu thuật tái tạo... trước khi có thể hoàn thành các thang điểm. Bên cạnh đó, các thang điểm về chủ đề chất lượng sống liên quan sức khỏe tâm lý-xã hội và sức khỏe tình dục cũng cần được cân nhắc lựa chọn từ tiếng Việt phù hợp khi dịch vì sự ít phổ biến của các chủ đề này trong nhận thức của phụ nữ Việt Nam.

Trong quá trình biên dịch, chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt giữa các phiên bản dịch xuôi, giữa phiên bản tiếng Anh dịch ngược và phiên bản gốc. Phần lớn sự khác biệt về từ ngữ và không gây thay đổi ý nghĩa câu. Tuy nhiên, 4,3÷5,1% đề mục khác biệt về nghĩa, cần xem lại và thống nhất giữa các biên dịch viên và đại diện nhóm Q-Portfolio. Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể được giải thích dựa trên sự khác biệt về số lượng từ vựng của tiếng Anh và tiếng Việt.

Dựa trên một số thống kê và từ điển ngôn ngữ học, tiếng Việt có 36.000 - 45.000 từ vựng. Trong khi đó, tiếng Anh có khoảng 470.000 từ vựng [8]. Thực tế biên dịch cho thấy một số từ tiếng Anh không có từ cùng nghĩa trong tiếng Việt. Ví dụ, trong thang điểm đánh giá sức khỏe thể chất vùng ngực sau mổ, một số từ tiếng Anh mô tả cơn đau như “stinging”; “tingling”; “throbbing” thực tế không có từ tương ứng trong tiếng Việt. Ngoài ra, các từ hoặc cụm từ thể hiện khái niệm mang tính trừu tượng như “feel emotionally able”; “feel emotionally healthy”; “self-confident” khó có thể

truyền đạt đúng ngữ nghĩa bằng tiếng Việt. Mặt khác, một số từ tiếng Việt có thể được hiểu theo các nghĩa khác nhau dựa trên ngữ cảnh, dẫn tới một số điểm khác biệt ở phiên bản dịch ngược và phiên bản gốc tiếng Anh. Ví dụ, từ “ngực” có thể được hiểu là “lồng ngực” hoặc “bộ ngực” hay “tuyến vú” tùy theo ngữ cảnh. Do vậy, bản dịch ngược có thể gặp “breast area” hoặc “breast” hoặc “chest area”.

Một trong những hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là số lượng mô-đun được biên dịch trong phiên bản tiếng Việt. Như đề cập phía trên, BREAST-Q là bộ công cụ được sử dụng trong mọi tình huống phẫu thuật tuyến vú, bao gồm cả phẫu thuật ung thư và phẫu thuật tạo hình-thẩm mỹ. Tuy nhiên, do nguồn lực có hạn chúng tôi chỉ tiến hành biên dịch bốn mô-đun liên quan tới phẫu thuật ung thư vú, còn lại hai mô-đun về phẫu thuật nâng ngực và thu gọn vú/treo sa trễ không được đưa vào nội dung biên dịch. Chúng tôi hi vọng có khả năng để sớm hoàn thành hai mô-đun còn lại trong thời gian tới.

5. KẾT LUẬN

Việc sử dụng PROM trong phẫu thuật ung thư vú còn rất hạn chế ở Việt Nam. Tuy nhiên, với bộ câu hỏi BREAST-Q phiên bản tiếng Việt đã được xác thực về mặt ngôn ngữ, các bác sĩ lâm sàng và nghiên cứu viên có thể đưa quan điểm khách quan từ phía người bệnh vào quá trình đánh giá kết quả sau mổ. BREAST-Q phiên bản tiếng Việt cho phép chuẩn hóa đánh giá kết quả phẫu thuật do người bệnh trả lời (PRO), do đó tạo nên cách tiếp cận dựa trên bằng chứng để quản lý bệnh nhân phẫu thuật vú ở Việt Nam.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm tác giả xin cảm ơn sự phối hợp của nhóm Q-Portfolio, đứng đầu là bà Trisia Breitkopf, trong việc cung cấp quyền thực hiện dự án thang điểm BREAST-Q tiếng Việt cũng như hướng dẫn nhóm

biên dịch tuân theo các quy định Quốc tế về biên dịch và phù hợp văn hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Potter S, Thomson HJ, Greenwood RJ, Hopwood P, Winters ZE. Health-related quality of life assessment after breast reconstruction. *Br J Surg*. 2009;96(6):613-620. doi:10.1002/bjs.6605
- [2]. Pusic AL, Klassen AF, Scott AM, Klok JA, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a new patient-reported outcome measure for breast surgery: the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg*. 2009;124(2):345-353. doi:10.1097/PRS.0b013e3181aee807
- [3]. Weber WP, Shaw J, Pusic A, et al. Oncoplastic breast consortium recommendations for mastectomy and whole breast reconstruction in the setting of post-mastectomy radiation therapy. *Breast*. 2022;63:123-139. doi:10.1016/j.breast.2022.03.008
- [4]. Arora N, Patel R, Sohi G, Merchant S, Martou G. A Scoping Review of the Application of BREAST-Q in Surgical Research. *JPRAS Open*. 2023;37:9-23. doi:10.1016/j.jptra.2023.04.005
- [5]. Wild D, Grove A, Martin M, et al. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health*. 2005;8(2):94-104. doi:10.1111/j.1524-4733.2005.04054.x
- [6]. Saiga M, Taira N, Kimata Y, et al. Development of a Japanese version of the BREAST-Q and the traditional psychometric test of the mastectomy module for the assessment of HRQOL and patient satisfaction following breast surgery. *Breast Cancer*. 2017;24(2):288-298. doi:10.1007/s12282-016-0703-6
- [7]. Willert CB, Gjørup CA, Hölmich LR. Danish translation and linguistic validation of the BREAST-Q. *Dan Med J*. 2020;67(5):A08190445.
- [8]. Philip Babcock Gove. *Webster's Third New International Dictionary*.; 1961.

ỨNG DỤNG XÉT NGHIỆM ONCOTYPE DX TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN SỚM THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH, HER2 ÂM TÍNH TẠI BỆNH VIỆN K

**Nguyễn Thị Hoà^{1*}, Phùng Thị Huyền¹, Lê Thị Yên¹,
Phan Ngọc Huyền¹, Lê Thị Thương²**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, phân bố điểm tái phát (Recurrence Score – RS) của bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm có thụ thể nội tiết dương tính (HR +), thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 âm tính (HER2-) được xét nghiệm Oncotype DX và nhận xét về quyết định điều trị hóa chất dựa trên kết quả xét nghiệm Oncotype DX tại Bệnh viện K.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu được thực hiện trên 45 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-II, HR+, HER2- đã phẫu thuật và có kết quả xét nghiệm Oncotype DX tại Bệnh viện K. Thông tin về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và quyết định điều trị được thu thập từ hồ sơ bệnh án.

Kết quả: Độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $47,24 \pm 10,3$. Đa số các bệnh nhân ở giai đoạn I (77,8%), thể mô bệnh học phổ biến nhất là carcinoma ống xâm nhập không đặc hiệu (88,6%). Phân bố điểm RS cho thấy 24,4% bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp ($RS < 11$), 57,8% thuộc nhóm nguy cơ trung bình ($RS 11-25$) và 17,8% thuộc nhóm nguy cơ cao ($RS 26-100$). Tất cả bệnh nhân nhóm nguy cơ cao (8/8) và 6/26 bệnh nhân nhóm nguy cơ trung bình (chủ yếu dưới 50 tuổi) được điều trị hóa chất bổ trợ. Không có bệnh nhân nào trong nhóm nguy cơ thấp điều trị hóa chất.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy phần lớn bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm HR+, HER2- có điểm tái phát trung bình hoặc thấp - nhóm được cho là không có lợi ích hoặc rất ít lợi ích từ điều trị hóa trị bổ trợ. Kết quả này bước đầu cho thấy tiềm năng ứng dụng của xét nghiệm Oncotype DX trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam, đặc biệt với bệnh nhân trẻ và có đặc điểm mô bệnh học không rõ ràng. Cần thêm các nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả lâu dài.

Từ khóa: Ung thư vú; điều trị bổ trợ; Oncotype DX; điểm tái phát.

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hòa

Email: nguyenthihoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

UTILIZATION OF THE ONCOTYPE DX ASSAY IN EARLY-STAGE HORMONE RECEPTOR- POSITIVE, HER2-NEGATIVE BREAST CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: To describe the clinical and pathological characteristics and Recurrence Score (RS) distribution of early HR positive, HER2 negative breast cancer patients who underwent Oncotype DX test, and to assess chemotherapy treatment decisions based on Oncotype DX results at K Hospital.

Methods: A descriptive, retrospective study conducted on 45 patients with stage I-II, HR+, HER2-breast cancer who had undergone surgery and received Oncotype DX test at K Hospital. Data on clinical features, pathology, and treatment decisions were collected from medical records.

Results: The mean age of the patients was 47.24 ± 10.3 years. Most patients were diagnosed at stage I (77.8%), and the most common histology was Invasive Ductal Carcinoma of No Special Type (88.9%). The RS distribution showed that 24.4% of patients were in the low-risk group (RS <11), 57.8% in the intermediate-risk group (RS 11-25), and 17.8% in the high-risk group (RS 26-100). All patients in the high-risk group (8/8) and 6 of 26 patients in the intermediate-risk group (mainly <50 years old) received adjuvant chemotherapy. No patients in the low-risk group received chemotherapy.

Conclusion: The majority of patients had low or intermediate RS, indicating limited benefit from chemotherapy. These findings support the utility of Oncotype DX in tailoring treatment decisions and avoiding overtreatment, especially in younger patients with ambiguous pathology. Larger multicenter prospective studies are needed to confirm long-term outcomes and cost-effectiveness in the Vietnamese setting.

Keywords: breast cancer; adjuvant; Oncotype DX; recurrence score.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là một trong những thách thức hàng đầu của y tế toàn cầu và Việt Nam. Theo thống kê của GLOBOCAN 2022, UTV là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc mới cao nhất ở nữ giới trên toàn thế giới (2,29 triệu ca) và là nguyên nhân tử vong do ung thư đứng thứ hai. Tại Việt Nam, UTV cũng là bệnh lý ác tính phổ biến nhất ở phụ nữ và đang có xu hướng ngày càng gia tăng, đặt ra gánh nặng lớn cho hệ thống y tế [1, 2]. Trong thực hành lâm sàng, phân nhóm UTV có thụ thể nội tiết dương tính (HR+) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người 2 âm tính (HER2-) chiếm tỷ lệ lớn nhất, khoảng 75% tổng số ca bệnh [3, 4].

Đối với nhóm bệnh nhân này, đặc biệt ở giai đoạn sớm, việc quyết định có nên chỉ định hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật hay không là một bài toán phức tạp, hóa chất dù có thể giúp giảm nguy cơ tái phát, song lại tiềm ẩn nhiều độc tính cấp và mạn tính, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng sống của bệnh nhân. Đặc biệt, không phải tất cả bệnh nhân đều thu được lợi ích đáng kể từ hóa chất. Do đó, việc xác định chính xác những đối tượng có nguy cơ tái phát cao và thực sự hưởng lợi từ hóa chất là một nhu cầu cấp thiết nhằm tối ưu hóa hiệu quả điều trị và tránh can thiệp quá mức không cần thiết [5].

Để cá thể hóa điều trị, các xét nghiệm gen đa bội đã được phát triển, trong đó Oncotype DX -

xét nghiệm 21 gen là công cụ được chứng minh hiệu quả và ứng dụng rộng rãi nhất. Xét nghiệm cung cấp “Điểm tái phát” (Recurrence Score – RS) có giá trị cả về tiên lượng nguy cơ tái phát xa và dự báo lợi ích của hóa chất hỗ trợ [6, 7]. RS được phát triển dựa trên việc phân tích 250 gen có tiềm năng tiên lượng và dự báo đáp ứng điều trị cao nhất được mô tả trong y văn. Các nhà phát minh đã áp dụng kỹ thuật giải phân ứng chuỗi polymerase thời gian thực (Realtime PCR) để đo lường mức độ biểu hiện gene từ các mẫu mô bệnh học cố định bằng formalin và vùi paraffin (FFPE) thu được sau phẫu thuật từ 447 bệnh nhân thuộc ba nhóm nghiên cứu khác nhau. Từ kết quả phân tích, 16 gene liên quan đến tiên lượng bệnh và dự báo đáp ứng điều trị đã được lựa chọn, cùng với 5 gen tham chiếu nội tại. Từ đó, một công thức toán học đã được xây dựng nhằm tính toán nguy cơ tái phát xa ở bệnh nhân được điều trị bằng tamoxifen, RS chính là kết quả tổng hợp của phép tính này. Có nhiều nghiên cứu về chỉ số RS đã được tiến hành và chứng minh được vai trò tiên lượng trong ung thư vú. Ban đầu, bệnh nhân được chia thành ba nhóm nguy cơ: Nguy cơ thấp ($RS < 18$), nguy cơ trung bình ($RS 18 \div 30$) và nguy cơ cao ($RS > 30$). Tuy nhiên, lợi ích của hóa chất hỗ trợ vẫn chưa rõ ràng ở nhóm nguy cơ trung bình. Nghiên cứu TAILORx [8], thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, pha 3, có đối chứng đã khẳng định rằng phần lớn bệnh nhân có RS từ $0 \div 25$ không cần hóa chất, ngoại trừ nhóm phụ nữ dưới 50 tuổi có RS từ $16 \div 25$. Trong khi đó, bệnh nhân có $RS \geq 26$ cho thấy rõ lợi ích khi được hóa chất [5]. Những phát hiện này đã làm thay đổi căn bản hướng dẫn thực hành lâm sàng trên toàn thế giới.

Tại Việt Nam, xét nghiệm Oncotype DX đã bắt đầu được triển khai tại một số bệnh viện lớn như Bệnh viện K trong những năm gần đây. Tuy nhiên, cho đến hiện tại chưa có nghiên cứu hệ thống nào ghi nhận đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân Việt Nam được chỉ định xét nghiệm này. Việc thiếu dữ liệu thực tế

trong nước tạo nên một khoảng trống đáng kể về mặt khoa học. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Ứng dụng xét nghiệm Oncotype DX trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính tại Bệnh viện K” với mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân bố điểm tái phát (RS) của nhóm bệnh nhân được chỉ định xét nghiệm Oncotype DX.
2. Phân tích quyết định điều trị hóa chất dựa trên kết quả xét nghiệm Oncotype DX.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 45 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II có HR +, Her2 – đã phẫu thuật và được làm xét nghiệm Oncotype Dx tại Bệnh viện K giai đoạn từ tháng 7/2022 đến tháng 6/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định ung thư vú giai đoạn I-II, đã phẫu thuật, xét điều trị hỗ trợ.
- Không có di căn hạch nách sau phẫu thuật.
- Chưa điều trị hóa chất, nội tiết hỗ trợ.
- Có thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính, Her-2/neu âm tính.
- Được xét nghiệm OncotypeDX và có kết quả đầy đủ.
- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ và có thông tin theo dõi.

Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm: Bệnh viện K.
- Thời gian: Tháng 7/2022 đến tháng 6/2025.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

Mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện.

Chọn cỡ mẫu thuận tiện: Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được chọn vào nghiên cứu.

2.4. Nội dung/Chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học: Tuổi, giới, tình trạng kinh nguyệt, giai đoạn bệnh, thể mô bệnh học và kết quả hóa mô miễn dịch.

Chỉ số nguy cơ, quyết định điều trị hóa chất.

2.5. Quy trình nghiên cứu

Thu thập thông tin lâm sàng, cận lâm sàng

Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập các thông tin bao gồm:

- Tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ liên lạc, số điện thoại, số hồ sơ bệnh án.

- Chẩn đoán bệnh và giai đoạn bệnh, mô bệnh học, tình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR), Her2, các phương pháp đã được điều trị.

- Phân loại giai đoạn bệnh theo AJCC phiên bản số 8, năm 2017.

- Phân loại mô bệnh học theo Tổ chức y tế thế giới, phân loại độ mô học theo Elston gồm độ I, II, III.

- Tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR: Bằng kỹ thuật nhuộm hóa mô miễn dịch, đánh giá theo tiêu chuẩn Allred dựa vào tỷ lệ và cường độ bắt màu của nhân. Tình trạng thụ thể nội tiết ER, PR được cho là dương tính khi dương tính từ 1% trở lên theo phân loại của ASCO-CAP.

- Yếu tố phát triển biểu mô Her-2/neu: Đánh giá âm tính hay dương tính theo tiêu chuẩn nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC), tính điểm theo tiêu chuẩn của nhà sản xuất Dako được chia từ

0 đến 3+ dựa vào tỷ lệ và cường độ bắt màu của màng bào tương. Âm tính bao gồm Her-2/neu (-) và (+); dương tính khi Her-2/neu (+++), với bệnh nhân có Her-2/neu dương tính (++), cần làm thêm xét nghiệm phân tử để khẳng định tình trạng khuếch đại Her-2/neu theo tiêu chuẩn ASCP-CAP.

Tình trạng Ki 67

Xét nghiệm OncotypeDX được thực hiện bằng phương pháp giải phản ứng chuỗi polymerase thời gian thực (Realtime PCR), trên mẫu mô của khối u vú của bệnh nhân. Bệnh nhân được tư vấn, thu mẫu và gửi bệnh phẩm đến phòng xét nghiệm Genomic Health (Mỹ), nhận kết quả theo quy trình.

- Xử lý số liệu: Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

- Đạo đức nghiên cứu: Xét nghiệm đã được khuyến nghị trong các hướng dẫn thực hành trên thế giới và Hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế. Nghiên cứu được trình hội đồng đạo đức trước khi tiến hành nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả xét nghiệm OncotypeDX

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm OncotypeDX

Điểm nguy cơ	Số bệnh nhân (N,%)
<11	11 (24,4)
11-25	26 (57,8)
26-100	8 (17,8)
Tổng	45

Nhận xét:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, chiếm chủ yếu là nhóm nguy cơ trung bình với 57,8%. Nhóm nguy cơ thấp với RS < 11 chiếm 24,4%, ít nhất là nhóm nguy cơ cao với 8 bệnh nhân (17,8%).

3.2. Một số đặc điểm bệnh nhân và điều trị theo kết quả nguy cơ tái phát (RS)

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng theo kết quả RS

Đặc điểm bệnh nhân	Tất cả BN n, %	RS<11	RS 11-25	RS 26-100
Tuổi				
Trung bình	47,24±10,3			
<50	29 (64,4)	5	19	5
≥50	16 (35,6)	6	7	3
Giai đoạn bệnh				
IA	35 (77,8)	8	22	5
IIA	10 (22,2)	3	4	3
Tình trạng kinh nguyệt				
Mãn kinh	16 (35,6)	6	7	3
Còn kinh	29 (64,4)	5	19	5

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong quần thể nghiên cứu là 47,24±10,3. Đa số bệnh nhân

còn kinh nguyệt (64,4%). Bệnh nhân giai đoạn sớm IA chiếm 77,8%, giai đoạn IIA chiếm 22,2%.

Bảng 3: Đặc điểm cận lâm sàng theo kết quả RS

Đặc điểm bệnh nhân	Tất cả BN n, %	RS<11	RS 11-25	RS 26-100
Kích thước u trung bình	16,7±7,8 mm	18±10,8	16,2±6	16,8±9,4
Thể mô bệnh học				
Carcinoma xâm nhập tít không đặc biệt (NST)	40	10	22	7
Carcinoma xâm nhập thể tiểu thùy	3	0	3	0
Thể nhầy	1	0	1	0
Khác (thể hỗn hợp ống và tiểu thùy xâm nhập)	1	1	0	0
Tình trạng ER/PR				
ER dương tính	45/45 (100%)	11	26	8
PR dương tính	44/45 (97,8%)	11	26	7
PR âm tính	1/45 (2,3%)	0	0	1

Ki67				
≤20%	24 (53,3%)	7	15	2
>20%	21 (46,7%)	3	12	6
Độ mô học				
Độ 1	5 (11,1%)	1	4	0
Độ 2	32 (71,1%)	10	17	5
Độ 3	3 (6,7%)	0	1	2
Không xác định	5 (11,1%)	0	4	1

Nhận xét:

Thế mô bệnh học thường gặp nhất là carcinoma xâm nhập tấp NST với 88,6%. Phần lớn bệnh

nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ở giai đoạn I (77,8%) với kích thước u trung bình là $16,7 \pm 7,8$ mm.

Bảng 4: Đặc điểm điều trị bổ trợ theo kết quả RS

Đặc điểm bổ trợ	Tất cả BN n,%	RS<11	RS 11-25	RS 26-100
Không điều trị bổ trợ	0	0	0	0
Nội tiết đơn thuần	31 (68,9)	11	20	0
Cả hóa chất và nội tiết	14 (31,1)	0	6	8

Nhận xét:

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều được điều trị nội tiết bổ trợ. Trong đó, các bệnh nhân nguy cơ thấp đều không được điều trị hóa chất, ở nhóm nguy cơ trung bình có 6/26 bệnh nhân được điều trị hóa chất, chiếm 13,3%. Tất cả các bệnh nhân nhóm nguy cơ cao đều được điều trị hóa chất.

4. BÀN LUẬN

4.1. Về phân bố điểm nguy cơ tái phát

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân có điểm nguy cơ tái phát trung bình (RS 11-25) chiếm tỷ lệ cao nhất 57,8%, tiếp theo là nhóm nguy cơ thấp (RS < 11) chiếm 24,4%, nhóm nguy cơ cao (RS 26-100) chiếm tỷ lệ thấp nhất 17,8%. Kết quả này có điểm tương đồng với

nghiên cứu TAILORx, với tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ tái phát thấp và trung bình chiếm tỷ lệ cao hơn nhiều so với nhóm nguy cơ cao. Tỷ lệ bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ thấp trong nghiên cứu của chúng tôi (17,8%) cao hơn nghiên cứu TAILORx (với tỷ lệ 14%) có thể được lý giải do sự thận trọng trong chỉ định làm xét nghiệm OncotypeDX tại Việt Nam, vì xét nghiệm này có chi phí cao và chưa được phổ cập rộng rãi. Như vậy, trong quần thể nghiên cứu có tới 82,2% bệnh nhân thuộc nguy cơ thấp và trung bình, nhóm mà lợi ích của hóa chất không có hoặc không rõ ràng. Phát hiện này nhấn mạnh tiềm năng to lớn của xét nghiệm Oncotype DX trong việc giảm thiểu điều trị quá mức, giúp một tỷ lệ lớn bệnh nhân Việt Nam tránh được các độc tính cấp và mạn tính của hóa chất mà không ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh.

4.2. Về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và chỉ định điều trị hóa chất

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $47,24 \pm 10,3$, trẻ hơn so với nghiên cứu TAILORx hay nghiên cứu của Joseph và cộng sự [9], trong đó nhóm bệnh nhân < 50 tuổi chiếm đa số (64,4%), phản ánh độ tuổi mắc ung thư vú ở Việt Nam đang trẻ hóa. Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu giai đoạn I (chiếm 77,8%), giai đoạn II có 35,6%, trong đó chỉ có 1 bệnh nhân có hạch nách di căn. Tuy vậy, không có sự khác biệt về phân bố điểm tái phát (RS) ở 2 giai đoạn bệnh. Thở mô bệnh học chủ yếu của cả ba nhóm nguy cơ là carcinoma xâm nhập tấp không đặc hiệu NST (chiếm ~89%), đồng nhất với dịch tể ung thư vú. Tất cả các bệnh nhân đều có thụ thể nội tiết estrogen dương tính, duy nhất 1 bệnh nhân có thụ thể progesterone âm tính ($< 1\%$), rơi vào nhóm nguy cơ tái phát cao $RS \geq 26$, phù hợp với kết quả của các nghiên cứu trước đây cho thấy PR âm tính là yếu tố tiên lượng xấu và có xu hướng đi kèm RS cao [10]. Chỉ số Ki67 $> 20\%$ - yếu tố liên quan đến tăng sinh và nguy cơ tái phát cao, được ghi nhận ở 75% bệnh nhân nhóm $RS \geq 26$, trong khi chỉ chiếm 21% ở nhóm $RS < 11$. Đây là một liên kết hợp lý, củng cố thêm giá trị kết hợp giữa xét nghiệm Oncotype DX và chỉ số Ki67 trong đánh giá nguy cơ [11]. Tương tự, độ mô học cao (Elston độ 3) chỉ xuất hiện ở nhóm RS cao (25%), trong khi không xuất hiện ở nhóm RS thấp, cho thấy sự phù hợp giữa đặc điểm mô học và biểu hiện gen tiên lượng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 14 bệnh nhân được điều trị hóa chất, bao gồm tất cả các bệnh nhân có $RS \geq 26$ (8 bệnh nhân) và 6 bệnh nhân nguy cơ trung bình (23%), chủ yếu là những bệnh nhân < 50 tuổi và có chỉ số Ki67 cao. Lựa chọn này phản ánh đúng sự khó khăn trong việc ra quyết định ở nhóm nguy cơ trung bình, trẻ tuổi, nơi mà lợi ích của hóa chất tuy nhỏ nhưng vẫn tồn tại và cần được cân nhắc kỹ lưỡng.

4.3. Hạn chế

Chúng tôi cũng ghi nhận một số hạn chế của nghiên cứu. Thứ nhất, đây là một nghiên cứu mô tả hồi cứu, thực hiện trên cỡ mẫu thuận tiện còn khiêm tốn (45 bệnh nhân) tại một trung tâm duy nhất. Điều này có thể ảnh hưởng đến tính khái quát hóa của kết quả. Thứ hai, do thiết kế nghiên cứu, chúng tôi chưa thể cung cấp dữ liệu về kết quả sống còn dài hạn (như thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống còn toàn bộ) và mối liên quan với điểm RS cũng như quyết định điều trị.

5. KẾT LUẬN

Dù còn những hạn chế, nghiên cứu đã cung cấp những dữ liệu thực tế đầu tiên và có giá trị về việc ứng dụng xét nghiệm Oncotype DX tại Việt Nam. Kết quả cho thấy sự phân bố điểm RS và đặc điểm bệnh nhân tại Bệnh viện K có nhiều nét tương đồng với các nghiên cứu quốc tế lớn, khẳng định tiềm năng của xét nghiệm trong việc cá thể hóa điều trị và giảm thiểu việc điều trị hóa chất không cần thiết. Đặc biệt, nghiên cứu đã chỉ ra một đặc điểm quan trọng của quần thể bệnh nhân Việt Nam là có độ tuổi trẻ, nhấn mạnh sự phức tạp trong việc ra quyết định ở nhóm nguy cơ trung bình. Tuy nhiên, vẫn cần có thêm các nghiên cứu tiến cứu, đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả lâu dài và tính kinh tế của xét nghiệm này trong bối cảnh Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024; 74(3): 229-263.

- [2]. Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn. Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XVI tháng 10/2012*. Published online 2012:13-19.
- [3]. S. Fallahpour, T. Navaneelan, P. De, and A. Borgo, “Breast cancer survival by molecular subtype: a population-based analysis of cancer registry data,” *CMAJ Open*, vol. 5, no. 3, pp. E734-E739, 2017.
- [4]. N. Howlader, S. F. Altekruse, C. I. Li et al., “US incidence of breast cancer subtypes defined by joint hormone receptor and HER2 status,” *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 106, Article ID dju055, 2014.
- [5]. V. E. Crolley, H. Marashi, S. Rawther et al., “The impact of Oncotype DX breast cancer assay results on clinical practice: a UK experience,” *Breast Cancer Research and Treatment*, vol. 180, no. 3, pp. 809–817, 2020.
- [6]. Z. R. Siow, R. De Boer, G. Lindeman, and G. B. Mann, “Spotlight on the utility of the oncotype DX® breast cancer assay,” *International Journal of Women’s Health*, vol. 10, pp. 89–100, 2018.
- [7]. S. Paik, S. Shak, G. Tang et al., “A multi-gene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer,” *New England Journal of Medicine*, vol. 351, no. 27, pp. 2817–2826, 2004.
- [8]. J. A. Sparano, R. J. Gray, D. F. Makower et al., “Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer,” *New England Journal of Medicine*, vol. 379, pp. 111-121, 2018.
- [9]. Choi JDW, Hughes TMD, Marx G, Boyages J, Rutovitz J, Hasovits C, Parasyn A, Edirimanne S, Ngui NK. The Utility of the Oncotype DX Test for Breast Cancer Patients in an Australian Multidisciplinary Setting. *Breast J*. 2022 Jan 31;2022:1199245.
- [10]. Van Asten K, Slemmrouck L, Olbrecht S, Jongen L, Brouckaert O, Wildiers H, Floris G, Van Limbergen E, Weltens C, Smeets A, Paridaens R, Giobbie-Hurder A, Regan MM, Viale G, Thürlimann B, Vergote I, Christodoulou E, Van Calster B, Neven P. Prognostic Value of the Progesterone Receptor by Subtype in Patients with Estrogen Receptor-Positive, HER-2 Negative Breast Cancer. *Oncologist*. 2019 Feb;24(2):165-171.
- [11]. Martins-Branco D, Nader-Marta G, Molinelli C, Ameye L, Paesmans M, Ignatiadis M, Aftimos P, Salgado R, de Azambuja E. Ki-67 index after neoadjuvant endocrine therapy as a prognostic biomarker in patients with ER-positive/HER2-negative early breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2023 Nov;194:113358.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT DI CĂN BẰNG ERIBULIN TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN 2021-2024

**Đồng Chí Kiên^{1,2*}, Lê Thanh Đức¹, Hàn Thị Thanh Bình¹
Phạm Thị Thu Hà¹, Nguyễn Thị Lý Linh¹**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng của eribulin trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu trên 30 bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn tại Bệnh viện K từ tháng 01/2021 đến tháng 5/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình là 59 (39÷71 tuổi). Về hiệu quả điều trị; 26,3% bệnh giữ nguyên, 26,3% bệnh đáp ứng một phần, 47,4% bệnh tiến triển, 53,6% bệnh nhân có lợi ích lâm sàng sau điều trị. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) là $2,8 \pm 0,9$ tháng. PFS liên quan có ý nghĩa thống kê với số phác đồ điều trị trước eribulin (1-3 phác đồ so với 4 phác đồ) với $p=0,009$. Về độc tính của eribulin: giảm bạch cầu trung tính gặp 50%, giảm bạch cầu gặp 53,2%, sốt giảm bạch cầu trung tính gặp 10%. Độc tính của thuốc điều trị có thể dự phòng và chấp nhận được.

Kết luận: Eribulin là một thuốc hiệu quả đối với bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn với mức độc tính có thể chấp nhận được. Lợi ích điều trị rõ rệt hơn ở những bệnh nhân đã trải qua ít hơn bốn phác đồ hóa trị trước đó.

Từ khóa: Ung thư vú; ung thư vú tái phát di căn; hóa trị giai đoạn muộn.

PRELIMINARY EVALUATION OF ERIBULIN TREATMENT OUTCOMES IN PATIENTS WITH RECURRENT AND METASTATIC BREAST CANCER AT K HOSPITAL, 2021-2024

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of eribulin in patients with recurrent and metastatic breast cancer, and to assess the associated adverse events of the regimen.

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Đồng Chí Kiên

Email: jongkent@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 05/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Subjects and Methods: A total of 30 patients with recurrent and metastatic breast cancer treated at K Hospital from January 2021 to May 2024 were included in this study.

Results: The mean age was 59 years (range: 39–71). Regarding treatment efficacy: 26.3% of patients had stable disease, 26.3% achieved partial response, and 47.4% experienced disease progression. The clinical benefit rate was 53.6%. The median progression-free survival (PFS) was 2.8 ± 0.9 months. PFS was significantly associated with the number of prior chemotherapy regimens before eribulin (1–3 regimens versus 4 regimens), with a p-value of 0.009. In terms of toxicity: neutropenia occurred in 50% of patients, leukopenia in 53.2%, and febrile neutropenia in 10%. The treatment-related toxicities were generally preventable and manageable.

Conclusion: Eribulin is an effective treatment option for patients with recurrent and metastatic breast cancer, with an acceptable toxicity profile. The therapeutic benefit appears to be more pronounced in patients who had received fewer than four prior chemotherapy regimens.

Keywords: Breast cancer; recurrent and metastatic breast cancer; late-line chemotherapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới và Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2022, tại Việt Nam có khoảng 24.563 trường hợp UTV được chẩn đoán, trong đó có 10.008 trường hợp tử vong [1]. UTV di căn chiếm khoảng 5÷10% trong tổng số các bệnh nhân ung thư vú. Khoảng 30% các trường hợp có hạch nách âm tính và 50÷70% trường hợp có hạch nách dương tính tái phát di căn sau điều trị và đây là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong trong UTV. Thời gian sống thêm trung bình cho các bệnh nhân UTV tái phát di căn là (TPDC) 18÷24 tháng khi được điều trị đầy đủ và có khoảng 5÷20% sống thêm được sau 5 năm. UTV TPDC có tiên lượng xấu, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp và khoảng thời gian không bệnh ngắn. Mục đích chính của điều trị cho bệnh nhân UTV giai đoạn TPDC là kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Với UTV TPDC, điều trị toàn thân đóng vai trò chủ yếu, điều trị vùng có tính chất theo từng cá thể. Với phân nhóm thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính, điều trị nội tiết là nền tảng, hóa trị được chỉ định khi bệnh di căn tạng có khủng hoảng tạng, hoặc bệnh tiến triển rõ rệt hóa trị còn được chỉ định với phân nhóm HER2 dương tính (kết hợp thuốc kháng HER2),

hoặc phân nhóm bộ ba âm tính. Đa số bệnh nhân UTV TPDC đã được hóa trị trước đó với các phác đồ có taxane và anthracyclin. Việc lựa chọn phác đồ hóa trị trong UTV TPDC dựa trên nhiều yếu tố như thể trạng bệnh nhân, các phác đồ hóa trị đã dùng trước đó, hiệu quả điều trị và độc tính của phác đồ. Sử dụng phác đồ đơn chất đảm bảo hiệu quả điều trị, kiểm soát triệu chứng đồng thời độc tính có thể chấp nhận được, nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

Phác đồ thuốc eribulin đã được áp dụng trên toàn thế giới và đem lại hiệu quả trong điều trị UTV TPDC. Năm 2011, Cortes.J và cộng sự đã nghiên cứu trên 762 bệnh nhân ung thư vú di căn điều trị eribulin, kết quả eribulin cải thiện thời gian sống còn còn bộ có ý nghĩa thống kê so với nhánh thuốc còn lại (13,1 tháng với 10,6 tháng, $p=0,041$), với độc tính an toàn [2]. Nghiên cứu của tác giả Yuan P năm 2019, so sánh hiệu quả của eribulin với vinorelbine, kết quả eribulin cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (2,8 tháng; $p=0,036$), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (30,7% vs 16,9%) so với vinorelbine [3].

Tại Việt Nam, thuốc eribulin bắt đầu được sử dụng nhiều hơn trong thời gian gần đây. Hiện tại, chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này, vì vậy

chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá kết quả bước đầu điều trị ung thư vú tái phát di căn bằng eribulin tại Bệnh viện K giai đoạn 2021-2024” với các mục tiêu sau:

- Đánh giá tỷ lệ đáp ứng bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn bằng phác đồ eribulin.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTV tái phát di căn được điều trị bằng eribulin tại Bệnh viện K từ tháng 01/2021 đến tháng 5/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân nữ (≥ 18 tuổi) được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng xét nghiệm mô bệnh học.

Có thông tin về ER, PR, Her-2/neu của tổn thương u ban đầu hoặc tái phát di căn.

Chẩn đoán tái phát di căn bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc tế bào học hoặc mô bệnh học.

Bệnh nhân UTV tái phát di căn không còn chỉ định điều trị tại chỗ, tại vùng.

Đã được điều trị hóa trị phác đồ có taxane/anthracyclin hỗ trợ, tân bổ trợ hoặc cho bệnh tái phát di căn.

Nếu HER2(+), có thể kết hợp điều trị thuốc kháng HER2.

Có tổn thương đánh giá được đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST.

Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 1 .

Trị số phân suất tổng máu thất trái trong giới hạn bình thường.

Thời gian sống thêm ước đoán > 3 tháng.

Chức năng gan thận tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất:

+ Chức năng tủy xương: Các dòng tế bào máu ngoại vi trong giới hạn bình thường (bạch cầu hạt $> 2000/\text{ml}$, tiểu cầu $> 100.000/\text{ml}$).

+ Chức năng gan, thận: Bilirubine toàn phần $< 2,5$ lần giới hạn trên bình thường; ALT, AST $< 2,5$ lần giới hạn trên bình thường; urê huyết $< 10,9 \text{ mmol/l}$; creatinine $< 1,5$ lần giới hạn trên bình thường.

Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ về chẩn đoán và điều trị trước đó.

Được hóa trị phác đồ eribulin liều $1,4 \text{ mg/m}^2$ da ngày 1, ngày 8 chu kỳ 21 ngày.

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Không nhận các phương pháp điều trị như hóa trị, xạ trị, kháng HER2, liệu pháp nội tiết trong vòng 3 tuần trước khi bắt đầu nghiên cứu, hoặc bất kỳ loại thuốc thử nghiệm nào trong vòng 4 tuần.

Bệnh nhân đang mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng khác.

Bệnh nhân di căn não đơn thuần trừ khi đã hoàn thành liệu pháp điều trị tại chỗ và đã ngừng sử dụng corticosteroid trước 4 tuần điều trị.

BN đang dùng chống đông bằng warfarin hoặc các thuốc liên quan.

Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

Bệnh nhân miễn cảm với eribulin.

Bệnh nhân ngừng điều trị thuốc không phải vì lý do bệnh tiến triển, độc tính, kết thúc nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu là mô tả hồi cứu, có theo dõi dọc.

Cỡ mẫu: Mẫu thuận tiện, trong nghiên cứu chọn 30 bệnh nhân.

Nội dung nghiên cứu/Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

Thu thập thông tin bệnh nhân

Thu thập thông tin theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa vào trực tiếp hỏi bệnh, thăm khám bệnh nhân (BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được thu thập thông tin về bản thân bao gồm: Tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, địa chỉ liên lạc, số điện thoại, số hồ sơ bệnh án, chẩn đoán bệnh và giai đoạn bệnh trước đó, mô bệnh học, mô bệnh học sinh thiết lại tổn thương di căn, tình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR), Her-2/neu, Ki67, các phương pháp đã được điều trị,...

Điều trị:

BN sau khi được chẩn đoán tái phát di căn có đầy đủ các tiêu chuẩn trên được điều trị bằng hóa chất phác đồ eribulin liều 1,4 mg/m² da ngày 1, ngày 8, chu kỳ 21 ngày. Điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không thể chấp nhận được hoặc đến khi kết thúc nghiên cứu. Các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng được ghi nhận vào mẫu bệnh án in sẵn. Các chỉ số đánh giá sự dung nạp thuốc được ghi nhận sau mỗi chu kỳ điều trị, các chỉ số đánh giá sự đáp ứng sẽ được đánh giá sau mỗi 3 chu kỳ hoặc khi bệnh nhân có dấu hiệu nghi ngờ bệnh tiến triển.

Kết quả điều trị (tỷ lệ đáp ứng, PFS, tác dụng không mong muốn)

- Tỷ lệ đáp ứng: Dựa vào các tổn thương tại các cơ quan bị bệnh, được đánh giá dựa vào khám lâm sàng hoặc chẩn đoán hình ảnh. Đánh giá đáp ứng với các tạng đo lường được theo tiêu chuẩn RECIST 1.1: CR, PR, SD, PD.

- Lợi ích lâm sàng (tỷ lệ kiểm soát bệnh): CR+PR+SD.

- Thời gian sống thêm không tiến triển PFS: Được định nghĩa là khoảng thời gian từ lúc bắt đầu điều trị eribulin cho đến khi bệnh tiến triển hoặc bệnh tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào, tùy sự kiện nào xảy ra trước.

- Đánh giá tác dụng không mong muốn theo CTCAE 5.0.

** Quy trình nghiên cứu*

- BN CĐXD là UTV tái phát di căn.

- BN đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, ghi nhận đặc điểm bệnh nhân trước điều trị.

- Điều trị phác đồ thuốc eribulin, ghi nhận đáp ứng sau mỗi đợt điều trị, ghi nhận độc tính.

- Ghi nhận đáp ứng bằng lâm sàng, cận lâm sàng, tác dụng không mong muốn sau mỗi 3 đợt, 6 đợt.

- Nếu không có bệnh tiến triển, điều trị tiếp theo phác đồ đến khi không dung nạp được.

** Bộ công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu*

Bệnh án nghiên cứu có sẵn, ghi nhận số liệu sau mỗi đợt điều trị theo các chỉ số nghiên cứu.

Đánh giá bệnh tiến triển với bằng chứng trên chẩn đoán hình ảnh thông qua RECIST 1.1.

** Phân tích và xử lý số liệu*

Các thuật toán thống kê được sử dụng như sau:

- Sử dụng kiểm định T (T-Test).

- Mối liên quan giữa đáp ứng với các yếu tố loại định tính: Sử dụng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định chính xác Fisher.

- Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

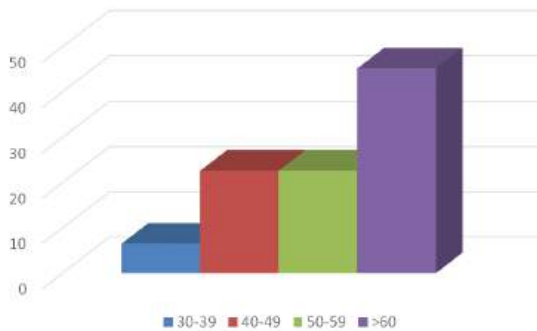
** Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu*

Việc nghiên cứu áp dụng phác đồ này tác giả mong muốn cải thiện tỷ lệ đáp ứng, lợi ích lâm sàng kéo dài, cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển và nâng cao chất lượng sống. Nghiên cứu này là hoàn toàn nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Đặc điểm tuổi



Biểu đồ 1: Đặc điểm nhóm tuổi bệnh nhân nghiên cứu

Nhận xét:

- Tuổi trung bình trong nghiên cứu là $58,5 \pm 2,1$.
- Nhóm tuổi thường gặp nhất là từ > 60 tuổi, chiếm tỷ lệ 46,7%.

3.2. Thời gian tái phát di căn

Bảng 1: Đặc điểm thời gian tái phát di căn

Thời gian tái phát di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
< 12 tháng	5	19,2
12 - 36 tháng	12	46,1
> 36 tháng	9	34,7
Tổng	26	100

Nhận xét:

Ngoài 4 bệnh nhân UTV de novo mới chẩn đoán, có 26 BN tái phát sau điều trị ban đầu tỷ lệ bệnh nhân tái phát trong khoảng thời gian từ 12÷36 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 43,3%.

3.3. Tình trạng thụ thể nội tiết và yếu tố phát triển biểu mô

Bảng 2: Tình trạng thụ thể nội tiết và yếu tố phát triển biểu mô

Phân typ sinh học	Số BN	Tỷ lệ %
Luminal A	5	16,7
Luminal B	8	26,7
Her2/neu dương tính	6	20
Bộ ba âm tính	11	36,6
Tổng	30	100

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân bộ ba âm tính chiếm tỷ lệ 36,6%.

3.4. Đặc điểm điều trị trước đó và di căn tạng

Bảng 3: Đặc điểm điều trị trước đó

Số phác đồ hóa trị	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
1-3 phác đồ	14	36,7
≥ 4 phác đồ	16	53,3
Tổng	30	100

Nhận xét:

Có 53,3% bệnh nhân đã được điều trị lớn hơn 4 phác đồ trước eribulin.



Biểu đồ 2: Tình trạng di căn tạng

Nhận xét:

96,3% bệnh nhân có di căn tạng, 6,7% bệnh nhân không có di căn tạng.

3.5. Kết quả điều trị

3.5.1. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị

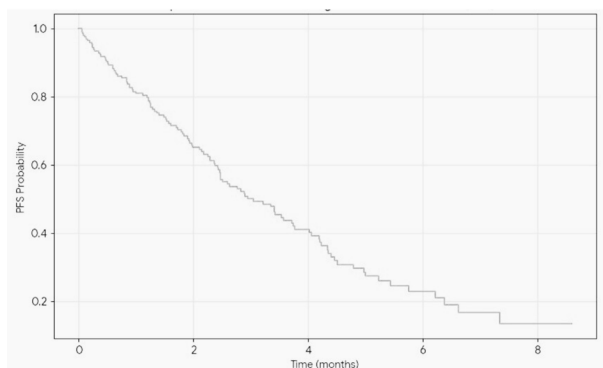
+ Kết quả đáp ứng.



Biểu đồ 3: Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng một phần: 26,3%, bệnh giữ nguyên: 26,3%, bệnh tiến triển: 47,4%, 54,6% bệnh nhân có lợi ích lâm sàng sau điều trị.

3.5.2. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)

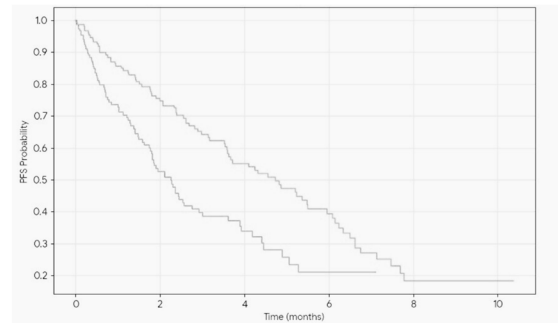


Biểu đồ 4: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Nhận xét:

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là $2,8 \pm 0,9$ tháng.

3.5.3. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo số phác đồ đã hóa trị trước đó



Biểu đồ 5: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo số phác đồ đã hóa trị trước đó

Nhận xét:

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nhóm bệnh nhân đã được điều trị 1-3 phác đồ trước đó là 3,5 tháng, ≥ 4 phác đồ là 2,6 tháng ($p=0.009$).

+ Đánh giá thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo một số yếu tố.

Bảng 4: Đánh giá PFS theo một số yếu tố

Đặc điểm	Phân tích đơn biến		
	HR	95% CI	p
Tuổi			
<50 tuổi	1,00	0,56-7,91	0,100
≥ 50 tuổi	2,38		
Phân typ sinh học			
Luminal A	1,00	0,12-0,18	0,081
Luminal B	0,41		
HER2 dương tính	2,72		
Bộ ba âm tính	0,72		
Phân nhóm			
BBAT	1,33	0,41-0,55	0,61
Không phải BBAT	1,01		

Đặc điểm	Phân tích đơn biến		
	HR	95% CI	p
Số phác đồ trước đó	HR	95% CI	p
1-3 phác đồ	0,98	1,29-7,71	0,009
≥4 phác đồ	2,71		

3.6. Nhận xét các tác dụng không mong muốn của điều trị

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn của điều trị

Tác dụng không mong muốn	Tổng số		
	Tất cả các độ	Độ 3	Độ 4
Giảm bạch cầu trung tính	30	8	7
	100%	26,7%	23,3%
Giảm bạch cầu	24	10	6
	80%	33,3%	20%
Thiếu máu	15	3	0
	50%	10%	0%
Sốt giảm bạch cầu trung tính	3	3	0
	10%	10%	0%
Mệt mỏi	20	2	0
	66,7%	6,7%	0%
Chán ăn	12	2	0
	40%	6,7%	0%
Viêm miệng	10	1	0
	30,3%	3,3%	0%
Tăng men gan	15	2	0
	50%	6,7%	0%
Đau thần kinh ngoại vi	12	2	0
	40%	6,7%	0%

Nhận xét:

Giảm bạch cầu trung tính độ 3 chiếm tỷ lệ 26,7%, độ 4 chiếm 23,4%.

Sốt giảm bạch cầu gặp tỷ lệ 10%.

Các tác dụng ngoài huyết học như mệt mỏi gặp 6,7%, viêm miệng gặp 3,3%.

4. BÀN LUẬN

Từ những dữ liệu về kết quả cải thiện thời gian sống còn toàn bộ của nghiên cứu EMBRACE mà eribulin đã được phê duyệt để sử dụng trong điều trị bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn trước đó đã dùng anthracycline hoặc taxane [2]. Liều điều trị chuẩn của eribulin mesylate là 1,4 mg/m² vào ngày 1 và ngày 8 của mỗi chu kỳ 21 ngày, tuy nhiên, đối với bệnh nhân gặp phải các độc tính, liều có thể bị trì hoãn hoặc điều chỉnh giảm xuống còn 1,1 hoặc 0,7 mg/m² tùy theo mức độ nghiêm trọng [2]. Về mặt thống kê, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt nào về đáp ứng với eribulin giữa nhóm bệnh nhân ung thư vú phân nhóm bộ ba âm tính và nhóm bệnh nhân không phải bộ ba âm tính. Thời gian sống thêm không tiến triển là 2,8 tháng (khoảng tin cậy 95%: 0,9–3,8 tháng) trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đương với các nghiên cứu khác sử dụng đơn hóa trị liệu ở các bước điều trị muộn, ví dụ: 4,9 tháng đối với capecitabine, 3,7 tháng đối với vinorelbine và 3,1 tháng đối với ixabepilone [4]. Khi phân tích tác động của số lượng phác đồ điều trị trước đó trước khi dùng eribulin, chúng tôi nhận thấy rằng những bệnh nhân đã trải qua ít hơn bốn phác đồ (1-3 phác đồ) có thời gian sống không tiến triển tốt hơn so với những người đã điều trị với số lượng phác đồ nhiều hơn. Phát hiện này không kém hơn so với các phác đồ điều trị khác [4], [5]. Nghiên cứu EMBRACE báo cáo PFS trung vị là 3,7 tháng ở nhóm bệnh nhân có trung vị số phác đồ điều trị trước là 4, bao gồm cả phác đồ tân bổ trợ và bổ trợ [2]. Nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân được điều trị ≥4 phác đồ chiếm khoảng 54%, điều

này có thể góp phần làm cho PFS trung vị tổng thể thấp, tuy nhiên, vẫn nằm trong khoảng 2,5÷4 tháng như đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đối với nhóm bệnh nhân đã điều trị với nhiều phác đồ [6]. Trong nghiên cứu có 11 bệnh nhân là ung thư vú thể bộ ba âm tính, chưa thấy sự khác biệt giữa PFS nhóm bộ ba âm tính với nhóm không phải bộ ba âm tính, cần có số lượng cỡ mẫu lớn hơn để thấy được hiệu quả với phân nhóm này. Một vấn đề khác có thể giải thích cho hiệu quả tốt hơn khi sử dụng eribulin ở các bước điều trị sớm hơn thay vì muộn hơn có thể là do tác động ngoài quá trình phân bào của thuốc lên sinh học khối u thông qua cơ chế đảo ngược quá trình chuyển dạng biểu mô - trung mô (EMT), ảnh hưởng đến quá trình tái cấu trúc hệ mạch máu của khối u, từ đó làm tăng oxy hóa khối u và giảm khả năng di căn cũng như xâm lấn [7].

Các tác dụng phụ phổ biến nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là độc tính huyết học, bao gồm giảm bạch cầu, giảm bạch cầu trung tính và thiếu máu, các tác dụng này tương tự với các báo cáo trong nghiên cứu EMBRACE và các nghiên cứu khác [2], [6]. Điều chỉnh liều được thực hiện ở 20% bệnh nhân và 53% bệnh nhân bị trì hoãn việc sử dụng thuốc do các độc tính huyết học, điều này tương tự với các báo cáo về điều trị eribulin ở bệnh nhân châu Á tại Nhật Bản và Ấn Độ [8], [9], [10]. Độc tính huyết học là mối quan tâm chính trong điều trị bằng eribulin. Trong nghiên cứu này, tất cả bệnh nhân đều gặp tác dụng phụ về huyết học, phổ biến nhất là giảm bạch cầu trung tính và giảm bạch cầu. Giảm bạch cầu trung tính độ 3/4 xảy ra ở 50% bệnh nhân, và giảm bạch cầu độ 3/4 ở 53,2%. Tỷ lệ sốt giảm bạch cầu trung tính độ 3 gặp 10%, không có bất kỳ trường hợp nào sốt giảm bạch cầu trung tính độ 4 được ghi nhận. Tỷ lệ giảm bạch cầu trong nghiên cứu cao là do phần lớn các bệnh nhân đã được sử dụng nhiều liệu pháp hóa trị trước đó với chức năng tủy xương có thể bị ảnh hưởng. Đáng chú ý, nguy cơ gặp tác dụng phụ đau thần kinh ngoại vi giác độ

3/4 do eribulin là thấp, như đã được báo cáo trước đây. Chỉ có 2 bệnh nhân (6,7%) gặp phải tác dụng phụ này ở mức độ 3. Không có trường hợp nào bị đau thần kinh ngoại vi độ 4 được ghi nhận trong nghiên cứu. Độc tính, bao gồm cả bệnh lý thần kinh, không gia tăng trong quá trình điều trị sau theo dõi dài hạn.

Tuy nhiên, nghiên cứu này có một số hạn chế. Vì đây là một nghiên cứu đơn nhóm, không mù và không có nhóm đối chứng, đồng thời cỡ mẫu của các nhóm phân tích dưới nhóm còn nhỏ, nên chỉ là kết quả bước đầu, cần bổ sung thêm cỡ mẫu để đánh giá hiệu quả đầy đủ hơn.

5. KẾT LUẬN

Kết quả điều trị

26,3% bệnh giữ nguyên, 26,3 bệnh đáp ứng một phần, 47,4% bệnh tiến triển sau điều trị. 53,6% bệnh nhân có lợi ích lâm sàng sau điều trị.

Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) là $2,8 \pm 0,9$ tháng, PFS liên quan có ý nghĩa thống kê với số phác đồ điều trị trước eribulin (1-3 phác đồ so với 4 phác đồ) với $p=0,009$.

Độc tính của phác đồ

Giảm bạch cầu trung tính độ 3,4 gặp 50%. Sốt giảm bạch cầu trung tính gặp 10%.

Các độc tính ngoài huyết học như đau thần kinh ngoại vi độ 3 gặp 6,7%, tăng men gan độ 3 gặp 6,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne et al, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024 May-Jun;74(3):229-263.

- [2]. Cortes J et al, Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet*. 2011;377(9769):914. Epub 2011 Mar 2
- [3]. Yuan P et al, Eribulin mesilate versus vinorelbine in women with locally recurrent or metastatic breast cancer: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2019;112:57. Epub 2019 Mar 29
- [4]. Osako T et al, Intermittent capecitabine monotherapy with lower dose intensity in heavily pretreated patients with metastatic breast cancer. *Tumori*. 2007;93(2):129–132
- [5]. Yamamura J, Masuda N, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy in taxane-pretreated patients with metastatic breast cancer: a phase II study of the Kinki Multidisciplinary Breast Oncology Group (KMBOG) 1015. *Chemotherapy*. 2017; 62(5):307–313
- [6]. Ramaswami R, O'Cathail SM, Brindley JH, Silcocks P, Mahmoud S, Palmieri C. Activity of eribulin mesylate in heavily pretreated breast cancer granted access via the Cancer Drugs Fund. *Future Oncol*. 2014; 10(3):363–376
- [7]. Ueda S, Saeki T, Takeuchi H, et al. In vivo imaging of eribulin-induced reoxygenation in advanced breast cancer patients: a comparison to bevacizumab. *Br J Cancer*. 2016;114(11):1212–1218
- [8]. Bajpai J, Ramaswamy A, Gupta S, Ghosh J, Gulia S. Eribulin in heavily pretreated metastatic breast cancer: a tertiary care center experience from India. *Indian J Cancer*. 2016;53(3):460–463
- [9]. Aogi K, Iwata H, Masuda N, et al. A phase II study of eribulin in Japanese patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2012;23(6):1441–1448
- [10]. Ates O, Babacan T, Kertmen N, et al. Efficacy and safety of eribulin monotherapy in patients with heavily pretreated metastatic breast cancer. *J BUON*. 2016;21(2):375–381.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA TRỊ TÂN BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ HER2(+) GIAI ĐOẠN II, III BẰNG PHÁC ĐỒ HÓA TRỊ KẾT HỢP TRASTUZUMAB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Phạm Thị Hoàng Phượng, Vũ Thị Mỹ Linh*, Lô Trúc Quỳnh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị tân bổ trợ ung thư vú giai đoạn II- III, HER2 dương tính bằng phác đồ hóa trị kết hợp trastuzumab tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu trên 31 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III, HER2 dương tính được điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ AC-TH hoặc TCH tại Khoa Nội 4, Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 6/2023 đến tháng 6/2025.

Kết quả: Một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân: Tuổi trung bình mắc bệnh là 51,8 tuổi. Nhóm tuổi từ 40-60 là nhóm hay gặp nhất chiếm tỉ lệ 67,7%. Có 54,8% giai đoạn II và 45,2% giai đoạn III. Tỷ lệ thụ thể nội tiết dương tính và âm tính lần lượt là 51,6 và 48,4%.

Kết quả điều trị: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học toàn bộ (tpCR) - bao gồm cả khối u nguyên phát và hạch - đạt 51,6%. Có mối liên quan có ý nghĩa giữa tình trạng thụ thể nội tiết và khả năng đạt tpCR ($p=0,002$). Tuy nhiên, không ghi nhận mối liên quan giữa tỷ lệ tpCR với các yếu tố khác như tuổi, giai đoạn khối u, giai đoạn hạch, loại mô bệnh học, độ mô học, biểu hiện Ki-67 hay loại phác đồ hóa chất sử dụng. Các phác đồ được dung nạp tốt, không có trường hợp nào phải ngừng điều trị do độc tính.

Kết luận: Hóa trị tân bổ trợ kết hợp trastuzumab cho thấy tỷ lệ tpCR cao và dung nạp tốt ở bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II-III, HER2 dương tính. Tình trạng thụ thể hormone có thể là yếu tố dự báo khả năng đạt tpCR, với nhóm HR âm tính thường đáp ứng tốt hơn nhóm HR dương tính.

Từ khóa: Ung thư vú, tân bổ trợ, kháng HER2, AC-TH, TCH.

Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

*Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Mỹ Linh

Email: vumylinh148109@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

OUTCOMES OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY COMBINED WITH TRASTUZUMAB IN PATIENTS WITH STAGE II-III HER2-POSITIVE BREAST CANCER AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: To evaluate the response to neoadjuvant therapy with chemotherapy combined with trastuzumab in patients with stage II–III, HER2-positive breast cancer at Nghe An Oncology Hospital.

Materials and Methods: This retrospective–prospective descriptive study included 31 patients with stage II–III, HER2-positive breast cancer who received neoadjuvant chemotherapy with either the AC-TH or TCH regimen at the Department of Internal Medicine 4, Nghe An Oncology Hospital, from June 2023 to June 2025.

Results: The mean age was 51.8 years, with the 40–60 age group being the most common (67.7%). Stage II and stage III accounted for 54.8% and 45.2% of cases, respectively. Hormone receptor (HR) positivity and negativity were observed in 51.6% and 48.4% of patients. The total pathological complete response (tpCR), defined as the absence of invasive carcinoma in both breast and axillary lymph nodes, was achieved in 51.6% of cases. A significant association was found between HR status and tpCR ($p=0.002$), whereas no associations were observed with age, tumor stage, nodal stage, histological type, histological grade, Ki-67 expression, or chemotherapy regimen. The regimens were well tolerated, with no treatment discontinuations due to toxicity.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy combined with trastuzumab achieved a high tpCR rate and was well tolerated in patients with stage II–III, HER2-positive breast cancer. Hormone receptor status may serve as a predictive factor for treatment response.

Keywords: breast cancer, neoadjuvant therapy, HER2, trastuzumab, AC-TH, TCH.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ giới¹. Trong đó, Ung thư vú HER2 dương tính thường có tiên lượng xấu hơn so với các nhóm khác nếu không được điều trị nhắm trúng đích.

Tiêu chuẩn chăm sóc ung thư vú hiện nay là đa chuyên khoa, bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, liệu pháp nội tiết, liệu pháp miễn dịch và liệu pháp nhắm đích HER2. Trong bối cảnh này, hóa trị tân bổ trợ đóng vai trò then chốt. Hóa trị tân bổ trợ giúp đánh giá hiệu quả điều trị thông qua

đáp ứng bệnh lý, hỗ trợ phân tầng nguy cơ, giảm mức độ phẫu thuật và định hướng điều trị bổ trợ sau mổ.

Kết hợp hóa trị với kháng HER2 (trastuzumab ± pertuzumab) trong điều trị tân bổ trợ cho thấy tỷ lệ đáp ứng bệnh lý hoàn toàn (tpCR) cao hơn so với hóa trị đơn thuần. Đạt tpCR liên quan chặt chẽ với cải thiện tỷ lệ sống không biến cố (EFS) và sống còn toàn bộ (OS)².

Liệu pháp hóa trị tân bổ trợ tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTV giai đoạn II, III HER2 dương tính bao gồm hóa trị kết hợp nhắm mục tiêu HER2, cụ thể là trastuzumab, có hoặc không có pertuzumab.

Tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An, điều trị hóa trị tân bổ trợ kết hợp kháng đơn HER2 (trastuzumab) ở bệnh nhân UTV HER2 dương tính, giai đoạn lâm sàng II-III là thường quy, hiện có ít bệnh nhân có điều kiện tiếp cận với thuốc pertuzumab, và chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả về phác đồ này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị tân bổ trợ ung thư vú giai đoạn II- III, HER2 dương tính bằng phác đồ hóa trị kết hợp trastuzumab.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 31 bệnh nhân ung thư vú HER2 dương tính được điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ AC-TH hoặc TCH tại Khoa Nội 4, Bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ tháng 6/2013 đến tháng 6/2025.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vú xâm nhập, HER2 dương tính.
- Được điều trị tân bổ trợ bằng phác đồ AC-T hoặc TCH kết hợp với trastuzumab.
- Không có bệnh chống chỉ định với các thuốc anthracyclin: Các bệnh lý tim mạch nặng như suy tim, viêm cơ tim, nhồi máu cơ tim...
- Các chỉ số về huyết học, sinh hóa, cho phép điều trị hóa chất.

- Siêu âm tim: tỷ số tổng máu thất trái (LVEF) $\geq 50\%$.

- Có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

Tiêu chuẩn loại trừ.

- Ung thư vú hai bên hoặc mắc ung thư thứ 2 khác.

- Ung thư vú di căn.

- Mắc các bệnh khác có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.

- Ung thư vú hai bên hoặc mắc ung thư thứ 2 khác.

- Bệnh nhân được chẩn đoán di căn.

- Bệnh nhân bỏ dở điều trị.

- Bệnh nhân không có đầy đủ hồ sơ bệnh án.

- Bệnh nhân mắc một trong các bệnh mãn tính đang trong giai đoạn cấp tính như đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính,...

- Bệnh nhân chống chỉ định điều trị hóa chất.

- Không tuân thủ liệu trình điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: NC mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

- Thời gian: Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 6/2023 đến tháng 6/2025 tại Khoa Nội 4, Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

- Cỡ mẫu: thuận tiện. Nghiên cứu thu nhận 31 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.2. Các bước tiến hành

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

- Lựa chọn các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước và trong quá trình điều trị.

- Ghi nhận kết quả điều trị của phác đồ.

- Xử lý số liệu

Các chỉ số, biến số nghiên cứu:

Đặc điểm quần thể bệnh nhân: tuổi, đặc điểm khối u (kích thước u, hóa mô miễn dịch, Du-al-ISH, thể mô bệnh học, độ mô học, giai đoạn bệnh, phác đồ điều trị.

Phác đồ sử dụng trong nghiên cứu:

AC-TH: Doxorubicin liều 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m², truyền liều mỗi 3 tuần. Sau đó truyền trastuzumab 8 mg/kg chu kỳ 1 và 6 mg/kg từ chu kỳ 2, docetaxel 75 - 100 mg/m² mỗi 3 tuần hoặc paclitaxel 175 mg/m² ngày 1, 8, 15 chu kỳ 3 tuần.

TCH: Docetaxel liều 75 mg/m², carboplatin AUC6, trastuzumab 8 mg/kg chu kỳ 1 và 6 mg/kg từ chu kỳ 2, mỗi 3 tuần.

Kết quả điều trị:

Đánh giá đáp ứng, tác dụng không mong muốn của phác đồ.

+ Đáp ứng lâm sàng khối u và hạch được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 chia thành 4 mức độ đáp ứng: đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng 1 phần (PR), bệnh giữ nguyên (SD) và bệnh tiến triển (PD) sau mỗi 4 chu kỳ.

+ Đáp ứng mô bệnh học tại khối u, hạch, cả u và hạch theo phân loại Chevallier. Từ phân loại của Chevallier, đáp ứng tại u và hạch được chia làm 2 loại: đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (pCR) và không đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học (No pCR). Trường hợp đáp ứng hoàn toàn mô bệnh học toàn bộ cả u và hạch được gọi là tpCR (total pathologic complete response), trường hợp còn lại được gọi là (No tpCR).

+ Các ghi nhận về độc tính được phân loại theo CTCAE 5.0: các độc tính về lâm sàng được đánh giá qua thăm khám trực tiếp, các độc tính về huyết học được đánh giá qua thăm khám lâm sàng và xét nghiệm huyết học sau mỗi chu kỳ điều trị.

Xử lý tác dụng không mong muốn do điều trị:

+ Dự phòng Hạ bạch cầu bằng thuốc dự phòng hạ bạch cầu G-CSF (granulocyte colony-stimulat-

ing factor - filgrastim) vào thời điểm ngày 3-10 của chu kỳ hóa trị phác đồ AC liều đầy.

+ Các bệnh nhân có độc tính trên hệ huyết học theo CTCAE từ độ 2 trở lên sẽ trì hoãn điều trị tới khi hồi phục về độ 1 hoặc bình thường. Các điều trị hỗ trợ có thể kèm theo (truyền máu, tiêm filgrastim, truyền tiểu cầu nếu cần thiết). Các bệnh nhân có độc tính huyết học kéo dài (≥ 2 tuần gián đoạn/trì hoãn điều trị) cho đến khi phục hồi về $\leq$ độ 1.

+ Quản lý độc tính trên tim liên quan tới doxorubicin và trastuzumab: nghiên cứu lựa chọn các BN có LVEF $\geq 50\%$; siêu âm tim đánh giá lại sau mỗi chu kỳ, khi hoàn thành điều trị hoặc có triệu chứng lâm sàng.

2.2.3. Xử lý số liệu

Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu: Mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất. Đánh giá mối tương quan giữa các biến.

2.2.4. Đạo đức nghiên cứu

Các phác đồ sử dụng trong nghiên cứu được khuyến cáo theo các hướng dẫn điều trị của ESMO, NCCN, Bộ Y tế. Các thông tin thu được của bệnh nhân chỉ nhằm mục đích nghiên cứu để nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

31 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu có đặc điểm sau:

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân		Số lượng bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Tuổi (Tuổi trung bình: 51,87)	< 40	4	12,9
	40 - 60	21	67,7
	> 60	6	19,4
Tình trạng kinh nguyệt	Mãn kinh	16	51,6
	Chưa mãn kinh	15	48,4
Giai đoạn u trước điều trị	cT1	4	12,9
	cT2	24	77,4
	cT3	2	6,5
	cT4	1	3,2
Giai đoạn hạch trước điều trị	cN0	11	35,5
	cN1	8	25,8
	cN2	12	38,7
Giai đoạn bệnh trước điều trị	IIA	9	29,0
	IIB	8	25,8
	IIIA	13	41,9
	IIIB	1	3,2
Mô bệnh học khối u	Ung thư biểu mô xâm nhập typ NST	30	96,8
	Ung thư biểu mô tuyến nhầy	1	3,2
Độ mô học khối u	II	26	83,9
	III	5	16,1
Tình trạng thụ thể nội tiết	Dương tính (ER và/ hoặc PR dương tính)	16	51,6
	Âm tính	15	48,4
Tình trạng HER2	IHC (+++)	29	93,5
	IHC (++) – Dual ISH (+)	2	6,5
Ki67	< 20	6	19,4
	≥ 20	25	80,6
Phác đồ điều trị	AC-TH	21	67,7
	TCH	10	32,3

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đáp ứng điều trị

Trong 31 bệnh nhân nghiên cứu, có 16 bệnh nhân đạt tpCR chiếm 51,6% và 15 bệnh nhân No tpCR.

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng và đáp ứng mô bệnh học

Đáp ứng điều trị		Số lượng bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng lâm sàng			
U vú	CR	5	16,1
	PR	26	83,9
	SD	0	0
	Tổng	31	100,0
Hạch	CR	27	87,1
	PR	3	9,7
	SD	1	3,2
	Tổng	31	100,0
U và hạch	CR	6	19,4
	PR	25	80,6
	SD	0	0
	Tổng	31	100,0
Đáp ứng mô bệnh học			
U vú	pCR	18	58,1
	No pCR	13	41,9
	Tổng	31	100,0
Hạch	pCR	23	74,2
	No pCR	8	25,8
	Tổng	31	100,0
U và hạch	tpCR	16	51,6
	No tpCR	15	48,4
	Tổng	31	100,0

3.2.2. Tỷ lệ đáp ứng và các yếu tố liên quan

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng và các yếu tố liên quan

Yếu tố liên quan		Đáp ứng mô bệnh học		p
		tpCR	No tpCR	
Tuổi (Tuổi trung bình: 51,87)	< 40	1	3	0.493
	40 - 60	11	10	
	> 60	4	2	
Giai đoạn u trước điều trị	cT1	1	3	0.171
	cT2	14	10	
	cT3	0	2	
	cT4	1	0	
Giai đoạn hạch trước điều trị	cN0	7	4	0.599
	cN1	4	4	
	cN2	5	7	
Giai đoạn bệnh trước điều trị	IIA	7	2	0.163
	IIB	3	5	
	IIIA	5	8	
	IIIB	1	0	
Mô bệnh học khối u	Ung thư biểu mô xâm nhập typ NST	16	14	0,484
	Ung thư biểu mô tuyến nhầy	0	1	
Độ mô học khối u	II	13	13	1.000
	III	3	2	
Tình trạng thụ thể nội tiết	Dương tính (ER và/hoặc PR dương tính)	7	9	0.002
	Âm tính	9	6	
Ki67	< 20	4	2	0.654
	≥ 20	12	13	
Phác đồ điều trị	AC-TH	11	10	1.00
	TCH	5	5	

Khi phân tích các yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng, nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ đạt tpCR cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$); chúng tôi chưa ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đạt tpCR khi phân tích liên quan với các yếu tố tuổi, giai đoạn

u, giai đoạn hạch, giai đoạn bệnh, mô bệnh học khối u, độ mô học, chỉ số Ki-67 và phác đồ điều trị ($p > 0,05$).

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3: Tác dụng không mong muốn

Phân độ	Hạ BCTT	Sốt HBCTT	Hạ Tiểu cầu	Buồn nôn, nôn	Độc tính thận	Tăng men gan	Đau cơ, khớp	Suy tim, Giảm LEVF	Viêm miệng
Độ 0	14(45,2)	31(100)	23(72,4)	22(71,0)	29(93,5)	23(74,1)	16(51,6)	28(90,3)	26(83,8)
Độ 1	1(3,2)	0	8(25,8)	6(19,4)	2(6,5)	6(19,4)	11(35,5)	2(6,5)	3(9,6)
Độ 2	3(9,6)	0	0	3(9,6)	0	2(6,5)	4(12,9)	1(3,2)	2(6,5)
Độ 3	5(16,1)	0	0	0	0	0	0	0	0
Độ 4	8(25,8)	0	0	0	0	0	0	0	0
Mọi độ	17(54,8)	0	8(25,8)	9(29)	2(6,5)	9(25,9)	15(48,4)	3(9,7)	5(16,1)

Một số tác dụng phụ không mong muốn hay gặp là hạ bạch cầu trung tính 17/31 (54,8%), đau cơ, khớp 15/31 (48,4%), tăng men gan 9(25,9%), buồn nôn, nôn 9(29%) và hạ tiểu cầu 8(25,8%). Ngoài trừ hạ bạch cầu trung tính, các độc tính khác chỉ gặp ở độ 1,2.

Tỷ lệ hạ BCTT là 17/31 (54,88), hạ độ 3,4 chiếm 41,9%.

Có 3 bệnh nhân giảm LEVF độ 1,2 (9,7%).

4. BÀN LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (tpCR) thường được xem là tiêu chí đánh giá chính trong các nghiên cứu điều trị tân bổ trợ ung thư vú, đặc biệt là nhóm HER2 dương tính. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng đạt được tpCR có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tái phát và tử vong do ung thư vú².

Hiệu quả của việc bổ sung thuốc kháng HER2

vào phác đồ điều trị tân bổ trợ đã được khẳng định trong nhiều thử nghiệm, điển hình là thử nghiệm NOAH³.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tpCR đạt 51,6% trong đó tỷ lệ đạt pCR tại vú và hạch lần lượt là 58,1% và 74,2%. Kết quả nghiên cứu chúng tôi khác biệt không đáng kể so với kết quả của nghiên cứu Z1041, B-41, GeparQuinto⁴⁻⁶. Trong nghiên cứu Z1041 282 bệnh nhân ung thư dương tính với HER2 được điều trị bằng bốn chu kỳ FEC tiếp theo là paclitaxel với trastuzumab so với paclitaxel với trastuzumab tiếp theo là FEC với trastuzumab, tỷ lệ pCR chung là 55 phần trăm. Trong nghiên cứu B-41, tỷ lệ pCR chung là 49 phần trăm. Trong nghiên cứu GeparQuinto, 309 bệnh nhân đã được điều trị bốn chu kỳ epirubicin và cyclophosphamide với trastuzumab tiếp theo là bốn chu kỳ docetaxel với trastuzumab (ECH-TH), dẫn đến tỷ lệ pCR là 45 phần trăm.

Theo chúng tôi, kết quả có sự khác biệt tỷ lệ tpCR giữa các nghiên cứu có thể do phác đồ hóa trị kết hợp khác nhau.

Tuy nhiên, so sánh với một số nghiên cứu khác, tỷ lệ tpCR trong nghiên cứu của chúng tôi còn khiêm tốn. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Phùng Thị Huyền (2020) khi nghiên cứu điều trị tân bổ trợ phác đồ ACTH hoặc TCH cho tỷ lệ tpCR đạt 64,1% ($n = 39$ bệnh nhân)⁷. Sự khác biệt có thể do tác giả sử dụng phác đồ liều dày, còn trong nghiên cứu của chúng tôi sử dụng chu kỳ 3 tuần, ngoài ra có sự không tương đồng về đối tượng nghiên cứu (cỡ mẫu, đặc điểm về giai đoạn bệnh và các yếu tố về giải phẫu bệnh và sinh học phân tử), vì vậy cần nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá thêm.

Trong thử nghiệm TRAIN-2 giai đoạn III, tỷ lệ pCR là 67 % cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của chúng tôi do sự kết hợp của bộ đôi kháng kép her2, điều này cho thấy việc điều trị phác đồ đa hóa trị kết hợp thuốc kháng HER2 như ACTH(P) hoặc TCH(P) thường mang lại tỷ lệ đáp ứng cao hơn⁸.

Nghiên cứu của tác giả Trần Đình Anh, Trịnh Lê Huy, tỷ lệ đạt tpCR là 54,1%.⁹ Kết quả tpCR của nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do tác nhân hóa trị AC-T liều dày và kết hợp bộ đôi kháng HER2 mang lại kết quả cao hơn.

Trong phân tích các yếu tố tiên lượng đáp ứng, chúng tôi ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng thụ thể nội tiết và tỷ lệ tpCR, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu Gepar Quattro, và nghiên cứu khác^{6,9}. Theo đó, nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết âm tính có tỷ lệ tpCR cao hơn (60,0%) so với nhóm có thụ thể nội tiết dương tính (43,75%) với $p < 0,05$. Chúng tôi chưa ghi nhận mối liên quan giữa các yếu tố các yếu tố tuổi, giai đoạn u (T), giai đoạn hạch (N), giai đoạn chung, type mô bệnh học, độ mô

học, tình trạng nội tiết, Ki67 và phác đồ điều trị với tỷ lệ đạt tpCR.

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy các phác đồ AC-TH và TCH được dung nạp tốt, không ghi nhận trường hợp nào phải ngừng điều trị sớm do độc tính.

Một số tác dụng phụ không mong muốn hay gặp là hạ bạch cầu trung tính 17/31 (54,8%), đau cơ, khớp 15/31 (48,4%), tăng men gan 9(25,9%), buồn nôn, nôn 9(29%) ả hạ tiểu cầu 8(25,8%). Ngoài trừ hạ bạch cầu trung tính, các độc tính khác chỉ gặp ở độ 1,2. Tác dụng phụ độ 3–4 thường gặp nhất là giảm bạch cầu trung tính, chiếm tỷ lệ 41,9%. Tuy nhiên, không ghi nhận trường hợp nào bị giảm bạch cầu trung tính kèm sốt. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính độ 3–4 trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn rõ rệt so với kết quả của Trần Đình Anh và Trịnh Lê Huy (13,5%) và tác giả Phùng Thị Huyền (2021)(15%)^{9,10}. Sự khác biệt này có thể liên quan đến việc chúng tôi sử dụng docetaxel (77,4%) thay vì paclitaxel, docetaxel mỗi 3 tuần đã được chứng minh có hiệu quả hơn paclitaxel mỗi 3 tuần. Tổng số chu kỳ hóa chất là 292. Số lượt hạ bạch cầu trung tính trên tổng số lượt hóa chất: 4,45% (13/292) và độc tính này được cải thiện trong các chu kỳ điều trị sau nhờ biện pháp dự phòng bằng G-CSF. Về tác dụng phụ tim mạch – một yếu tố thường được quan tâm khi dùng thuốc kháng HER2 – nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 3 trường hợp giảm LVEF độ 1,2 (9,7%), trong đó một trường hợp giảm độ 2 và hồi phục hoàn toàn sau 6 tuần, cho phép tiếp tục sử dụng trastuzumab.

5. KẾT LUẬN

Phác đồ AC-TH, TCH trong điều trị tân bổ trợ ung thư vú HER2 dương tính cho thấy hiệu quả điều trị cao, với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mô bệnh học (tpCR) đạt 54,1% và được dung nạp tốt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory. Accessed July 8, 2025. <https://gco.iarc.fr/>
- [2]. Broglio KR, Quintana M, Foster M, et al. Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis. *JAMA Oncol.* 2016;2(6):751-760. doi:10.1001/jamaoncol.2015.6113
- [3]. Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, et al. Neoadjuvant and adjuvant trastuzumab in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (NOAH): follow-up of a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *The Lancet Oncology.* 2014;15(6):640-647. doi:10.1016/S1470-2045(14)70080-4
- [4]. Buzdar AU, Suman VJ, Meric-Bernstam F, et al. Fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide (FEC-75) followed by paclitaxel plus trastuzumab versus paclitaxel plus trastuzumab followed by FEC-75 plus trastuzumab as neoadjuvant treatment for patients with HER2-positive breast cancer (Z1041): a randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(13):1317-1325. doi:10.1016/S1470-2045(13)70502-3
- [5]. Robidoux A, Tang G, Rastogi P, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2013;14(12):1183-1192. doi:10.1016/S1470-2045(13)70411-X
- [6]. Untch M, Loibl S, Bischoff J, et al. Lapatinib versus trastuzumab in combination with neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy (GeparQuinto, GBG 44): a randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2012;13(2):135-144. doi:10.1016/S1470-2045(11)70397-7
- [7]. Phung HT, Nguyen HT, Nguyen TV, Nguyen TV, Dinh LAT, Nguyen CV. <p>Pathological Complete Response with Neoadjuvant Trastuzumab Combined with Chemotherapy in HER2 Positive Breast Cancer: A Single Institution Retrospective Analysis from Vietnam</p>. *BCTT.* 2020;12:117-122. doi:10.2147/BCTT.S268369
- [8]. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade for HER2-positive breast cancer (TRAIN-2): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial - The Lancet Oncology. Accessed July 8, 2025. [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30570-9/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30570-9/abstract)
- [9]. Anh TĐ, Huy TL. 27. Kết quả điều trị tân bổ trợ ung thư vú HER2 dương tính bằng phác đồ AC-T liều dày kết hợp liệu pháp kháng HER2 tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. *TCNCYH.* 2023;171(10):242-251. doi:10.52852/tencyh.v171i10.2042
- [10]. Kết quả điều trị bổ trợ trước phác đồ hóa chất kết hợp Trastuzumab và Pertuzumab trên ung thư vú có HER2-NEU dương tính | Tạp chí Y học Việt Nam. Accessed July 8, 2025. <https://tapchihocvietnam.vn/index.php/vmj/article/view/1761>

KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỔ TRỢ TRƯỚC PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-CARBOPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN IIIC-IV TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU BẮC NINH

Nguyễn Thị Thanh Huyền*, Nguyễn Danh Song, Vũ Thị Hồng,
Hoàng Thị Trà My, Lê Thị Hương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ paclitaxel-carboplatin trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC-IV tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ tháng 01/2024 đến tháng 6/2025.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC-IV được điều trị bổ trợ trước bằng paclitaxel-carboplatin tại khoa Nội 1 Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ tháng 1/2024 đến tháng 6/2025.

Kết quả nghiên cứu: Nghiên cứu trên 31 bệnh nhân, tuổi trung bình $58,8 \pm 7,1$. Triệu chứng thường gặp nhất gồm đau bụng, chướng bụng (64,5%). Khối u >5 cm và đa ổ trên chẩn đoán hình ảnh (CT, MRI) chiếm tỷ lệ cao nhất lần lượt là 74,2%, 58,1%. Ung thư biểu mô thanh dịch chiếm đa số 87,1%. Tất cả bệnh nhân được hóa trị paclitaxel-carboplatin bước 1. Đáp ứng điều trị có 1 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (3,2%), 25 bệnh nhân đáp ứng một phần (80,6%), 5 bệnh giữ nguyên (16,1%). Tỷ lệ ECOG 2 giảm từ 12,9% xuống còn 3,2%. Hầu hết bệnh nhân có thể trạng 0-1 chiếm 96,8%. Tỷ lệ chuyển mô đạt 100%, có 2 trường hợp từ chối phẫu thuật. Độc tính huyết học là tác dụng không mong muốn thường gặp nhất với tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính (41,9%) chỉ gặp độ 1-2; thiếu máu độ 1 (41,9%), độ 2 (3,2%), hạ tiểu cầu (12,9%) chủ yếu độ 1. Độc tính ngoài huyết học thường gặp gồm nôn (29,1%), tăng creatinine (32,2%), tăng men gan (6,5%), rối loạn thần kinh ngoại vi (9,7%), chủ yếu độ 1-2, không ghi nhận độ 3-4.

Kết luận: Paclitaxel-Carboplatin là phác đồ hóa trị bổ trợ trước mang lại hiệu quả cao trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC-IV.

Từ khóa: Ung thư buồng trứng, giai đoạn IIIC-IV, hóa trị bổ trợ trước, Paclitaxel-Carboplatin, đáp ứng điều trị, độc tính.

Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Huyền

Email: bsthanhhuyen79@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

RESULTS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH PACLITAXEL-CARBOPLATIN REGIMEN IN PATIENTS WITH STAGE IIIC-IV OVARIAN CANCER AT BAC NINH ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Objective: To evaluate the treatment response and adverse events of the paclitaxel–carboplatin regimen in patients with stage IIIC–IV epithelial ovarian cancer at Bac Ninh Oncology Hospital from January 2024 to June 2025.

Subjects and Methods: A retrospective and prospective descriptive study was conducted. Patients diagnosed with stage IIIC–IV epithelial ovarian cancer who received neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel–carboplatin at the Department of Internal Medicine 1, Bac Ninh Oncology Hospital, from January 2024 to June 2025 were included.

Results: Thirty-one patients were enrolled. The mean age was 58.8 ± 7.1 years. The most common presenting symptoms were abdominal pain and distension (64.5%). Tumor size >5 cm and multifocal lesions on imaging (CT, MRI) were observed in 74.2% and 58.1% of patients, respectively. Serous carcinoma accounted for the majority (87.1%). All patients received first-line paclitaxel–carboplatin. Treatment response included 1 complete response (3.2%), 25 partial responses (80.6%), and 5 stable disease cases (16.1%). ECOG performance status 2 decreased from 12.9% to 3.2%, with most patients achieving ECOG 0–1 (96.8%). The rate of conversion to surgery was 100%, with 2 patients refusing surgery. Hematologic toxicities were the most common adverse events, including neutropenia (41.9%, grade 1–2 only), anemia (41.9% grade 1; 3.2% grade 2), and thrombocytopenia (12.9%, mainly grade 1). Non-hematologic toxicities included nausea (29.1%), elevated creatinine (32.2%), elevated liver enzymes (6.5%), and peripheral neuropathy (9.7%), mostly grade 1–2, with no grade 3–4 events recorded.

Conclusion: Neoadjuvant chemotherapy with paclitaxel–carboplatin demonstrates high efficacy and good tolerability in patients with stage IIIC–IV epithelial ovarian cancer.

Keywords: Ovarian cancer, stage IIIC–IV, neoadjuvant chemotherapy, paclitaxel–carboplatin, treatment response, toxicity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong những ung thư phụ khoa hay gặp nhất và cũng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhóm này. Theo GLOBOCAN 2022, trên thế giới ghi nhận hơn 324.603 ca mắc mới và 206.956 ca tử vong do ung thư buồng trứng. Tại Việt Nam, năm 2022 có 1.534 ca mắc mới và 1000 trường hợp tử vong vì căn bệnh này [1].

Về mô bệnh học, có tới 95% ung thư buồng trứng thuộc loại ung thư biểu mô, còn lại là ung thư tế bào mầm và u đệm dây sinh dục [2]. Trong đó, ung thư biểu mô buồng trứng thể thanh dịch độ cao chiếm khoảng 70-80%, dạng nội mạc tử cung 10%, tế bào sáo 10%, thanh dịch độ thấp < 5%, dạng nhầy 3% [3].

Ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC-IV còn gọi là ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa, khi khối

u đã lan đến phúc mạc ngoài tiểu khung, đường kính lớn nhất > 2cm, di căn đến các cơ quan ngoài bụng, khiến việc phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu gặp nhiều khó khăn. Trên 80% trường hợp được chẩn đoán ở giai đoạn này [4]. Hóa trị hỗ trợ trước đóng vai trò quan trọng làm giảm kích thước khối u, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật. Đồng thời chuyển giai đoạn từ không thể phẫu thuật được thành phẫu thuật được, giúp cải thiện cả về sống thêm không bệnh (DFS) và sống thêm toàn bộ (OS).

Trong các phác đồ hóa trị, sự phối hợp giữa taxane (Paclitaxel) và platinum (Carboplatin) được coi là phác đồ tiêu chuẩn trong điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC-IV, cải thiện tỷ lệ phẫu thuật tối đa và kết quả sống thêm cho bệnh nhân.

Tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh hóa trị hỗ trợ trước bằng paclitaxel-carboplatin đã được áp dụng từ năm 2023. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tác dụng không mong muốn của phác đồ. Vì vậy, tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ paclitaxel-carboplatin trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC-IV tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ tháng 01/2024 đến tháng 6/2025.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 31 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC-IV được điều trị hỗ trợ trước bằng paclitaxel- carboplatin tại khoa Nội 1 Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh từ tháng 1/2024 đến tháng 6/2025.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

Có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô buồng trứng.

- Chẩn đoán giai đoạn IIIC - IV không mô được.

- Xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận, huyết học ở giới hạn cho phép điều trị.

- Điều trị tối thiểu 3 chu kỳ hóa trị paclitaxel - carboplatin.

- Có hồ sơ bệnh án ghi chép đầy đủ và thông tin theo dõi sau điều trị.

- Chỉ số toàn trạng theo ECOG ≤ 2 .

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân được chẩn đoán, điều trị ban đầu tại các cơ sở khác.

- Bệnh nhân không tuân thủ điều trị.

- Đang mắc bệnh phối hợp nặng hoặc ung thư khác đang tiến triển.

2.4. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.

2.5. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Cỡ mẫu trong nghiên cứu là 31 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

2.6. Các bước tiến hành

- Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên hồ sơ bệnh án (thu tuyển hồi cứu).

- Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước và trong quá trình điều trị.

- Ghi nhận kết quả đáp ứng điều trị và độc tính của phác đồ.

+ Điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel – carboplatin.

+ Paclitaxel 175mg/m² và Carboplatin AUC 5-6.

Khoảng cách giữa các đợt điều trị là 21 ngày, tổng số đợt điều trị hóa chất 3 đợt.

+ Tỷ lệ đáp ứng: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, tiến triển sau 3 chu kỳ.

Đáp ứng của BN được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

+ Độc tính hóa trị được đánh giá theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới.

2.7. Xử lý số liệu

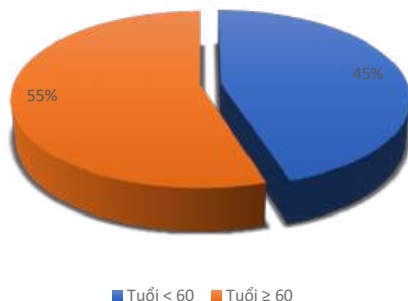
Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, không có tính chất can thiệp, nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị bệnh. Số liệu trung thực khách quan.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi bệnh nhân

* Nhận xét:

Tuổi trung bình: 58,8±7,1. Thấp nhất là 42 tuổi, cao nhất là 71 tuổi, nhóm tuổi ≥ 60 hay gặp nhất, chiếm 54,8%.

Bảng 1. Lý do vào viện

Lý do vào viện	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đau bụng-chướng bụng	20	64,5
Tức ngực-khó thở	2	6,5
Mệt mỏi-sút cân	4	12,9
Sờ thấy u-hạch	5	16,1
Tổng	31	100

* Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân đến khám do đau bụng, chướng bụng chiếm 64,5%.

Đa số bệnh nhân đến khám do tự sờ thấy khối u tuyến vú, chiếm 90%;

Có 2 bệnh nhân đến viện do tức ngực, khó thở chiếm 6,5 %, có 5 bệnh nhân đến viện do sờ thấy u, hạch chiếm 16,1%.

Bảng 2. Chỉ số CA 125 trước và sau điều trị

Giá trị	Trước điều trị	Sau điều trị
>1000 U/ml	12 (38,7%)	0 (0%)
≤1000 U/ml	19(61,3%)	31(100%)
Giá trị nhỏ nhất	112,2	21,1
Giá trị lớn nhất	2350,3	888,2

* Nhận xét:

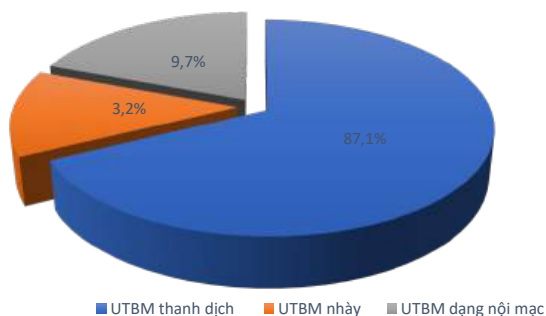
Bệnh nhân có nồng độ CA125 trước điều trị >1000 U/ml chiếm 38,7%. Nồng độ CA125≤ 1000 giảm sau điều trị chiếm 100%.

Bảng 3. Kích thước u trên phim chụp CT/ MRI

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đặc điểm u trên phim CT/ MRI		
Đường kính u (cm)		
< 5 cm	8	25,8
5- 10 cm	18	58,1
≥ 10 cm	5	16,1
Tính chất u		
Nang	2	6,5
Đặc	17	54,8
Hỗn hợp	7	22,6
Thâm nhiễm	5	16,1
Số lượng u trên CDHA		
Một u	11	35,5
Nhiều u	20	64,5
Dấu hiệu gợi ý ác tính		
Vách không đều	9	29,0
Dịch ổ bụng	17	54,8
Xâm lấn xung quanh	5	16,2

* Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân có kích thước u lớn nhất đo được trên chẩn đoán hình ảnh (CT; MRI) kích thước > 5cm chiếm 74,2%. Bệnh nhân có nhiều u chiếm tỷ lệ cao 58,1%. Dịch ổ bụng là dấu hiệu gợi ý ác tính hay gặp nhất chiếm 54,8%.



Biểu đồ 2. Các thể mô bệnh học

* Nhận xét:

Có 87,1% các trường hợp UTBM thanh dịch chiếm tỷ lệ cao nhất, các thể khác ít gặp.

3.2. Đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

3.2.1. Đáp ứng

Bảng 4. Đáp ứng lâm sàng sau 3 đợt hóa trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	1	3,3
Đáp ứng một phần	25	80,6
Giữ nguyên	5	16,1
Tiến triển	0	0
Tổng	31	100

* Nhận xét:

Chủ yếu bệnh nhân đáp ứng một phần sau điều trị chiếm 80,6%, có 1 trường hợp bệnh đáp

ứng hòa toàn chiếm 3,2%, 5 trường hợp bệnh giữ nguyên chiếm 16,1%.

Bảng 5. Đáp ứng theo kích thước u

Kích thước u	Đáp ứng (%)	Không đáp ứng (%)	Tổng n (%)	p
< 5cm	8 (100%)	0 (0,0%)	8 (100%)	0,137
5-10cm	15 (83,3%)	3 (16,7%)	18 (100%)	
>10cm	3 (60%)	2 (40,0%)	5 (100%)	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân có kích thước u < 5cm là 100%, trong khi đó, tỷ

lệ đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân có kích thước u 5-10cm và >10cm lần lượt là 83,3% và 60%. Sự khác biệt này không ý nghĩa thống kê với p = 0,137 (p > 0,05).

Bảng 6. Đáp ứng lâm sàng theo các đặc điểm mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng n (%)	p
UTBM thanh dịch	25(92,6%)	2 (7,4%)	27 (100%)	0,009
UTBM tế bào nhày	0 (0%)	1(100%)	2 (100%)	
UTBM dạng nội mạc	1(33,3%)	2 (66,7%)	2 (100%)	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm UTBM thanh dịch là 92,6% cao hơn so với nhóm UTBM tế bào nhày và UTBM.

3.2.2. Tác dụng không mong muốn của phác đồ

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học/tổng số bệnh nhân

Độ	Hạ bạch cầu Số BN (%)	Hạ BCĐNTT Số BN (%)	Hạ tiểu cầu Số BN (%)	Giảm huyết sắc tố Số BN (%)
1	12 (38,7%)	12 (38,7%)	4 (12,9%)	13 (41,9%)
2	1 (3,2%)	1 (3,2%)	0	2 (6,7)
3	0	0	0	0
4	0	0	0	0

Nhận xét: Trong nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân thiếu máu chỉ gặp độ 1, 2 (chiếm 45,1%).

nhân trong nghiên cứu chủ yếu gặp độ 1, 2 (chiếm 41,9%).

- Tỷ lệ hạ bạch cầu đa nhân trung tính của bệnh

- Không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu độ 3, 4.

Bảng 7. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ thống huyết học

Triệu chứng \ Độ	Độ 1 Số BN (%)	Độ 2 Số BN (%)	Độ 3	Độ 4
Nôn, buồn nôn	9 (29,1%)	0 (0%)	0	0
Tiêu chảy	3 (9,7%)	0 (0%)	0	0
Độc tính trên gan	9 (29,0%)	1 (3,2%)	0	0
Độc tính trên thận	2 (6,5%)	0 (0%)	0	0
Độc tính trên thần kinh ngoại vi	3 (9,7%)	0 (0%)	0	0

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu chỉ gặp bệnh nhân tăng men gan độ 1; 2.
- 6,5% bệnh nhân có tăng creatinin độ 1.
- Nôn và buồn nôn có tỷ lệ là 29,1% chỉ gặp độ 1.
- Tiêu chảy gặp ở 3 bệnh nhân chiếm 9,7%, trong đó chỉ gặp bệnh nhân ở độ tính độ 1.
- Rối loạn thần kinh ngoại vi chỉ gặp độ 1 chiếm tỷ lệ 9,7%.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $58,8 \pm 7,1$ tuổi, thấp nhất là 42 tuổi, cao nhất là 71 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất ≥ 60 tuổi chiếm 54,8%. Kết quả nghiên cứu của tôi tương đồng nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Loan (2023)[5] và Nguyễn Mai Lương (2022) [6] cùng nghiên cứu trên bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIC – IV điều trị phác đồ PC với tuổi trung bình tương ứng 60 tuổi và 55 tuổi.

4.1.2. Lý do vào viện

Ung thư buồng trứng tiến triển thầm lặng nên giai đoạn sớm các triệu chứng lâm sàng không có hoặc mờ nhạt. Khi có triệu chứng bệnh thường đã ở giai đoạn muộn, các triệu chứng lại không đặc hiệu dễ nhầm với các bệnh lý lành tính khác. “Đau bụng-chướng bụng” là triệu chứng rất hay gặp.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy “đau bụng-chướng bụng” chiếm 64,5%, tiếp sau là triệu chứng “sờ thấy u-hạch” chiếm 16,1%. Kết quả nghiên cứu của tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mai Lương (2022) có lý do bệnh nhân đến nhập viện hay gặp nhất là “đau bụng-chướng bụng” chiếm 76,9%, tiếp sau là triệu chứng “mệt mỏi-sút cân” chiếm 13,5% [6].

4.1.3. Nồng độ CA -125

Nồng độ CA125 tăng cao ở hơn 80% các trường hợp ung thư biểu mô buồng trứng, nhưng cũng có thể tăng trong một số tình trạng lành tính hoặc một số ung thư ngoài buồng trứng. Theo dõi sự thay đổi nồng độ CA125 để dự đoán đáp ứng và tiến triển bệnh trong quá trình điều trị. Trong nghiên cứu của tôi, tất cả bệnh nhân trước điều trị đều có chỉ số CA125 trong máu cao hơn ngưỡng bình thường, trong đó nhóm có nồng độ CA125 > 1000 U/ml chiếm 38,7%, nhóm có nồng độ CA125 ≤ 1000 U/ml chiếm 61,3%. Tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mậu Thái (2023) tại thời điểm chẩn đoán, tất cả bệnh nhân đều tăng CA12-5 với trung vị là $1741,5 \pm 1882,1$ U/ml [7].

4.1.4. Đặc điểm u trên chẩn đoán hình ảnh

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thu được nhóm có kích thước u > 10 cm chiếm 16,1%, u 5-10cm chiếm 58,1% và u < 5 cm chiếm 25,8%. Khi so sánh kết quả này với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mai Lương trên bệnh nhân UTBMBT

giai đoạn IIIC - IV, nhóm có kích thước u 5-10cm có tỷ lệ cao nhất 50%, nhóm có kích thước u > 10cm chiếm 36,5%, nhóm có kích thước u < 5cm chiếm 13,5% [6].

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thanh Loan (2023) nhóm có kích thước u > 10cm chiếm 31,9%, u 5-10 cm chiếm 47,8% và u < 5 cm chiếm 20,3% [5]. Sự chênh lệch này có thể lý giải vì phương pháp đánh giá ban đầu giữa các nghiên cứu không đồng nhất với nhau, cỡ mẫu của tôi nhỏ hơn so với các nghiên cứu vừa nêu trên nên có thể gây ra sự khác biệt khi so sánh nhóm kích thước u.

Tỷ lệ bệnh nhân có khối u đặc trong nghiên cứu của tôi chiếm đa số với 54,8%, tiếp theo đó là dạng hỗn hợp, thâm nhiễm, nang với tỷ lệ lần lượt là 22,6%, 16,1% và 6,5%. Nghiên cứu của tôi tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mậu Thái (2023) có tỷ lệ khối u đặc trong nghiên cứu 48,7%, tiếp theo đó là dạng hỗn hợp, nang, thâm nhiễm với số liệu lần lượt là 33,3%, 15,4% và 2,6% [7].

4.1.5. Các đặc điểm mô bệnh học

Trong nghiên cứu của tôi UTBM tuyến thanh dịch chiếm tỷ lệ cao nhất 87,1%, UTBM thể nhày chiếm 3,2%, UTBM dạng nội mạc tử cung 9,7%. Tác giả Nguyễn Mai Lương nghiên cứu trên 52 bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIC – IV cũng cho kết quả tương tự với thể UTBM thanh dịch chiếm tỷ lệ cao nhất 78,8%, UTBM thể nhày chiếm 7,7%, UTBM dạng nội mạc tử cung 3,8% [6].

4.2. Đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

4.2.1. Đáp ứng điều trị

4.2.1.1. Đáp ứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của tôi đánh giá đáp ứng trên lâm sàng, sau 3 chu kỳ hóa trị hỗ trợ trước có 28/31 bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm 80,6%,

có 5 trường hợp bệnh giữ nguyên chiếm 16,1%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Mai Lương (2022) với tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ hóa trị paclitaxel – carboplatin là 92,3% [6]. Có thể do cỡ mẫu của tôi nhỏ hơn và tuổi trung bình bệnh nhân nghiên cứu cao hơn so với các nghiên cứu vừa nêu trên nên có thể gây ra sự khác biệt.

Với những kết quả thu được từ các nghiên cứu có thể thấy UTBMBT là khối u đặc nhạy cảm với hóa trị, cụ thể với phác đồ hóa trị paclitaxel – carboplatin có tỷ lệ đáp ứng cao. Ngay cả khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, phẫu thuật thăm dò hay các xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh cho thấy bệnh lan rộng, dịch cổ tử cung nhiều thì cũng đã có sự thuyên giảm đáng kể sau hóa trị hỗ trợ trước.

4.2.1.2. Đáp ứng về mô bệnh học

Thể mô bệnh học ảnh hưởng đến đáp ứng điều trị ($p < 0,05$). Cụ thể, tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân UTBM thanh dịch trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 92,6%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng của nhóm UTBM dạng nội mạc là 33,3%, nhóm UTBM tế bào nhày là 0%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,009$ ($p<0,05$). Nghiên cứu của tôi tương đồng với tác giả Nguyễn Thị Thanh Loan (2023) tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân UTBM thanh dịch độ cao là 100%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng của nhóm UTBM tế bào sảng là 66,7%, nhóm UTBM tế bào nhày là 50%. Trường hợp UTBM thanh dịch độ thấp duy nhất trong nghiên cứu không đáp ứng với hóa trị hỗ trợ trước [5].

4.2.2. Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

4.2.2.1. Các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt có 41,9% bệnh nhân gặp tác dụng phụ này và chủ yếu là hạ độ 1; 2, không có bệnh nhân bị hạ

bạch cầu độ 3; 4. Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Mai Lương cho kết quả tương tự tỷ lệ hạ bạch cầu độ 1; 2 là 40,4%, hạ bạch cầu độ 3; 4 là 11,5% [6]. Đối tượng nghiên cứu của tôi là những bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIC – IV không mổ được do bệnh lan tràn hoặc có thể trạng yếu. Tuy nhiên cũng không có bệnh nhân nào phải truyền máu trước khi hóa trị. Trong quá trình điều trị hóa chất, có 45,1% các bệnh nhân bị hạ huyết sắc tố nhưng tất cả đều ở độ 1; 2. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Mai Lương với tỷ lệ hạ huyết sắc tố độ 1 và 2 lần lượt là 57,7% và 5,8% [6]. Có thể vì tác giả đánh giá mức độ hạ huyết sắc tố của cả bệnh nhân đã có tình trạng thiếu máu trước điều trị và một số bệnh nhân điều trị đến 6 chu kỳ hóa chất nên kết quả có sự chênh lệch.

4.2.2.2. Các tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học

Tỷ lệ tăng men gan trong nghiên cứu của tôi là 32,2% trên tổng số 31 bệnh nhân và chỉ gặp độ 1; 2. Tăng creatinine độ I chỉ gặp ở 2/29 bệnh nhân (chiếm 6,5%). Trong nghiên cứu ICON-8 (2019) trên 508 bệnh nhân UTBMBT được hóa trị phác đồ paclitaxel – carboplatin, tỷ lệ tăng men gan chỉ < 21%, tăng creatinine < 10% và hầu hết đều ở độ 1; 2 [8].

Nghiên cứu trong nước của tác giả Nguyễn Mai Lương (2022) cho tỷ lệ tăng men gan là 26,9%, đều ở độ 1; 2 và không gặp bất cứ trường hợp nào tăng creatinine [22]. Kết quả của các nghiên cứu thu được cũng tương tự với nghiên cứu của chúng tôi. Có thể thấy tác dụng phụ lên gan, thận của phác đồ hóa trị paclitaxel – carboplatin đều ở mức độ nhẹ và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị của người bệnh.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 31 bệnh nhân UTBMBT giai đoạn IIIC - IV được hóa trị hỗ trợ trước bằng phác đồ paclitaxel – carboplatin mang lại hiệu quả với với tỉ lệ đáp ứng sau:

- Đa số bệnh nhân có kích thước u > 5cm (74,2%), trong khi đó, tỷ lệ đáp ứng điều trị của nhóm bệnh nhân có kích thước u 5-10cm và > 10cm lần lượt là 83,3% và 60%.

- Nồng độ CA125 > 1000U/mL (38,7%), nồng độ CA125 ≤ 1000 giảm sau điều trị chiếm 100%.

- Đáp ứng lâm sàng: tỷ lệ đáp ứng một phần là 80,6%, bệnh giữ nguyên là 16,1%. Không có trường hợp nào bệnh tiến triển.

- Tác dụng không mong muốn hay gặp trên hệ tạo huyết là hạ bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 41,9%, thiếu máu 45,1%, hạ tiểu cầu 12,9%. Các tác dụng không mong muốn chỉ ở mức độ nhẹ 1, 2.

- Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất ngoài hệ tạo huyết là tăng men gan (32,2%) nhưng chỉ ở độ 1- 2. Các tác dụng không mong muốn khác: biến chứng thần kinh (12,9%), nôn (29,1%) và tiêu chảy (4,3%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Nguyễn Thị Thanh Loan, Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn hóa trị hỗ trợ trước phác đồ paclitaxel – carboplatin trong ung thư buồng trứng giai đoạn III-IV tại bệnh viện K. Luận văn BSCK II. Trường Đại học Y Hà Nội, 2023.
- [2]. Nguyễn Mai Lương, *Kết quả hóa trị phác đồ paclitaxel – carboplatin bệnh ung thư buồng trứng giai đoạn IIIC-IV tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội*. Luận văn BSCK II. Trường Đại học Y Hà Nội, 2022.
- [3]. Nguyễn Mậu Thái, V.H.T., Lê Trí Chinh, *Kết quả điều trị ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIB - IIIC bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin kết hợp Bevacizumab tại Bệnh viện K*. Tạp chí Y học Việt Nam, 2023. **530**(1).

- [4]. Arora, T., et al., *Epithelial Ovarian Cancer*, in *StatPearls*. 2025: Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: Sanjana Mullangi declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Elsa Vadakekut declares no relevant financial relationships with ineligible companies. Disclosure: Manidhar Reddy Lekkala declares no relevant financial relationships with ineligible companies.
- [5]. Barnes, B.M., et al., *Distinct transcriptional programs stratify ovarian cancer cell lines into the five major histological subtypes*. *Genome Med*, 2021. **13**(1): p. 140.
- [6]. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. *CA Cancer J Clin*, 2024. **74**(3): p. 229-263.
- [7]. Caruso, G., S.J. Weroha, and W. Cliby, *Ovarian Cancer: A Review*. *JAMA*, 2025: p. 53.
- [8]. Clamp, A.R., et al., *Weekly dose-dense chemotherapy in first-line epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer treatment (ICON8): overall survival results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2022. **23**(7): p. 919-930.

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT KẾT HỢP PEMBROLIZUMAB CÓ HOẶC KHÔNG CÓ BEVACIZUMAB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT, DI CĂN

Phùng Thị Huyền, Đặng Tiến Giang*, Khúc Chí Hiếu, Nguyễn Hồng Quang

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab có hoặc không có bevacizumab ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 26 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, có biểu hiện PD-L1 dương tính ($CPS \geq 1$), điều trị tại Bệnh viện K từ năm 2024 đến 2025. Tất cả bệnh nhân được điều trị với paclitaxel - carboplatin - pembrolizumab, có hoặc không có bevacizumab. Đáp ứng điều trị được đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Kết quả: Tuổi trung bình là $51 \pm 10,5$. tỷ lệ mô học là ung thư biểu mô vảy 76,9%, tuyến 23,1%. 61,5% bệnh nhân có $CPS \geq 10$. Có 73,1% bệnh nhân được phối hợp bevacizumab và 57,7% sử dụng carboplatin tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 86,9%, trong đó đáp ứng hoàn toàn 21,7%, đáp ứng một phần 65,2%. Bệnh nhân có $CPS \geq 10$ đạt ORR 92,9% cao hơn nhóm $CPS < 10$ với ORR 77,8%, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về ORR giữa nhóm có và không có bevacizumab ($p > 0,05$).

Kết luận: Phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab, có hoặc không có Bevacizumab, cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, đặc biệt ở nhóm có $CPS \geq 10$.

Từ khóa: Tái phát; di căn; ung thư cổ tử cung.

EVALUATION OF TREATMENT RESPONSE TO CHEMOTHERAPY PLUS PEMBROLIZUMAB WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB IN RECURRENT OR METASTATIC CERVICAL CANCER PATIENTS

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the treatment response of a chemotherapy regimen combining pembrolizumab, with or without bevacizumab in patients with recurrent or metastatic cervical cancer.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Đặng Tiến Giang

Email: bsdtgiang@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 04/8/2025

Ngày duyệt bài: 15/8/2025

Methods: This was a retrospective, cross-sectional study including 26 patients with recurrent or metastatic cervical cancer who were PD-L1 positive ($\text{CPS} \geq 1$) and treated at K Hospital from 2024 to 2025. All patients received paclitaxel–carboplatin–pembrolizumab, with or without bevacizumab. Treatment response was assessed using RECIST 1.1 criteria.

Results: The mean age was 51 ± 10.5 years. Histologically, squamous cell carcinoma accounted for 76.9% and adenocarcinoma for 23.1%. $\text{CPS} \geq 10$ was found in 61.5% of patients. Bevacizumab was administered in 73.1% of cases, and 57.7% of patients received carboplatin. The objective response rate (ORR) was 86.9%, including 21.7% complete responses and 65.2% partial responses. Patients with $\text{CPS} \geq 10$ had a higher ORR (92.9%) compared to those with $\text{CPS} < 10$ (77.8%), although the difference was not statistically significant. There was no significant difference in ORR between patients treated with and without bevacizumab ($p > 0.05$).

Conclusion: The combination and pembrolizumab, with or without bevacizumab, demonstrated promising efficacy in patients with recurrent or metastatic cervical cancer, particularly in those with $\text{CPS} \geq 10$.

Key words: Recurrence; metastasis; cervical cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là bệnh lý ác tính phổ biến thứ tư ở nữ giới toàn cầu, với khoảng 662.000 ca mắc mới và 348.000 ca tử vong năm 2022, trong đó hơn 85% ghi nhận tại các quốc gia thu nhập thấp và trung bình [1]. Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2022, ung thư cổ tử cung đứng hàng thứ 11 về tỷ lệ mắc và thứ 10 về tỷ lệ tử vong trong các loại ung thư ở nữ giới [1].

Ở giai đoạn tái phát hoặc di căn, tiên lượng bệnh nhân thường xấu với thời gian sống còn trung vị chỉ khoảng 12 tháng [2]. Phác đồ điều trị tiêu chuẩn hiện nay là kết hợp paclitaxel và cisplatin hoặc carboplatin $\pm$ bevacizumab – một thuốc kháng tăng sinh mạch – đã cho thấy cải thiện đáng kể thời gian sống còn toàn bộ (OS: 17 tháng so với 13,3 tháng; $\text{HR} = 0,71$; $p = 0,004$) trong thử nghiệm GOG-240 [3]. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị vẫn còn hạn chế, đặc biệt với các bệnh nhân tái phát sau điều trị bước một.

Trong bối cảnh đó, liệu pháp miễn dịch, đặc biệt là pembrolizumab – một chất ức chế PD-1 – đã nổi lên như một lựa chọn điều trị mới. Nghiên

cứ KEYNOTE-158 cho thấy pembrolizumab mang lại tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) 14,6% ở nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung có biểu hiện PD-L1 [4]. Việc phối hợp pembrolizumab với hóa trị và bevacizumab – phác đồ paclitaxel-carboplatin-bevacizumab-pembrolizumab (PCBP) – được kỳ vọng gia tăng hiệu quả điều trị nhờ tác động hiệp đồng giữa hóa chất, ức chế tạo mạch và kích hoạt miễn dịch [5].

Dữ liệu bước đầu từ nghiên cứu KEYNOTE-826 cho thấy việc thêm pembrolizumab vào hóa trị $\pm$ bevacizumab giúp cải thiện đáng kể sống còn không tiến triển (PFS: 10,4 tháng với 8,2 tháng; $\text{HR} = 0,62$; $p < 0,001$) và sống còn toàn bộ (OS: chưa đạt với 16,3 tháng; $\text{HR} = 0,64$; $p < 0,001$) [6].

Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả và độ an toàn của phác đồ này trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn tại Việt Nam. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm phân tích đáp ứng lâm sàng và một số yếu tố liên quan đến hiệu quả điều trị phác đồ hóa trị kết hợp miễn dịch có hoặc không có bevacizumab trong thực hành tại Bệnh viện K.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán xác định ung thư cổ tử cung tái phát, dai dẳng hoặc di căn trên cơ sở mô bệnh học.

Bệnh không còn khả năng điều trị triệt căn bằng phẫu thuật hoặc xạ trị.

Có tổn thương đích đo được theo tiêu chuẩn RECIST.

Chưa từng điều trị toàn thân cho bệnh tái phát hoặc di căn (ngoại trừ hóa xạ trị trước đó trong điều trị bệnh giai đoạn sớm).

Tình trạng PD-L1 dương tính, được xác định bằng hóa mô miễn dịch bằng dòng vô tính 22C3 với điểm CPS (Combined Positive Score) ≥ 1 .

Tình trạng toàn trạng theo thang điểm ECOG từ 0 đến 2.

Chức năng cơ quan còn tốt, bảo đảm đủ khả năng dung nạp hóa trị và liệu pháp miễn dịch, bao gồm:

+ Số lượng bạch cầu trung tính tuyệt đối (ANC) $\geq 1.500/\text{mm}^3$.

+ Số lượng tiểu cầu $\geq 100.000/\text{mm}^3$.

+ Bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn trên của mức bình thường (ULN).

+ AST và ALT $\leq 2,5$ lần ULN (hoặc ≤ 5 lần ULN nếu có di căn gan).

+ Độ thanh thải creatinine ước tính ≥ 50 mL/phút (theo công thức Cockcroft-Gault hoặc tương đương).

- Tuổi từ 18 trở lên tại thời điểm chẩn đoán.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có tiền sử hoặc đang mắc bệnh tự miễn nghiêm trọng cần điều trị ức chế miễn dịch (như

lupus ban đỏ hệ thống, viêm khớp dạng thấp nặng, bệnh viêm ruột).

- Có bệnh phổi kẽ (ILD) hoặc viêm phổi do thuốc.

- Có tiền sử hoặc đang mắc bệnh hệ thần kinh trung ương ảnh hưởng đến khả năng điều trị.

- Nhiễm HIV không kiểm soát hoặc đang dùng thuốc ức chế miễn dịch mạnh, nhiễm viêm gan B hoặc viêm gan C đang hoạt động.

- Phụ nữ đang mang thai hoặc cho con bú.

- Dị ứng nặng với pembrolizumab hoặc các thuốc hóa trị liên quan.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.2.2. Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu: Thuận tiện

- Trong nghiên cứu chúng tôi đã thu thập được 26 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

- Lọc hồ sơ bệnh án dựa trên tiêu chí chọn và loại trừ đã được xác định trước đó.

- Ghi nhận các thông tin lâm sàng, cận lâm sàng và đáp ứng điều trị sau 2-3 chu kỳ.

- Khai thác thông tin dựa trên hồ sơ bệnh án và thông tin qua liên hệ với bệnh nhân hoặc người nhà bệnh nhân.

2.2.4. Các chỉ số đánh giá

- Đánh giá đáp ứng dựa theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

3. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Biến số	Kết quả n (%)
Tổng số bệnh nhân	26
Tuổi	
Trung bình	51
Dao động	36 - 73
≥ 65	5 (19,2%)
Mô bệnh học	
Carcinoma vảy	20 (76,9%)
Carcinoma tuyến	5 (19,2%)
NOS	1 (3,9%)
PDL-1 (CPS)	
1-10	10 (38,5%)
> 10	16 (61,5%)
Bevacizumab	
Có	19 (73,1%)
Không	7 (26,9%)
Phác đồ hóa chất	
Paclitaxel-Carboplatin	19 (73,1%)
Paclitaxel-Cisplatin	7 (26,9%)

Bảng 3. Phân tích ORR theo mô bệnh học và CPS

Yếu tố phân tích	Tổng số ca (n)	Đáp ứng (n)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	p-value
Mô bệnh học				0.510
- Carcinoma vảy	19	17	89,5%	
- Carcinoma tuyến	3	2	66,7%	
- Loại khác	1	1	100,0%	
Điểm CPS				0.295

Nhận xét:

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có mô bệnh học phần lớn là carcinoma vảy. Đa số được điều trị với hóa chất kết hợp bevacizumab và có biểu hiện PD-L1 dương tính. Tỷ lệ bệnh nhân lớn tuổi chiếm thiểu số, phản ánh dân số nghiên cứu tương đối trẻ.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Kết quả đáp ứng

Bảng 2. Kết quả đáp ứng

Kết quả đáp ứng	Số ca (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	5	21,7
Đáp ứng một phần	15	65,2
Bệnh ổn định	3	13,1
Bệnh tiến triển	0	0
Tổng số	23	100

Nhận xét:

Phác đồ hóa trị kết hợp pembrolizumab có hoặc không có bevacizumab trong nghiên cứu này đem lại ORR rất cao (86,9%).

3.2.2. Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng

Yếu tố phân tích	Tổng số ca (n)	Đáp ứng (n)	Tỷ lệ đáp ứng (%)	p-value
- CPS 1 – 10	9	7	77,8%	
- CPS > 10	14	13	92,9%	
Bevacizumab				0.759
Có	17	15	88,2%	
Không	6	5	83,3%	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng cao ở tất cả các nhóm mô bệnh học và CPS, nổi bật ở carcinoma vảy và PS ≥ 10 và có điều trị bevacizumab. Không có sự khác biệt thống kê có ý nghĩa giữa các nhóm ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 51 tuổi (khoảng: 36-73). So với các nghiên cứu trước như GOG-240 hay KEYNOTE-826, độ tuổi này là tương đương, phản ánh nhóm tuổi điển hình của bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát di căn trong lâm sàng [1], [6].

Trong số 26 bệnh nhân, mô bệnh học chủ yếu là (vảy chiếm 76,9%, tuyến chiếm 19,2%). Dữ liệu này phù hợp với tỷ lệ thường gặp trong ung thư cổ tử cung tái phát, với ung thư biểu mô vảy là thể phổ biến nhất [7].

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 cao với CPS ≥ 10 là 61,5 %, cao hơn so với nghiên cứu KEYNOTE-826, nơi 51,3% bệnh nhân có CPS ≥ 10 [8]. Các nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân có CPS > 10 có thể đáp ứng tốt hơn với pembrolizumab và có tiên lượng sống thêm dài hơn. Theo nghiên cứu của KR et al. (2021), bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến xa có CPS > 10 đạt ORR 47,1%, so với 16,7% ở nhóm CPS 1–10 và 0% ở nhóm CPS < 1 ($p < 0,01$). Nhóm CPS > 10 cũng có trung vị PFS 8,0 tháng (so với 3,0 tháng

ở nhóm CPS 1–10 và 2,0 tháng ở nhóm CPS < 1 ; $p = 0,004$) và trung vị OS 17,1 tháng, cao hơn đáng kể so với các nhóm còn lại ($p = 0,003$) [9]. Những dữ liệu này khẳng định vai trò tiên lượng của chỉ số PD-L1, đặc biệt tại ngưỡng CPS > 10 , trong việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho liệu pháp ức chế điểm kiểm soát miễn dịch như pembrolizumab.

Tổng số bệnh nhân được sử dụng bevacizumab là 19 (chiếm 73,1%). Việc phối hợp bevacizumab nhằm tăng hiệu quả điều trị thông qua ức chế tăng sinh mạch, và được chứng minh cải thiện OS trong GOG-240 [3]. Tuy nhiên, trong thực hành tại Việt Nam, việc sử dụng bevacizumab vẫn còn hạn chế do chi phí cao, khó tiếp cận với bảo hiểm y tế và yêu cầu theo dõi chặt chẽ các biến cố bất lợi như tăng huyết áp, xuất huyết, hoặc thủng đường tiêu hóa. Do đó, hiệu quả và độc tính của bevacizumab trong điều kiện thực tế có thể khác biệt so với các nghiên cứu quốc tế, cần được đánh giá cẩn trọng hơn.

Trong nghiên cứu, 7 bệnh nhân được điều trị với cisplatin và 19 bệnh nhân sử dụng carboplatin. Cisplatin được cho là hiệu quả hơn trong một số trường hợp, đặc biệt ở bệnh nhân có thể trạng tốt, do khả năng gây độc tế bào mạnh và tính nhạy xạ cao. Tuy nhiên, do độc tính trên thận và thần kinh, carboplatin thường được ưu tiên hơn nhờ khả năng dung nạp tốt [2]. So sánh giữa 2 nhóm sẽ giúp đánh giá liệu có sự khác biệt về đáp ứng và độc tính khi dùng hai loại platin trong phác đồ phối hợp với pembrolizumab.

Phân tích các yếu tố trên sẽ giúp định hướng cá thể hóa điều trị cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, đặc biệt là trong bối cảnh nguồn lực hạn chế tại các nước đang phát triển như Việt Nam. Dữ liệu thu được từ nghiên cứu này có thể đóng góp quan trọng vào việc cập nhật hướng dẫn điều trị và lựa chọn phác đồ phù hợp cho từng đối tượng bệnh nhân trong thực hành lâm sàng.

4.2. Đánh giá đáp ứng và một số yếu tố liên quan

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 23 bệnh nhân đã có thông tin đánh giá đáp ứng, tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 đạt 86,9%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) là 21,7%, đáp ứng một phần (PR) là 65,2%, bệnh ổn định (SD) chiếm 13,1%. Kết quả này cho thấy hiệu quả cao của phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab (có hoặc không có bevacizumab) trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát hoặc di căn. Tỷ lệ ORR này tương đương hoặc cao hơn một số nghiên cứu quốc tế như KEYNOTE-826 (ORR ~68%) hay GOG-240 (ORR ~48%) [3], [6].

Một trong những yếu tố quan trọng được ghi nhận là chỉ số PD-L1 (CPS). Bệnh nhân có CPS >10 cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao nhất (ORR 92,9%), trong khi nhóm CPS từ 1–10 có ORR 77,8%, tuy nhiên sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê ($p=0,295$), do số lượng cỡ mẫu còn nhỏ. Kết quả này gợi ý vai trò tiềm năng của PD-L1 như một yếu tố tiên lượng trong việc lựa chọn bệnh nhân phù hợp với liệu pháp pembrolizumab, phù hợp với dữ liệu từ các nghiên cứu KEYNOTE-158 và KEYNOTE-826 [4], [8]. Cụ thể, trong nghiên cứu KEYNOTE-158, kết quả cho thấy ở nhóm bệnh nhân có PD-L1 dương tính với CPS ≥ 1 , ORR đạt 14,6%, trong đó ORR ở nhóm CPS ≥ 10 lên tới 27,8%, cao hơn rõ rệt so với nhóm CPS thấp

hoặc âm tính (CPS <1: ORR chỉ 0%). Tương tự, trong nghiên cứu KEYNOTE-826, ORR ở nhóm CPS ≥ 10 là 69,6%, so với 51,9% ở nhóm CPS từ 1–10 và 42,6% ở nhóm CPS <1, khẳng định rõ vai trò của PD-L1 trong tiên lượng và lựa chọn bệnh nhân phù hợp cho liệu pháp pembrolizumab.

Về yếu tố điều trị đi kèm, nhóm bệnh nhân được sử dụng bevacizumab ghi nhận ORR cao hơn so với nhóm không sử dụng (88,2% so với 83,3%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p=0,759$). Điều này cho thấy hiệu quả tiềm năng của việc kết hợp liệu pháp miễn dịch với thuốc kháng tăng sinh mạch, có thể giúp tăng cường sự thâm nhập của tế bào miễn dịch vào khối u và làm tăng hiệu quả điều trị.

Tóm lại, các yếu tố như chỉ số PD-L1, có sử dụng bevacizumab hay không đều có ảnh hưởng đến hiệu quả đáp ứng điều trị. Kết quả bước đầu này góp phần cung cấp dữ liệu thực tế tại Việt Nam, đồng thời gợi mở hướng cá thể hóa điều trị và tối ưu hóa hiệu quả cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn trong thực hành lâm sàng.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy phác đồ hóa chất kết hợp pembrolizumab, có hoặc không có bevacizumab, mang lại tỷ lệ đáp ứng điều trị khá cao ở bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, di căn, với hiệu quả lâm sàng bước đầu đã được ghi nhận. Các yếu tố như chỉ số PD-L1 cao hay phối hợp bevacizumab có liên quan đến cải thiện tỷ lệ đáp ứng. Những dữ liệu này góp phần cung cấp bằng chứng thực tế tại Việt Nam và khẳng định tiềm năng của liệu pháp miễn dịch trong điều trị ung thư cổ tử cung tiến xa. Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá toàn diện hơn về hiệu quả sống còn và độ an toàn lâu dài của phác đồ này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
- [2]. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-743. doi:10.1056/NEJMoa1309748
- [3]. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet*. 2017;390(10103):1654-1663. doi:10.1016/S0140-6736(17)31607-0
- [4]. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1470-1478. doi:10.1200/JCO.18.01265
- [5]. Wright AA, Howitt BE, Myers AP, et al. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer*. 2013;119(21):3776-3783. doi:10.1002/cncr.28288
- [6]. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2021;385(20):1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa2112435
- [7]. Wang M, Huang K, Wong MCS, Huang J, Jin Y, Zheng ZJ. Global Cervical Cancer Incidence by Histological Subtype and Implications for Screening Methods. *J Epidemiol Glob Health*. 2024;14(1):94-101. doi:10.1007/s44197-023-00172-7
- [8]. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2021;385(20):1856-1867. doi:10.1056/NEJMoa2112435
- [9]. Kr S, A H, Y X. Response to Immune Checkpoint Inhibitor Treatment in Advanced Cervical Cancer and Biomarker Study. *Frontiers in medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.669587

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ ĐIỀU TRỊ HỖ TRỢ CÓ TS-1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN II-III SAU PHẪU THUẬT TRIỆT ĐỂ: BÁO CÁO KẾT QUẢ CUỐI CÙNG

Phạm Xuân Dũng^{1*}, Phan Tấn Thuận², Nguyễn Minh Kim²

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư dạ dày là một trong những loại ung thư phổ biến trên thế giới và ở Việt Nam. Vai trò của hóa trị hỗ trợ sau cắt dạ dày tiêu chuẩn đem lại lợi ích về sống còn cho bệnh nhân carcinoma tuyến dạ dày giai đoạn II-III, trong đó TS-1 là một dẫn xuất của fluorouracil đang được sử dụng ngày càng rộng rãi ở Việt Nam nói riêng và khu vực châu Á nói chung.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, cập nhật kết quả lần cuối trên 45 bệnh nhân carcinoma tuyến dạ dày giai đoạn II-III được điều trị với phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

Mục tiêu đánh giá: Thời gian sống còn không tái phát, thời gian sống còn toàn bộ, tính dung nạp và tác dụng phụ của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ.

Kết quả: Kết thúc theo dõi tại thời điểm 63 tháng, thời gian sống còn không bệnh tái phát (DFS) trung bình là 40,2 tháng (95%CI 33,0-47,3), thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung bình là 50 tháng (95%CI 44,3-55,6). Sự khác biệt về DFS và OS giữa 2 nhóm bệnh nhân dùng TS-1 đơn trị và SOX là không có ý nghĩa thống kê. Trung vị sống còn toàn bộ là 57 tháng (95%CI 41,8-72,2). Độc tính đã được báo cáo tại thời điểm 37 tháng theo dõi, với 8,9% bệnh nhân có tác dụng phụ độ 3, không có tác dụng phụ độ 4-5.

Kết luận: Phác đồ hóa trị hỗ trợ có TS-1 trong ung thư dạ dày giai đoạn II-III có DFS và OS trung bình là 45,9 tháng và 47,5 tháng, độ an toàn với độc tính chấp nhận được và khả năng dung nạp cao. Do cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi chưa đủ 3 năm ở một số ca nên hiệu quả của phác đồ cần được khảo sát thêm.

Từ khóa: Ung thư dạ dày giai đoạn II-III; TS-1; SOX; Bệnh viện Ung bướu TP. HCM.

¹**Trường ĐHYK Phạm Ngọc Thạch, Hội Ung thư Việt Nam**

²**Bệnh viện Ung bướu TP. HCM**

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Xuân Dũng

Email: phxdung@yahoo.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày duyệt bài: 15/8/2025

EVALUATION OF THE SAFETY AND EFFICACY OF ADJUVANT TS-1 BASED CHEMOTHERAPY IN STAGE II - III GASTRIC CANCER AFTER D2 GASTRECTOMY: FINAL RESULTS

ABSTRACT

Background: Gastric cancer is one of the most common malignancies worldwide and in Vietnam. Adjuvant chemotherapy after standard gastrectomy is proved to provide survival benefit for gastric carcinoma stage II-III. TS-1, which is a derivate of fluorouracil, has been commonly used in Vietnam and Asian nations in this setting.

Methods: This is a retrospective and prospective study, updated from the last results on 45 gastric carcinoma patients stage II-III were treated with adjuvant TS-1/SOX regimen at Ho Chi Minh city Oncology Hospital from January 2020 to December 2022. Objectives: relapse-free survival, overall survival and side effects of TS-1/SOX regimens in adjuvant therapy for stage II-III gastric cancer in Ho Chi Minh city Oncology Hospital.

Results: The mean disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) was 40,2 months (95%CI 33,0-47,3) and 50 months (95%CI 44,3-55,6), respectively. There was no significant difference of DFS and OS between TS-1 and SOX groups ($p=0,59$ and $0,56$). Median OS was 57 months (95%CI 41,8-72,2). Adverse effects and tolerability were previously reported: grade 3 adverse effects were recognized in 8.9% patients and no patients had grade 4-5.

Conclusion: The mean DFS and OS of adjuvant chemotherapy with TS-1-based regimens in stage II-III gastric cancer is 40,2 months and 50 months. The analysis, on the other hand, indicates these regimens were safe and well-tolerated with acceptable adverse effects. Due to small sample size and short time follow-up, the efficacy of the regimens is needed to be further evaluated.

Keywords: Stage II-III gastric cancer; TS-1; SOX; Ho Chi Minh city Oncology Hospital.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư dạ dày là một trong các loại ung thư thường gặp trên thế giới, gây tử vong đứng hàng thứ năm. Tại Việt Nam, số liệu ung thư dạ dày được thống kê đứng thứ năm trong tổng số các loại ung thư và tử vong đứng hàng thứ 3 [1]. Ung thư dạ dày được chẩn đoán ở giai đoạn sớm là một cơ hội cho người bệnh được điều trị khỏi với phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ làm nền tảng. Hiện nay, các hướng dẫn điều trị có sự khác nhau tại các khu vực trên thế giới. Với bướu > cT1b hoặc có hạch (đánh giá bằng hình ảnh học), mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) và Hiệp hội Ung thư châu Âu (ESMO) khuyến cáo nên tuân thủ hóa trị, phẫu thuật và hóa xạ trị, tuy nhiên theo khuyến cáo của Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản phẫu thuật cắt

dạ dày toàn phần kèm nạo hạch D2 và hóa trị hỗ trợ là điều trị chuẩn, hóa trị trước mổ chỉ cần nhắc trong trường hợp hạch lớn ở vị trí không thuận lợi phẫu thuật [2]. Các phác đồ hóa trị hỗ trợ tiêu chuẩn gồm 5-fluorouracil (dạng uống hoặc truyền tĩnh mạch) kết hợp oxaliplatin. TS-1 là thuốc uống điều trị ung thư dạ dày được phát triển tại Nhật Bản, gồm ba thành phần: tegafur (tiền chất sẽ được chuyển hóa thành fluorouracil), gimeracil (ức chế men dihydropyrimidine dehydrogenase gây thoái giáng fluorouracil) và oteracil (ức chế quá trình phosphoryl hóa fluorouracil trong hệ tiêu hóa, từ đó làm giảm độc tính trên đường tiêu hóa) với tỷ lệ các thành phần là 1:0.4:1 [3]. Hiệu quả và tính an toàn của TS-1 đã được chứng minh trong nhiều thử nghiệm lâm sàng cho ung thư dạ dày giai đoạn IV và giai đoạn II-III trong hỗ trợ sau mổ [3-7].

Tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, phác đồ TS-1/SOX bắt đầu được sử dụng từ năm 2019 trong điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày nhưng chưa được sử dụng phổ biến, do TS-1 chưa được bảo hiểm y tế chi trả cho giai đoạn sớm khiến gánh nặng kinh tế là một trở ngại lớn. Với ưu thế tác dụng phụ ít hơn đặc biệt là hội chứng bàn tay chân, TS-1 được ưa thích điều trị hơn ở các bệnh nhân lớn tuổi, thể trạng kém. Báo cáo trước đó của chúng tôi nhằm đánh giá tính an toàn và dung nạp của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ trong ung thư dạ dày giai đoạn II-III ở Bệnh viện Ung bướu TP. HCM. Trong báo cáo này, chúng tôi đánh giá hiệu quả của phác đồ TS-1/SOX hỗ trợ qua thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ đến thời điểm kết thúc theo dõi.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả các bệnh nhân ≥ 18 tuổi được chẩn đoán ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, được hóa trị hỗ trợ với phác đồ TS-1 hoặc SOX tại khoa Nội Tuyến vú, tiêu hóa, gan, niệu - Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, nhập viện từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi, ECOG 0-1.
- Đã phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, có tường trình phẫu thuật ghi rõ phương pháp mổ.
- Có kết quả mô bệnh học khẳng định ung thư biểu mô dạ dày, giai đoạn II đến III sau mổ (AJCC 8th edition).
- Được điều trị SOX hoặc TS-1 hỗ trợ.
- Có kết quả xét nghiệm máu, chức năng gan, thận, tim mạch bình thường trước hóa trị.
- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có tiền căn hoặc đồng mắc ung thư khác.
- Có tiền căn dị ứng nặng hoặc dị ứng với 5-FU.

- Có bệnh lý nội khoa nặng, chưa được kiểm soát ổn.
- Có diện cắt không đạt R0.
- Bệnh nhân bỏ điều trị hoặc mất dấu theo dõi trong thời gian hóa trị hỗ trợ.

2.1. Phương pháp nghiên cứu

Mô tả hồi cứu và tiền cứu. Theo dõi bệnh nhân dựa vào hồ sơ bệnh án và liên lạc qua điện thoại.

Các biến số chính:

- Thông tin chung: Giới tính, tuổi, diện tích da, ECOG, bệnh nội khoa đi kèm.
- Tình trạng khối u:
 - + Vị trí khối u: tâm vị, thân vị, hang vị, môn vị.
 - + Grade mô học: grade 1,2,3.
 - + Giai đoạn sau mổ: IIA,IIB,IIIA,IIIB,IIIC.
 - + Tình trạng bướu (T2,T3,T4a,T4b), hạch (N0,N1,N2,N3a,N3b) sau mổ.
- Quá trình điều trị:
 - + Phác đồ hóa trị: TS-1, SOX.

TS-1: TS-1 80 mg/m²/ngày nếu BSA <1,25 m², 100 mg/m²/ngày nếu BSA trong khoảng 1,25 - <1,5 m², 120 mg/m²/ngày nếu BSA $\geq 1,5$ m². Chu kỳ mỗi 3 tuần (2 tuần uống thuốc - 1 tuần nghỉ) hoặc mỗi 6 tuần (4 tuần uống thuốc - 2 tuần nghỉ)

SOX: liều TS-1 như trên, Oxaliplatin 130 mg/m²/ngày. Chu kỳ mỗi 3 tuần (oxaliplatin truyền ngày 1, TS-1 2 tuần uống thuốc - 1 tuần nghỉ) $\times$ 8 chu kỳ, có hoặc không có TS-1 duy trì 1 năm sau khi hoàn tất SOX.

- Thời gian sống còn không bệnh (DFS) trung bình và thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung bình.

Báo cáo giữa kỳ: 30/4/2023. Kết thúc theo dõi: 30/6/2025.

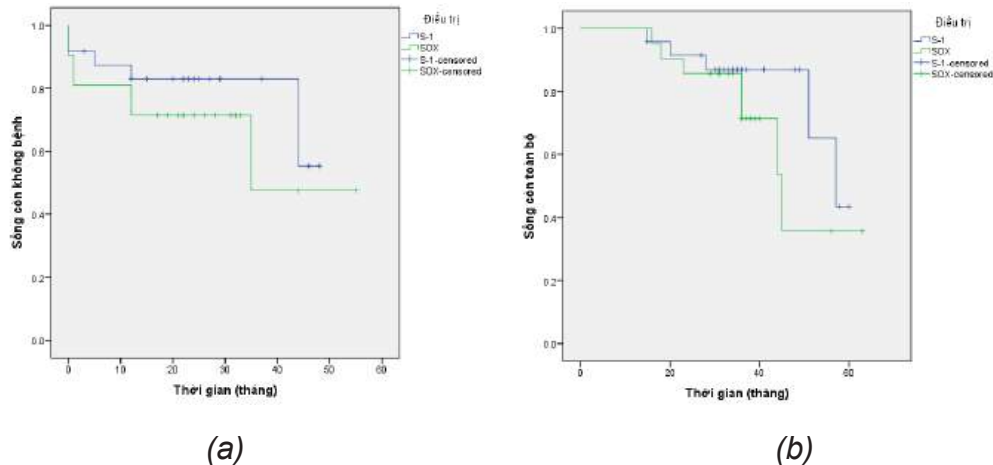
Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.2. Vấn đề y đức

Nghiên cứu ghi nhận thông tin theo hồ sơ bệnh án, liên lạc qua điện thoại đối với các bệnh nhân đã hoàn thành điều trị, không can thiệp vào quá trình điều trị và theo dõi của bệnh nhân nên không gây bất lợi cho bệnh nhân. Mọi thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật.

3. KẾT QUẢ

Đặc điểm chung, giai đoạn bệnh và điều trị của dân số nghiên cứu đã được báo cáo (Phụ lục 1). Kết quả điều trị được cập nhật tại thời điểm 63 tháng theo dõi trên 45 bệnh nhân. Trung vị theo dõi là 35 tháng.



Hình 1. (a) Thời gian sống còn đến khi tái phát di căn (DFS); (b) Thời gian sống còn toàn bộ (OS)

Thời gian sống còn không bệnh tái phát trung bình trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 40,2 tháng (95%CI 33,0-47,3), 39,4 tháng (95%CI 32,7-46,2) và 36,3 tháng (95%CI 25,1-47,6). Tương tự, thời gian sống còn toàn bộ trung bình trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 50 tháng (95%CI 44,3-55,6), 52,3 tháng (95%CI 46,4-58,2) và 46,3 tháng (95%CI 37,6-55,0). Sự khác biệt giữa 2 nhóm TS-1 và SOX về thời gian sống còn không bệnh tái phát và sống còn toàn bộ là không có ý nghĩa thống kê với $p=0,37$ và $p=0,31$.

Đến thời điểm kết thúc theo dõi, có 1 bệnh nhân chưa đủ thời gian theo dõi 24 tháng, các biến cố chưa đủ để báo cáo trung vị sống còn không bệnh. Trung vị sống còn toàn bộ trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 57 tháng (95%CI 41,8-72,2), 57 tháng (95%CI 45,0-68,9) và 45 tháng (95%CI 35,8-54,2) tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm là 86,7% trong dân số chung,

87,5% ở nhóm TS-1 và 85,7% ở nhóm SOX, sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p=1,00$). Thời gian sống còn không bệnh ngắn nhất ghi nhận được là 0 tháng với 1 trường hợp bỏ điều trị và mất dấu, dài nhất là 55 tháng, ngoài ra có 2 trường hợp có thời gian sống còn không bệnh là 1 tháng (tiến triển ngay sau dứt hóa trị hỗ trợ). Tương tự, thời gian sống còn toàn bộ ngắn nhất là 15 tháng (tái phát tại chỗ), dài nhất là 63 tháng. Từ thời điểm báo cáo trước, không ghi nhận thêm bệnh nhân mất dấu theo dõi (8,9%), tỷ lệ tử vong là 17,8% (chủ yếu do bệnh tiến triển, 1 trường hợp tử vong không liên quan bệnh ung thư), 20% tái phát hoặc tiến triển (2 trường hợp tiến triển ngay sau dứt hóa trị hỗ trợ).

Tại thời điểm kết thúc theo dõi, có 77,8% bệnh nhân có giai đoạn bệnh sau mổ là T4 và/hoặc N2-3, 22,2% bệnh nhân có giai đoạn T2N1, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát giữa nhóm có giai đoạn T4 và/hoặc N2-3

và nhóm $<T4, <N2$ ($p=1,00$). Ngoài ra, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tái phát giữa nhóm có tri hoãn và không tri hoãn hóa trị ($p=0,70$), giữa nhóm TS-1 đơn trị và nhóm SOX ($p=0,47$).

Tác dụng phụ và tình trạng giảm liều đã được báo cáo trước đó (Phụ lục 2), với 8,9% bệnh nhân có tác dụng phụ độ 3 và không có bệnh nhân nào có tác dụng phụ độ 4-5. tỷ lệ bệnh nhân tri hoãn hóa trị ở nhóm TS-1 và SOX là 20% và 52,4%, khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,02$. Các nguyên nhân gây tri hoãn hóa trị gồm độc tính huyết học (thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu), độc tính trên đường tiêu hóa (chán ăn, buồn nôn, tiêu lỏng), tăng men gan và mệt mỏi.

4. BÀN LUẬN

Trên thế giới đã có nhiều thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phác đồ có TS-1, chủ yếu ở Nhật Bản và một số nước khu vực châu Á. Năm 2006, thử nghiệm lâm sàng ACTS-GC tại Nhật Bản đã chứng minh hiệu quả kéo dài thời gian sống còn không bệnh của TS-1 ở ung thư dạ dày giai đoạn II-III, từ đó TS-1 hỗ trợ sau mổ trở thành một điều trị tiêu chuẩn ở Nhật Bản [3]. Sau nghiên cứu này, một số kết hợp giữa TS-1 và các thuốc hóa trị khác (docetaxel, oxaliplatin, cisplatin), có hoặc không kết hợp với xạ trị đã được nghiên cứu trong bối cảnh hỗ trợ sau mổ trong các thử nghiệm lâm sàng ở Nhật Bản, Hàn Quốc và Trung Quốc [4-15]. Nghiên cứu này là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện để khảo sát phác đồ hóa trị hỗ trợ ung thư dạ dày giai đoạn II-III có sử dụng thuốc TS-1 tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, với trung vị thời gian theo dõi là 35 tháng.

Trong thử nghiệm lâm sàng pha III ACTS-GC trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2, tác giả Sakuramoto đã báo cáo tỷ lệ sống còn không tái phát của nhóm TS-1 hỗ trợ sau 3 năm là 72,2% và 5 năm là 65,4% [3,4]. Tác giả Wang trong một thử nghiệm pha II đã báo cáo hiệu quả của phác

đồ SOX hỗ trợ trên quần thể bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 ở Trung Quốc với tỷ lệ sống còn không tái phát sau 3 năm là 75,9% [5]. Ngoài ra thử nghiệm lâm sàng pha III RESOLVE của tác giả Zheng và cộng sự trên bệnh nhân ung thư dạ dày tiến xa tại chỗ tại vùng có phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 đã đưa ra kết quả tỷ lệ sống còn 3 năm không tái phát ở nhóm SOX hỗ trợ là 56,5%, ở nhóm SOX chu phẫu là 59,4% [6]. Một thử nghiệm lâm sàng khác là JACCRO GC-07 được thực hiện tại Nhật Bản, có kết quả trung vị thời gian sống còn không tái phát ở nhóm TS-1 đơn trị là 34,5 tháng [7]. Gần đây kết quả của thử nghiệm ARTIST 2 tại Hàn Quốc cho thấy tỷ lệ sống còn không bệnh 3 năm của nhóm TS-1 là 65% và nhóm SOX là 74% [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, do thời gian theo dõi ở một số ca chưa đủ 3 năm nên chúng tôi chỉ báo cáo tỷ lệ sống còn toàn bộ 2 năm, trong nhóm dân số chung và nhóm TS-1/SOX dao động khoảng 85%, dự đoán tương đương với tỷ lệ ghi nhận trong các nghiên cứu khác tại thời điểm 3 năm. Thời gian sống còn không bệnh tái phát trung bình trong dân số chung, nhóm TS-1 và nhóm SOX lần lượt là 40,2 tháng, 39,4 tháng và 36,3 tháng. Tại thời điểm kết thúc theo dõi, phân tích dưới nhóm về giai đoạn bệnh, tình trạng có tri hoãn hóa trị và loại phác đồ, chúng tôi không ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê liên quan về tỷ lệ tái phát trong các phân nhóm phác đồ S-1/SOX, giai đoạn bệnh và tình trạng có tri hoãn hóa trị.

Tác dụng phụ và mức độ dung nạp ở phác đồ TS-1 và SOX đã được báo cáo trước đó, với một số kết quả chính: hầu hết các tác dụng phụ ở nhóm TS-1 và SOX có tỷ lệ thấp hơn so với báo cáo của các tác giả khác [4, 9, 10-12], tỷ lệ các tác dụng phụ độ 3 đều $<5\%$ cũng như không có tác dụng phụ độ 4, tỷ lệ giảm liều TS-1 ở nhóm sử dụng phác đồ TS-1 tương đương với tỷ lệ này ở nhóm sử dụng phác đồ SOX [16].

Do TS-1 tại Việt Nam chưa được bảo hiểm y tế chi trả cho điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày nên số lượng bệnh nhân giai đoạn II-III tiếp cận được với thuốc còn rất hạn chế. Để có một đánh giá chính

xác hơn về tính an toàn và hiệu quả của TS-1 ở đối tượng bệnh nhân này, cần có một nghiên cứu khác có cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II-III sau phẫu thuật cắt dạ dày nạo hạch D2 được điều trị hỗ trợ với TS-1/SOX tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, chúng tôi kết luận phác đồ hóa trị hỗ trợ có TS-1 là an toàn với độc tính chấp nhận được và khả năng dung nạp cao. Hiệu quả điều trị của phác đồ TS-1/SOX bước đầu được đánh giá tại thời điểm 2 năm, dự đoán kết quả 3 năm tương đương với các nghiên cứu khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263. doi:10.3322/caac.21834
- [2]. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese Gastric Cancer Treatment Guidelines 2021 (6th edition). *Gastric Cancer.* 2023;26(1):1-25. doi:10.1007/s10120-022-01331-8
- [3]. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, Nashimoto A, Fujii M, Nakajima T, Ohashi Y. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011 Nov 20;29(33):4387-93
- [4]. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, et al. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine [published correction appears in *N Engl J Med.* 2008 May 1;358(18):1977]. *N Engl J Med.* 2007;357(18):1810-1820. doi:10.1056/NEJMoa072252
- [5]. Wang G, Zhao J, Song Y, Zhang W, Sun Y, Zhou A, Huang J, Du F, Yang L. Phase II study of adjuvant chemotherapy with S1 plus oxaliplatin for Chinese patients with gastric cancer. *BMC Cancer.* 2018 May 9;18(1):547. doi: 10.1186/s12885-018-4480-9. PMID: 29743043; PMCID: PMC5944043.
- [6]. Zhang X, Liang H, Li Z, Xue Y, Wang Y, Zhou Z, Yu J, Bu Z, Chen L, Du Y, Wang X, Wu A, Li G, Su X, Xiao G, Cui M, Wu D, Chen L, Wu X, Zhou Y, Zhang L, Dang C, He Y, Zhang Z, Sun Y, Li Y, Chen H, Bai Y, Qi C, Yu P, Zhu G, Suo J, Jia B, Li L, Huang C, Li F, Ye Y, Xu H, Wang X, Yuan Y, E JY, Ying X, Yao C, Shen L, Ji J; RESOLVE study group. Perioperative or postoperative adjuvant oxaliplatin with S-1 versus adjuvant oxaliplatin with capecitabine in patients with locally advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma undergoing D2 gastrectomy (RESOLVE): an open-label, superiority and non-inferiority, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):1081-1092. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00297-7. Epub 2021 Jul 9. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2021 Aug;22(8):e347. PMID: 34252374.
- [7]. Yoshida K, Kadera Y, Kochi M, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JAC-CRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1296-1304. doi:10.1200/JCO.18.01138
- [8]. Park SH, Lim DH, Sohn TS, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ART-IST 2 trial*. *Ann Oncol.* 2021;32(3):368-374. doi:10.1016/j.annonc.2020.11.017

- [9]. Yen H-H, Chen C-N, Yeh C-C, Lai I-R. Adjuvant Tegafur-uracil (UFT) or S-1 monotherapy for Advanced Gastric Cancer: A single center experience - world journal of surgical oncology [Internet]. BioMed Central; 2021 [cited 2023 Jul 1]. Available from: <https://wjso.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12957-021-02233-2>
- [10]. Shitara K, Chin K, Yoshikawa T, Katai H, Terashima M, Ito S, Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Tsujinaka T. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):175-181. doi: 10.1007/s10120-015-0581-1. Epub 2015 Dec 1. PMID: 26626800.
- [11]. Yamada Y, Higuchi K, Nishikawa K, Gotoh M, Fuse N, Sugimoto N, Nishina T, Amagai K, Chin K, Niwa Y, Tsuji A, Imamura H, Tsuda M, Yasui H, Fujii H, Yamaguchi K, Yasui H, Hironaka S, Shimada K, Miwa H, Hamada C, Hyodo I. Phase III study comparing oxaliplatin plus S-1 with cisplatin plus S-1 in chemotherapy-naïve patients with advanced gastric cancer. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):141-148. doi: 10.1093/annonc/mdu472. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25316259.
- [12]. Koizumi W, Takiuchi H, Yamada Y, Boku N, Fuse N, Muro K, Komatsu Y, Tsuburaya A. Phase II study of oxaliplatin plus S-1 as first-line treatment for advanced gastric cancer (G-SOX study). *Ann Oncol*. 2010 May;21(5):1001-5. doi: 10.1093/annonc/mdp464. Epub 2009 Oct 29. PMID: 19875759.
- [13]. Hirao M, Yoshida K, Oki E, Sasako M, Emi Y, Tsujinaka T. Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy. *Gastric Cancer*. 2017 Jan;20(1):175-181
- [14]. Oh SE, An JY, Choi MG, Lee JH, Sohn TS, Bae JM. Comparison of Long-Term Efficacy in S-1 and Capecitabine With Oxaliplatin as Adjuvant Chemotherapy for Patients With Gastric Cancer After Curative Surgery: A Retrospective, Single-Center Observational Study. *Technol Cancer Res Treat*. 2021 Jan-Dec;20:15330338211039679
- [15]. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, Kang JH, Oh SY, Hwang IG, Ji JH, Shin DB, Yu JI, Kim KM, An JY, Choi MG, Lee JH, Kim S, Hong JY, Park JO, Park YS, Lim HY, Bae JM, Kang WK; ARTIST 2 investigators. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial*. *Ann Oncol*. 2021 Mar;32(3):368-3
- [16]. Phạm Xuân Dũng, Phan Tấn Thuận, Nguyễn Minh Kim. Bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của phác đồ điều trị hỗ trợ có TS-1 trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn II - III sau phẫu thuật triệt để. *Tạp chí Y học lâm sàng Bệnh viện Trung ương Huế*. 2023;91:114-121. doi:10.38103/jcm-hch.91.19

Phụ lục 1: Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu (đã báo cáo tại thời điểm 37 tháng theo dõi - 30/4/2023)

Bảng 1. Đặc điểm chung

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giới		
Nam	30	66,7
Nữ	15	33,3
Tuổi		
≥60	24	53,3
<60	21	46,7
Diện tích da (m²)		
<1.25	0	0
1.25-<1.5	14	31,1
≥1.5	31	68,9
ECOG		
0	38	84,4
1	7	15,6
Bệnh nội khoa đi kèm		
Có	26	57,8
Không	19	42,2

Tuổi trung vị là 63 tuổi (trong khoảng 28 đến 78 tuổi), trong đó tỷ lệ bệnh nhân ≥60 tuổi là 53,3%, <60 là 46,7%. Các bệnh nhân có ECOG 0 chiếm 84,4%, không có bệnh nhân nào ECOG 2. Ngoài ra, hơn 50% bệnh nhân có bệnh lý nội khoa đi kèm, được kiểm soát ổn.

Bảng 2. Đặc điểm bệnh lý

	Số bệnh nhân (n=45)	Tỷ lệ (%)
Vị trí bướu		
Hang môn vị	27	60
Thân vị	13	28,9
Tâm vị	2	4,4
Thâm nhiễm lan tỏa	1	2,3
Hỗn hợp nhiều vị trí	2	4,4
Grade mô học		
1	3	6,7
2	17	37,8
3	25	55,5

	Số bệnh nhân (n=45)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn bệnh sau mổ		
IIA	8	17,8
IIB	11	24,4
IIIA	11	24,4
IIIB	7	15,6
IIIC	8	17,8
Bướu sau mổ		
T2	12	26,7
T3	—	—
T4a	28	62,2
T4b	5	11,1
Hạch sau mổ		
N0	13	28,9
N1	13	28,9
N2	11	24,4
N3a	4	8,9
N3b	4	8,9

Bảng 3. Điều trị

	Số bệnh nhân (n=45)	Tỷ lệ (%)
Phẫu thuật		
Cắt bán phần dạ dày	24	53,3
Cắt dạ dày nạo hạch D2	21	46,7
Phác đồ hóa trị hỗ trợ		
TS-1	24	53,3
SOX	21	46,7

Theo AJCC 8th, 19/45 bệnh nhân (42,2%) giai đoạn II, 26/45 bệnh nhân (57,7%) giai đoạn III. tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật cắt dạ dày toàn phần và bán phần tương đối đồng đều, tương tự với tỷ lệ bệnh nhân ở các nhóm SOX và TS-1.

Phụ lục 2: Tác dụng phụ liên quan hóa trị

Bảng 4. Tác dụng phụ

	TS-1 (n=24)		SOX (n=21)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giảm bạch cầu hạt	6	25	5	23,8
Độ 1	2	8,3	3	14,3
Độ 2	3	12,5	2	9,5
Độ 3	1	4,2	—	—
Độ 4	—	—	—	—
Thiếu máu	14	58,3	13	61,7
Độ 1	8	33,3	4	19
Độ 2	6	25	8	38
Độ 3	—	—	1	4,7
Độ 4	—	—	—	—
Giảm tiểu cầu	1	4,2	7	33,3
Độ 1	1	4,2	5	23,8
Độ 2	—	—	2	9,5
Độ 3,4	—	—	—	—
Tăng AST	14	58,3	16	76,1
Độ 1	12	50	12	57,1
Độ 2	1	4,2	4	19
Độ 3	1	4,2	—	—
Độ 4	—	—	—	—
Tăng ALT	9	37,5	11	52,7
Độ 1	6	25	7	33,3
Độ 2	3	12,5	4	19,4
Độ 3,4	—	—	—	—
Mệt mỏi	7	29,2	8	38,1
Độ 1	6	25	8	38,1
Độ 2	1	4,2	—	—
Độ 3,4	—	—	—	—
Chán ăn	7	29,2	3	14,3
Độ 1	7	29,2	3	14,3
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Buồn nôn/nôn	4	16,7	4	19
Độ 1	4	16,7	4	19
Độ 2,3,4	—	—	—	—

	TS-1 (n=24)		SOX (n=21)	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tiêu chảy	2	8,3	6	28,6
Độ 1	2	8,3	6	28,6
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Viêm niêm mạc miệng	2	8,3	—	—
Độ 1	2	8,3	—	—
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Hội chứng bàn tay bàn chân	1	4,2	1	4,8
Độ 1	1	4,2	1	4,8
Độ 2,3,4	—	—	—	—
Triệu chứng thần kinh ngoại biên	—	—	4	19
Độ 1	—	—	1	4,8
Độ 2	—	—	2	9,4
Độ 3	—	—	1	4,8
Độ 4	—	—	—	—
Tri hoãn hóa trị có liên quan tác dụng phụ	5	20,8	11	52,4
Giảm liều TS-1	6	25	5	23,8

Trong 6 bệnh nhân thuộc nhóm TS-1 cần giảm liều TS-1, có 1 bệnh nhân phải giảm 2 mức liều do mệt mỏi hậu covid, 5 trường hợp còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, buồn nôn, ăn kém, giảm bạch cầu (1 trường hợp). Trong 5 bệnh nhân hóa trị SOX cần giảm liều TS-1, có 2 bệnh nhân giảm

2 mức liều do tiêu chảy, ăn kém và giảm tiểu cầu (giảm liều cùng với oxaliplatin), 3 bệnh nhân còn lại giảm 1 mức liều do mệt mỏi, giảm tiểu cầu, hội chứng bàn tay chân độ 2 và triệu chứng thần kinh ngoại biên độ 3 (giảm liều cùng với oxaliplatin).

Bảng 5. So sánh tác dụng phụ của TS-1 giữa các nghiên cứu

	ACTS-GC (n=517) ^[4]		Nghiên cứu này (n=24)	
	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)
Giảm bạch cầu	59	1,2	25	4,2
Thiếu máu	90	1,2	58,3	—
Giảm tiểu cầu	25,9	0,2	4,2	—
Tăng AST	44,8	1,7	58,3	4,2
Tăng ALT	43,3	1,2	37,5	—
Mệt mỏi	59	0,6	29,2	—
Chán ăn	57,2	6	29,2	—
Buồn nôn	39	3,7	16,7	—
Nôn	22,6	1,2	—	—

	ACTS-GC (n=517) ^[4]		Nghiên cứu này (n=24)	
	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)	Tỷ lệ chung (%)	Tỷ lệ độ ≥ 3 (%)
Tiêu chảy	59,7	3,1	8,3	—
Viêm niêm mạc miệng	—	—	8,3	—
HFS	—	—	4,2	—

Bảng 6. So sánh tác dụng phụ của SOX giữa các nghiên cứu

	Tỷ lệ chung/Tỷ lệ ≥ độ 3 (%)			
	Shitara (n=62) ^[6]	Yamada (n=318) ^[7]	Koizumi (n=55) ^[8]	Nghiên cứu này (n=21)
Giảm bạch cầu hạt	79/32,3	68,9/19,5	56/22	23,8/0
Thiếu máu	56,5/3,2	55,3/15,1	61/9	61,7/4,7
Giảm tiểu cầu	46,8/4,8	78,4/10,1	76/13	33,3/0
Tăng AST	54,8/1,6	60,7/3	—	76,1/0
Tăng ALT	33,9/0	40,2/3	—	52,7/0
Mệt mỏi	30,6/4,8	57,7/6,5	76/6	38,1/0
Chán ăn	56,5/6,5	74,6/15,4	74/6	14,3/0
Buồn nôn	41,9/4,8	61,5/3,8	70/2	19/0
Nôn	14,5/0	34,9/0,6	35/0	
Tiêu chảy	54,8/1,6	48,2/5,6	41/2	28,6/0
Viêm niêm mạc miệng	25,8/0	32,2/1,5	39/0	—
Hội chứng bàn tay chân	—	—	26/0	4,8/0
Triệu chứng thần kinh ngoại biên	85,5/0	85,5/4,7	89/4	19/4,8

KẾT QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ CAPEOX TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ DẠ DÀY KHÔNG PHẪU THUẬT ĐƯỢC

Võ Văn Kha*, Huỳnh Thị Mỹ Huỳnh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư dạ dày là một trong những bệnh ung thư thường gặp trên toàn thế giới trong suốt nhiều năm của thế kỷ XX. Tiên lượng cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn khi không điều trị là kém, trung vị sống còn 3-5 tháng. Trong đó, phác đồ CapeOx (Oxaliplatin và Capecitabine) đã được chứng minh về hiệu quả, độ an toàn và thuận lợi điều trị và thường được sử dụng tại nhiều trung tâm ung thư. Tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ chúng tôi đã áp dụng phác đồ CapeOx để điều trị bước một cho carcinôm dạ dày không phẫu thuật được. chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của hóa trị bước 1 với phác đồ CapeOx cho bệnh nhân giai đoạn trên.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ CapeOx trong điều trị ung thư dạ dày không phẫu thuật được tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ. Phân tích các yếu tố liên quan đến kết quả hóa trị phác đồ CapeOx trong điều trị ung thư dạ dày không phẫu thuật được tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ.

Đối tượng nghiên cứu: Những bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày giai đoạn không thể phẫu thuật được đã hóa trị bước một với phác đồ CapeOx tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ từ tháng 01/01/2021 đến tháng 31/10/2024.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Kết quả: Qua nghiên cứu 33 trường hợp ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được đã được điều trị bước một với phác đồ CapeOx ghi nhận, tỷ lệ đáp ứng chung đối với phác đồ CapeOx đạt 55%. Sự đáp ứng hoàn toàn trong nhóm khảo sát ghi nhận được trong 1 trường hợp, chiếm tỷ lệ 5T. Trung vị thời gian bệnh không tiến triển là 6 tháng và điều này phụ thuộc vào đáp ứng hóa trị cũng như số vị trí di căn. Tác dụng phụ thường gặp là thiếu máu, giảm bạch cầu ở mức độ trung bình (Độ 1 và 2). Các biểu hiện rối loạn tiêu hóa chủ yếu buồn nôn-nôn, tiêu chảy thường thấy độ 1 và 2. Độc tính thần kinh ngoại vi và hội chứng bàn tay - bàn chân mức độ nhẹ và vừa không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Các độc tính mức độ 3-4 đều dưới 10% và không có trường hợp tử vong do hóa trị

Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ

*Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Kha

Email: vovankha1975@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày duyệt bài: 15/8/2025

Kết luận: Phác đồ CapeOx mang lại hiệu quả về sống còn không bệnh tiến triển và cả sống còn toàn bộ, đồng thời các độc tính đều chấp nhận được. Do đó, nên áp dụng phác đồ này cho những trường hợp ung thư dạ dày tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn xa có chỉ số hoạt động cơ thể 0-1 điểm.

Từ khóa: Ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được; phác đồ CapeOx.

EVALUATION OF THE EFFICACY OF THE CAPEOX CHEMOTHERAPY REGIMEN IN THE TREATMENT OF NON-OPERABLE GASTRIC CANCER AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

ABSTRACT

Background: Gastric cancer has been one of the most common cancers worldwide throughout much of the 20th century. The prognosis for patients with advanced, non-operable, or metastatic gastric cancer is poor without treatment, with a median survival of 3–5 months. The CAPEOX regimen (Oxaliplatin and Capecitabine) has demonstrated efficacy, safety, and ease of administration and is commonly used in various cancer centers. At Can Tho Oncology Hospital, we have adopted the CAPEOX regimen as the first-line treatment for non-operable gastric carcinoma. This study aims to evaluate the efficacy and safety of first-line chemotherapy with the CAPEOX regimen in patients at this stage.

Objective: To assess the outcomes of CAPEOX chemotherapy in the treatment of non-operable gastric cancer at Can Tho Oncology Hospital. Additionally, to analyze factors related to the treatment outcomes of the CAPEOX regimen for non-operable gastric cancer at Can Tho Oncology Hospital.

Study Population: Patients with non-operable advanced gastric adenocarcinoma who received first-line chemotherapy with the CAPEOX regimen at Can Tho Oncology Hospital from January 1, 2021, to October 31, 2024.

Methods: A retrospective case series analysis.

Sampling Method: Convenience sampling.

Results: In a study of 33 cases of advanced, non-operable gastric cancer treated with the CAPEOX regimen, the overall response rate was 55%. A complete response was observed in one case, accounting for 5% of the study group. The median progression-free survival was 6 months, influenced by chemotherapy response and the number of metastatic sites. Common side effects included mild-to-moderate anemia and neutropenia (Grades 1 and 2). Gastrointestinal side effects, primarily nausea, vomiting, and diarrhea, were mostly mild (Grades 1 and 2). Peripheral neuropathy and hand-foot syndrome were mild to moderate and did not affect the treatment regimen. Grade 3-4 toxicities were below 10%, and no cases of chemotherapy-related mortality were reported.

Conclusion: The CAPEOX regimen provides benefits in progression-free and overall survival, with an acceptable safety profile. Thus, it is recommended for cases of advanced, non-operable or metastatic gastric cancer in patients with an ECOG performance status of 0–1.

Keywords: Advanced non-operable gastric cancer; first-line CAPEOX regimen.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong những bệnh ung thư thường gặp trên toàn thế giới trong suốt nhiều năm của thế kỷ XX. Theo số liệu thống kê của Globocan năm 2018, ung thư dạ dày đứng thứ năm trên toàn thế giới chỉ sau ung thư phổi, vú, đại trực tràng và tuyến tiền liệt, ước tính có 1.033.701 ca mới mắc chiếm 5,7% tổng số bệnh ung thư. tỷ lệ tử vong do ung thư dạ dày trên thế giới ghi nhận năm 2018 là 782.685 người chiếm 8,2% tổng số tử vong do ung thư [38].

Tiên lượng cho bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn khi không điều trị là kém, trung vị sống còn 3-5 tháng [40], [60], [67]. Hóa trị sẽ giúp cải thiện sống còn tăng thêm khoảng 6 tháng so với chăm sóc nội khoa nâng đỡ trong một số nghiên cứu. Các phác đồ hóa trị bước một hay được sử dụng là sự phối hợp hai hoặc ba thuốc có platinum và fluoropyrimidine. Trong đó, phác đồ CapeOx (Oxaliplatin và Capecitabine) đã được chứng minh về hiệu quả, độ an toàn và thuận lợi điều trị và thường được sử dụng tại nhiều trung tâm ung thư [30].

Tại bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ chúng tôi đã áp dụng phác đồ CapeOx để điều trị bước một cho carcinôm dạ dày không phẫu thuật được. Tuy nhiên, chúng tôi vẫn chưa đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ này. Vậy phác đồ này đem lại lợi ích sống còn như thế nào? Phác đồ này có tính an toàn ra sao? Chính vì thế chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả và tính an toàn của hóa trị bước 1 với phác đồ CapeOx cho bệnh nhân giai đoạn trên.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân carcinôm tuyến dạ dày giai đoạn không thể phẫu thuật được đã hóa trị bước một với phác đồ CapeOx tại Bệnh viện Ung

bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 01/01/2021 đến tháng 31/10/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang.

2.2.2. Phương pháp phân tích xử lý kết quả

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 19.0.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi

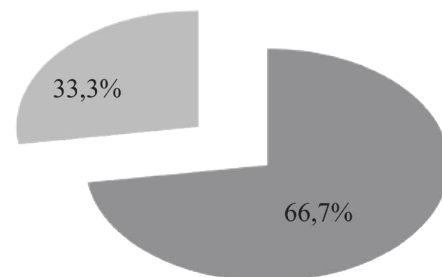
Bảng 1: Phân bố bệnh nhân ung thư dạ dày theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
≤ 45	2	6,1
46÷60	14	42,4
>60	17	51,5
Tổng	33	100

Nhận xét:

Tuổi cao nhất 79, nhỏ nhất 31. Trung bình 60,5 ± 11,4 tuổi.

3.1.2. Giới tính



Biểu đồ 1: Phân bố bệnh nhân theo giới tính (n=33)

Nhận xét:

Tỷ lệ nam giới chiếm 66,7%.

3.1.3. Chỉ số hoạt động cơ thể

Bảng 2: Đặc điểm chỉ số hoạt động cơ thể bệnh nhân lúc khám nhập viện

Chỉ số ECOG	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
0	15	45,5
1	15	45,5
2	3	9,1
Tổng cộng	33	100

Nhận xét:

Bệnh nhân có giới hạn hoạt động thể lực nhẹ (ECOG 1 điểm) chiếm 40,45%. Còn lại có 40,45% bệnh nhân có thể trạng tốt, không triệu chứng (ECOG 0 điểm), và có 9,1% bệnh nhân có giới hạn hoạt động thể lực nhiều, chỉ có thể tự chăm sóc bản thân (ECOG 2 điểm).

3.1.4. Vị trí bướu

Bảng 3: Phân bố vị trí u

Vị trí u	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
Thân vị	7	21,2
Tâm vị	4	12,1
Hang môn vị	14	42,4
Thân vị + hang môn vị	6	18,2
Toàn bộ dạ dày	2	6,1
Tổng cộng	33	100

Nhận xét:

Có 42,4 % các trường hợp bướu ở vùng hang môn vị, 21,2% bướu ở vùng thân vị, 12,1% bướu ở vùng tâm vị và chỉ có 6,1% bướu chiếm toàn bộ dạ dày.

3.1.5. Độ mô học

Bảng 4: Độ mô học

Độ mô học	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
Độ 1	1	3
Độ 2	21	63,6
Độ 3	11	33,1
Tổng cộng	33	100

Nhận xét:

Phần lớn bệnh nhân (63,6%) trong nghiên cứu của chúng tôi có độ mô học grad 2, ngoài ra có 33,1% là độ mô học trung bình (grad 3). Và chỉ có 1 trường hợp (chiếm 3%) là độ mô học thấp

3.1.6. Chỉ số CEA

Bảng 5: Đặc tính chỉ số CEA

Chỉ số CEA	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Bình thường	9	27,3
Tăng 2-5 lần	16	48,5
Tăng 5-10 lần	4	12,1
Tăng trên 10 lần	4	12,1
Tổng cộng	33	100%

Nhận xét:

Có 27,3% các trường hợp có nồng độ CEA trong máu bình thường (≤ 5 ng/ml). Trong các trường hợp tăng CEA, thì có 48,5% tăng nhẹ trong mức $>5-10$ ng/ml, và có 12,1% tăng cao >10 ng/ml

3.1.7. Giai đoạn bệnh

Bảng 6: Đặc điểm giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
Tiến xa TC- TV	6	18,2
Di căn xa	27	81,8
Tổng cộng	33	100

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được chỉ có 18,2 % bệnh nhân.

3.1.8. Phương pháp phẫu thuật

Bảng 7: Các phương pháp phẫu thu đã thực hiện

Phương pháp mổ	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
Nổi vị tràng	18	54,5
Mở dạ dày	1	3
Mở hồng tràng	5	15,2
Mở bụng thăm dò	9	27,3
Tổng cộng	33	100

Nhận xét:

Phẫu thuật nổi vị tràng chiếm đa số, 54,5%.

3.1.9. Vị trí di căn

Bảng 8: Phân bố vị trí di căn

Vị trí di căn xa	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
Hạch	12	36,4
Gan	8	24,2
Phổi	3	9,1
Buồng trứng	1	3
Phúc mạc	14	42,4
Xương	1	3
Nhiều vị trí	10	30,3
Tổng cộng	33	100%

Nhận xét:

Có 30,3% bệnh nhân di căn nhiều hơn 1 vị trí và 69,7% bệnh nhân di căn 1 vị trí.

3.2. Hiệu quả điều trị

3.2.1. Chu kỳ hóa trị trong quá trình điều trị

Bảng 9: Phân bố chu kỳ hóa trị trong quá trình điều trị

Số chu kỳ hóa trị	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
4	13	39,4
8	20	60,6
Tổng cộng	33	100

Nhận xét:

Có 39,4% bệnh nhân hóa trị 4 chu kỳ, và 60,6% bệnh nhân hóa trị đủ 8 chu kỳ.

3.2.2. Đáp ứng sau 4 chu kỳ

Bảng 10: Đáp ứng hóa trị sau 4 chu kỳ

Đáp ứng sau 4 chu kỳ	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
PR	13	39,4
SD	7	21,2
PD	13	39,4
Tổng cộng	33	100

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng một phần chiếm 39,4%, không có đáp ứng hoàn toàn.

3.2.3. Đáp ứng sau 8 chu kỳ

Bảng 11: Đáp ứng hóa trị sau 8 chu kỳ

Đáp ứng sau 8 chu kỳ	Số trường hợp (n=33)	Tỷ lệ (%)
PR	11	55
CR	1	5
SD	4	20
PD	4	20
Tổng cộng	20	100

Nhận xét:

Có 5% đạt đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần chiếm 55%.

3.2.4. Sống còn bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống còn bệnh không tiến triển là 6 tháng.

3.2.5. Sống còn toàn bộ

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 18 tháng.

3.3. Đặc điểm độc tính huyết học, độc tính gan thận và các cơ quan khác

Bảng 12: Đặc điểm độc tính

Độc tính	Số trường hợp (n, %)				Tổng cộng
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	
Giảm bạch cầu hạt	0	2 (100)	0	0	2
Giảm tiểu cầu	0	2 (66,7)	1 (33,3)	0	3
Thiếu máu	2 (25)	2 (25)	3 (37,5)	(12,5)	8
Tăng men gan	0	0	1 (100)	0	1
Nôn ói	17 (65,4)	9 (34,6)	0	0	26
Thần kinh ngoại vi	18 (62,1)	11 (37,9)	0	0	29
Hội chứng bàn tay - bàn chân	18 (62,1)	11 (37,9)	0	0	29

Nhận xét:

Tác dụng phụ thường gặp là thiếu máu, giảm bạch cầu ở mức độ trung bình (Độ 1 và 2). Các biểu hiện rối loạn tiêu hóa chủ yếu buồn nôn-nôn, tiêu chảy thường thấy độ 1 và 2. Độc tính thần kinh ngoại vi và hội chứng bàn tay - bàn chân mức độ nhẹ và vừa không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Các độc tính mức độ 3-4 đều dưới 10% và không có trường hợp tử vong do hóa trị.

(chiếm 55,2%), với tỉ số nam/nữ là 1,23/1 [62]. Đối với các nghiên cứu trong nước về ung thư dạ dày cũng cho kết quả tương tự là giới nam thường chiếm ưu thế hơn giới nữ, tỉ số nam/nữ dao động trong khoảng 1,33-3,2/1. Trong nghiên cứu này, chúng tôi ghi nhận giới nam vẫn chiếm đa số (66,7% dân số nghiên cứu),

4.1.1.2. Tuổi

Theo ghi nhận ung thư tại trung tâm Osaka (1978-1989), châu Á có tỷ lệ bệnh nhân mắc carcinôm dạ dày dưới 70 tuổi khoảng 70%. Điều này khác với các ghi nhận từ những trung tâm khác của châu Âu (nghiên cứu SEER), Nam Mỹ và Bắc Mỹ vì tỷ lệ bệnh nhân carcinôm dạ dày trên 70 tuổi ở những khu vực này khá cao (42-58%) [78]. Theo nghiên cứu của Ochendusko S thì tuổi trung bình thấp hơn đôi chút là $57,9 \pm 10,8$ tuổi [62]. Theo một số nghiên cứu trong nước khi đánh giá ung thư dạ dày trên các giai đoạn bệnh lý

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

4.1.1. Đặc điểm tuổi, giới, chỉ số thể trạng

4.1.1.1. Giới tính

Một nghiên cứu khác về ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được hoặc di căn của tác giả Ochendusko S cũng ghi nhận phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới

khác nhau, tuổi trung bình thay đổi từ $54,2 \pm 57,3$ tuổi [3], [6], [77], [10]. Chúng tôi ghi nhận trong nghiên cứu này, độ tuổi trung bình là 56 ± 11 . Độ tuổi trung bình này tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước. Khi phân theo nhóm tuổi thì phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi dưới 60 tuổi chiếm 48,5%. Điều này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác như nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trọng Hiếu [3] có 60,1% bệnh nhân dưới 60 tuổi hay nghiên cứu của tác giả Võ Quang Toàn [8] có 75,4% bệnh nhân dưới 60 tuổi điều trị với phác đồ CapeOx trong ung thư dạ dày giai đoạn muộn.

4.1.1.3. Chỉ số thể trạng

Trong nghiên cứu này thì phần lớn bệnh nhân có giới hạn hoạt động thể lực nhẹ (ECOG 1 điểm) chiếm 40,45%. Còn lại có 40,45% bệnh nhân có thể trạng tốt, không triệu chứng (ECOG 0 điểm), và chỉ có 9,1% bệnh nhân có giới hạn hoạt động thể lực nhiều, chỉ có thể tự chăm sóc bản thân (ECOG 2 điểm).

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trọng Hiếu với nhóm bệnh nhân ECOG 0 -1 điểm chiếm đến 91,3% và chỉ có 8,7% bệnh nhân có ECOG 2 điểm [3]. Có thể thấy phần lớn bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được có bị ảnh hưởng bởi các triệu chứng bệnh và là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến tiên lượng bệnh, quyết định và kết quả điều trị.

4.1.2. Các đặc điểm chẩn đoán

4.1.2.1. Nồng độ CEA trong máu

Các dấu hiệu sinh học bướu thường được dùng trong carcinôm dạ dày là CEA, CA 19-9 và CA72-4. Tuy nhiên, trong nghiên cứu, chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào được đánh giá CA 72-4 và CA 19-9. Kháng nguyên phôi CEA, chất đánh dấu bướu thường dùng nhất, được dùng để theo dõi đáp ứng điều trị và tiên lượng bệnh. Theo Kilickap S [49], CEA tăng là

một trong các yếu tố nguy cơ cao nhất cho thấy bệnh đang phát triển di căn trong ung thư dạ dày giai đoạn I-III. Đối với các tác giả Nhật Bản, nồng độ CEA trước mổ là một yếu tố dự đoán giai đoạn cũng như tiên lượng bệnh trên những bệnh nhân có thể phẫu thuật tận gốc được [24]. Tuy nhiên, những tác giả khác lại không cho rằng CEA có vai trò tiên lượng độc lập, mà có chăng chỉ là yếu tố chỉ điểm có liên quan đến giai đoạn muộn của bướu [57]. Điều này cũng đã được ghi nhận bởi tác giả Diệp Bảo Tuấn trong khảo sát tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM [10].

Khi chia theo các phân nhóm, thì có 27,3% các trường hợp có nồng độ CEA trong máu bình thường (≤ 5 ng/ml). Trong các trường hợp tăng CEA, thì có 48,5% tăng nhẹ trong mức $>5-10$ ng/ml, và có 12,1% tăng cao >10 ng/ml. Khi so sánh với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trọng Hiếu ghi nhận 43,5% bệnh nhân có nồng độ CEA trong máu bình thường (≤ 5 ng/mL) và 56,5% bệnh nhân có nồng độ CEA trong máu cao (> 5 ng/ml) [3].

4.1.2.2. Vị trí bướu nguyên phát

Theo ghi nhận của y văn, carcinôm dạ dày thường gặp nhất tại vị trí hang môn vị (1/3 dưới), dao động từ $50,6 \pm 60,5\%$ [25], [57]. Trong khi đó các vị trí khác ít gặp hơn. Ung thư xuất phát từ phần trên bờ cong lớn có thể xâm lấn trực tiếp vào rốn lách và đuôi tụy, ngược lại những bướu ở đoạn dưới có thể xâm lấn vào đại tràng ngang; ung thư đoạn trên có khuynh hướng lan đến cơ hoành, lách và dây chằng bên trái gan. Hiện nay, các nghiên cứu trên cộng đồng Âu, Mỹ ghi nhận tần suất carcinôm dạ dày tại vùng nối dạ dày - thực quản đang tăng dần, đồng thời cũng nhận thấy có sự tăng tỷ lệ ung thư ở đoạn trên và giảm tỷ lệ ung thư ở đoạn dưới trong vòng 2 thập niên gần đây. Theo tác giả Vũ Quang Toàn [8] có tới 71,7% bướu vị trí hang môn vị, 4,2% bướu ở thân vị, 4% bướu tại tâm vị và chỉ 0,8% bướu thâm nhiễm toàn bộ dạ dày. Còn tác giả Diệp Bảo Tuấn [10] thì vị trí bướu dạ dày ở 1/3 dưới quan sát

được khi nội soi tiêu hóa trên chiếm tỷ lệ 69%. Kết quả của chúng tôi khác biệt một chút so với các tác giả trong nước với phần lớn (42,4%) các trường hợp bướu ở vùng hang môn vị, 21,2% bướu ở vùng thân vị, 12,1% bướu ở vùng tâm vị và chỉ có 6,1% bướu chiếm toàn bộ dạ dày.

4.1.2.3. Độ mô học của bướu nguyên phát

Theo tác giả Trần Vĩnh Thọ [6] thì 62,3% trong có độ mô học grad 3, 35,4% là độ mô học grad 2, và 2,3% có độ mô học. Tác giả Phan Tấn Thuận [7] ghi nhận trong số carcinôm tuyến, có 56% là loại kém biệt hóa (grad mô học 3). Còn tác giả Võ Quang Toàn [8] thì carcinôm tuyến loại biệt hóa kém chiếm đa số (42,8%). Với tác giả Diệp Bảo Tuấn [10] loại mô học chiếm ưu thế là carcinôm tuyến loại biệt hóa kém và loại tế bào nhẵn (62,2%). Có thể thấy các kết quả của các nghiên cứu trong nước khá tương đồng với nhau.

Trong nghiên cứu của tác giả Xiang J Xiao tại Trung Quốc, 58,3% là bướu biệt hóa kém, 14,6% bướu dạng tế bào nhẵn, 16,7% bướu biệt hóa trung bình, không có trường hợp nào biệt hóa tốt và có 10,4% dạng hỗn hợp [79].

Phần lớn bệnh nhân (63,6%) trong nghiên cứu của chúng tôi có độ mô học grad 2, ngoài ra có 33,1% là độ mô học trung bình (grad 3). Và chỉ có 1 trường hợp (chiếm 3%) là độ mô học thấp. Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu của tác giả khác.

4.1.2.4. Giai đoạn bệnh không phẫu thuật được hoặc di căn xa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được chỉ có 12,8% và phần lớn bệnh nhân có di căn xa chiếm 81,8%. Theo các nghiên cứu thì số lượng vị trí di căn có liên quan đến tiên lượng sống còn, với nhiều hơn 1 vị trí di căn thì tiên lượng sống còn toàn bộ của bệnh nhân có thể giảm đi khoảng 3 tháng [91]. Nghiên cứu của tác giả Ochendusko

S [62] ghi nhận di căn nhiều hơn 1 vị trí là 44,8% bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi không khác biệt với các nghiên cứu khác với 30,3% bệnh nhân di căn nhiều hơn 1 vị trí và 69,7% bệnh nhân di căn 1 vị trí. Chúng tôi ghi nhận tình trạng gieo rắc trong phúc mạc là di căn thường gặp nhất, chiếm hơn phân nửa với 42,4% bệnh nhân bị di căn, kể đến là di căn hạch 36,4% và ít hơn là di căn đến gan với 24,2% bệnh nhân. Nghiên cứu của tác giả Ochendusko S [62] di căn thường gặp nhất là phúc mạc 55,2%, thứ 2 là di căn hạch 44,8% và thứ 3 là gan 17,2%. Tác giả Sandip G thì hai vị trí di căn thường gặp nhất là phúc mạc (60,3%) và hạch di căn xa (50,3%). Theo Phan Tấn Thuận [7] hai vị trí di căn chiếm tỷ lệ cao trong ung thư dạ dày là phúc mạc (50,4%) và gan (28,8%). Các vị trí di căn hiếm gặp trong nghiên cứu của chúng tôi là phổi, buồng trứng, xương. Chúng tôi cũng ghi nhận các di căn hiếm gặp thường xuất hiện cùng với một vị trí di căn khác. Chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào có di căn nào là một vị trí di căn có tiên lượng xấu được đề cập trong một vài nghiên cứu [47].

4.1.2.5. Số chu kỳ hóa trị

Chúng tôi ngưng hóa trị khi bệnh nhân từ chối hóa trị, đã được điều trị tới ngưỡng liều độc tính của thuốc là 8 chu kỳ, bệnh lý tiến triển hoặc lợi ích hóa trị không rõ ràng nhưng làm giảm chất lượng sống của bệnh nhân (bao gồm giảm KPS dưới 70, nôn ói nhiều, ăn uống kém, có những tác dụng phụ kéo dài...). Nghiên cứu ghi nhận có 39,4% bệnh nhân hóa trị 4 chu kỳ và 60,6% bệnh nhân hóa trị đủ 8 chu kỳ.

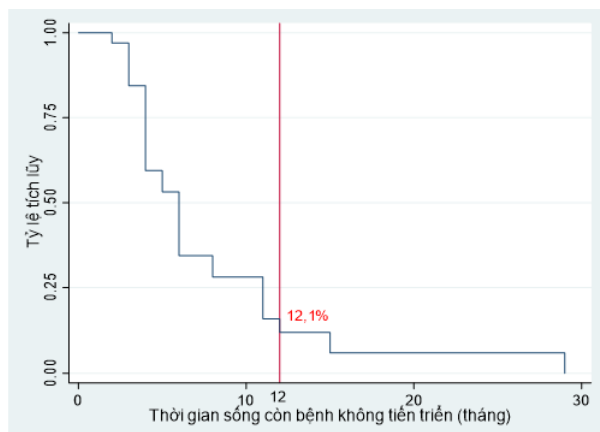
4.2. Đánh giá đáp ứng

Việc đánh giá đáp ứng bướu được thực hiện sau mỗi 4 chu kỳ hóa trị. Chúng tôi thu được tỷ lệ có đáp ứng là 39,4% bệnh nhân và bệnh không có đáp ứng ở 41,6% số bệnh nhân với 39,4% bệnh tiến triển. Chúng tôi ghi nhận được 5 trường hợp đáp ứng hoàn toàn trong nhóm khảo sát. Điều này cũng phù hợp với nhiều tác giả trong các nghiên

cứu của mình đều nhận xét rằng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là rất thấp, thậm chí không có [80],[3].

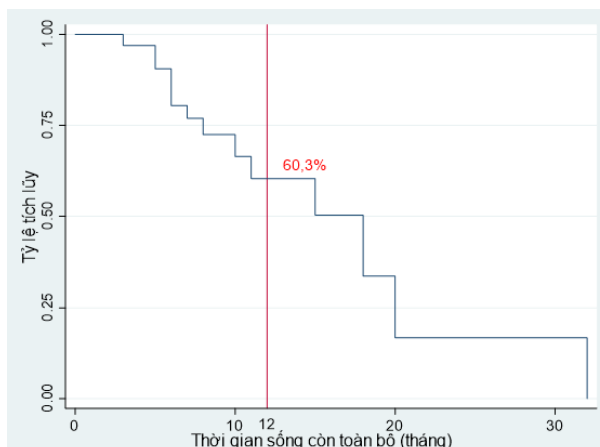
4.3. Thời gian bệnh không tiến triển

Trong khảo sát của chúng tôi, trung vị thời gian bệnh không tiến triển chung là 6 tháng. Theo các tác giả Ichikawa và Sasaki tổng kết qua nhiều nghiên cứu lâm sàng về mối liên hệ giữa mức độ đáp ứng bướu trong tiên lượng bệnh nhân, họ nhận thấy tỷ lệ đáp ứng bướu có mối liên hệ tương quan với thời gian bệnh không tiến triển và sống còn toàn bộ.



4.4. Sống còn toàn bộ

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ trong nhóm nghiên cứu là 18 tháng.



4.5. Độc tính và tác dụng phụ không mong muốn

Có nhiều cách đánh giá tỷ lệ độc tính hóa trị như số chu kỳ độc tính trong tổng số chu kỳ hóa trị, số trường hợp độc tính trong tổng số bệnh nhân được hóa trị. Tuy nhiên, do trong nghiên cứu này vì chỉ muốn tham khảo độ dung nạp của phác đồ CapeOx nên chúng tôi chỉ ghi nhận mức độ cao nhất về độc tính của mỗi bệnh nhân.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng chung đối với phác đồ CapeOx đạt 55%. Sự đáp ứng hoàn toàn trong nhóm khảo sát ghi nhận được trong 1 trường hợp, chiếm tỷ lệ 5T. Trung vị thời gian bệnh không tiến triển là 6 tháng và điều này phụ thuộc vào đáp ứng hóa trị cũng như số vị trí di căn. Tác dụng phụ thường gặp là thiếu máu, giảm bạch cầu ở mức độ trung bình (Độ 1 và 2). Các biểu hiện rối loạn tiêu hóa chủ yếu buồn nôn-nôn, tiêu chảy thường thấy độ 1 và 2. Độc tính thần kinh ngoại vi và hội chứng bàn tay - bàn chân mức độ nhẹ và vừa không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Các độc tính mức độ 3-4 đều dưới 10% và không có trường hợp tử vong do hóa trị.

6. KIẾN NGHỊ

Phác đồ CapeOx cho thấy hiệu quả rõ rệt về thời gian sống còn không bệnh tiến triển và tỷ lệ sống còn toàn bộ, đồng thời các độc tính ghi nhận được đều ở mức chấp nhận được. Do đó, kiến nghị áp dụng phác đồ CapeOx cho các trường hợp ung thư dạ dày tiến xa không còn khả năng phẫu thuật hoặc đã di căn xa, với chỉ số hoạt động cơ thể (ECOG) từ 0-1 điểm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

- [1]. Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Mạnh Quốc, Nguyễn Chấn Hùng (2001). Một số đặc điểm dịch tễ học bệnh ung thư dạ dày ở Việt Nam. *Hội thảo lần 2 - Trung tâm Hợp tác Nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới về ung thư dạ dày*, Hà Nội, tr. 1–6.
- [2]. Đỗ Đình Công (2003). Nguyên nhân chẩn đoán muộn trong ung thư biểu mô tuyến dạ dày. *Tạp chí Y học Thành phố Hồ Chí Minh*, Số đặc biệt chuyên đề Ung bướu học, 7(1): 6–9.
- [3]. Nguyễn Trọng Hiếu, Trần Đăng Khoa (2014). Đánh giá kết quả điều trị phác đồ EOX trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tiến xa và di căn tại Bệnh viện Ung Bướu. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, Số đặc biệt chuyên đề Ung bướu học, (4): 33–40.
- [4]. Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh và CS. (2002). *Đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị phẫu thuật ung thư biểu mô tuyến dạ dày tại Bệnh viện K 1995–1999*. Luận văn Thạc sĩ Y học, Hà Nội.
- [5]. Nguyễn Quang Quyền (1995). Dạ dày. *Bài giảng Giải phẫu học*, NXB Y học, tái bản lần thứ năm, tập 2, tr. 98–111.
- [6]. Trần Vĩnh Thọ (2017). *Hóa trị hỗ trợ ung thư dạ dày giai đoạn II–III với phác đồ CapeOx*. Luận án Chuyên khoa II, chuyên ngành Ung thư, Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh.
- [7]. Phan Tấn Thuận (2008). *Điều trị carcinôm dạ dày tiến xa*. Luận văn Nội trú Ung thư học, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

- [8]. Vũ Quang Toàn, Đoàn Hữu Nghị, Nguyễn Thị Tuyết Mai và cs. (2012). Bước đầu đánh giá điều trị bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn (IIB–IIIC: T4, M0) bằng phẫu thuật và hóa trị hỗ trợ phác đồ EOX. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, (2): 79–86.
- [9]. Nguyễn Sào Trung (1998). *Bệnh dạ dày. Bệnh học các tạng và hệ thống*, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, tr. 188–199.
- [10]. Diệp Bảo Tuấn (2005). *Ung thư dạ dày: chẩn đoán và điều trị*. Luận án Chuyên khoa II, chuyên ngành Ung thư, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

Tiếng Anh

- [1]. Ahmed N, Ahmedzai SH, Vora V, et al. (2007). Supportive care for patients with gastrointestinal cancer: a review. *Cochrane Library*, Issue 2, Wiley & Sons Ltd.
- [2]. Ahmedzai SH, Lubbe A, Van den Eynden B. (2001). Towards a European standard for supportive care of cancer patients. *Cancer*, pp. 1–25.
- [3]. Aikou T, Hokita S, Natsugoe S. (2001). Japanese classification of gastric carcinoma (the 13th edition, June 1999): points to be revised. *Nippon Rinsho*, 59: 159–165.
- [4]. Ajani JA, In H, Sano T, et al. (2017). Stomach. In: Amin MB (Ed). *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed., AJCC, Chicago, p. 203.
- [5]. Ajani JA, Mansfield PFM, Crane CH, et al. (2005). Paclitaxel-based chemoradiotherapy in localized gastric carcinoma: degree of pathologic response and not clinical parameters dictated patient outcome. *Journal of Clinical Oncology*, 23(6): 1237–1244.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT KHỐI TÁ TUYỆT ĐIỀU TRỊ UNG THU BIỂU MÔ BÓNG VATER TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Thế Anh*, Trương Mạnh Cường

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt khối tá tụy (Pancreaticoduodenectomy - PD) trong điều trị ung thư biểu mô bóng Vater.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu các trường hợp được phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị ung thư biểu mô tuyến bóng Vater tại Khoa ngoại gan mật tụy, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều, từ tháng 12/2017 đến tháng 8/2024.

Kết quả: 35 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến bóng Vater được phẫu thuật cắt khối tá tụy. Thời gian phẫu thuật trung bình là 246,47 phút. Lượng máu mất ước tính trung vị trong mổ là 150 ml. Thời gian nằm viện trung vị 14 ngày. Tỷ lệ biến chứng chung sau mổ là 31,4% với rò tụy sau phẫu thuật là 11,4%. Tỷ lệ di căn hạch 20%. Thời gian sống toàn bộ (OS) và thời gian sống không bệnh (DFS) trung bình lần lượt là 49,1 tháng và 14,4 tháng.

Kết luận: Phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị ung thư biểu mô bóng Vater là phương pháp khả thi, an toàn, đảm bảo triệt căn và mang lại tiên lượng sống tốt cho người bệnh.

Từ khóa: Phẫu thuật cắt khối tá tụy, ung thư biểu mô tuyến bóng Vater.

SURGICAL OUTCOMES OF PANCREATODUODENECTOMY FOR AMPULLARY ADENOCARCINOMA: A SINGLE-CENTER STUDY

ABSTRACT

Background: To evaluate the outcomes of pancreaticoduodenectomy (PD) in the treatment of ampullary adenocarcinoma.

Methods: This retrospective study analyzed cases of ampullary adenocarcinoma treated with pancreaticoduodenectomy at the Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Vietnam National Cancer Hospital, from December 2017 to August 2024.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thế Anh

Email: theanhbenhvienk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Results: A total of 35 patients with ampullary adenocarcinoma underwent pancreaticoduodenectomy. The mean operative time was 246,47 minutes. The median estimated intraoperative blood loss was 150 mL. The median length of hospital stay was 14 days. The overall postoperative complication rate was 31,4%, with a postoperative pancreatic fistula rate of 11,4%. The lymph node metastasis rate was 20%. The median overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) were 49,1 months and 14,4 months, respectively.

Conclusion: Pancreaticoduodenectomy is a safe and radical procedure that offers a good prognosis for patients with ampullary carcinoma.

Keywords: Pancreaticoduodenectomy; ampullary adenocarcinoma.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư bóng Vater là một bệnh ác tính hiếm gặp của ống tiêu hóa, chiếm 0,2% ung thư biểu mô của ống tiêu hóa, chiếm 7÷9% trong các loại ung thư vùng đầu tụy, tỷ lệ mắc bệnh đang có xu hướng gia tăng, từ 0,59 trên 100.000 giai đoạn 1989-1995 lên 0,68 trên 100.000 giai đoạn 2010-2016 [1,2]. Đặc điểm mô học của ung thư bóng Vater đa số là ung thư biểu mô tuyến, chiếm 95%. Bệnh thường gặp ở người cao tuổi, thường là trên 60 tuổi, tỷ lệ nam/nữ khoảng 3/2 [2,3]. Ung thư bóng Vater có xu hướng lan vào lòng tá tràng, đoạn thấp ống mật chủ và ống Wirsung gây ra các triệu chứng tương ứng. Vàng da tắc mật là triệu chứng thường gặp nhất, tỷ lệ khoảng 60% [3]. Vàng da xuất hiện sớm giúp phát hiện u ở giai đoạn còn khu trú, từ đó cải thiện kết quả điều trị. So với các khối u khác của vùng đầu tụy, ung thư bóng Vater thường có khả năng phẫu thuật triệt căn cao hơn và có tiên lượng sống tốt. Tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật thấp và tỷ lệ sống 5 năm sau phẫu thuật từ 35÷50% [4,5].

Cắt khối tá tụy là phương pháp cơ bản nhất trong điều trị ung thư bóng Vater [6]. Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật cắt khối tá tụy còn cao, theo nhiều nghiên cứu tỷ lệ này lên tới 25,7÷54,7% [6,7]. Trong đó, rò tụy là biến chứng thường gặp nhất với tỷ lệ 8÷14,3% [6,8]. Hiện nay, với các tiến bộ của dụng cụ phẫu thuật, gây mê hồi sức và kinh nghiệm của phẫu thuật viên, phẫu thuật cắt khối tá tụy đã có nhiều cải tiến kỹ thuật, từ đó giúp giảm đáng kể tỷ lệ biến chứng và

tử vong cho người bệnh. Tại Bệnh viện K, phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị ung thư biểu mô bóng Vater được thực hiện thường quy. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: “Kết quả phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị ung thư biểu mô bóng Vater tại Bệnh viện K”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Tất cả bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến bóng Vater được phẫu thuật cắt khối tá tụy tại Khoa Ngoại gan mật tụy, Bệnh viện K từ tháng 12/2017 đến tháng 8/2024.

2.2. Phương pháp

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân ung thư biểu mô bóng Vater được cắt khối tá tụy. Giải phẫu bệnh sau mổ: Ung thư biểu mô tuyến của bóng Vater.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

Ung thư bóng Vater có kèm ung thư ở cơ quan khác.

2.5. Biến số nghiên cứu

Tuổi, giới, đặc điểm lâm sàng, đặc điểm cận lâm sàng (kích thước u trên cắt lớp vi tính, nồng độ CA 19-9, nồng độ CEA), đặc điểm giải phẫu

bệnh (độ biệt hóa u, T, N, M, giai đoạn bệnh theo AJCC 7th).

- Kết quả gần:

+ Thời gian phẫu thuật (phút), lượng máu mất (ml), truyền máu trong mổ (có/không),

+ Biến chứng sau mổ được ghi nhận và phân độ theo Clavien-Dindo[3]. Định nghĩa các biến chứng: Rò tụy, rò mật, xuất huyết tiêu hóa, chậm làm lành dạ dày theo ISGPS [3].

+ Thời gian nằm viện (ngày), biến chứng, tái phát, hóa chất hỗ trợ (có/không).

- Kết quả xa: Thời gian sống thêm không bệnh (DFS), thời gian sống thêm toàn bộ (OS).

2.6. Xử lý số liệu

Xử lý số liệu bằng phương pháp thuật toán thống kê y học. Test kiểm định sử dụng: Chi-square test (χ^2) để so sánh các tỷ lệ, T - test để so sánh hai trung bình, với $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. Phân tích sống sót bằng ước tính Kaplan-Meier. Sử dụng phần mềm SPSS 26.0.

3. KẾT QUẢ

Từ tháng 12/2017 đến tháng 8/2024, có tổng cộng 35 bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị ung thư biểu mô bóng Vater tại Bệnh viện K.

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1 chỉ ra trong số 35 bệnh nhân, nữ chiếm đa số (62,9%), tỷ lệ nam/nữ = 1/1,69. Tuổi trung bình là $60,57 \pm 12,58$ (tuổi). Lý do vào viện phổ biến nhất là vàng da vàng mắt chiếm 51,5%. Có 32/35 (91,4%) bệnh nhân có độ xâm lấn u là T2,T3. Số hạch vét được trung bình: $10,77 \pm 7,72$ hạch/BN. Tỷ lệ di căn hạch dương tính 20% (7/35). Tỷ lệ xâm lấn mạch bạch huyết và quanh dây thần kinh lần lượt là 17,1% và 8,6%. Đa số khối u biệt hóa vừa 62,9%.



a)



b)

Hình 1. (a) Sau lập lại lưu thông
(b) Bệnh phẩm sau phẫu thuật

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và giải phẫu bệnh

Đặc điểm	PD (n=35)	
Tuổi (trung bình)	$60,57 \pm 12,58$	
Giới, n (%)		
Nam	13	37,1%
Nữ	22	62,9%

Đặc điểm	PD (n=35)	
Lý do vào viện		
Vàng da, vàng mắt	18	51,5%
Đau bụng	13	37,1%
Mệt mỏi, gầy sút	2	5,7%
Tình cờ phát hiện	2	5,7%
Bilirubin toàn phần (μmol/l), trung bình	81,2±79,3	
Albumin (g/l), trung bình	37,2±4,8	
Chất chỉ điểm u (trung vị)		
CA 19-9 (U/ml)	55,3	0,6-2044
CEA (ng/ml)	2,84	0,8-949
Kích thước u trên cắt lớp vi tính ổ bụng (mm)	20,71±9,73	
Độ xâm lấn của khối u (T)		
pT1	3	8,6%
pT2	16	45,7%
pT3	16	45,7%
Mức độ di căn hạch (N)		
pN0	28	80,0%

Đặc điểm	PD (n=35)	
pN1	5	14,3%
pN2	2	5,7%
Giai đoạn bệnh (AJCC 7 th)		
I	17	48,6%
II	11	31,4%
III	7	20,0%
Độ biệt hóa		
Cao	2	5,7%
Vừa	22	62,9%
Kém	5	14,3%
Không xác định	6	17,1%

3.2. Kết quả gần sau phẫu thuật

Bảng 2 cho thấy thời gian phẫu thuật trung bình là: 246,47±13,83 phút. Lượng máu mất trung vị là 150 ml (dao động 100÷500 ml). Chỉ một bệnh nhân cần truyền máu trong mổ. Thời gian nằm viện trung vị là 14 ngày (5÷33 ngày). Tỷ lệ biến chứng chung là 31,4%, trong đó biến chứng nặng (Clavien–Dindo ≥ IIIa) chiếm 8,6%. Tỷ lệ rò tụy có ý nghĩa lâm sàng là 11,4% (2 trường hợp rò tụy độ A, 2 trường hợp rò tụy độ B). Không có trường hợp tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ.

Bảng 2. Kết quả phẫu thuật

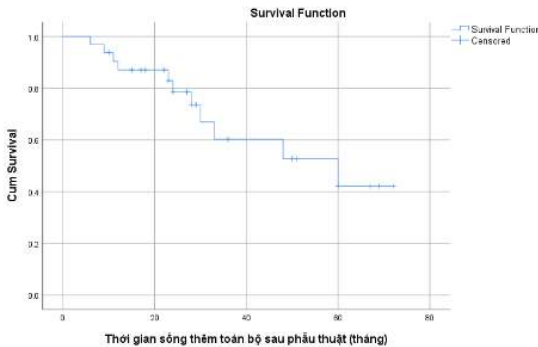
Đặc điểm	PD (n=35)	
Thời gian phẫu thuật (phút), trung bình	246,47±13,83	
Lượng máu mất (ml), trung vị	150	100-500
Truyền máu trong mổ		
Có	1	2,8%
Không	34	97,2%
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị	14	5-33
Biến chứng, n (%)		

Đặc điểm	PD (n=35)	
Có	11	31,4%
Không	24	68,6%
Biến chứng nặng (độ ≥ IIIa), n (%)		
Có	3	8,6%
Không	32	91,4%
Rò tụy sau mổ, n (%)	4	11,4%
Độ A	2	5,7%
Độ B	2	5,7%
Nhiễm khuẩn huyết	2	5,7%
Xuất huyết tiêu hóa, n (%)	2	5,7%
Rò mật, n (%)	1	2,9%
Rò bạch huyết, n (%)	1	2,9%
Chậm làm rỗng dạ dày, n (%)	1	2,9%
Áp xe tồn dư, n (%)	1	2,9%
Viêm phổi, n (%)	1	2,9%
Suy thận cấp, n (%)	1	2,9%
Số hạch vét được, trung bình	10,8±7,7	
Số hạch di căn, trung bình	0,5±1,2	
Tái phát, n (%)		
Không	21	60,0%
Có	9	25,7%
Không rõ tái phát	5	14,3
Tái phát tại chỗ	1	2,9%
Tái phát toàn thân	7	20%
Tái phát tại chỗ và toàn thân	1	2,9%
Hóa chất bổ trợ		
Không	4	11,4%
Có	31	88,6%

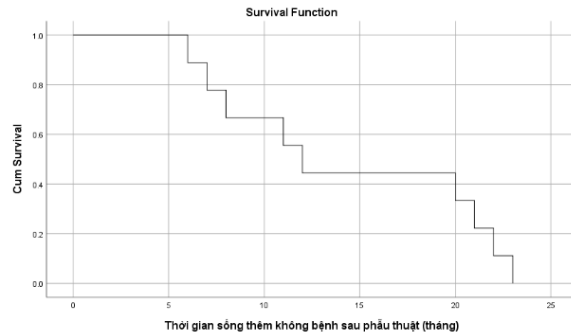
3.3. Kết quả xa sau phẫu thuật

Trong số 35 bệnh nhân cắt khối tá tụy do ung thư biểu mô bóng Vater, chúng tôi theo dõi được 32 bệnh nhân (còn sống 21 bệnh nhân, chết 11 bệnh nhân), mất dấu 3 bệnh nhân. Thời gian theo dõi trung vị là 24 tháng, dài nhất là 72 tháng, ngắn

nhất là 6 tháng. Tỷ lệ tái phát là 25,7%. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm không bệnh (DFS) trung bình lần lượt là 49,1 và 14,3 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân sống sót sau 1 năm, 3 năm, 5 năm sau phẫu thuật lần lượt là 87,1%, 60,2% và 42,22%.



a)



b)

Hình 2. (a) Thời gian sống thêm toàn bộ sau phẫu thuật, (b) Thời gian sống thêm không bệnh sau phẫu thuật

Bảng 3 cho thấy thời gian sống thêm sau phẫu thuật có mối liên quan với mức độ di căn hạch và giai đoạn bệnh ($p < 0,05$).

Bảng 3. Tiên lượng thời gian sống thêm sau phẫu thuật theo giai đoạn TNM

Đặc điểm	n=32	Thời gian sống (tháng)	SE	p
Độ xâm lấn của khối u (T)				
T1	3	35,7	14,2	p>0,05
T2	15	62,8	4,2	
T3	14	37,8	5,2	
Mức độ di căn hạch (N)				
N0	25	51,2	5,5	p<0,05
N1	5	37,2	10,9	
N2	2	20,0	5,66	
Giai đoạn bệnh (AJCC 7 th)				
I	16	55,1	5,7	p<0,05
II	9	42,5	9,4	
III	7	34,7	9,8	

Độ biệt hóa u				
Cao	2	41,0	26,0	p>0,05
Vừa	20	31,6	4,5	
Kém	5	19,6	3,4	
Không xác định	5	34,6	6,8	

*SE: độ lệch chuẩn; p: Chi-square Test

4. BÀN LUẬN

Đối với ung thư biểu mô bóng Vater giai đoạn sớm (Tis,T1) có thể xem xét điều trị bằng nhiều phương pháp như cắt u qua nội soi tiêu hóa trên hoặc phẫu thuật mở tá tràng cắt u. Tuy nhiên, cắt khối tá tụy vẫn được nhiều tác giả coi là phẫu thuật tiêu chuẩn trong điều trị các bệnh lý ung thư của vùng đầu tụy, do kết quả vượt trội về mặt ung thư học so với các phương pháp khác [9,10].

Về mặt kỹ thuật, có nhiều cách thức để lập lại lưu thông các miêng nối trong phẫu thuật cắt khối tá tụy. Trong nghiên cứu, 35 bệnh nhân được thực hiện các miêng nối theo một chuẩn chung: miêng nối tụy - hồng tràng, ống mật chủ - hồng tràng, dạ dày - hồng tràng đều kiểu tận - bên 1 lớp, trên cùng 1 quai (Hình 1). Lượng máu mất trung vị là 150 ml. Thời gian phẫu thuật trung bình trong nghiên cứu $246,47 \pm 13,83$ phút. Nghiên cứu của Chen (2012): Máu mất trung vị là 800ml, thời gian phẫu thuật trung bình là 480 ± 138 phút. Tỷ lệ biến chứng chung sau phẫu thuật của chúng tôi là 31,4%, trong đó biến chứng nặng (Clavien–Dindo $\geq$ IIIa) chiếm 8,6%. Tỷ lệ rò tụy sau phẫu thuật là 11,4%, 2 trường hợp (5,7%) rò tụy độ B được tách vết mổ, đặt dẫn lưu dịch tụy qua vết mổ vào ngày thứ 8 và ngày thứ 10 sau mổ, 2 trường hợp rò tụy độ A được điều trị nội khoa ổn định sau 14 ngày. Kết quả của chúng tôi tốt hơn tác giả Kokkinakis (2022) [6] với tỷ lệ biến chứng chung và rò tụy lần lượt là 54,7% và 14,3%. Nhưng lại kém hơn các tác giả Võ Trường Quốc (2019) [7] với tỷ

lệ biến chứng chung và rò tụy lần lượt là 25,7% và 10,4%; Lê Hữu Phước (2018) tỷ lệ biến chứng chung và rò tụy lần lượt là 31,8% và 10,2%. Nhìn chung hiện nay các biến chứng sau phẫu thuật cắt khối tá tụy cơ bản đã được kiểm soát, tuy nhiên rò tụy vẫn là biến chứng thường gặp nhất, ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có trường hợp tử vong trong vòng 30 ngày sau mổ. Tại các trung tâm phẫu thuật lớn trên thế giới, tỷ lệ này cũng đã giảm còn dưới 1%[11]. Tại Việt Nam, Trần Văn Thông (2024)[12] tỷ lệ tử vong là 1,3%; Lê Hữu Phước (2018)[13] tỷ lệ tử vong là 4,5%.

Ung thư biểu mô bóng Vater có tiên lượng sống sau phẫu thuật cắt khối tá tụy tốt hơn đáng kể so với các loại ung thư khác vùng đầu tụy [4,5]. Đối với ung thư bóng Vater, tỷ lệ cắt bỏ được báo cáo cao hơn đáng kể, dao động từ 40% đến hơn 90%, điều này có thể là do những u Vater dù nhỏ cũng dễ dẫn đến tắc mật, gây triệu chứng vàng da, do đó thường được chẩn đoán ở giai đoạn sớm [4].

Các nghiên cứu đã chỉ ra lợi ích sống sót đáng kể ở những bệnh nhân ung thư bóng Vater được phẫu thuật cắt khối tá tụy so với bệnh nhân được điều trị giảm nhẹ. Nghiên cứu của Lemke (2014) cho thấy tỷ lệ sống sót chung sau 5 năm là 41%, trong khi tất cả bệnh nhân ung thư bóng Vater được điều trị giảm nhẹ đều tử vong trong vòng 5 năm [4]. Một nghiên cứu gần đây của Choi và cộng sự cho kết quả tương tự: Tỷ lệ sống sót chung sau 5

năm là 60% với nhóm cắt bỏ, trong khi ở nhóm điều trị giảm nhẹ, tất cả bệnh nhân đều tử vong trong vòng 5 năm sau khi chẩn đoán bệnh [4]. Nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm toàn bộ sau phẫu thuật của ung thư bóng Vater là 49,1 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân sống sót sau 5 năm là 42,2%. Theo tác giả Hồ Văn Linh (2016) [3], thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 36,8 tháng. Tác giả Nakeeb (2018) [5], thời gian sống thêm toàn bộ và tỷ lệ sống sót sau 5 năm lần lượt là 54 tháng và 39%. Theo Russel (2023) [14], tỷ lệ sống sót sau 5 năm khoảng 54%. Nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng thời gian sống thêm sau phẫu thuật phụ thuộc nhiều yếu tố như: Mức độ xâm lấn của khối u, di căn hạch, giai đoạn bệnh, độ biệt hóa tế bào và tình trạng xâm lấn mạch máu [5,14]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ biệt hóa u và mức độ xâm lấn của khối u không liên quan tới thời gian sống thêm sau phẫu thuật với $p > 0,05$, mức độ di căn hạch và giai đoạn bệnh có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm này với $p < 0,05$.

Bệnh nhân ung thư bóng Vater tái phát có tiên lượng xấu hơn các trường hợp không tái phát, bất kể giai đoạn [15]. Các nghiên cứu chỉ ra rằng: Mức độ xâm lấn $u \geq T3$, có di căn hạch bạch huyết và xâm lấn thần kinh là các yếu tố nguy cơ độc lập của tái phát bệnh [14, 15]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 25,7% bệnh nhân xuất hiện tái phát. Thời gian tái phát trung bình là 14,3 tháng. Đa số các trường hợp tái phát toàn thân, được điều trị nội khoa hoặc chăm sóc giảm nhẹ. Theo Russel (2023) [14], tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật cắt khối tá tụy của ung thư bóng Vater là 45,0%, thời gian tái phát trung bình 14 tháng. Tác giả Zhang (2022) [15], tỷ lệ tái phát khoảng 48,3%.

5. KẾT LUẬN

Phẫu thuật cắt khối tá tụy là phẫu thuật tiêu chuẩn trong điều trị ung thư biểu mô bóng Vater. Tuy nhiên, tỷ lệ biến chứng sau phẫu thuật còn cao, đòi hỏi lựa chọn bệnh nhân phù hợp, kết hợp

chiến lược điều trị toàn diện, giúp cải thiện kết quả phẫu thuật, mang lại tiên lượng sống tốt hơn cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Chiorean EG, Chiaro MD, Tempero MA, et al. Ampullary Adenocarcinoma, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Published online July 1, 2023.
- [2]. de Jong EJM, Geurts SME, van der Geest LG, et al. A population-based study on incidence, treatment, and survival in ampullary cancer in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2021;47(7):1742-1749.
- [3]. Hồ Văn Linh. *Đánh giá kết quả phẫu thuật cắt đầu tụy - tá tràng trong điều trị ung thư bóng Vater*. Đại Học Huế; 2016.
- [4]. Lemke J, Schäfer D, Sander S, Henne-Bruns D, Kornmann M. Survival and prognostic factors in pancreatic and ampullary cancer. *Anticancer Res*. 2014;34(6):3011-3020.
- [5]. El Nakeeb A, El Sorogy M, Ezzat H, et al. Predictors of long-term survival after pancreaticoduodenectomy for peri-ampullary adenocarcinoma: A retrospective study of 5-year survivors. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI*. 2018;17(5):443-449.
- [6]. Kokkinakis S, Kritsotakis EI, Maliotis N, Karageorgiou I, Chrysos E, Lasithiotakis K. Complications of modern pancreaticoduodenectomy: A systematic review and meta-analysis. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int HBPDI*. 2022;21(6):527-537.

- [7]. Quoc Vo Truong, Tri Phan Minh. Risk factors of short-term complications after pancreaticoduodenectomy treated periampullary carcinomas. *MedPharmRes*. 2019;3(3):19-22.
- [8]. Phạm Thế Anh, Trương Mạnh Cường. Kết quả cắt khối tá tụy điều trị ung thư vùng đầu tụy tại Bệnh viện K. *Tạp chí học Việt Nam*. 2024;534(1B).
- [9]. Hong SS, Han SS, Kwon W, et al. Comparison of Oncologic Outcomes between Transduodenal Ampullectomy and Pancreatoduodenectomy in Ampulla of Vater Cancer: Korean Multicenter Study. *Cancers*. 2021;13(9):2038.
- [10]. Panzeri F, Crippa S, Castelli P, et al. Management of ampullary neoplasms: A tailored approach between endoscopy and surgery. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):7970-7987.
- [11]. Wu BC, Wlodarczyk J, Abadchi SN, Shababi N, Cameron JL, Harmon JW. Revolutionary transformation lowering the mortality of pancreaticoduodenectomy: a historical review. *eGastroenterology*. 2023;1(2):e100014.
- [12]. Trần Văn Thông, Lê Anh Xuân, Trịnh Hồng Sơn, và cộng sự. Kết quả phẫu thuật cắt khối tá tụy điều trị khối u vùng quanh bóng Vater. *Tạp chí học Việt Nam*. 2024;542(2).
- [13]. Lê Hữu Phước, Lê Văn Cường, Nguyễn Cao Cường. Nghiên cứu kết quả phẫu thuật cắt khối tá tụy do các bệnh lý ác tính vùng quanh nhú Vater tại bệnh viện Bình Dân. *Tạp chí học TP. Hồ Chí Minh*. 2018;22(2).
- [14]. Russell TB, Labib PL, Denson J, et al. Predictors of actual five-year survival and recurrence after pancreatoduodenectomy for ampullary adenocarcinoma: results from an international multicentre retrospective cohort study. *HPB*. 2023;25(7):788-797.
- [15]. Zhang X, Sun C, Li Z, et al. Long-term survival and pattern of recurrence in ampullary adenocarcinoma patients after curative Whipple's resection: a retrospective cohort study in the National Cancer Center in China. *Am J Cancer Res*. 2022;12(8):4062-4073.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT CẮT GAN ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN CÓ HUYẾT KHỐI NHÁNH CHÍNH TĨNH MẠCH CỬA

Phạm Thế Anh*, Vũ Đức Trung, Trịnh Huy Phương

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC) trong ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một yếu tố tiên lượng xấu, làm giảm thời gian sống thêm toàn bộ trung bình xuống dưới 3 tháng nếu không được can thiệp. Trong một số trường hợp, phẫu thuật có thể giúp tăng thời gian sống thêm của bệnh nhân so với các phương pháp khác.

Mục tiêu: Nghiên cứu của chúng tôi báo cáo kết quả phẫu thuật cắt gan điều trị UTBMTBG có huyết khối lan tới nhánh chính của tĩnh mạch cửa tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đây là nghiên cứu mô tả hồi cứu, gồm 19 bệnh nhân được phẫu thuật cắt gan do UTBMTBG có HKTMC lan tới nhánh phải, nhánh trái hoặc thân chung tĩnh mạch cửa từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2024.

Kết quả: HKTMC Vp3 gặp ở 18 trường hợp (94,7%) và Vp4 ở 1 trường hợp (5,3%), kích thước u lớn nhất trung bình là $70,4 \pm 24,7$ mm. Có 18 bệnh nhân viêm gan B (94,7%) và 1 bệnh nhân xơ gan rượu (5,3%). Phẫu thuật cắt gan phải chiếm 52,6% trường hợp, cắt gan trái 26,3% và cắt gan trái mở rộng 21,1%. Không có bệnh nhân nào biến chứng Clavien-Dindo độ III trở lên. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là $21,3 \pm 3,7$ tháng và trung vị thời gian sống thêm không bệnh là $11,2 \pm 2,6$ tháng.

Kết luận: Phẫu thuật cắt gan có hiệu quả và an toàn đối với bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối nhánh chính tĩnh mạch cửa.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan; huyết khối tĩnh mạch cửa; phẫu thuật cắt gan.

HEPATIC RESECTION FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA WITH PORTAL VEIN TUMOR THROMBUS IN THE MAJOR PORTAL VEIN

ABSTRACT

Background: Portal vein tumor thrombus (PVTT) in hepatocellular carcinoma (HCC) is a poor prognostic factor, reducing the median survival time to less than 3 months in the absence of treatment. In selected cases, surgical resection may offer a survival benefit over other treatment modalities.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thế Anh

Email: theanhbenhvienk@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 08/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Methods: A retrospective descriptive study was conducted at the Vietnam National Cancer Hospital from January 2018 to December 2024 to evaluate the outcomes of hepatic resection for HCC with tumor thrombus involving the major portal vein.

Results: 19 patients underwent hepatectomy for HCC with tumor thrombus in the first branch or trunk of the portal vein. Vp3 PVTT was observed in 18 patients (94.7%), and Vp4 in 1 patient (5.3%). The mean maximum tumor diameter was 70.4 ± 24.7 mm. All patients had chronic liver disease: hepatitis B in 94.7% and alcoholic cirrhosis in 5.3%. Right hepatectomy was performed in 52.6% of cases, left hepatectomy in 26.3%, and extended left hepatectomy in 21.1%. No patient had Clavien-Dindo postoperative complications grade $\geq$ III. The median overall survival and the median disease-free survival was 21.3 ± 3.7 months and 11.2 ± 2.6 months, respectively.

Conclusions: Hepatic resection is safe and provides benefits for HCC patients with PVTT in the major portal vein.

Keywords: Hepatocellular carcinoma; portal vein tumor thrombus; hepatectomy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là bệnh ung thư thường gặp trên thế giới và tại Việt Nam. Trong đó, huyết khối tĩnh mạch cửa (HKTMC) là một trong những biến chứng nặng nề nhất của UTBMTBG, gặp ở trên một phần ba các trường hợp [1]. Theo phân loại Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC), HCC có HKTMC được xếp vào giai đoạn tiến triển BCLC C, có tiên lượng xấu với thời gian sống trung bình dưới 3 tháng nếu không được điều trị [2,3]. Ở giai đoạn này, điều trị toàn thân là phương pháp đầu tay và thường được khuyến cáo, trong đó Atezolizumab-Bevacizumab và Sorafenib cho kết quả khả quan với thời gian sống trung bình 19,2 và 8,1 tháng [4-6].

Tuy nhiên, giai đoạn BCLC C gồm một nhóm bệnh nhân rất đa dạng về thể bệnh, không đồng nhất và có tiên lượng khác nhau. Điều trị toàn thân cũng có những hạn chế như chi phí điều trị cao, tác dụng không mong muốn và hiệu quả không thật sự nổi bật đối với nhóm bệnh nhân có HKTMC lan tới nhánh chính hoặc thân chung của tĩnh mạch (TM) cửa [7]. Một số phương pháp khác cũng được áp dụng nhằm cá thể hóa

điều trị như truyền hóa chất qua động mạch gan (*hepatic arterial infusion chemotherapy - HAIC*), nút mạch hạt vi cầu phóng xạ (*transarterial radioembolization*), phẫu thuật. Việc lựa chọn phương thức điều trị dựa trên các yếu tố như mức độ lan toả của HKTMC, độ ác tính của u, chức năng gan, biến chứng tăng áp lực TM cửa, khả năng dung nạp thuốc ức chế tăng sinh mạch, chức năng gan. Ở một số bệnh nhân có HKTMC, phẫu thuật giúp cải thiện thời gian sống thêm so với các phương pháp khác [8,9]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả của phẫu thuật cắt gan đối với nhóm bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển có huyết khối lan tới nhánh chính của TM cửa tại Bệnh viện K.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Từ tháng 01/2018 đến tháng 12/2024 có 19 bệnh nhân UTBMTBG có huyết khối lan tới nhánh phải, trái hoặc thân chung TM cửa tại khoa Ngoại gan mật tụy, Bệnh viện K. HKTMC được phát hiện trước mổ, đánh giá về mặt đại thể trong mổ và gửi đi làm giải phẫu bệnh xác nhận bản chất huyết khối do UTBMTBG.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Mổ cắt gan do UTBMTBG có HKTMC Vp3, Vp4.

- Giải phẫu bệnh khẳng định khối u và huyết khối là UTBMTBG

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mổ cắt gan do UTBMTBG tái phát.
- Kèm ung thư cơ quan khác kèm theo.
- Bệnh án không đầy đủ thông tin.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả, lấy số liệu theo phương pháp hồi cứu, chọn mẫu thuận tiện. Các số liệu về dịch tễ học, khám lâm sàng, xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh, thông số trong và sau phẫu thuật được lấy từ hồ sơ bệnh án. Theo dõi sau mổ qua hình thức khám lại và phỏng vấn qua điện thoại. Nghiên cứu được thực hiện dưới sự đồng ý của bệnh nhân.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0, các biến số được đánh giá bằng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn, tần số, tỷ lệ phần trăm. Sử dụng kiểm định X^2 hoặc Fisher's exact để so sánh các tỷ lệ. Phương pháp Kaplan-Meier được sử dụng để phân tích thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh.

2.4. Phân loại

Phân loại mức độ lan rộng của HKTMC dựa theo phân loại của Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư gan Nhật Bản (Liver Cancer Study Group of Japan) [10]. Theo đó, HKTMC được chia thành 4 độ:

- Vp1: Huyết khối ở xa từ nhánh hạ phân thùy trở lên;
- Vp2: Huyết khối lan tới nhánh phân thùy;

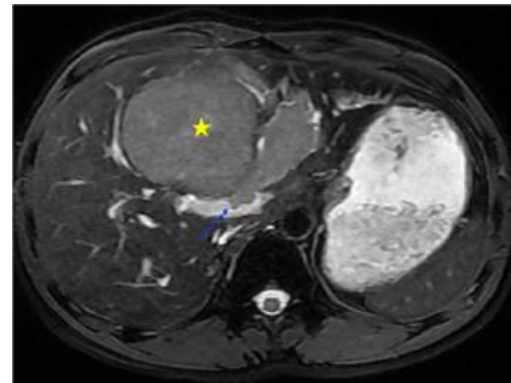
- Vp3: Huyết khối lan tới nhánh phải/trái;

- Vp4: Huyết khối lan tới thân chung TM cửa hoặc nhánh bên gan đối diện.

Mức độ biến chứng sau mổ được phân độ theo Clavien-Dindo.



a)



b)

Hình 1. a. HKTMC phải (mũi tên xanh) lan tới ngã 3 trên phim cắt lớp vi tính (CLVT),
b. HKTMC trái (mũi tên xanh) lan tới ngã 3 trên phim cộng hưởng từ (MRI, magnetic resonance imaging).



Hình 2. Bệnh phẩm mô cắt gan phải do UTB-MTBG có HKTMC phải (mũi tên xanh da trời) và huyết khối đường mật lan tới ống gan chung (mũi tên xanh lá cây).

3. KẾT QUẢ

Trong 19 bệnh nhân của nghiên cứu, HKTMC Vp3 gặp ở 18 trường hợp (94,7%) và Vp4 ở 1 trường hợp (5,3%). 100% bệnh nhân đều có UTBMTBG xuất hiện trên nền gan bệnh lý, trong đó viêm gan B chiếm 94,7% và xơ gan rượu chiếm 5,3%. Tất cả bệnh nhân trước mổ đều có chức năng gan tốt, Child-Pugh A. Phẫu thuật cắt gan phải chiếm 52,6% trường hợp, cắt gan trái 26,3% và cắt gan trái mở rộng 21,1%. Không có bệnh nhân nào phải truyền máu trong mổ. Hậu phẫu không có bệnh nhân nào biến chứng Clavien-Dindo độ III trở lên. Tỷ lệ sống sót sau 1, 2 và 3 năm lần lượt là 63,2, 57,9 và 42,1%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $21,3 \pm 3,7$ tháng và thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $11,2 \pm 2,6$ tháng.

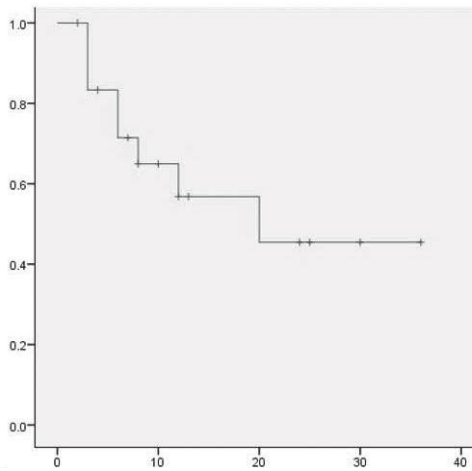
Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng và trong mổ của bệnh nhân

Đặc điểm	Giá trị (N=19)
Lâm sàng	
Tuổi (trung bình, năm)	54,0 $\pm$ 9,9
Giới (nam/nữ) (n, %)	16 (84,2)/3 (15,8)
Viêm gan B (n, %)	18 (94,7)
Xơ gan rượu (n, %)	1 (5,3)
Điều trị trước mổ	
TACE	2 (10,5)
Điều trị toàn thân	1 (5,3)
Cận lâm sàng	
Child-Pugh A/B (n, %)	19 (100)/0 (0)
Hemoglobin (trung bình, g/L)	143,0 $\pm$ 15,7
Tiểu cầu (trung bình, G/L)	184,0 $\pm$ 61,6
Prothrombin (trung bình, %)	97,4 $\pm$ 10,2
Bilirubin toàn phần (trung bình, μ mol/l)	16,1 $\pm$ 11,6
Albumin (trung bình, g/l)	41,6 $\pm$ 4,1
AFP (trung bình, min - max, ng/ml)	241,5 (6,4 - 16901,6)
Số lượng u (đơn độc/đau) (n, %)	13 (68,4)/6 (31,6)
Kích thước u lớn nhất (trung bình, mm)	69,0 $\pm$ 24,7

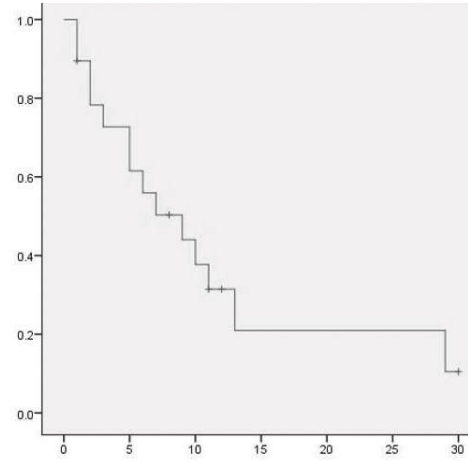
Đặc điểm	Giá trị (N=19)
Trong mổ	
Loại hình cắt gan (n, %)	
Cắt gan phải	10 (52,6)
Cắt gan trái	5 (26,3)
Cắt gan trái mở rộng	4 (21,1)
HKTMC (n, %)	
Vp3	18 (94,7)
Vp4	1 (5,3)
Nạo vét hạch (n, %)	9 (47,4)
U xâm lấn đường mật (n, %)	1 (5,3)
Thời gian cấp cuống toàn bộ (trung bình, phút)	25,0±12,8
Thời gian phẫu thuật (trung bình, phút)	160,0±61,3

Bảng 2. Kết quả sớm sau mổ

Đặc điểm	Giá trị (N=19)
Hậu phẫu	
Suy gan	2 (10,5)
Cổ trướng	2 (10,5)
Số bệnh nhân có biến chứng	4 (21,1)
Biến chứng theo Clavien-Dindo (n, %)	
II	2 (10,5)
IIIA	2 (10,5)
Điều trị hồi sức tích cực (n, %)	2 (10,5)
Thời gian rút dẫn lưu (trung bình, ngày)	10,0±6,7
Thời gian điều trị hậu phẫu (trung bình, ngày)	12,8±7,8
Giải phẫu bệnh	
Độ biệt hóa (n, %)	
II	13 (68,4)
III	6 (31,6)
Hạch di căn (n, %)	1 (5,3)
Nhân vệ tinh (n, %)	6 (31,6)
Điều trị toàn thân sau mổ (n, %)	
Có	3 (15,8)
Không	16 (84,2)



a)



b)

Hình 3. a. Đường cong thời gian sống thêm toàn bộ, b. Đường cong thời gian sống thêm không bệnh.

4. BÀN LUẬN

Điều trị UTBMTBG giai đoạn tiến triển có HKTMC luôn là một thách thức lâm sàng. Theo phân loại BCLC, nhóm bệnh nhân này được xếp vào giai đoạn C và điều trị toàn thân bằng Atezolizumab-Bevacizumab được khuyến cáo là biện pháp đầu tay [4,11]. Tuy nhiên, BCLC C là một phổ bệnh nhân không thuần nhất, đa dạng về thể bệnh và có tiên lượng khác nhau (u không cắt được, HKTMC Vp1-4, di căn hạch, di căn ngoài gan,...). Trong trường hợp UTBMTBG có HKTMC có thể cắt bỏ hoàn toàn với chức năng gan còn tốt, phẫu thuật có thể giúp tránh được các biến chứng của HKTMC và tăng hiệu quả điều trị thuốc điều trị đích và thuốc miễn dịch, từ đó cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ trung bình từ 20 đến 37 tháng [9,12]. So với điều trị toàn thân, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu (21,3 tháng) có vẻ dài hơn và tương đương với kết quả của các nghiên cứu đánh giá hiệu quả phẫu thuật đối với UTBMTBG có HKTMC [4,6,8,9], cho thấy vai trò của phẫu thuật trong nhóm bệnh nhân có HKTMC lan rộng Vp3-4. Trong nghiên cứu có 4 BN gặp biến chứng sau mổ, chiếm 21,1%. Trong đó suy gan gặp ở 2

bệnh nhân, được điều trị nội khoa ổn định. Có trường gặp ở 2 bệnh nhân, được can thiệp dẫn lưu ổ dịch dưới siêu âm, sau can thiệp bệnh nhân ổn định ra viện.

Bên cạnh các yếu tố như kích thước u, nồng độ AFP, chỉ định phẫu thuật cần dựa trên mức độ lan rộng của HKTMC. CLVT và MRI đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán UTBMTBG có HKTMC với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, giúp phân biệt được HKTMC do ung thư và HKTMC lành tính do xơ gan ở thì TM của dựa trên các thông số về mật độ, tính đồng nhất, tăng sinh mạch của khối u. Trong trường hợp không thể chẩn đoán phân biệt bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh thông thường, sinh thiết HKTMC qua da dưới hướng dẫn của siêu âm được coi như tiêu chuẩn vàng để chẩn đoán phân biệt huyết khối ác tính. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều có giải phẫu bệnh huyết khối là HCC. Ngoài ra phim CLVT và MRI còn giúp đánh giá mức độ lan toả của huyết khối, sự tăng sinh mạch máu và đo khoảng cách HKTMC so với ngã ba TM cửa, kích thước đoạn TM cửa cần cắt và tạo hình, nhằm tiên lượng trước phương án phẫu thuật.

Hiện nay, chưa có đồng thuận chỉ ra nên điều

trị phương pháp nào đối với từng loại HKTMC. Nếu như ở những trường hợp HKTMC Vp1-2 phẫu thuật cho thời gian sống tốt hơn so với điều trị toàn thân và một số biện pháp khác, thì đối với HKTMC lan tới nhánh TM cửa trái/phải hoặc thân chung, phẫu thuật không thật sự hiệu quả hơn về thời gian sống thêm toàn bộ [8,9,12]. Mặc dù vậy, HKTMC Vp3-4 không hẳn là chống chỉ định mổ [13]. Trong một số trường hợp, phẫu thuật vẫn có hiệu quả, làm giảm nguy cơ tăng áp lực TM cửa (cổ chướng, giãn vỡ TM thực quản), giúp tái tạo tưới máu TM cửa và cải thiện chức năng gan, giảm khối lượng u giúp tăng hiệu quả điều trị (TACE, điều trị toàn thân), từ đó làm tăng chất lượng cuộc sống và cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ. Hơn nữa, việc lựa chọn phương án phẫu thuật tối ưu đối với UTBMTBG có HKTMC Vp3-4 vẫn là một chủ đề được bàn luận. Phương pháp mổ cắt gan và TM cửa kèm huyết khối *en bloc* sau đó tạo hình TM cửa và phương pháp mở TM cửa lấy huyết khối là hai phương pháp thường được sử dụng. Nghiên cứu của Chok và cộng sự so sánh hai phương pháp mổ này trên các bệnh nhân HKTMC Vp4 cho thấy thời gian sống thêm toàn bộ trung bình và thời gian sống thêm không bệnh không có sự khác biệt [14]. Tại Bệnh viện K, trong trường hợp HKTMC Vp3 cách xa ngã ba TM cửa, chúng tôi thực hiện cắt gan và cắt TM cửa *en bloc* nhằm tránh việc mở TM cửa gây nguy cơ rơi huyết khối vào trong ổ bụng. Đối với những trường hợp HKTMC lan tới ngã ba hoặc tới thân chung, sau khi bóc lộ các thành phần của cuống gan, chúng tôi kẹp kiểm soát nhánh TM cửa bên đối diện và thân chung TM cửa dưới vị trí của huyết khối, sau đó mở TM cửa sát vị trí ngã ba bằng đường rạch ngang để đánh giá tổn thương và lấy bỏ huyết khối bằng phương pháp *peeling-off* tách huyết khối khỏi thành TM cửa. Tiếp theo, đoạn đầu TM cửa phía đối diện được hút và làm sạch trước khi thả kẹp trong thời gian rất ngắn để các mảnh huyết khối tự do có thể có trong hệ thống TM cửa bên phần gan để lại bị đẩy ra nhờ dòng máu trào ngược. TM cửa sau đó được khâu tạo hình lại bằng chỉ mạch máu nylon đơn

sợi 5/0 hoặc 6/0. Phần HKTMC lộ ra được bóc lại bằng gạc con nhằm hạn chế nguy cơ rò rỉ tế bào ung thư trước khi thực hiện cắt nhu mô gan. Trong các trường hợp huyết khối xâm lấn vào thành TM cửa và buộc phải cắt đoạn TM cửa, nếu khâu tạo hình có nguy cơ gây hẹp hoặc miệng nối quá căng, cần tạo hình TM cửa bằng ghép mạch tự thân bằng TM hiển lớn hoặc TM thận trái, tùy thuộc vào chiều dài và khẩu kính của đoạn mạch cần nối.

Chiến lược đa mô thức kết hợp phẫu thuật với các phương pháp điều trị khác được báo cáo có hiệu quả hơn so với phẫu thuật đơn thuần. TACE bổ trợ sau phẫu thuật giúp làm giảm nguy cơ tái phát u và tăng thời gian sống thêm toàn bộ, nhất là đối với những bệnh nhân có nguy cơ tái phát cao như $u > 5$ cm, nhiều u. Bên cạnh đó, do HKTMC nhạy với xạ trị hơn là các khối u UTBMTBG, xạ trị tiền phẫu bằng TARE (Transarterial radioembolization) có thể giúp hạ bậc HKTMC và cho phép chỉ định phẫu thuật, giúp làm giảm nguy cơ chảy máu trong mổ, giảm nguy cơ di căn bởi vì huyết khối vỡ ra trong mổ trong khi không gây tổn thương đáng kể cho gan do xạ trị và cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ. Sorafenib cũng đã được thử nghiệm để điều trị bổ trợ sau mổ. Trong một nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân HKTMC BCLC C, Child-Pugh A và có HKTMC, phẫu thuật kèm Sorafenib bổ trợ có hiệu quả tốt hơn so với phẫu thuật đơn thuần về thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian tiến triển [15]. Tuy nhiên, việc tiếp cận các phương pháp điều trị này còn gặp nhiều hạn chế tại Việt Nam, cũng như vẫn cần thêm những nghiên cứu đối chứng ngẫu nhiên, với cỡ mẫu lớn để đánh giá hiệu quả của từng phương pháp trên từng phân nhóm bệnh cụ thể.

5. KẾT LUẬN

Phẫu thuật vẫn có vai trò nhất định đối với nhóm UTBMTBG có HKTMC lan tới nhánh phải, trái hoặc thân chung, có nguy cơ biến chứng thấp và giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Khan AR, Wei X, Xu X. Portal Vein Tumor Thrombosis and Hepatocellular Carcinoma - The Changing Tides. *J Hepatocell Carcinoma*. 2021;8:1089-1115.
- [2]. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022;76(3):681-93.
- [3]. Giannini EG, Bucci L, Garuti F, et al. Patients with advanced hepatocellular carcinoma need a personalized management: A lesson from clinical practice. *Hepatology*. 2018;67(5):1784-1796.
- [4]. Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: Updated overall survival (OS) data from a global, randomized, open-label phase III study of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) versus sorafenib (sor) in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol*. 2021;39(3_suppl):267-267.
- [5]. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391: 1301-1314.
- [6]. Rimassa L, Santoro A. Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(6):739-45.
- [7]. Jeong SW, Jang JY, Shim KY, et al. Practical effect of sorafenib monotherapy on advanced hepatocellular carcinoma and portal vein tumor thrombosis. *Gut Liver*. 2013;7(6):696-703.
- [8]. Zhang XP, Wang K, Li N, et al. Survival benefit of hepatic resection versus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):902.
- [9]. Glantzounis GK, Paliouras A, Stylianidi MC, et al. The role of liver resection in the management of intermediate and advanced stage hepatocellular carcinoma. A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(2):195-208.
- [10]. Ikai I, Arai S, Okazaki M, et al. Report of the 17th Nationwide Follow-up Survey of Primary Liver Cancer in Japan. *Hepatol Res*. 2007;37(9):676-91.
- [11]. Benson AB, D'Angelica MI, Abbott DE, et al. Hepatobiliary Cancers, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(5):541-565.
- [12]. Peng ZW, Guo RP, Zhang YJ, Lin XJ, Chen MS, Lau WY. Hepatic resection versus transcatheter arterial chemoembolization for the treatment of hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombus. *Cancer*. 2012;118(19):4725-36.
- [13]. Wang K, Guo WX, Chen MS, et al. Multimodality Treatment for Hepatocellular Carcinoma With Portal Vein Tumor Thrombus: A Large-Scale, Multicenter, Propensity Matching Score Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(11):e3015.
- [14]. Chok KS, Cheung TT, Chan SC, et al. Surgical outcomes in hepatocellular carcinoma patients with portal vein tumor thrombosis. *World J Surg*. 2014;38(2):490-6.
- [15]. Li J, Hou Y, Cai XB, Liu B. Sorafenib after resection improves the outcome of BCLC stage C hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*. 2016;22(15):4034-40.

ĐẶC ĐIỂM CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG Ở BỆNH NHI UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2023-2024

Đỗ Tuyết Mai¹, Nguyễn Văn Tự³, Nguyễn Thị Thanh Mai², Đỗ Cẩm Thanh^{1,2*}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư là bệnh lý gây gánh nặng bệnh tật hàng đầu ở trẻ em. Dù có nhiều tiến bộ về điều trị nhưng chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhi còn chưa được quan tâm đầy đủ. Nghiên cứu nhằm mục tiêu đánh giá CLCS ở bệnh nhi ung thư tại khoa Nội nhi, Bệnh viện K năm 2023-2024 và một số yếu tố liên quan.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện ở 101 bệnh nhân từ 5 - 18 tuổi đang điều trị ung thư trong thời gian từ 01/7/2023 đến 31/6/2024 tại khoa Nội nhi, Bệnh viện K. Thang đo CLCS chuyên biệt (Pediatric Quality of Life Inventory TM Cancer Module (Peds QL TM 3.0) phiên bản tiếng Việt được sử dụng để đánh giá ở bệnh nhi và người chăm sóc. Số liệu được xử lý bằng SPSS 16.0 với $p < 0,05$ coi là có ý nghĩa thống kê

Kết quả: Đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trung bình là $12,65 \pm 3,63$ tuổi; tỷ lệ nam/nữ = 3/1. Phần lớn trẻ sống ở khu vực nông thôn (63%), có trình độ cấp 2 (37,62%), chẩn đoán ung thư xương (43,6%), bệnh giai đoạn đầu và điều trị nhiều phương pháp (76%). Nghiên cứu có 88,12% bệnh nhi mắc nhiều hơn 3 tác dụng không mong muốn do hóa trị cần nhập viện ít nhất 3 lần trong vòng 3 tháng. Nhìn chung, điểm CLCS trung bình ở nhóm nghiên cứu đạt mức thấp (50-70 điểm). Nhóm trẻ 8-12 tuổi và 13-18 tuổi có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa báo cáo của cha mẹ và trẻ ở mức đau và buồn nôn. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về CLCS giữa các nhóm có điều trị đa mô thức, có phẫu thuật và trường hợp có nhiều tác dụng không mong muốn so với nhóm còn lại ($p < 0,05$).

Kết luận: CLCS ở bệnh nhi ung thư ở mức trung bình thấp. Cần sớm có các can thiệp giúp giảm gánh nặng bệnh tật và tăng CLCS cho bệnh nhi và gia đình.

Từ khóa: Bệnh nhi ung thư; PedsQL Cancer Module; Tác dụng không mong muốn của hóa trị.

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

*Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Cẩm Thanh

Email: docamthanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

THE CHARACTERISTICS OF QUALITY OF LIFE IN PEDIATRIC CANCER PATIENTS AT HOSPITAL K DURING 2023-2024

ABSTRACT

Background: Cancer remains a leading cause of pediatric morbidity globally. Despite therapeutic advancements, quality of life (QoL) in pediatric oncology patients remains underprioritized. This study aimed to evaluate QoL and associated factors among pediatric cancer patients at the Pediatric Oncology Department, Hospital K during 2023-2024.

Methods: A cross-sectional study enrolled 101 cancer patients (aged 5-18 years) undergoing treatment from July 2023 to June 2024. QoL was assessed using the validated Vietnamese version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Cancer Module (PedsQL™ 3.0), with parallel evaluations from patients and caregivers. Data analysis utilized SPSS 16.0, with statistical significance set at p value < 0.05 .

Results: The study population's mean age was 12.65 ± 3.63 years (male:female = 3:1), 63% lived in rural residents, 37.62% having secondary education. The common profile were bone cancers (43.6%), early-stage disease and multimodal therapy (76%). There was 88,12% pts experienced >3 treatment-related adverse effects, and 3+ hospitalizations within 3 months. Overall, the mean quality of life score in the study group was low (50-70 points). The groups of children aged 8-12 and 13-18 years had statistically significant differences between parent and child reports in the pain and nausea categories. There was a statistically significant difference in QoL between the groups with multimodal treatment, surgery, and cases with many adverse events compared to the remaining groups ($p < 0.05$).

Conclusions: Quality of life in pediatric cancer patients is low on average. Early interventions are needed to help reduce the burden of disease and improve the quality of life for pediatric patients and their families.

Keywords: Quality of life; Pediatric cancer patients; PedsQL Cancer Module; Chemotherapy-related adverse effects

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đã và đang trở thành gánh nặng lớn tại các quốc gia trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong thường gặp thứ hai ở trẻ em. Hằng năm ở lứa tuổi trẻ em và thanh thiếu niên, có khoảng 400.000 ca mới mắc và khoảng 1.600 ca tử vong do ung thư. [1] Mặc dù đã có nhiều thành tựu khả quan trong điều trị ung thư trẻ em nhưng chất lượng cuộc sống (CLCS) của bệnh nhi ung thư trong quá trình điều trị còn chưa được quan tâm đầy đủ. Nghiên cứu đã chứng minh vai trò của nâng cao CLCS góp phần tăng cường sự tuân thủ, hiệu quả điều trị và sự hài lòng người bệnh [2].

Tại Việt Nam, một số nghiên cứu sử dụng thang đo tổng quát Peds QL để đánh giá CLCS ở trẻ em mắc ung thư tại Bệnh viện Nhi trung ương cho thấy điểm CLCS trung bình ở mức thấp [3,4]. Việc đánh giá thích hợp CLCS liên quan đến sức khỏe ở trẻ em mắc bệnh mạn tính có thể giúp hỗ trợ các can thiệp điều trị quan trọng góp phần cải thiện sự hiểu biết giữa bác sĩ và cha mẹ, tăng cường sự tuân thủ và hiệu quả điều trị. Nhằm hướng tới mục tiêu chăm sóc toàn diện cho trẻ em mắc ung thư tại Bệnh viện K, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Đánh giá CLCS và một số yếu tố liên quan đến CLCS ở bệnh nhi ung thư tại khoa Nội nhi, Bệnh viện K năm 2023-2024.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện ở đối tượng trẻ em từ 5 - 18 tuổi đang điều trị tại khoa Nội Nhi, Bệnh viện K đáp ứng tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) Trẻ được chẩn đoán mắc bệnh ung thư, (2) được điều trị hóa chất tại Khoa Nội nhi, Bệnh viện K, (3) Cha mẹ trực tiếp chăm sóc trẻ và có khả năng cung cấp thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Trẻ có các vấn đề sức khỏe thể chất và tâm thần nặng cản trở giao tiếp, (2) Cha mẹ trẻ không có khả năng thực hiện hoặc không đồng ý tham gia.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện từ 01/7/2023 đến 31/6/2024 tại Khoa Nội nhi, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện. Nghiên cứu viên tuyển chọn tất cả các đối tượng nghiên cứu phù hợp theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong thời gian tiến hành nghiên cứu. Thực tế nghiên cứu thu thập 101 bệnh nhi.

Cách thu thập thông tin: Nghiên cứu viên thu thập thông tin từ bệnh án điều trị và phỏng vấn trực tiếp người chăm sóc bệnh nhi bằng bộ câu hỏi được thiết kế sẵn.

2.3.1. Các biến số và công cụ nghiên cứu

Biến số nghiên cứu: Bộ câu hỏi phỏng vấn bao gồm các nhóm biến số sau:

Các biến số về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu: tuổi, giới, dân tộc, khu vực sống, kinh tế hộ gia đình, đặc điểm của cha mẹ (trình độ văn hóa, nghề nghiệp, tình trạng sống chung)

Các biến số về đặc điểm bệnh ung thư của trẻ: Thời gian điều trị, số lần nằm viện, phân loại ung thư, phương thức điều trị, giai đoạn bệnh, tác dụng phụ của điều trị.

Các biến số liên quan CLCS của bệnh nhi: Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe tổng quát (các vấn đề về thể chất, tinh thần, học tập và trường học, quan hệ xã hội); Chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe chuyên biệt dành cho trẻ em ung thư (đau, buồn nôn, lo lắng về bệnh và điều trị, vấn đề về nhận thức, ngoại hình và giao tiếp).

Mối liên quan giữa CLCS với đặc điểm chung, đặc điểm bệnh ung thư của trẻ.

Bộ công cụ nghiên cứu: *Thang đo CLCS chuyên biệt (Pediatric Quality of Life Inventory™ Cancer Module (Peds QL™ 3.0))*: Được xây dựng bởi Varmi và các cộng sự năm 2002. Thang điểm đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới, gồm 28 mục về 8 lĩnh vực: đau, buồn nôn, nỗi lo về quy trình, nỗi lo về kết quả điều trị, lo lắng về bệnh, các vấn đề về nhận thức, giao tiếp, cảm nhận về ngoại hình. Bộ công cụ được thiết kế riêng cho 4 nhóm tuổi gồm 13 - 18 tuổi, 8 - 12 tuổi, 5 - 7, do trẻ và cha mẹ tự trả lời, riêng thang điểm 2 - 4 do cha mẹ trả lời. Các câu hỏi về mức độ khó khăn của trẻ trong 1 tháng qua được đánh giá tăng dần: 0 điểm= chưa bao giờ gặp khó khăn, 1 điểm = rất ít khi gặp khó khăn, 2 điểm = thì thoảng gặp khó khăn, 3 điểm = thường gặp khó khăn, 4 điểm= luôn gặp khó khăn. Riêng thang điểm cho trẻ em 5 - 7 tuổi được chia làm 3 mức độ: 0 điểm = chưa bao giờ gặp khó khăn, 2 điểm = thì thoảng gặp khó khăn, 4 điểm = luôn gặp khó khăn, được hỗ trợ với hình ảnh khuôn mặt với cảm xúc trực quan (vui vẻ, trung tính, buồn bã). Điểm mức độ khó khăn được chuyển đổi sang điểm CLCS theo thang điểm 100 như sau: 0 = 100; 1 = 75; 2 = 50, 3 = 25; 4 = 0.

Cách tính điểm CLCS: Điểm trung bình CLCS mỗi lĩnh vực = Tổng điểm lĩnh vực/Tổng số câu

lĩnh vực. Điểm tổng quát CLCS = Tổng điểm tất cả các/Tổng số câu hỏi của thang điểm.

2.3.2. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0, sử dụng thống kê mô tả (% , trung bình) và xác định mối tương quan bằng kiểm định T-test với $p < 0,05$ coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng khoa học Trường Đại học Y Hà Nội và đảm bảo các tiêu chuẩn đạo đức nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung về nhân khẩu học

Đặc điểm nhân khẩu học		n	%
Tuổi	5 - 7	11	10,89
	8 - 12	32	31,68
	13 - 18	58	57,43
Giới	Nam	77	76,24
	Nữ	24	23,76
Trình độ văn hóa	Tiểu học	33	32,67
	Trung học cơ sở	38	37,62
	Trung học phổ thông	30	29,71
Khu vực sống	Nông thôn	64	63,37
	Thành thị	37	36,63
Kinh tế hộ gia đình	Hộ nghèo, cận nghèo	12	11,9
	Không thuộc hộ cận nghèo	89	88,1
Hoàn cảnh gia đình	Bình thường	90	89,1
	Bố mẹ ly thân/ly hôn	11	10,9
Tổng		101	100

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $12,65 \pm 3,63$. Tỷ lệ nam/nữ = 3/1. Phổ biến nhất là nhóm sống ở khu vực nông thôn (63%), có trình độ cấp 2 (37,62%). Tỷ lệ gia đình thuộc diện hộ nghèo - cận nghèo và bố mẹ không sống cùng đều chiếm khoảng 11%.

Bảng 2. Đặc điểm chung về bệnh ung thư

Đặc điểm bệnh ung thư		n	%
Bệnh ung thư	Ung thư xương	44	43,56
	Khối u thần kinh trung ương	23	22,77
	Khác	34	33,67
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn đầu, chưa di căn	24	23,76
	Giai đoạn muộn, đã di căn	77	76,24
Phương pháp điều trị	Hóa chất	24	23,76
	Hóa chất + phương pháp khác	77	76,24
	Phẫu thuật	75	74,26
	Không phẫu thuật	26	25,74
Tác dụng phụ	≥ 3 tác dụng phụ	89	88,12
	< 3 tác dụng phụ	12	11,88
Số lần nhập viện trong 3 tháng	< 3 lần	12	11,88
	≥ 3 lần	89	88,12

Nhận xét:

Trong 101 trẻ tham gia nghiên cứu, trẻ mắc ung thư xương chiếm số lượng cao nhất 43,6%. Đa số là ung thư giai đoạn đầu và phối hợp nhiều phương pháp điều trị (76%), 88,12% đối tượng nghiên cứu có nhiều hơn 3 tác dụng phụ do điều trị và nhập viện ít nhất 3 lần trong vòng 3 tháng.

3.2. Đặc điểm CLCS ở bệnh nhi ung thư

Bảng 3. Đặc điểm CLCS của đối tượng nghiên cứu

Điểm Peds QL 3.0	Trẻ 8-12 tuổi (n=32)			Trẻ 13-18 tuổi (n=58)		
	Trẻ báo cáo	Cha mẹ báo cáo	p	Trẻ báo cáo	Cha mẹ báo cáo	p
Đau	44,16±18,89	33,56±14,19	0,02	51,98±21,87	41,95±16,02	0,05
Buồn nôn	53,69±15,51	45,16±11,71	0,02	52,84±16,06	47,00±13,54	0,04
Lo lắng quy trình	55,81±11,77	56,34±14,10	0,17	55,28±15,80	54,57±16,19	0,80
Lo lắng điều trị	60,34±10,88	57,13±15,72	0,30	58,16±14,42	56,53±17,01	0,51
Lo lắng	63,63±13,73	61,47±14,78	0,55	60,57±4,53	59,97±16,67	0,80
Nhận thức	68,06±11,12	65,91±10,28	0,40	61,09±15,22	64,34±12,93	0,22
Ngoại hình	68,56±11,53	64,57±11,19	0,16	65,29±12,93	63,55±12,72	0,47
Giao tiếp	68,06±11,77	68,63±10,61	0,80	66,07±14,48	64,62±13,86	0,58
Tổng điểm	60,47±7,23	56,38±8,83	0,05	58,14±11,75	56,33±11,12	0,39

Nhận xét:

Ở nhóm 5-7 tuổi, tổng điểm CLCS trung bình là $66,73 \pm 5,93$, không có sự khác biệt giữa báo cáo của trẻ và cha mẹ ($p > 0,05$). Ở nhóm trẻ 8-12 tuổi và 13-18 tuổi, có sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê giữa báo cáo của cha mẹ và trẻ ở mục đau và buồn nôn ($p < 0,05$), cụ thể là cha mẹ báo cáo thấp hơn trẻ tự báo cáo ở hai tiểu mục này.

3.3. Một số yếu tố liên quan đến CLCS ở bệnh nhi ung thư

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến CLCS của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	Điểm CLCS Mean $\pm$ SD	P
Tuổi	8-12	32	60,01±9,1	0,31
	13-18	58	58,02±11,45	
Giới	Nam	77	66,06±9,72	0,17
	Nữ	24	57,29±11,73	
Tình trạng hôn nhân	Bố mẹ ly dị	11	54,46±9,11	0,87
	Bình thường	90	55,02±10,22	
Giai đoạn bệnh	Chưa di căn	76	60,61±10,11	0,36
	Đã di căn	25	57,25±10,57	
Phẫu thuật	Có	76	53,7 $\pm$ 13,33	0,04
	Không	25	58,58±7,89	

Đặc điểm		n	Điểm CLCS Mean $\pm$ SD	P
Hóa chất	Đơn thuần	24	59,99 $\pm$ 9,28	0,04
	Nhiều phương pháp	70	53,83 $\pm$ 13,15	
Số lần nhập viện	≥ 3 lần	24	54,5 $\pm$ 10,6	0,95
	< 3 lần	77	55,5 $\pm$ 9,2	
Số tác dụng không mong muốn	≥ 3 triệu chứng	89	52,34 $\pm$ 12,21	0,02
	< 3 triệu chứng	12	57,34 $\pm$ 9,85	

Nhận xét:

Điểm CLCS cao hơn ở nhóm trẻ không phẫu thuật, điều trị hóa chất đơn thuần và ít hơn 3 tác dụng không mong muốn so với nhóm còn lại với $p < 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu 101 bệnh nhi ung thư nhận thấy tuổi trung bình khởi phát bệnh 12,6 $\pm$ 3,63 tuổi, cao hơn so với nghiên cứu của tác giả YiJi cùng cộng sự tại 202 trẻ mắc ung thư ở Trung Quốc là 9,1 $\pm$ 3,9 tuổi [2] tỷ lệ nam/nữ = 3/1, phù hợp kết quả của các nghiên cứu khác tại Việt Nam và trên thế giới như nghiên cứu của của Trần Thị Ái tại 64 trẻ mắc ALL tại Bệnh viện Nhi Trung ương cho thấy nam gấp 1,33 trẻ nữ [4]. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy đa số trẻ sống ở vùng nông thôn chiếm 62,38% và số trẻ có hoàn cảnh kinh tế khó khăn khoảng ¼, phù hợp với tác giả Trần Thị Nết cùng cộng sự cho thấy đa số trẻ mắc u não sống ở nông thôn, 16,7% trẻ có hoàn cảnh gia đình khó khăn [3]. Nghiên cứu của tác giả Rui-Mei Feng cho thấy tỷ lệ ung thư tăng cao ở những nơi có môi trường sống ô nhiễm, phơi nhiễm bức xạ, thuốc...[5].

Về đặc điểm bệnh lý, nghiên cứu cho thấy đa số đối tượng nghiên cứu là u đặc, chủ yếu là ung thư xương chiếm 43,6% và phối hợp nhiều phương pháp điều trị. Có 88,12% trẻ phải nhập

viện ≥ 3 lần/3 tháng. Nhiều đợt nhập viện là yếu tố có thể ảnh hưởng đến CLCS của trẻ, trẻ phải nghỉ học, xa gia đình, người thân, trải nghiệm cuộc sống khó khăn tại bệnh viện, kết hợp với nhiều ảnh hưởng tác dụng không mong muốn từ các phương pháp điều trị.

4.2. Đặc điểm CLCS ở bệnh nhi ung thư

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trẻ ung thư có CLCS theo thang Peds QL 3.0 đều rất thấp dao động xấp xỉ 50÷67 điểm. Trong đó, lĩnh vực đau, buồn nôn có thang điểm thấp nhất theo trẻ và cha mẹ báo cáo lần lượt 40,61 $\pm$ 16,81 và 50,18 $\pm$ 21,01 điểm. Kết quả này thấp hơn với các nghiên cứu khác trên thế giới khi dùng cùng thang điểm Peds QL 3.0 như Trung quốc, Thái Lan, Thụy Điển [6]. Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn kết quả 2 lĩnh vực trên 66 trẻ u não của tác giả Trần Thị Nết là 65,03 và 71,36. [3] Điều này có thể lý giải do ung thư là bệnh lý ác tính với nhiều gánh nặng bệnh tật gây suy giảm CLCS. Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi nhóm 13 - 18 tuổi chiếm phần lớn, đây là nhóm trẻ có đặc tính sinh lý chưa ổn định, chịu nhiều ảnh hưởng hơn từ quá trình điều trị cả về ngoại hình, tâm lý, và giới hạn hoạt động học tập xã hội [8].

Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy có sự tương quan rõ rệt giữa cha mẹ báo cáo và trẻ báo cáo về CLCS theo thang điểm Peds QL 3.0, ví dụ nghiên cứu của YiJi tại Trung Quốc [2]. Ở các lĩnh vực lo lắng quy trình, lo lắng điều trị, sợ hãi, nhận thức, ngoại hình, giao tiếp, tổng điểm

không có sự khác biệt giữa trẻ và cha mẹ báo cáo. Tuy nhiên trong lĩnh vực đau và buồn nôn, cha mẹ có xu hướng trả lời thấp hơn so với trẻ tự trả lời ($p < 0,05$). Điều này có thể giải thích các triệu chứng buồn nôn, đau là các triệu chứng cơ năng ảnh hưởng nhiều đến sinh hoạt và sức khỏe nên cha mẹ có xu hướng lo lắng hơn về bệnh lý của trẻ và có xu hướng trả lời mức độ cao hơn so với chính trẻ tự trả lời. Tác giả Nguyễn Thị Thanh Mai khi nghiên cứu trên trẻ khỏe mạnh cũng cho rằng cha mẹ thường có xu hướng lo lắng về sức khỏe của trẻ hơn chính trẻ trả lời [9].

4.3. Một số yếu tố liên quan đến CLCS ở bệnh nhi ung thư

Nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu trước đó khi chỉ ra rằng nhóm trẻ trải qua phẫu thuật có CLCS thấp hơn so với trẻ không phẫu thuật với $p < 0,05$ [7,8]. Có thể do quá trình phẫu thuật trẻ phải trải qua nhiều biến đổi về ngoại hình, sức khỏe, chịu nhiều đau đớn và cần phải nhập viện điều trị nhiều hơn và CLCS bị ảnh hưởng nặng nề hơn. Tương tự như vậy, nhóm trẻ điều trị hóa chất kết hợp nhiều phương pháp có CLCS thấp hơn so với nhóm hóa chất đơn thuần. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Marloes Van Gorp trên 2154 trẻ từ 2-18 tuổi, đang điều trị ung thư đã cho thấy CLCS trẻ ung thư thấp hơn khi trải qua phẫu thuật và các phương pháp điều trị miễn dịch [10]. Như vậy, điều trị lâm sàng bệnh nhi ung thư cần thiết phải có thêm các biện pháp và can thiệp sớm giúp giảm gánh nặng bệnh tật, nâng cao CLCS ở nhóm trẻ ung thư tuổi vị thành niên, điều trị kết hợp nhiều phương pháp đặc biệt là phẫu thuật, và gặp nhiều tác dụng không mong muốn hơn trong quá trình điều trị.

4.4. Hạn chế nghiên cứu

Nghiên cứu tiến hành trên cỡ mẫu hạn chế, chủ yếu là bệnh nhi ung thư xương tại Bệnh viện K nên chưa có tính đại diện cho quần thể bệnh nhi ung thư tại các vùng miền và các cơ sở điều trị

khác. Cần có thêm các nghiên cứu tiếp theo với cỡ mẫu lớn hơn, đối tượng nghiên cứu đa dạng hơn và triển khai tại nhiều cơ sở điều trị ung thư khác nhau để đánh giá chính xác hơn CLCS và các yếu tố liên quan giúp hỗ trợ chăm sóc toàn diện cho trẻ mắc ung thư tại Việt Nam.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 101 bệnh nhi ung thư điều trị tại khoa Nội nhi Bệnh viện K cơ sở Tân Triều cho thấy trẻ mắc ung thư có CLCS thấp hơn nhóm trẻ khỏe mạnh ở tất cả lĩnh vực đánh giá. Có sự khác biệt trong báo cáo CLCS giữa cha mẹ và bệnh nhi, đặc biệt ở lĩnh vực đau và buồn nôn. Nhóm trẻ điều trị phẫu thuật, hóa chất kết hợp nhiều phương pháp, và có nhiều tác dụng không mong muốn có CLCS thấp hơn đáng kể so với nhóm trẻ còn lại. Do vậy, chăm sóc trẻ em mắc ung thư cần chú trọng hơn đến hỗ trợ CLCS trong quá trình điều trị, đặc biệt ở nhóm trẻ phẫu thuật, hóa trị kết hợp nhiều phương pháp, có nhiều triệu chứng đau và buồn nôn. Cần thiết có thêm các nghiên cứu chuyên sâu và các can thiệp phù hợp nhằm cải thiện CLCS của trẻ em mắc ung thư tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Childhood cancer. Accessed October 9, 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer-in-children>
- [2]. Ji Y, Chen S, Li K, et al. Measuring health-related quality of life in children with cancer living in mainland China: feasibility, reliability and validity of the Chinese mandarin version of PedsQL 4.0 Generic Core Scales and 3.0 Cancer Module. *Health Qual Life Outcomes*. 2011;9:103.

- [3]. Trần Thị Nết, Nguyễn Thị Thanh Mai. Đánh giá chất lượng cuộc sống liên quan đến sức khỏe trẻ em bị u não điều trị tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Học thực hành*. 2017; 956(5): 25 – 28
- [4]. Lê Thị Bội, Nguyễn Thị Thanh Mai, Bùi Ngọc Lan. Đặc điểm giấc ngủ và chất lượng cuộc sống ở trẻ mắc bạch cầu cấp dòng lympho giai đoạn điều trị duy trì tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2023; 529(2): 5 - 9.
- [5]. Nejat S, Montazeri A, Holakouie Naieni K, et al. The World Health Organization quality of Life (WHOQOL-BREF) questionnaire: Translation and validation study of the Iranian version. *J Sch Public Health Inst Public Health Res*. 2006;4(4):1-12.
- [6]. Vetsch J, Wakefield CE, Robertson EG, et al. Health-related quality of life of survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review. *Qual Life Res Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil*. 2018; 27(6): 1431-1443.
- [7]. Alabbas F, Elyamany G, Alkhayat N, et al. Assessment of Health-related Quality of Life in Saudi Children with Cancer. *Health Serv Insights*. 2021;14:11786329211029351.
- [8]. Alelayan H, Liang L, Ye R, et al. Assessing health-related quality of life in Chinese children and adolescents with cancer: validation of the DISABKIDS chronic generic module (DCGM-37). *BMC Cancer*. 2021;21:204.
- [9]. Nguyễn Thị Thanh Mai, Trần Thị Nết, Vũ Thị Huyền. Khảo sát chất lượng cuộc sống liên quan sức khỏe ở trẻ em khỏe mạnh bằng thang PedsQLTM4. 0 generic core scale, phiên bản Việt Nam. *Tạp Chí Học Thực Hành*. 2017;1045(6):181-183
- [10]. Van Gorp M, Irestorm E, Twisk JWR, et al. The course of health-related quality of life after the diagnosis of childhood cancer: a national cohort study. *BMC Cancer*. 2023;23:855.

BÁO CÁO CA BỆNH: ĐIỀU TRỊ OSTEOSARCOMA ĐẦU DƯỚI XƯƠNG ĐÙI Ở BỆNH NHI 10 TUỔI BẰNG HÓA TRỊ MAP VÀ THAY KHỚP GỐI TĂNG TRƯỞNG

Hoàng Tuấn Anh, Hoàng Lê Minh*, Ứng Trần Trí,
Vũ Văn Định, Trần Hải Nam, Đỗ Cẩm Thanh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Trình bày một trường hợp lâm sàng điều trị thành công osteosarcoma đầu dưới xương đùi ở trẻ em bằng hóa trị MAP và phẫu thuật bảo tồn chi với khớp gối tăng trưởng.

Phương pháp: Bệnh nhi nữ 10 tuổi được chẩn đoán Osteosarcoma giai đoạn IIB đầu dưới xương đùi trái. Bệnh nhân được điều trị hóa trị tân hỗ trợ theo phác đồ MAP (Methotrexate liều cao, Doxorubicin, Cisplatin), sau đó phẫu thuật cắt bỏ u và thay bằng khớp gối tăng trưởng bản lề. Tập phục hồi chức năng được tiến hành sớm sau mổ, và bệnh nhân sẽ tiếp tục hóa trị bổ trợ và theo dõi lâu dài.

Kết quả: Sau 2 chu kỳ hóa trị, tổn thương giảm kích thước đáng kể. Phẫu thuật thuận lợi, không có biến chứng sớm. Bệnh nhân hồi phục chức năng tốt bước đầu. Kế hoạch điều trị tiếp tục bao gồm hóa trị bổ trợ và theo dõi tăng trưởng chi.

Kết luận: Trường hợp này minh chứng cho hiệu quả của điều trị đa mô thức ở bệnh nhi ung thư xương. Sử dụng khớp tăng trưởng là một giải pháp phù hợp cho bệnh nhi đang trong giai đoạn phát triển, giúp bảo tồn chức năng vận động và hình thể chi thể, cải thiện tiên lượng và chất lượng sống sau điều trị.

Từ khóa: Ung thư xương; trẻ em; thay khớp gối tăng trưởng; hóa chất bổ trợ.

CASE REPORT: MAP CHEMOTHERAPY AND EXPANDABLE KNEE PROSTHESIS FOR DISTAL FEMORAL OSTEOSARCOMA IN A 10-YEAR-OLD CHILD

ABSTRACT

Objective: To present a clinical case of successful treatment of distal femoral osteosarcoma in a 10-year-old child using MAP chemotherapy and limb-salvage surgery with a growing knee prosthesis.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Lê Minh

Email: drleminh17@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Methods: A 10-year-old girl was diagnosed with stage IIB osteosarcoma of the left distal femur. She underwent neoadjuvant chemotherapy with the MAP regimen (high-dose Methotrexate, Doxorubicin, and Cisplatin), followed by wide tumor resection and reconstruction using a custom-designed hinged growing knee prosthesis. Early postoperative rehabilitation was initiated, and adjuvant chemotherapy is planned along with long-term follow-up.

Results: After two cycles of chemotherapy, the tumor significantly decreased in size. Surgery was successful with no early complications. The patient showed good initial functional recovery. Further treatment includes adjuvant chemotherapy and periodic monitoring of limb length discrepancy.

Conclusion: This case highlights the effectiveness of multimodal therapy in pediatric bone cancer. The use of a growing prosthesis offers a viable solution for children in growth stages, allowing limb preservation, functional recovery, and improved long-term outcomes and quality of life.

Keywords: Osteosarcoma; Children; Expandable knee prosthesis; Adjuvant chemotherapy.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Osteosarcoma (sarcoma tạo xương) là loại u xương ác tính nguyên phát thường gặp nhất ở lứa tuổi thanh thiếu niên, đặc biệt trong giai đoạn dậy thì[1]. Khối u thường phát sinh tại các hành xương gần vùng tăng trưởng của xương dài, hay gặp nhất ở vùng quanh gối - cụ thể là đầu dưới xương đùi (chiếm tỷ lệ cao nhất khoảng 42% các trường hợp) và đầu trên xương chày. Trước thập niên 1970, tiên lượng osteosarcoma rất xấu với tỷ lệ sống thêm 5 năm dưới 20% dù điều trị bằng phẫu thuật tích cực (chủ yếu là cắt cụt chi). Từ khi áp dụng hóa trị bổ trợ sau mổ (từ thập niên 1980), kết quả sống còn đã cải thiện rõ rệt - tỷ lệ sống 5 năm tăng lên khoảng 50÷70% ở bệnh nhân không di căn. Hiện nay, điều trị tiêu chuẩn cho osteosarcoma giai đoạn khu trú là phối hợp hóa trị (trước và sau phẫu thuật) với phẫu thuật loại bỏ u tại chỗ nhằm đạt kiểm soát bệnh tối ưu. Nhờ hóa trị tân hỗ trợ, phần lớn bệnh nhân có thể được phẫu thuật bảo tồn chi thay vì phải cắt cụt; theo một nghiên cứu, có tới ~80% bệnh nhân osteosarcoma chi thể được phẫu thuật bảo tồn sau hóa trị bước đầu [2].

Vấn đề đặt ra ở bệnh nhi còn nhỏ tuổi là sự phát triển xương chưa hoàn tất, sau phẫu thuật bảo tồn sẽ gặp vấn đề chênh lệch chiều dài chi khi trẻ tiếp tục lớn lên. Giải pháp cho vấn đề này

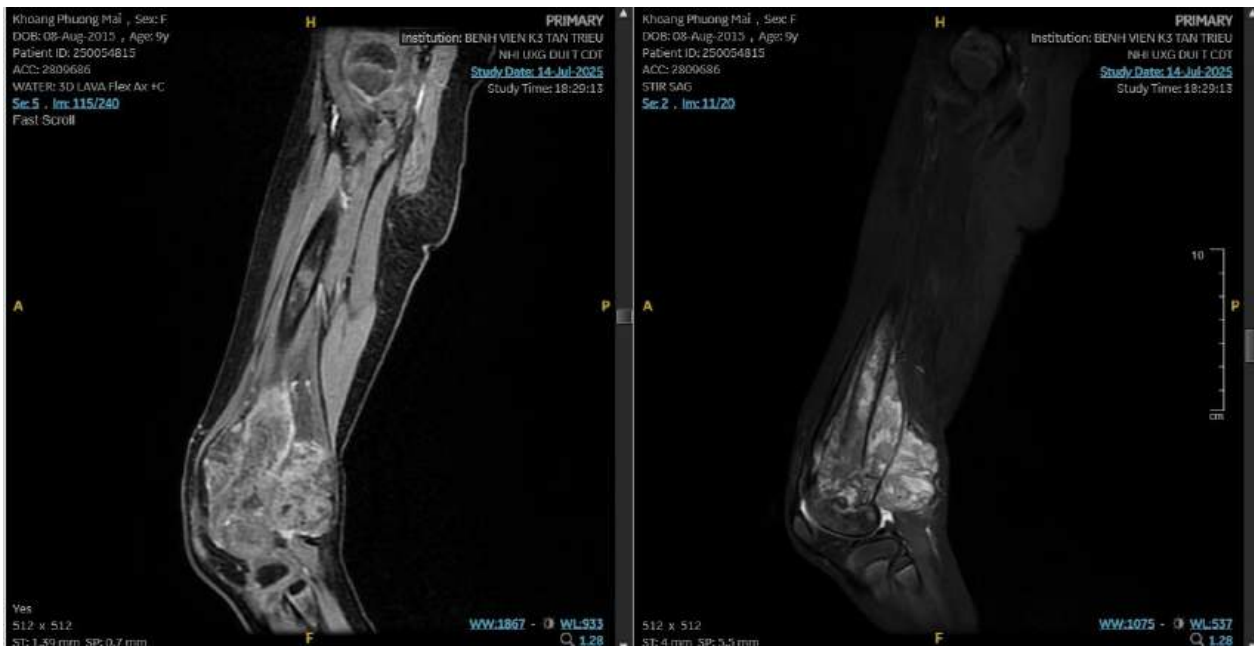
là sử dụng khớp có chức năng tăng trưởng - loại khớp đặc biệt cho phép tăng chiều dài theo kịp sự phát triển của trẻ[3]. Trên thế giới đã có nhiều tác giả báo cáo thực hiện thành công phẫu thuật này trong điều trị ung thư xương quanh khớp gối cho bệnh nhân nhi như tại Ấn Độ (2019)[4] (MSTS, Trung Quốc (2022)[5]. Loại khớp tăng trưởng này không chỉ cho phép tái tạo những khuyết hổng xương lớn sau khi cắt bỏ khối u và giữ được chức năng chi mà còn cho phép kéo dài thêm tùy theo sự phát triển của trẻ. Còn tại Việt Nam, theo tìm hiểu của chúng tôi, đây là bệnh nhân đầu tiên được thực hiện thay khớp gối tăng trưởng.

Do đó, chúng tôi trình bày một ca lâm sàng bệnh nhi 10 tuổi mắc osteosarcoma đầu dưới xương đùi trái, được điều trị thành công bằng hóa trị tiền phẫu theo phác đồ MAP (Methotrexate liều cao, Adriamycin/Doxorubicin và Cisplatin) và phẫu thuật cắt u bảo tồn chi với khớp gối tăng trưởng. Mục tiêu của bài báo này là trình bày kinh nghiệm của chúng tôi về một hướng đi mới trong bảo tồn chi ở trẻ em ung thư xương trong độ tuổi còn tăng trưởng, đồng thời theo dõi để đánh giá hiệu quả và biến chứng của phương pháp. Chúng tôi đã tuân thủ hội chẩn đa chuyên khoa và trao đổi với gia đình trước khi thực hiện kỹ thuật mới trên bệnh nhân.

2. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhi nữ 10 tuổi, không tiền sử bệnh lý đặc biệt, vào viện vì đau và sưng vùng gối trái kéo dài hơn 2 tháng. Triệu chứng bắt đầu âm ỉ với đau nhức tại vùng trên gối trái, tăng nhiều khi vận động chạy nhảy. Khám lâm sàng lúc nhập viện: bệnh nhi tỉnh táo, thể trạng trung bình. Vùng gối trái có khối sưng nề ở mặt trước ngoài, kích thước khoảng 10×12 cm. Biên độ vận động gối trái giảm (gấp duỗi hạn chế do đau). X-quang xương đùi trái thẳng và nghiêng cho thấy hình ảnh vùng hành xương có tổn thương hỗn hợp hủy xương và tạo xương, bờ không rõ, kèm phản ứng

màng xương dạng sunburst và hình ảnh triangle Codman ở rìa xương. Chụp MRI xác định vị trí hành xương và đầu dưới xương đùi trái có khối tổn thương kích thước 89×98×120 mm, bờ không đều, tăng tín hiệu không đồng nhất trên T2W và STIR, ngấm thuốc mạnh không đồng nhất sau tiêm, tổn thương lan đến giữa thân xương đùi, phá vỡ vỏ xương xâm lấn phần mềm xung quanh, lan đến mặt khớp. Không thấy dấu hiệu xâm lấn trực tiếp vào động mạch và tĩnh mạch khoeo hay thần kinh tọa. Chụp cắt lớp vi tính toàn thân và xạ hình xương cũng không ghi nhận tổn thương khác ngoài khối u xương đùi trái.



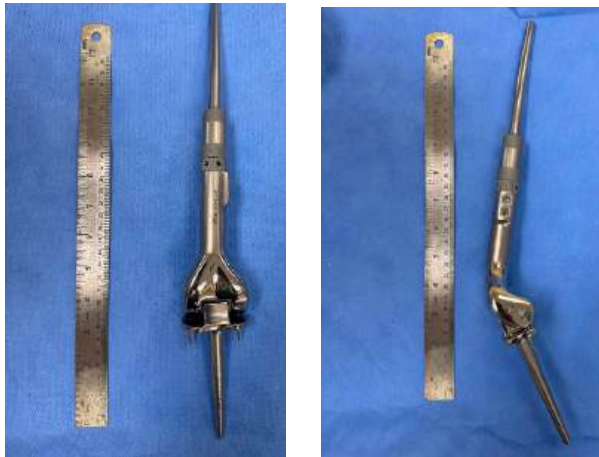
Hình 1: Hình ảnh MRI khối u

Với chẩn đoán xác định osteosarcoma đầu dưới xương đùi trái giai đoạn IIB (theo Enneking: u ác tính độ cao, khu trú tại chỗ chưa di căn xa), bệnh nhân được điều trị hóa trị tiền phẫu theo phác đồ MAP. Trải qua 02 chu kỳ hóa chất tiền phẫu, bệnh nhân được đánh giá đáp ứng một phần. Trên MRI, tổn thương giảm kích thước còn 70×87×110 mm,

không phát hiện tổn thương di căn. Bệnh nhân được lên kế hoạch phẫu thuật.

Trong mổ bệnh nhân được phẫu thuật cắt đoạn đầu dưới xương đùi trái chưa u dài 16 cm. Đánh giá trong mổ có thể phân biệt tương đối rõ ranh giới của khối u, chưa xâm lấn phần mềm xung

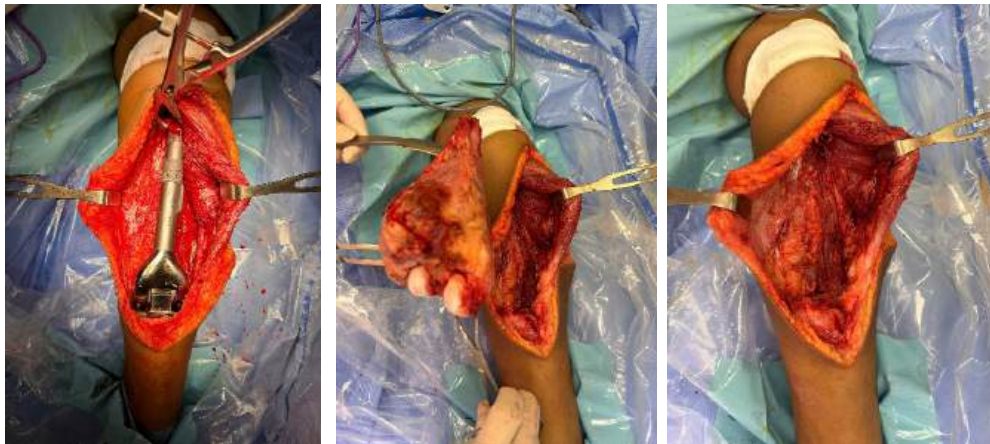
quanh, dễ dàng cắt xương và u thành một khối. Phần khuyết hồng xương được thay thế bằng khớp gối nhận tạo có kích thước thiết kế riêng phù hợp với chiều dài chi của trẻ. Quy trình thay khớp tăng trưởng cũng tương tự thay khớp gối bản lề chuỗi dài thông thường.



Hình 2: Khớp gối tăng trưởng dạng bản lề thiết kế riêng theo số đo của bệnh nhân

Qua trình phẫu thuật diễn ra thuận lợi, bệnh phẩm khối u được chuyển cả khối làm bản đồ xương (chia nhỏ khối u thành các lát cắt và đánh giá trên từng lát cắt) để đánh giá mức độ hoại tử khối u sau điều trị hóa chất tiền phẫu. Đây là thước đo chính xác nhất đánh giá mức độ đáp ứng của khối u với hóa chất tân bổ trợ.

Sau mổ, bệnh nhi được dùng kháng sinh dự phòng (cephalosporin thế hệ 3) trong 5 ngày, giảm đau đường tĩnh mạch và heparin trọng lượng phân tử thấp liều dự phòng chống huyết khối. Ngày thứ 2 sau mổ, bệnh nhi đã có thể co cơ tứ đầu nhẹ và cử động cổ chân. Tập vật lý trị liệu được tiến hành sớm: Bắt đầu bằng các bài tập cơ tĩnh cho đùi, vận động chủ động các khớp háng, cổ chân, sau đó tập gấp duỗi gối thụ động. Sau 1 tuần, bệnh nhi tập ngồi dậy và đứng dậy với sự hỗ trợ, mang nẹp bảo vệ khớp gối ở tư thế duỗi thẳng. Không ghi nhận các biến chứng sớm như nhiễm trùng hay tụ dịch tại vùng mổ. Kế hoạch điều trị hóa chất bổ trợ sau mổ sẽ được bắt đầu sớm sau 01 tuần hậu phẫu dựa trên kết quả đánh giá từ bản đồ xương.



Hình 3: Tổn thương ung thư xương đùi và lắp khớp tăng trưởng

Dự kiến trong các lần tái khám định kỳ, bệnh nhi sẽ được kiểm tra định kỳ sự chênh lệch chiều dài chân. Nếu có sự chênh lệch tăng dần do chân lành phát triển, việc điều chỉnh chiều dài chi sẽ

được thực hiện qua một vết mổ nhỏ dưới sự hỗ trợ của màn tăng sáng. Bệnh nhi sẽ được theo dõi lâu dài về chức năng chi và nguy cơ biến chứng muộn (như lỏng khớp giả, nhiễm trùng muộn hoặc gãy

vật liệu), đồng thời tái khám phát hiện tái phát mỗi 3 tháng trong 2 năm đầu.



Hình 4: Hình ảnh Xquang kiểm tra khớp nhân tạo sau phẫu thuật

3. BÀN LUẬN

Trường hợp bệnh nhi 10 tuổi bị osteosarcoma đầu dưới xương đùi này cho thấy tính hiệu quả của điều trị đa mô thức trong ung thư xương trẻ em. Trước đây, phẫu thuật thường là cắt cụt chi nhưng kết quả sống còn rất kém (5 năm <20%) do hầu hết bệnh nhân có vi di căn tiềm ẩn từ khi chẩn đoán. Ngày nay, việc kết hợp hóa trị toàn thân trước và sau mổ đã cải thiện rõ rệt tiên lượng, đưa tỷ lệ sống thêm 5 năm lên khoảng 60÷70% ở bệnh nhân không có di căn ban đầu[6]. Hóa trị tân hỗ trợ (như phác đồ MAP) có vai trò quan trọng: vừa giảm khối lượng u tại chỗ giúp phẫu thuật thuận lợi hơn, vừa xử lý các tế bào u vi thể trong cơ thể sớm, qua đó giảm nguy cơ tái phát di căn. Đối với osteosarcoma, phác đồ MAP được xem là tiêu chuẩn vàng trong vài thập kỷ qua cho bệnh nhi, kết hợp bộ 3 thuốc Methotrexate liều cao – Doxorubicin – Cisplatin, đôi khi bổ sung Ifosfamide tùy trường hợp. Sau phẫu thuật, việc tiếp tục hóa trị hỗ trợ cũng rất cần thiết nhằm “dọn

sạch” những ổ bệnh còn sót, giúp cải thiện thêm khả năng sống còn [2].

Về mặt phẫu thuật, phẫu thuật bảo tồn chi ngày nay đã trở thành lựa chọn ưu tiên nếu u có thể cắt bỏ rộng với diện cắt an toàn. Tỷ lệ bảo tồn chi trong osteosarcoma đã tăng lên đáng kể (trên 75÷80% ca) nhờ hóa trị tiền phẫu làm giảm kích thước u[2]. Phẫu thuật thay thế đoạn xương u bằng khớp nhân tạo (endoprosthesis) giúp bệnh nhân giữ được chi thể và chức năng vận động, tránh được gánh nặng tâm lý và thể chất của việc cắt cụt. Đặc biệt ở bệnh nhi, lựa chọn kỹ thuật khớp nhân tạo có thể tăng trưởng giúp giải quyết vấn đề chênh lệch chiều dài. Trong trường hợp này, bệnh nhi 10 tuổi sẽ còn tăng chiều cao đáng kể, nên nếu cố định xương bằng phương pháp không tăng trưởng (ví dụ dùng khớp nhân tạo thông thường) thì chân bên phẫu thuật sẽ bị ngắn hơn nhiều so với bên lành khi trưởng thành. Khớp tăng trưởng như đã sử dụng cho phép mở rộng chiều dài thêm nhiều centimet trong các lần chỉnh định kỳ, nhờ đó đồng bộ được sự phát triển của hai chân. Theo y văn, thiết bị khớp giả tăng trưởng (ví dụ sản phẩm của Stryker) có thể kéo dài thêm tổng cộng trên 8–10 cm trong suốt thời gian sử dụng, tùy thuộc vào loại thiết kế và chiều dài ban đầu của khớp giả. Như Sakamoto và cs mô tả, một bệnh nhi với khớp giả Stryker đã được kéo dài cộng thêm 122 mm từ lúc 8 đến 13 tuổi, bằng cách kết hợp vừa điều chỉnh tăng trưởng vừa thêm đoạn nối khi đạt giới hạn[3]. Nhìn chung, khả năng bảo tồn chức năng của khớp giả ở quanh gối là khá tốt; nhiều báo cáo cho thấy bệnh nhân có thể phục hồi đi lại độc lập, biên độ gấp duỗi khớp khá, và tham gia các hoạt động thường ngày gần như bình thường. Thang điểm chức năng cơ xương (MSTS) trung bình cho bệnh nhân thay khớp chi dưới thường đạt từ 77÷87% ở vị trí gối, thậm chí có báo cáo còn cao hơn. Trên thực tế, một số nghiên cứu gần đây ghi nhận kết quả chức năng của khớp hiện đại tương đương hoặc tốt hơn so với kỹ thuật tháo bỏ xương và xoay chi (rotationplasty)

truyền thống, nhưng đôi lại khớp nhân tạo có tỷ lệ biến chứng cao hơn đáng kể. Biến chứng thường gặp bao gồm lỏng khớp, gãy vỡ vật liệu, nhiễm trùng quanh khớp... Tỷ lệ biến chứng cần can thiệp lại được ghi nhận vào khoảng 30÷40% tùy báo cáo. Cụ thể, Warrenner và cộng sự nhận thấy biến chứng sau thay khớp chi dưới xảy ra ở 42% bệnh nhân, trong khi phương pháp rotationplasty chỉ khoảng 25%[7]. Tuy vậy, hầu hết biến chứng của khớp nhân tạo có thể xử lý bằng phẫu thuật chỉnh sửa hoặc thay thế bộ phận. Trường hợp của bệnh nhi này mới theo dõi ngắn hạn nên chưa xảy ra biến chứng gì; tuy nhiên về lâu dài cần lưu ý nguy cơ lỏng hoặc gãy trục khớp sau 5-10 năm, khi đó sẽ cân nhắc phẫu thuật lại (ví dụ thay lại khớp nhân tạo khi bệnh nhân trưởng thành). Một nghiên cứu hồi cứu 20 bệnh nhân sử dụng khớp tăng trưởng cho thấy có khoảng 45% bệnh nhân dùng được khớp tăng trưởng tới khi trưởng thành rồi phẫu thuật thay lại khớp, 25% phải thay sớm hơn do biến chứng; tỷ lệ sống còn chung sau 5 năm của nhóm này đạt ~90% và điểm chức năng MSTTS trung bình ~91%[8]. Tuy có nguy cơ biến chứng, lợi ích to lớn của bảo tồn chi bằng khớp tăng trưởng ở trẻ em là giúp duy trì hình thể và chức năng vận động gần như bình thường, hỗ trợ sự phát triển tâm sinh lý của trẻ tốt hơn so với cắt cụt chi hoặc các thủ thuật thay thế khác.

Một lựa chọn phẫu thuật thay thế mà một số tác giả còn sử dụng là phương pháp *rotationplasty* (phẫu thuật xoay chuyển khớp cõ chân lên thay khớp gối). Rotationplasty có ưu điểm là không cần khớp nhân tạo, tránh được nguy cơ lỏng khớp, gãy vật liệu và không phải phẫu thuật kéo dài chân nhiều lần; trẻ em với rotationplasty có thể chạy nhảy chơi thể thao với chân giả đặc biệt, chức năng cũng khá tốt. Tuy nhiên, nhược điểm lớn là về mặt thẩm mỹ và tâm lý, khi chi dưới bị xoay ngược một đoạn, có thể khó chấp nhận với nhiều bệnh nhân. Hiệu quả chức năng so sánh giữa rotationplasty và endoprosthesis vẫn còn tranh luận - một số nghiên cứu trước kia cho rằng

rotationplasty cho chức năng vượt trội, nhưng các báo cáo gần đây cho thấy khớp giả hiện đại có điểm chức năng ngang bằng hoặc cao hơn. Trong ca lâm sàng này, bệnh nhi 10 tuổi đã ở ngưỡng có thể áp dụng khớp giả tăng trưởng, gia đình cũng chọn bảo tồn hình thể chân, do đó phương án thay khớp giả được ưu tiên. Đây cũng phù hợp với xu hướng chung hiện nay là cố gắng bảo tồn chi nếu có điều kiện, vì chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được cải thiện rõ rệt. Dầu vậy, mỗi phương án (thay khớp giả, xoay chi, ghép xương...) đều có chỉ định riêng và cần cân nhắc dựa trên độ tuổi, vị trí u, kích thước u và nguyện vọng của bệnh nhân.

Chỉ định thay khớp gối tăng trưởng cũng không có nhiều khác biệt so với thay khớp gối thông thường tại thời điểm phẫu thuật vì đều có thể thỏa mãn chức năng ban đầu là bảo tồn chi. Trong một báo cáo loạt ca bệnh tại Ấn Độ, loại khớp đặc biệt này được cân nhắc sử dụng cho bệnh nhân sarcoma xương dự kiến chiều dài chi khi trưởng thành chênh lệch > 3 cm[4]. Điều quan trọng là bệnh nhân và gia đình phải biết rằng bệnh nhân có thể phải trải qua nhiều ca phẫu thuật sau này nhằm tăng chiều dài chân trái cho tương xứng với chân đối diện. Mỗi lần phẫu thuật này đều đi kèm theo đau đớn và cần tập phục hồi chức năng chuyên sâu để đạt tầm vận động tốt, ngoài ra là các biến chứng đáng lo ngại như cứng khớp, tổn thương mạch máu, thần kinh, nhiễm trùng quanh vật liệu. Cũng tại báo cáo này tại Ấn Độ, số lần phẫu thuật kéo dài chân nhiều nhất một bệnh nhân trải qua là 12 lần. Triển khai kỹ thuật này tại Việt Nam cũng còn nhiều khó khăn khi chi phí tương đối cao, không có sẵn nguồn cung vật liệu nhân tạo trong nước.

Nghiên cứu này còn điểm hạn chế khi thời gian theo dõi còn ngắn, chưa đánh giá được kết quả lâu dài về vận động và sống còn, cũng như khó khăn trong thủ thuật kéo dài chi sau này.

4. KẾT LUẬN

Báo cáo trường hợp một bệnh nhi 10 tuổi mắc

osteosarcoma đầu dưới xương đùi trái được điều trị thành công bằng hóa trị tiền phẫu MAP và phẫu thuật bảo tồn chi với khớp gối tăng trưởng ghi nhận những thành công bước đầu. Ca lâm sàng cho thấy hiệu quả của việc áp dụng phác đồ điều trị chuẩn và kỹ thuật phẫu thuật hiện đại. Phẫu thuật thay khớp có chức năng tăng trưởng là giải pháp tối ưu cho bệnh nhi trong độ tuổi phát triển, giúp tránh cắt cụt và giảm thiểu di chứng tật nguyên. Tuy còn tiềm ẩn nguy cơ biến chứng về sau, phương pháp này mang lại cơ hội cho trẻ em bị ung thư xương được tiếp tục cuộc sống với chi thể lành lặn.

5. KHUYẾN NGHỊ

Cần có sự theo dõi lâu dài và quản lý biến chứng kịp thời để đảm bảo kết quả tốt nhất. Trường hợp này góp phần khẳng định rằng với sự tiến bộ của ung bướu chỉnh hình, phẫu thuật bảo tồn chi phối hợp hóa trị có thể mang lại tiên lượng tốt và chất lượng sống cao cho bệnh nhân osteosarcoma trẻ tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. A. Sakamoto, T. Noguchi, and S. Matsuda, “Extending the usefulness of the Stryker Growing Prosthesis in pediatric patients,” *J. Surg. Case Rep.*, vol. 2024, no. 2, p. rjae066, Feb. 2024, doi: 10.1093/jscr/rjae066.
- [2]. K. H. Do *et al.*, “Histopathological Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Enneking Stage II Conventional Osteosarcoma of Extremities: A Retrospective-Single Institution Study in Vietnam,” *Cancer Control J. Moffitt Cancer Cent.*, vol. 31, p. 10732748241274188, Aug. 2024, doi: 10.1177/10732748241274188.
- [3]. A. Sakamoto, T. Noguchi, and S. Matsuda, “Extending the usefulness of the Stryker Growing Prosthesis in pediatric patients,” *J. Surg. Case Rep.*, vol. 2024, no. 2, p. rjae066, Feb. 2024, doi: 10.1093/jscr/rjae066.
- [4]. M. K. Gundavda and M. G. Agarwal, “Growing Without Pain: The Noninvasive Expandable Prosthesis is Boon for Children with Bone Cancer, as well as Their Surgeons!,” *Indian J. Orthop.*, vol. 53, no. 1, pp. 174–182, 2019, doi: 10.4103/ortho.IJOrtho_53_17.
- [5]. J. Huang *et al.*, “Neoadjuvant Chemotherapy and Expandable Prosthesis Reconstruction to Treat Osteosarcoma around the Knee in Children,” *Orthop. Surg.*, vol. 15, no. 1, pp. 162–168, Nov. 2022, doi: 10.1111/os.13563.
- [6]. “Pediatric Osteosarcoma: Practice Essentials, Pathophysiology, Etiology,” Aug. 2024, Accessed: Jul. 30, 2025. [Online]. Available: <https://emedicine.medscape.com/article/988516-overview>
- [7]. G. Gradl *et al.*, “Long-term functional outcome and quality of life following rotation-plasty for treatment of malignant tumors,” *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 16, no. 1, p. 262, Sep. 2015, doi: 10.1186/s12891-015-0721-0.
- [8]. V. Ajit Singh, D. Earnest Kunasingh, A. Haaseeb, and N. F. Yasin, “Outcome of expandable endoprosthesis: A single centre retrospective review,” *J. Orthop. Surg. Hong Kong*, vol. 27, no. 2, p. 2309499019850313, 2019, doi: 10.1177/2309499019850313.

SARCOMA MÔ MỀM THỂ HỐC Ở TRẺ EM: BÁO CÁO CA BỆNH HIẾM GẶP VÀ HỒI CỨU LẠI Y VẤN

Nguyễn Đình Lê^{1,2*}, Trần Hải Nam², Hoàng Thu Trang²

TÓM TẮT

Sarcoma mô mềm thể hốc (ASPS) là loại sarcoma hiếm gặp, có cơ chế bệnh sinh chủ yếu liên quan đến đột biến gen ASPSCR1::TFE3. Bệnh tiến triển tại chỗ chậm, nhưng rất dễ di căn xa. Phẫu thuật u nguyên phát và thuốc kháng tyrosine kinase đã được chứng minh có hiệu quả trong điều trị ASPS. Chúng tôi báo cáo một bệnh nhân 6 tuổi, chẩn đoán sarcoma mô mềm thể hốc giai đoạn IV (di căn phổi 2 bên). Bệnh nhân được phẫu thuật lấy u nguyên phát ở nách trái, nhưng sau đó thất bại với hóa trị cổ điển. Sau khi chuyển điều trị Sunitinib 5 tháng, tổn thương phổi đáp ứng một phần.

Từ khóa: Sarcoma mô mềm thể hốc; ASPS; TKI; PD-1; PD-L1.

ABSTRACT

Alveolar soft part sarcoma (ASPS) is a rare type of soft tissue sarcoma, with one-third of cases occurring in children and adolescents, and its pathogenesis primarily associated with the ASPSCR1::TFE3 gene fusion. The disease progresses slowly at the primary site but has a high potential for distant metastasis. Surgical resection of the primary tumor and tyrosine kinase inhibitors have been proven effective in the treatment of ASPS. We report a case of a 6-year-old patient diagnosed with stage IV alveolar soft part sarcoma (bilateral pulmonary metastases). The patient underwent surgical resection of the primary tumor in the left axilla, but subsequently failed conventional chemotherapy. After switching to Sunitinib for 5 months, the pulmonary lesions showed a partial response.

Keywords: Alveolar soft tissue sarcoma (ASPS); TKI; PD-1; PD-L1.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma mô mềm thể hốc (Alveolar soft part sarcoma – ASPS) là một loại u mô mềm cực kỳ hiếm, tỷ lệ gặp dưới 1% tổng số sarcoma mô mềm, với một phần ba các trường hợp xảy ra ở

lứa tuổi nhi – thiếu niên [1]. Khối u có đặc điểm là tổn thương dạng “hốc” giả trên mô học và cấu trúc mạch máu dày đặc, và đặc trưng bởi đột biến tạo nên gen dung hợp ASPSCR1-TFE3, đóng vai trò chủ đạo trong sinh bệnh học [1,2]. ASPS xuất

¹**Trường Đại học Y Hà Nội**

²**Bệnh viện K**

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đình Lê

Email: nguyendinhleMD@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

hiện chủ yếu ở lứa tuổi thanh thiếu niên và người lớn trẻ tuổi, nữ mắc nhiều hơn nam [3]. Mặc dù tiến triển tại chỗ chậm, bệnh có khuynh hướng lan xa sớm, và di căn là yếu tố tiên lượng xấu quan trọng: các nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ di căn lúc chẩn đoán 18÷37% ở trẻ em và 20÷65% ở người lớn, trong đó phổi, xương và não là các vị trí di căn thường gặp nhất [1,4].

Điều trị tiêu chuẩn hiện nay vẫn là phẫu thuật cắt rộng u, đảm bảo các nguyên tắc của phẫu thuật trong sarcoma, xạ trị hỗ trợ được cân nhắc khi diện cắt không an toàn [4]. ASPS hầu như kháng hóa trị cổ điển dựa trên doxorubicin/ifosfamide, tỷ lệ đáp ứng trong loạt bệnh nhi châu Âu là dưới 10% [5]. Sự hiểu biết về cơ chế tân mạch hóa và tín hiệu TFE3 đã mở đường cho liệu pháp nhắm trúng đích (TKI: cediranib, pazopanib, sunitinib...) và ức chế miễn dịch (PD-1/PD-L1). Các TKI đơn thuần đạt ORR 20÷35%, checkpoint-inhibitor khoảng 35%, và phối hợp PD-L1 + TKI có thể nâng ORR tới 75% trong các thử nghiệm pha II gần đây [2]. Dầu vậy, ở nhóm bệnh nhi đáp ứng vẫn khiêm tốn và thời gian kiểm soát bệnh ngắn, đòi hỏi chiến lược điều trị cá thể hóa và theo dõi lâu dài. Tại Việt Nam, báo cáo về ASPS còn rất

hạn chế, đặc biệt ở trẻ em. Việc trình bày ca bệnh dưới đây nhằm nhấn mạnh thách thức chẩn đoán sớm, lựa chọn điều trị tối ưu trong bối cảnh nguồn lực còn hạn chế, đồng thời đóng góp thêm minh chứng cho xu hướng ứng dụng liệu pháp trúng đích-miễn dịch trong quản lý ASPS hiện nay.

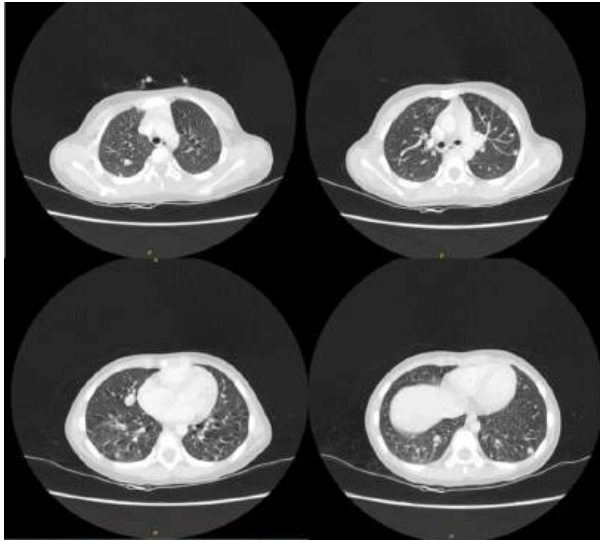
2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Trẻ nữ 6 tuổi, tiền sử khỏe mạnh. Gia đình đưa trẻ vào viện địa phương khám (tháng 8/2024) vì trẻ có khối vùng nách trái xâm lấn phần mềm xung quanh kích thước 50×30 mm (Hình 1). Sau đó, bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối u vùng nách trái tại bệnh viện địa phương với mục tiêu lấy toàn bộ khối u. Kết quả giải phẫu bệnh hướng tới sarcoma mô mềm. Trẻ được chuyển tới Bệnh viện K.

Chúng tôi đã thực hiện đánh giá giai đoạn bệnh song song với kiểm tra lại tiêu bản giải phẫu bệnh. Phim chụp cắt lớp vi tính ngực (tháng 9/2024) cho thấy trẻ có nhiều nốt đặc 2 phổi (khoảng 10 nốt), nốt lớn nhất kích thước 8×9 mm (Hình 2). Cắt lớp vi tính sọ não và ổ bụng cùng thời điểm chưa có tổn thương. Xạ hình xương chưa phát hiện di căn.

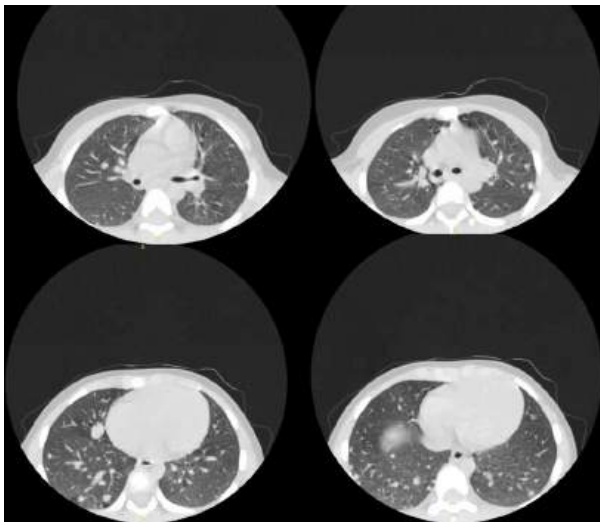


Hình 1. Hình ảnh cộng hưởng từ khối u nguyên phát của bệnh nhân



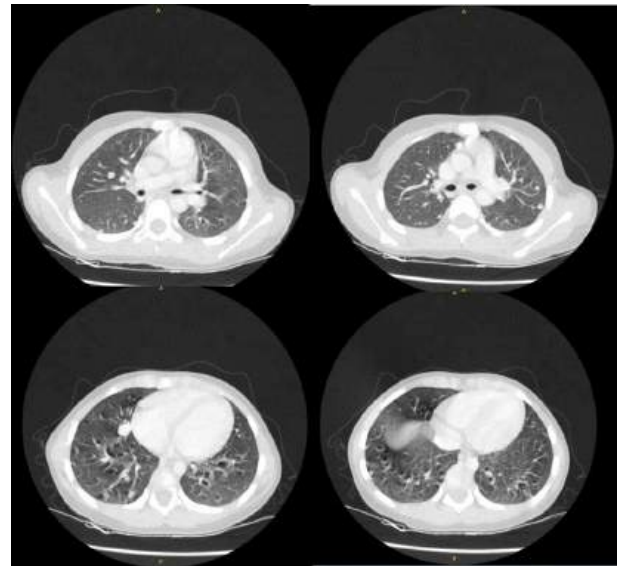
Hình 2. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân trước điều trị hóa chất

Kiểm tra lại tiêu bản giải phẫu bệnh, với kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch, khối u dương tính với các dấu ấn: TFE3, SMA; và âm tính với các dấu ấn: S-100, Myogenin, Myo D1, HMB45, CKAE1/AE3. Chẩn đoán xác định được đặt ra là sarcoma mô mềm thể hốc, cT1aN0M1, giai đoạn IV.



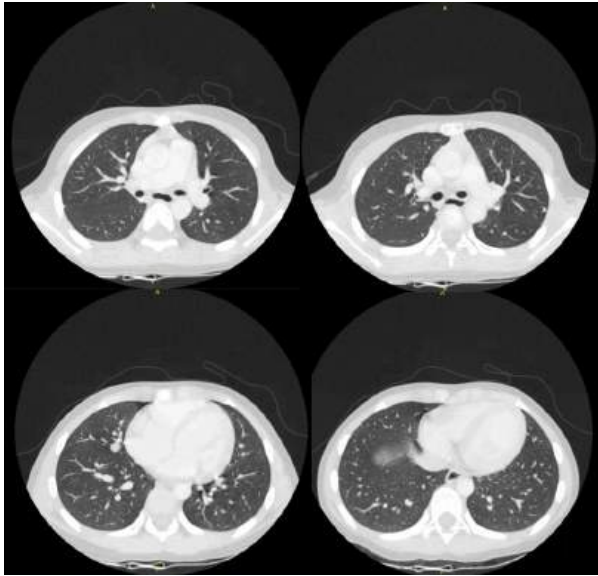
Hình 3. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân sau 2 chu kỳ IA

Bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất cổ điển, với hai chu kỳ Ifosfamid và Doxorubicin (IA). Tuy nhiên bệnh tiến triển sau đó. Phim chụp cắt lớp vi tính tháng 10/2024 (Hình 3) cho thấy các tổn thương phổi tăng số lượng và tăng nhẹ kích thước (10x11 mm) so với trước hóa trị hỗ trợ. Do vậy bệnh nhân được chuyển nhánh, điều trị 4 chu kỳ IPE (Ifosfamid, Cisplatin, Epirubicin). Tổng liều hóa chất tích lũy trên bệnh nhân: Doxorubicin 150 mg/m², Epirubicin 280 mg/m², Cisplatin 360 mg/m².



Hình 4. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân sau 6 chu kỳ hóa chất

Kết quả đánh giá sau 4 chu kỳ IPE vào tháng 2/2025 cho thấy bệnh ổn định (Hình 4). Cụ thể, bệnh nhân có nhiều nốt đặc 2 phổi (số lượng khoảng 10 nốt, không thay đổi), phổi phải nốt lớn nhất 13 mm, phổi trái nốt lớn nhất 7 mm. Bệnh nhân được hội chẩn tiểu ban chuyên môn và chúng tôi quyết định điều trị bằng Sunitinib với liều 12.5 - 50 mg/ngày (chỉnh liều theo dung nạp thuốc của trẻ). Mặc dù kết quả đánh giá sau 2 tháng điều trị cho thấy các tổn thương ổn định, phim cắt lớp vi tính sau 5 tháng (tháng 7/2025) cho thấy một kết quả ấn tượng: Các tổn thương phổi giảm kích thước (8 mm) (Hình 5).



Hình 5. Hình ảnh cắt lớp vi tính ngực của bệnh nhân sau 5 tháng điều trị Sunitinib

3. BÀN LUẬN

Sarcoma mô mềm thể hốc là khối u trung mô cực kỳ hiếm gặp. ASPS lần đầu được Christopherson mô tả năm 1952; kể từ đó có các báo cáo ca đơn lẻ hoặc chuỗi nhỏ xuất hiện. Những năm gần đây, nhờ tiến bộ sinh học phân tử và hệ thống ghép đôi dữ liệu hiếm, các nghiên cứu hồi cứu lớn hơn đã xuất hiện: chuỗi 69 trường hợp trẻ em - thanh thiếu niên do Flores (2023) công bố; báo cáo kinh nghiệm dựa trên 45 bệnh nhân của mạng lưới NETSARC+ (Pháp),... [1,4]. Các dữ liệu trên đã trở thành những dữ liệu tham chiếu quan trọng về tiên lượng và điều trị ASPS cho nhóm tuổi này.

Khoảng một phần ba trường hợp sarcoma mô mềm thể hốc xảy ra ở lứa tuổi nhi – thiếu niên [1]. Trong loạt ca đa trung tâm Bắc Mỹ gồm 69 bệnh nhân < 30 tuổi, tuổi chẩn đoán trung vị là 17 (1,5–30) tuổi, nữ chiếm ưu thế nhẹ (64%) và vị trí nguyên phát thường gặp nhất là chi dưới, kế đến là thân mình [1]. Dù tiên triễn tại chỗ chậm, ASPS có xu hướng di căn sớm – đặc biệt đến phổi, não và xương – làm suy giảm đáng kể tiên

lượng. Nhóm bệnh nhân có di căn ban đầu, tỷ lệ sống còn 5 năm chỉ đạt khoảng 61%, thấp hơn nhiều so với 87% ở bệnh nhân tồn thương khu trú [1]. Tỷ lệ di căn lúc chẩn đoán bệnh ở trẻ em thấp hơn tỷ lệ di căn chung cho mọi lứa tuổi (27% so với 43%) [5]. Phân tích đơn trung tâm của Tan và cộng sự (2022) trên 56 trẻ dưới 12 tuổi cho thấy tỷ lệ tồn thương vùng đầu – cổ cao hơn (32%) và các u vùng lưới-hậu ít có khuynh hướng di căn, gợi ý rằng vị trí khối u ảnh hưởng đến hành vi xâm lấn ở nhóm tuổi nhỏ [2]. Di căn, giới nam, và u kích thước lớn hơn 5cm lúc chẩn đoán đã được nhấn mạnh là các yếu tố tiên lượng xấu [3].

Cơ chế bệnh sinh chủ yếu liên quan đến đột biến chuyển đoạn $t(17)(X;17)(p11;q25)$ tạo nên đột biến gen $ASPSCR1::TFE3$, đóng vai trò kích hoạt quá trình sinh mạch và phiên mã các gen đích như MET, từ đó thúc đẩy sự tăng sinh và di căn của khối u [6]. Hình ảnh vi thể điển hình là cấu trúc “hốc” gồm các đám tế bào bào tương ưa eosin, bó tách bởi mao mạch. PAS cho thấy tinh thể que đặc hiệu. Về miễn dịch, TFE3 dương tính mạnh, hỗ trợ chẩn đoán kết hợp với chuyển đoạn $t(17)(X;17)(p11;q25)$ tạo gen dung hợp $ASPSCR1::TFE3$. Trong một nghiên cứu 26 ca bệnh, 24/26 mẫu dương tính TFE3, khẳng định giá trị của marker này [3]. Trường hợp của chúng tôi cho kết quả hóa mô miễn dịch (+) TFE3, SMA; (–) CK, Myogenin, phù hợp chẩn đoán. Tại cấp độ di truyền phân tử, nghiên cứu của Sicinska chứng minh ASPS sử dụng Cyclin D1/CDK4 như tác nhân chính làm u giàu mạch và lý giải đáp ứng với thuốc nhắm đích như sunitinib, pazopanib,... [6].

ASPS nổi tiếng kháng các phác đồ hóa trị kinh điển. Trong loạt ca bệnh mà Flores báo cáo, 17 bệnh nhân được đánh giá đáp ứng với hóa trị cổ điển: 53% tiên triễn, 47% chỉ ổn định, không có trường hợp nào đáp ứng một phần hay hoàn toàn; thời gian tiên triễn trung vị 7 tháng [1]. Hai chu kỳ Ifosfamide–Doxorubicin ở ca của chúng tôi cũng thất bại, và 4 chu kỳ IPE cũng chỉ đạt được bệnh ổn định. Điều này tái khẳng định: Hóa chất có vai trò hạn chế trong điều trị sarcoma mô mềm thể hốc.

Trong bối cảnh đó, phẫu thuật cắt u đảm bảo R0 và khoảng cách mép cắt an toàn được coi là phương pháp nền tảng duy nhất mang tính chất “curative” cho ASPS chưa di căn. Trong một nghiên cứu hồi cứu đa tổ chức của Nhóm Ung thư Cơ xương khớp Nhật Bản (JMOG), Ogose và cộng sự đã báo cáo rằng tỷ lệ tái phát tại chỗ sau phẫu thuật đơn thuần là 0% (0/36 ca bệnh) với phẫu thuật đảm bảo biên độ rộng, 57% (4/7 bệnh nhân) với biên độ hẹp và 100% (1/1 bệnh nhân) với phẫu thuật R+ [7].

Với trường hợp bệnh di căn như ca bệnh của chúng tôi, vai trò của phẫu thuật u nguyên phát vẫn chưa được khẳng định. Nghiên cứu cơ sở dữ liệu BSTTR báo cáo 86 bệnh nhân di căn với 2 nhóm: phẫu thuật được u nguyên phát và không phẫu thuật được u nguyên phát, tỷ lệ sống sót theo bệnh (DSS) 5 năm lần lượt là 68% và 51% ($p=0,559$) [7]. Vì kết quả này không có ý nghĩa thống kê, nên cần phân tích sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ vai trò của phẫu thuật u nguyên phát ở bệnh nhân ASPS tiến triển/di căn.

Vai trò của xạ trị với ASPS vẫn chưa được đồng thuận do thiếu bằng chứng về khả năng kiểm soát tại chỗ và tỷ lệ sống được cải thiện khi dùng tia xạ. Các nghiên cứu đã có của Casanova, nghiên cứu JMOG hay phân tích cơ sở dữ liệu SEER của Wang hầu như đều chỉ ra xạ trị bổ trợ có hiệu quả hơn phẫu thuật đơn thuần ở những bệnh nhân không đạt được diện cắt và mép cắt mong muốn. Tuy nhiên, chỉ định xạ trị trong các nghiên cứu này đôi khi không rõ ràng và cỡ mẫu của các nghiên cứu này đều không lớn, do vậy cần nghiên cứu thêm với nhóm bệnh nhân lớn hơn để xem xét đánh giá vai trò xạ trị đối với các biên độ phẫu thuật khác nhau [7].

Do gen dung hợp ASPSCR1::TFE3 kích hoạt hàng loạt gen sinh mạch (VEGF-A, MET), khiến khối u đặc biệt lệ thuộc tín hiệu VEGF/MET, nhiều chất ức chế sinh mạch khác nhau đã được nghiên cứu trong các thử nghiệm lâm sàng. Hiệu quả của pazopanib, cediranib và sunitinib đã được đánh giá triển vọng ở những bệnh nhân mắc ASPS [8-10]. Cediranib (VEGFR 1/2/3-TKI) là

thuốc có dữ liệu ngẫu nhiên mạnh nhất. Thử nghiệm pha II CASPS (32 ca sử dụng cediranib và 16 ca giả dược) ghi nhận đường kính tổn thương giảm trung bình 8,3% sau 24 tuần, trong khi nhóm chứng tăng 13,4% ($p=0,001$) và 84% bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh bền vững [10]. Sunitinib (VEGFR/PDGFR/KIT) cho hiệu quả tương đương: trong nghiên cứu so sánh cediranib–sunitinib trên 34 người lớn, tỷ lệ đáp ứng khách quan của khối u (ORR) lần lượt là 6,7% và 7,1% đối với cediranib và sunitinib. 24 bệnh nhân có đáp ứng tốt nhất là bệnh ổn định (lần lượt là 86,7% và 78,6% đối với cediranib và sunitinib). Không có sự khác biệt đáng kể về PFS giữa hai nhóm điều trị [9]. Reichardt đã báo cáo tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng một phần và/hoặc bệnh ổn định) của các phác đồ hóa chất cổ điển chỉ khoảng 49%, thấp hơn nhiều so với TKIs [9]. Thậm chí ở nhóm bệnh nhân di căn như ca bệnh của chúng tôi, DSS 5 năm của nhóm dùng doxorubicin kém hơn nhiều so với nhóm dùng các tác nhân nhắm mục tiêu (lần lượt là 39% và 75%) [9]. Bệnh nhân của chúng tôi được điều trị bằng Sunitinib, tuy không có đáp ứng khối u sau 2 tháng nhưng sau 5 tháng, các tổn thương phổi đã giảm kích thước. Hiện tại chưa có các nghiên cứu về điều trị TKIs ở trẻ ASPS với cỡ mẫu đủ lớn khảo sát về tỷ lệ đáp ứng khối u trên bệnh nhân trẻ em ASPS được điều trị bằng TKIs, do đó vấn đề này vẫn còn là một câu hỏi mở cần được nghiên cứu.

Trước đây, do biểu hiện PD-L1 thấp, sarcoma mô mềm thể hốc bị xem là một khối u “lạnh về mặt miễn dịch”; tuy nhiên, chính đặc điểm giàu mạch máu và ít đột biến lại tạo ra một vi môi trường thuận lợi cho đáp ứng miễn dịch khi sử dụng các thuốc ức “chết” PD-1/PD-L1... Atezolizumab đã chứng minh hiệu quả qua nghiên cứu pha II NCT03141684 trên 49 bệnh nhân từ 2 tuổi trở lên, kết quả cho ORR 36,5%, PFS 24 tháng; dữ liệu này đã giúp FDA phê duyệt atezolizumab cho ASPS di căn tháng 12/2022 [11]. Hiệu quả của pembrolizumab cũng đã được chứng minh qua các báo cáo, với ORR 57,1% và PFS 6,6 tháng [11]. Một số nghiên cứu khác đang tiến hành đánh giá sự kết hợp thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn

dịch và TKI mở ra một hướng đi mới trong tương lai cho bệnh nhân ASPS [11].

4. KẾT LUẬN

Sarcoma mô mềm thể hốc là bệnh lý hiếm gặp, với trường hợp bệnh tại chỗ, phẫu thuật đảm bảo R0 là phương pháp điều trị hàng đầu. Với bệnh tiến triển/di căn, TKI và thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch cho thấy hiệu quả trong khi hóa chất cổ điển có vai trò hạn chế trong điều trị ASPS. Bệnh có tính chất di căn xa nhanh, nên cần phát hiện, chẩn đoán và điều trị sớm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Flores RJ, Harrison DJ, Federman NC, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and young adults: A report of 69 cases. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(5):e26953. doi:10.1002/pbc.26953
- [2]. Tan Z, Liu J, Xue R, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of alveolar soft part sarcoma in children: A single-center, retrospective study. *Front Oncol*. 2022;12. doi:10.3389/fonc.2022.1019911
- [3]. Zhang Y, Huang Y, Qin Y, et al. Alveolar soft part sarcoma: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 26 cases emphasizing risk factors and prognosis. *Diagn Pathol*. 2024;19(1):23. doi:10.1186/s13000-024-01450-z
- [4]. Genevois AL, Carton M, Jean-Denis M, et al. Alveolar soft part sarcomas in young patients: The French national NET-SARC+ network experience. *Eur J Surg Oncol*. 2024;50(9):108483. doi:10.1016/j.ejso.2024.108483
- [5]. Brennan B, Zanetti I, Orbach D, et al. Alveolar soft part sarcoma in children and adolescents: The European Paediatric Soft Tissue Sarcoma study group prospective trial (EpSSG NRSTS 2005). *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(4):e26942. doi:10.1002/pbc.26942
- [6]. Sicinska E, Sudhakara Rao Kola V, Kerfoot JA, et al. ASPSCR1::TFE3 Drives Alveolar Soft Part Sarcoma by Inducing Targetable Transcriptional Programs. *Cancer Res*. 2024;84(14):2247-2264. doi:10.1158/0008-5472.CAN-23-2115
- [7]. Fujiwara T, Kunisada T, Nakata E, et al. Advances in treatment of alveolar soft part sarcoma: an updated review. *Jpn J Clin Oncol*. 2023;53(11):1009-1018. doi:10.1093/jjco/hyad102
- [8]. Kim M, Kim TM, Keam B, et al. A Phase II Trial of Pazopanib in Patients with Metastatic Alveolar Soft Part Sarcoma. *The Oncologist*. 2019;24(1):20-e29. doi:10.1634/theoncologist.2018-0464
- [9]. Nguyen J, Takebe N, Kummar S, et al. Randomized Phase II Trial of Sunitinib or Cediranib in Alveolar Soft Part Sarcoma. *Clin Cancer Res*. 2023;29(7):1200-1208. doi:10.1158/1078-0432.CCR-22-2145
- [10]. Judson I, Morden JP, Kilburn L, et al. Cediranib in patients with alveolar soft-part sarcoma (CASPS): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(7):1023-1034. doi:10.1016/S1470-2045(19)30215-3
- [11]. Suto H. Advances in alveolar soft part sarcoma treatment in the era of immunotherapy. *ESMO Rare Cancers*. 2025;1. doi:10.1016/j.esmorc.2025.100002

XÁC ĐỊNH TỶ LỆ GIẢM BẠCH CẦU VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN Ở BỆNH NHÂN U LYMPHÔ TẾ BÀO B LỚN LAN TỎA ĐIỀU TRỊ R-CHOP

Võ Văn Kha*, Nguyễn Yến Duy

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ giảm bạch cầu và khảo sát một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân U lymphô Không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+) được điều trị bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 60 bệnh nhân từ năm 2021 đến năm 2023.

Kết quả: Qua nghiên cứu trên 60 bệnh nhân, chúng tôi ghi nhận: tỷ lệ giảm bạch cầu là 7,7%. Giảm bạch cầu và bạch cầu hạt cao nhất ở chu kỳ 4 với tỷ lệ lần lượt là 12,2% và 14,3%. Qua phân tích các yếu tố liên quan ghi nhận những bệnh nhân có hội chứng B là một yếu tố nguy cơ có liên quan đến giảm bạch cầu có ý nghĩa thống kê ($p=0,026$). Tuy nhiên, khi phân tích mối tương quan giữa các yếu tố và tỷ lệ giảm bạch cầu bằng phương trình hồi quy tuyến tính trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có yếu tố nào có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu có ý nghĩa thống kê.

Kết luận: Bệnh nhân U lymphô Không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+) được điều trị bằng phác đồ R-CHOP có độc tính chủ yếu là giảm bạch cầu và mức độ nặng không đáng kể. Cần lưu ý dự phòng giảm bạch cầu trên những bệnh nhân có hội chứng B.

Từ khóa: U lymphô Không Hodgkin; CD20(+); R-CHOP.

DETERMINING THE RATE OF LEUKOPENIA AND SOME ASSOCIATED FACTORS IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA PATIENTS TREATED WITH R-CHOP

ABSTRACT

Objectives: This study aimed to determine the rate of neutropenia and survey some risk factors related to leukopenia in patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) CD20(+) treated with the R-CHOP regimen at the Can Tho Oncology Hospital.

Subjects and Methods: A descriptive cross-sectional study involving 60 patients, spanning from 2021 to 2023.

Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ

*Chịu trách nhiệm chính: Võ Văn Kha

Email: vovankha@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Results: Among 60 patients studied, we recorded: the incidence of leukopenia was 7.7%. The highest rates of leukopenia and neutropenia were recorded in the 4th chemotherapy cycle (12.2% and 14.3%, respectively). Analysis of associated factors showed that patients with B symptoms had a statistically significant higher risk of leukopenia ($p = 0.026$). However, multivariate linear regression analysis revealed no statistically significant factor associated with the incidence of leukopenia.

Conclusions: Leukopenia was the main side effect in CD20(+) diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma patients treated with the R-CHOP regimen, though severe cases were not relevant. Special attention should be paid to leukopenia prophylaxis in patients presenting with B symptoms.

Keywords: Non-Hodgkin Lymphoma; CD20(+); R-CHOP.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lymphô không Hodgkin (NHL) được xếp hạng là bệnh ác tính phổ biến thứ 12 trên toàn cầu và thứ 13 tại Việt Nam, chiếm gần 3% các ca chẩn đoán và tử vong do ung thư theo GLOBOCAN 2020. U lymphô Không Hodgkin, đặc biệt là u lymphô tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL), là một bệnh ác tính phổ biến, với R-CHOP là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho các trường hợp CD20(+). Phác đồ CHOP đã là phác đồ chuẩn trong hơn 40 năm và việc bổ sung Rituximab, một kháng thể đơn dòng kháng CD20, đã được FDA chấp thuận vào năm 2006 để điều trị DLBCL bước một [1]. Mặc dù có hiệu quả, nhưng phác đồ R-CHOP vẫn được ghi nhận có liên quan đến nhiều tác dụng phụ, trong đó giảm bạch cầu và nguy cơ nhiễm trùng là biến chứng cấp tính và nguy hiểm nhất có liên quan đến nguy cơ tử vong, cần được phòng ngừa và theo dõi chặt chẽ trong quá trình điều trị, bên cạnh đó các yếu tố nguy cơ ở bệnh nhân Việt Nam vẫn chưa được khám phá đầy đủ. Hướng dẫn điều trị của Bộ Y tế đã phê duyệt chỉ định điều trị dự phòng hạ bạch cầu bước 1 trong một số trường hợp nguy cơ hạ bạch cầu cao $>20\%$, và phác đồ R-CHOP có nguy cơ hạ bạch cầu trung bình ($10\div20\%$). Giảm bạch cầu trung tính do hóa trị liệu chịu ảnh hưởng của các yếu tố như tuổi tác, bệnh đi kèm và phác đồ điều trị. Đã có những công trình nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng và hiệu quả điều trị của phác đồ R-CHOP trên nhóm bệnh nhân u lymphô không Hodgkin, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào khảo sát riêng về tác dụng phụ này xảy ra ở nhóm đối tượng nào là nguy cơ cao và những yếu tố nguy cơ có liên quan. Với

câu hỏi nghiên cứu “Phác đồ R-CHOP điều trị bệnh nhân U lymphô không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa có gây tác dụng phụ giảm bạch cầu với tỷ lệ là bao nhiêu và những yếu tố nào có liên quan đến nguy cơ giảm bạch cầu ở nhóm bệnh nhân này?”, chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Khảo sát tỷ lệ giảm bạch cầu và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân điều trị U lymphô Không Hodgkin với phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ” với mục tiêu sau đây:

Mục tiêu: Xác định tỷ lệ giảm bạch cầu và các yếu tố liên quan đến giảm bạch cầu trên bệnh nhân U lymphô Không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa được điều trị bằng phác đồ R-CHOP.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân mới được chẩn đoán U lymphô Không Hodgkin lần đầu, có đủ kết quả giải phẫu bệnh, chưa điều trị hóa chất trước đó tại Bệnh viện Ung bướu TP. Cần Thơ từ năm 2021-2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.3. Tiêu chuẩn lựa chọn

Nghiên cứu bao gồm các bệnh nhân được chẩn đoán u lymphô tế bào B lớn lan tỏa có kết quả hóa mô miễn dịch CD20(+), được điều trị bước đầu

bằng phác đồ R-CHOP. Bệnh nhân từ 16 tuổi trở lên, có chỉ số hoạt động cơ thể (ECOG) từ 0 đến 1, không mắc các bệnh lý phối hợp chống chỉ định với phác đồ R-CHOP và được theo dõi, đánh giá đầy đủ về lâm sàng và cận lâm sàng. Tất cả bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều đồng ý và ký vào mẫu chấp thuận tham gia.

2.4. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có kèm theo một hoặc nhiều bệnh ung thư khác đang được điều trị đồng thời bằng hóa trị, xạ trị, nội tiết, liệu pháp nhắm trúng đích hoặc miễn dịch. Bệnh nhân mắc các bệnh lý nặng như suy tim, suy thận nặng, viêm gan cấp... không đủ điều kiện để hóa trị. Bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch ở hệ thần kinh trung ương, mũi và xoang cạnh mũi, ngoài màng cứng, vú, thận hoặc tuyến thượng thận được điều trị bằng Methotrexate liều cao, hoặc bệnh nhân nhiễm HIV(+).

2.5. Biến số nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, đáp ứng điều trị được đánh giá sau điều trị 03 chu kỳ và 06 chu kỳ theo tiêu chuẩn Lugano 2014 (NCCN Guidelines Version 3.2024), được chia làm 4 nhóm: Đáp ứng hoàn toàn (CR), đáp ứng một phần (PR), bệnh ổn định (SD), bệnh tiến triển (PD). Ngoài ra chúng tôi cũng thu thập các số liệu về dịch tể, lâm sàng, cận lâm sàng trong quá trình điều trị của bệnh nhân từ hồ sơ bệnh án.

Đặc điểm bệnh nhân:

Giới tính: Được chia làm 2 nhóm nam và nữ.

Tuổi: Tính thông qua năm sinh bằng cách hỏi trực tiếp người bệnh hoặc ghi nhận từ căn cước công dân, được chia thành các nhóm tuổi: < 30 tuổi, 30-39 tuổi, 40-49 tuổi, 50-59 tuổi, 60-69 tuổi và 70 tuổi trở lên.

Tiền căn bệnh gồm:

Bệnh lý nội khoa đi kèm: Có và không có bệnh lý kèm theo.

Hội chứng B: Bao gồm các triệu chứng: Sốt cao > 38°C không rõ nguyên nhân, ra mồ hôi về đêm, sụt cân >10% trọng lượng cơ thể trong vòng 6 tháng. Được chia làm 2 nhóm: Có và không.

Chỉ số hoạt động cơ thể: Đánh giá theo ECOG, gồm 2 biến: 0 - Hoạt động bình thường, không có triệu chứng bệnh và 1 - Có triệu chứng, hoạt động bình thường.

Chất chỉ điểm u: LDH huyết thanh (bình thường: 230-460 U/L). Được chia làm 2 nhóm: bình thường và tăng (hơn giá trị bình thường).

Đánh giá tiên lượng lâm sàng theo chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI) gồm 5 yếu tố: tuổi, KPS, giai đoạn, số vị trí tổn thương ngoài hạch và LDH máu. Được chia làm 3 nhóm: Nguy cơ thấp, nguy cơ trung bình, nguy cơ cao.

Liều sử dụng/liều lý thuyết: 100% liều lý thuyết, 90-95% liều lý thuyết, 80-85% liều lý thuyết, 70-75% liều lý thuyết. Liều thực tế Rituximab: biến định lượng, đơn vị mg.

Đặc điểm giảm bạch cầu sau hóa trị: thời gian giảm bạch cầu sau hóa trị (tính theo ngày), thời gian điều trị (ngày), có sốt hay không sốt, có sử dụng kháng sinh hay không, có dùng thuốc kích thích tủy hay không, có phòng ngừa giảm bạch cầu hay không.

Định nghĩa: Bệnh nhân được coi là giảm bạch cầu khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính dưới 2G/L. Giảm bạch cầu mức độ nặng (độ III, IV) khi số lượng bạch cầu đa nhân trung tính thấp dưới 1G/L. Phân độ giảm bạch cầu dựa vào số lượng bạch cầu đa nhân trung tính trong máu ngoại vi như sau:

Bảng 1. Phân độ giảm bạch cầu theo CTCAE

Phân độ	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
BCĐNTT (G/L)	1,5≤BCĐNTT<2	1≤BCĐNTT<1,5	0,5≤BCĐNTT<1	BCĐNTT<0,5

Một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu: Tuổi, chỉ số hoạt động của cơ thể (ECOG), giai đoạn bệnh, chỉ số tiên lượng quốc tế (IPI), LDH, hội chứng B và liệu điều trị thực tế Rituximab bằng phép kiểm χ^2 , T-test và phương trình hồi quy tuyến tính để xác định mối liên quan.

Phác đồ điều trị: RCHOP tiêu chuẩn mỗi 21 ngày, điều trị 6-8 chu kỳ: Rituximab 375 mg/m², N1, IV. Doxorubicin 50 mg/m², N1, IV. Cyclophosphamide 750 mg/m², N1, IV. Vincristine 1.4 mg/m², N1, IV. Prednisone 45 mg/m², N1-5, PO. Bệnh nhân được xét nghiệm lại công thức máu và các xét nghiệm thường quy trước mỗi chu kỳ hóa trị tiếp theo và ghi nhận kết quả giảm bạch cầu.

2.6. Phương pháp xử lý số liệu

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm Excel và SPSS 27.0. Khảo sát thời gian sống còn bằng phương pháp Kaplan-Meier. Thời gian kết thúc nghiên cứu: 31/12/2023.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu trên 60 trường hợp đủ tiêu chuẩn, kết quả được trình bày sau đây:

3.1. Tỷ lệ giảm bạch cầu trên BN U lymphô không Hodgkin được điều trị bằng R-CHOP

3.1.1. Tỷ lệ giảm bạch cầu trên đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Tỷ lệ giảm bạch cầu theo mức độ trên tổng các chu kỳ hóa trị

	Phân độ	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Giảm bạch cầu	Độ 1	15	62,5
	Độ 2	2	8,3
	Độ 3	4	16,7
	Độ 4	3	12,5
Giảm bạch cầu hạt	Độ 1	4	19,1
	Độ 2	5	23,8
	Độ 3	7	33,3
	Độ 4	5	23,8

Nhận xét:

Tỷ lệ giảm bạch cầu chung là 24 trường hợp (TH) (7,7%), tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3-4 là 12 TH (3,9%) trong số tổng 311 chu kỳ hóa trị của 16/60 BN có giảm bạch cầu. Trên tổng số 24

trường hợp giảm bạch cầu, đa số là giảm độ 1 có 15 TH chiếm 62,5%, giảm độ 3-4 chỉ có 7 TH chiếm 29,2%. Giảm bạch cầu hạt có tổng 21 TH, trong đó giảm bạch cầu hạt độ 3-4 chiếm 57,1%.

3.1.2. Tỷ lệ giảm bạch cầu theo chu kỳ

Bảng 3. Tỷ lệ giảm bạch cầu theo chu kỳ

	Chu kỳ 1	Chu kỳ 2	Chu kỳ 3	Chu kỳ 4	Chu kỳ 5	Chu kỳ 6
Tần số	5/60	5/58	2/57	6/49	4/37	2/36
Tỷ lệ (%)	8,3	8,6	3,5	12,2	10,8	5,5

Nhận xét:

chiếm 12,2%.

Tỷ lệ giảm bạch cầu ở chu kỳ 4 là cao nhất

Bảng 4. Tỷ lệ giảm bạch cầu hạt theo chu kỳ

	Chu kỳ 1	Chu kỳ 2	Chu kỳ 3	Chu kỳ 4	Chu kỳ 5	Chu kỳ 6
Tần số	4/60	4/58	2/57	7/49	4/37	2/36
Tỷ lệ (%)	6,6	6,9	3,5	14,3	10,8	5,5

Nhận xét:

bạch cầu hạt ở chu kỳ 4 là cao nhất chiếm 14,3%.

Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ BN có giảm bạch cầu hạt theo từng chu kỳ điều trị thấy được tỷ lệ giảm

3.1.3. Đặc điểm liên quan đến điều trị

Bảng 5. Số chu kỳ và liều hóa trị

		n = 54	Tỷ lệ %
Số chu kỳ điều trị	6	28	46,7
	8	7	11,7
Liều thực tế	100%	32	53,4
	90+95%	17	28,3
	80+85%	11	18,3

Nhận xét:

Liều điều trị thực tế trong phác đồ R-CHOP so với liều lý thuyết cao nhất là liều 100% chiếm tỷ lệ 53,4%, kế đến là liều 90-95% chiếm 28,3% và 18,3% BN sử dụng liều 80-85%.

Đa số BN được hóa trị từ 6 chu kỳ, chiếm 46,7%, có 7 BN hóa trị 8 chu kỳ, chiếm 11,7%.

Bảng 6. Tỷ lệ bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu và được sử dụng kháng sinh, kích thích tủy trong số bệnh nhân có giảm bạch cầu

	Tần số (n=16)	Tỷ lệ (%)
Có sốt giảm bạch cầu	6	37,5
Sử dụng kháng sinh	9	56,3
Sử dụng kích thích tủy	7	43,8

Nhận xét:

Trong số 16 BN có giảm bạch cầu, có 6 BN sốt giảm bạch cầu chiếm 37,5%. Có 9 BN được điều trị với kháng sinh chiếm 56,3% và 7 BN có sử dụng kích thích tủy chiếm 43,8%.

3.2. Phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan đến giảm bạch cầu trên BN U lymphô Không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+) được điều trị bằng phác đồ R-CHOP

3.2.1. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan và giảm bạch cầu

Bảng 7. Phân tích mối liên quan giữa hội chứng B và giảm bạch cầu

Các yếu tố nguy cơ		Giảm bạch cầu		P (N=60)
		Có (n,%)	Không (n,%)	
Tuổi	< 60 tuổi	10 (16,7)	21 (35)	p=0,5
	≥ 60 tuổi	6 (10)	23 (38,3)	

Các yếu tố nguy cơ		Giảm bạch cầu		P (N=60)
		Có (n,%)	Không (n,%)	
Hội chứng B	Không	11 (18,3)	41 (68,3)	p=0,026
	Có	5 (8,4)	3 (5)	
Nguy cơ IPI	Thấp	1 (1,7)	9 (15)	p=0,296
	Trung bình	12 (20)	24 (40)	
	Cao	3 (5)	11 (18,3)	
Giá trị LDH (230-460 U/L)	Bình thường	8 (13,3)	33 (55)	p=0,065
	Tăng	8 (13,3)	11 (18,3)	
Tỉ lệ liều thực tế	100% liều	4 (6,7)	7 (11,7)	p=0,530
	90-95% liều	3 (5)	14 (23,3)	
	80-85% liều	9 (15)	23 (38,3)	
Giai đoạn bệnh	I	5 (8,3)	13 (21,7)	p=0,533
	II	3 (5)	14 (23,3)	
	III	4 (6,7)	12 (20)	
	IV	4 (6,7)	5 (8,3)	
ECOG	0	3 (5)	5 (8,3)	p=0,36
	1	13 (21,7)	39 (65)	

Nhận xét:

Như vậy theo kết quả phân tích, trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự liên quan giữa hội chứng B và tình trạng giảm bạch cầu, với $p = 0,026$ có ý nghĩa thống kê. Trong khi đó các

yếu tố khác thì chưa thấy có sự liên quan với giảm bạch cầu ($p > 0,05$). Chúng tôi tiến hành phân tích đa biến sâu hơn.

3.1.2. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan và giảm bạch cầu

Bảng 8. Phân tích đa biến mối liên quan giữa giảm bạch cầu và các yếu tố liên quan

Biến độc lập	Hệ số hồi quy	Giá trị p
Giới tính	0,047	0,759
Tuổi	-0,007	0,273
BMI	-0,018	0,322
Hội chứng B	-0,244	0,127
Tiền sử	0,132	0,564
ECOG	0,119	0,554
Giai đoạn bệnh	0,120	0,523
Số lượng ngoài hạch	0,005	0,856
Chỉ số IPI	-0,034	0,856
Giá trị LDH	0,000	0,989
Số chu kỳ	-0,089	0,524
Liều thực tế	0,000	0,784
Liều Rituximab	-0,002	0,148

Nhận xét:

Phân tích mối tương quan giữa các yếu tố và tỷ lệ giảm bạch cầu bằng phương trình hồi quy tuyến tính trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có yếu tố nào có liên quan đến tỷ lệ giảm bạch cầu có ý nghĩa thống kê.

4. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ giảm bạch cầu trên BN DLBCL có CD20(+) được điều trị bằng R-CHOP

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ giảm bạch cầu chung là 24 trường hợp chiếm (7,7%), tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3-4 là 12 TH (3,9%) trong số tổng 311 chu kỳ hóa trị, có 6 BN có sốt giảm bạch cầu, đa số các BN giảm bạch cầu độ 3-4 có sốt đều được sử dụng kháng sinh để điều trị và có thể có thêm thuốc kích thích tủy theo hướng dẫn của Bộ Y tế và các khuyến cáo hiện hành. tỷ lệ thấp hơn so với các nghiên cứu khác, như nghiên cứu của Lưu Hùng Vũ (2021) ghi nhận giảm bạch cầu hạt là độc tính thường gặp nhất (42,9%), nhưng chỉ có 5,8% gặp giảm bạch cầu độ 3,4 [2]. Trong khi đó, Phạm Thị Quế (2011) và ghi nhận tỷ lệ giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt độ 0-1 chiếm ưu thế (trên 70%), còn độ 3-4 ở mức thấp (khoảng 10%) [3]. So sánh với dữ liệu thu được từ một số nghiên cứu trên thế giới như: Nghiên cứu đoàn hệ Nhật Bản chỉ ra rằng ở những BN bị ung thư hạch nhận được phác đồ R-CHOP chu kỳ mỗi 21 ngày không dự phòng bằng G-CSF, tỷ lệ mắc FN là 15% [4]. Một nghiên cứu khác tại Hàn Quốc của tác giả Yu Ri Kim và cộng sự trên 148 BN, tỷ lệ mắc mới giảm bạch cầu trung tính là 96 trường hợp (12,2%) [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ có hai trường hợp được dự phòng G-CSF bước một, tuy nhiên một trong hai trường hợp vẫn xảy ra giảm bạch cầu có sốt ở chu kỳ 5. Kết quả giảm bạch cầu được ghi nhận thấp hơn, sự khác biệt với các nghiên cứu khác có thể do khác nhau về đặc điểm dân số, công thức tính tỷ lệ giảm bạch cầu, của chúng tôi là đếm số trường hợp có giảm bạch cầu trên tổng số chu kỳ hóa trị. Ngoài ra, mặc dù cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi là 60, tuy nhiên các bệnh nhân có nhiều giai

đoạn bệnh khác nhau và biểu hiện lâm sàng khác nhau nên tỷ lệ BN hóa RCHOP 6 chu kỳ là chủ yếu chiếm 46,7%, kể đó là 8 chu kỳ chiếm 11,7% và còn lại là những BN được hóa 03 và 04 chu kỳ, có phối hợp với xạ trị, hoặc ngưng điều trị do nhiều nguyên nhân bệnh tiến triển hoặc tự ý ngưng điều trị; điều này có thể dẫn đến việc ghi nhận số trường hợp giảm bạch cầu ít hơn.

Giảm bạch cầu và bạch cầu hạt trong nghiên cứu của chúng tôi cao nhất ở chu kỳ 4 với tỷ lệ lần lượt là 12,2% và 14,3% từ đó cho thấy sự tích lũy độc tính khi điều trị lâu dài, bệnh nhân nên được theo dõi sát ở các chu kỳ sau cũng như dự phòng các biến cố bất lợi có thể xảy ra như sử dụng thuốc kích thích tủy G-CSF hoặc kháng sinh dự phòng và theo dõi các chỉ số huyết học một cách thận trọng. Hạn chế trong nghiên cứu của chúng tôi là không theo dõi được số lượng bạch cầu theo các mốc thời gian sau hóa trị để xác định bất kỳ yếu tố nào có thể dự đoán sự khởi phát của đáy huyết học và thời gian tối ưu của điều trị dự phòng G-CSF cho người bệnh, nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận kết quả bạch cầu trước mỗi chu kỳ hóa trị tiếp theo hay bất cứ khi nào bệnh nhân có xét nghiệm bạch cầu bất thường đến bệnh viện.

4.2. Phân tích các yếu tố nguy cơ liên quan đến giảm bạch cầu trên BN U lymphô Không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+) được điều trị bằng phác đồ R-CHOP

Qua các phân tích đơn biến và đa biến các yếu tố liên quan đến việc giảm bạch cầu trên BN NHL có hóa trị phác đồ R-CHOP như: Giới tính, độ tuổi, BMI, tiền sử bệnh kèm theo, chỉ số hoạt động cơ thể, hội chứng B, giai đoạn bệnh, IPI, số lượng ngoài hạch, LDH, liều điều trị thực tế, chúng tôi nhận thấy trong khi các yếu tố khác chưa thấy có sự liên quan với giảm bạch cầu thì hội chứng B là một yếu tố có liên quan giảm bạch cầu ($p=0,026$) có ý nghĩa thống kê, có thể thấy hội chứng B khi có biểu hiện chứng tỏ mức độ bệnh không còn khu trú tại chỗ nữa, vì vậy tiên lượng bệnh cũng

trở nên xấu hơn về đáp ứng điều trị cũng như sống còn. Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt với vài nghiên cứu khác trên thế giới, có thể do sự khác biệt về cơ mẫu và đặc điểm dân số, như nghiên cứu của Yu Ri Kim và cộng sự chỉ ra các yếu tố nguy cơ gây sốt giảm bạch cầu trung tính ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin có dự phòng yếu tố kích thích tủy ghi nhận có ba yếu tố có liên quan đáng kể đến việc nhập viện liên quan đến FN như: tuổi cao (>60 tuổi) ($p=0,015$), giới tính nữ ($p<0,001$) và mức albumin thấp ($p=0,009$) [5]. Nghiên cứu của Hardianti và cộng sự năm 2021 về các yếu tố nguy cơ giảm bạch cầu sau hóa trị chu kỳ 1 ở NHL, kết quả cho thấy tuổi trên 50 và sử dụng phác đồ có chứa Rituximab là những yếu tố nguy cơ đáng kể gây giảm bạch cầu [6]. Còn theo nghiên cứu trên 466 BN NHL tế bào B điều trị với R-CHOP tại Nhật Bản, các yếu tố nguy cơ của FN liên quan đến chỉ số Albumin <35 g/l ($p=0,0047$), liều tương đối $<85\%$ ($p=0,0007$) và thiếu điều trị dự phòng bằng G-CSF ($p=0,0006$) trong chu kỳ 1 [7]. Nghiên cứu của Wenshuai Zheng và cộng sự năm 2023 trên 103 BN về tỷ lệ mắc và các yếu tố nguy cơ gây giảm bạch cầu trung tính kèm sốt ở bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa được điều trị bằng phác đồ R-CHOP-21 tại Trung Quốc, phân tích đa biến cho thấy tuổi ≥ 65 , tổn thương tủy xương, albumin <35 g/L và cường độ liều tương đối trung bình $\geq 80\%$ là các yếu tố nguy cơ độc lập đối với FN [8]. Những sự khác biệt cho thấy chúng ta cần tiếp tục nghiên cứu sâu hơn, bên cạnh đó cần có thêm nhiều hơn những dữ liệu ban đầu về các yếu tố khác để phân tích tình hình nguy cơ cho bệnh nhân Việt Nam để có chiến lược dự phòng giảm bạch cầu do hóa trị hiệu quả nhằm giảm gánh nặng y tế và nâng cao chất lượng người bệnh.

5. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận bệnh nhân U lymphô Không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+) được điều trị bằng phác đồ R-CHOP có độc tính chủ yếu là giảm bạch cầu chiếm 7,7% và

mức độ nặng không đáng kể. Hội chứng B là một yếu tố nguy cơ có liên quan đến giảm bạch cầu, cần lưu ý theo dõi, xem xét dự phòng giảm bạch cầu trên những bệnh nhân có hội chứng B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Friedberg JW, Fisher RI. (2006) Large-Cell Lymphoma. In: The Lymphomas. 2nd ed. New York: Saunder Elsevier. p. 295-303.
- [2]. Lưu Hùng Vũ (2021), *Nghiên cứu điều trị u lymphô ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [3]. Phạm Thị Quế (2011), *Đánh giá kết quả điều trị hóa chất phác đồ R-CHOP trong U lympho ác tính không Hodgkin tế bào B tại Bệnh viện K*, Luận văn thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [4]. Watanabe T, Tobinai K, Shibata T. (2011) Phase II/III study of R-CHOP-21 versus R-CHOP-14 for untreated indolent B-cell non-Hodgkin's lymphoma: JCOG 0203 trial. J Clin Oncol. 29(27):3990-3998.
- [5]. Yu Ri Kim et al. (2021), "Risk factors for neutropenia fever in non-Hodgkin's lymphoma patients with primary granulocyte colony-stimulating factor prophylaxis", Korean J Intern Med. 36(5), pp.1181-1189.
- [6]. Hardianti M.S. et al. (2021), "Risk factors for Neutropenia after the First Cycle of Chemotherapy for Non-Hodgkin Lymphoma", EJMED Vol.3 No6.
- [7]. Masahiro Yokoyama et al. (2017), "Incidence and risk factors of febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma receiving R-CHOP in a single center in Japan", Support Care Cancer.
- [8]. Wenshuai Zheng et al. (2023), Incidence and risk factors for febrile neutropenia of patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving R-CHOP-21 in China, *Support Care Cancer*, 32(1):43.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO B CD20(+) BẰNG PHÁC ĐỒ R-CHOP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU BẮC NINH

**Nguyễn Danh Song*, Nguyễn Thị Thanh Huyền,
Hoàng Thị Trà My, Vũ Thị Hồng, Lê Thị Hương**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của điều trị U lympho không Hodgkin tế bào B CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu, trên bệnh nhân được chẩn đoán xác định U lympho không Hodgkin tế bào B, CD 20(+), được điều trị bằng phác đồ RCHOP từ tháng 01/2022 đến tháng 01/2025 tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.

Kết quả: Nghiên cứu trên 36 bệnh nhân: tuổi trung bình là 61; hội chứng B gặp ở 33,3%. Hầu hết bệnh nhân vào viện vì nổi hạch chiếm 72,2%; trong đó có 77,8% bệnh nhân có ≥ 3 hạch; 5 bệnh nhân chỉ có duy nhất 1 hạch. Số bệnh nhân có tổn thương bulky là 3 bệnh nhân, chiếm 8,3%. Có 52,8% bệnh nhân giai đoạn I-II, 47,2% bệnh nhân giai đoạn III-IV. Các bệnh nhân có thể mô bệnh học chủ yếu là ULP tế bào B lớn lan tỏa, chiếm 69,4%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 66,7%, đáp ứng một phần là 11,1%. Độc tính trên huyết học hay gặp nhất, độc tính trên gan thận ít gặp, chủ yếu gặp độ I và độ II.

Kết luận: Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng đặc trưng của u lympho không Hodgkin tế bào B, CD 20(+) hỗ trợ các bác sĩ trong quá trình chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời cho các bệnh nhân này. Phác đồ R-CHOP là phác đồ chuẩn giúp làm tăng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cho bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B CD20(+).

Từ khóa: u lympho không hodgkin, CD20(+), RCHOP.

TREATMENT OUTCOMES OF CD20-POSITIVE B-CELL NON-HODGKIN LYMPHOMA WITH THE R-CHOP REGIMEN AT BAC NINH ONCOLOGY HOSPITAL

SUMMARY

Objective: To evaluation of treatment outcomes of CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma with the R-CHOP regimen at Bac Ninh Oncology Hospital.

¹Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh

***Chịu trách nhiệm chính:** Nguyễn Danh Song

Email: bssongbinh@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 07/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Subjects and Methods: A retrospective descriptive study was conducted on patients with histologically confirmed CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma who received R-CHOP regimen from January 2022 to January 2025 at Bac Ninh Oncology Hospital.

Results: 36 patients were included. The mean age was 61 years; B symptoms were present in 33.3%. The most common presenting complaint was lymphadenopathy (72.2%), multiple lymph node involvement (≥ 3 regions) was seen in 77.8%, while 5 patients had a single lymph node. Bulky disease occurred in 8.3%. Early-stage disease (stage I–II) accounted for 52.8%, and stage III–IV for 30.6%. Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) was the predominant histological subtype (69.4%). The complete response (CR) rate was 66.7%, and partial response (PR) rate was 11.1%. Hematologic toxicities were the most common adverse events; hepatic and renal toxicities were uncommon and generally mild (grade I–II).

Conclusion: Typical clinical and paraclinical features of CD20-positive B-cell non-Hodgkin lymphoma can aid clinicians in early diagnosis and timely treatment. The R-CHOP regimen remains the standard of care and provides a high complete response rate in this patient population.

Keywords: non hodgkin lymphoma, CD20(+), RCHOP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho là bệnh lý tăng sinh ác tính của tổ chức lympho. Đây là bệnh lý huyết học ác tính thường gặp, bao gồm hai loại: u lympho Hodgkin và u lympho không Hodgkin. U lympho không Hodgkin thường gặp hơn, chiếm 80÷85% toàn bộ u lympho và còn lại là u lympho Hodgkin.

U lympho không Hodgkin là một trong những bệnh ung thư đáp ứng tốt với điều trị. Trong số các tấp mô bệnh học của U lympho không Hodgkin thì thể tiến triển nhanh chiếm phần lớn nhất là u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa đặc trưng bởi độ ác tính và tỷ lệ tái phát cao với thời gian sống thêm của bệnh nhân nếu không điều trị tính bằng tháng. Khoảng 50÷60% bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa đạt đáp ứng hoàn toàn và duy trì đáp ứng sau điều trị ban đầu. Trong khi đó các thể bệnh u lympho tiến triển chậm có tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn với phác đồ hóa trị ban đầu khoảng 40÷80%.

Về điều trị, phác đồ CHOP được xem là phác đồ chuẩn từ năm 1975, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT) cao 70% nhưng chỉ có 30% bệnh nhân sống kéo dài. Năm 1997, với sự ra đời của rituximab - một kháng thể đơn dòng kháng CD20 - sử dụng phối hợp với CHOP (phác đồ R-CHOP) được xem là tiêu chuẩn vàng trong

điều trị U lympho không Hodgkin tế bào B với CD20 dương tính, làm tăng thêm tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ (STTB) và sống thêm không biến cố (STKBC) so với CHOP đơn thuần. Trong nước, tính đến nay có rất nhiều nghiên cứu về U lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20 dương tính điều trị bằng CHOP/R-CHOP [1], [2]. Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh đã áp dụng phác đồ này từ những năm 2019 cho bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào B có CD20 dương tính mang lại kết quả cao, tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phác đồ này, vì vậy tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Kết quả điều trị U lympho không Hodgkin tế bào B CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh” với mục tiêu sau:

Đánh giá đáp ứng điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ R-CHOP ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 bệnh nhân được chẩn đoán U lympho không Hodgkin tế bào B CD20 (+) tại Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh giai đoạn từ tháng 01/2022 đến tháng 01/2025.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- Bệnh nhân được chẩn đoán là U lympho không Hodgkin.
- Kết quả hóa mô miễn dịch chẩn đoán xác định là u lympho không Hodgkin tế bào B, CD 20 (+).
- Được điều trị phác đồ R-CHOP tối thiểu 03 chu kỳ.
- Từ đủ 18 tuổi trở lên, ECOG ≤ 2 .
- Các xét nghiệm sinh hóa, huyết học, chức năng tim mạch đủ tiêu chuẩn điều trị hóa chất.

*** Tiêu chuẩn loại trừ:**

- ULAKH tái phát hoặc đã điều trị trước đó (hóa trị, xạ trị).
- Bệnh nhân mắc bệnh ung thư khác kèm theo.
- Bệnh biểu hiện ở thần kinh trung ương trước điều trị.
- Chống chỉ định điều trị hóa trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả, hồi cứu.
- Mẫu nghiên cứu: Mẫu thuận tiện 36 bệnh nhân.

2.3. Địa điểm nghiên cứu

Bệnh viện Ung bướu Bắc Ninh.

2.4. Chỉ số, biến số nghiên cứu

*** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng:**

- Tuổi: tuổi tính theo ngày dương lịch.
- Giới: chia thành 2 giới nam, nữ.
- Triệu chứng B: bao gồm 1 trong các triệu chứng: sốt >38 độ, gầy sút >10 % trọng lượng cơ thể trong 6 tháng, ra mồ hôi đêm.
- Vị trí tổn thương: Tại hạch/ngoài hạch; số lượng tổn thương.
- Kích thước tổn thương: $< 7,5$ cm, $\geq 7,5$ cm.

- Thở mô bệnh học theo WHO năm 2016.
- Phân giai đoạn: I-IV theo hệ thống Ann Arbor.

*** Đáp ứng điều trị:**

- Đáp ứng điều trị: Đánh giá đáp ứng sau 3 chu kỳ và lúc kết thúc điều trị theo tiêu chuẩn Lugano theo CT:

- + Đáp ứng hoàn toàn (ĐUHT).
- + Đáp ứng một phần (ĐUMP).
- + Bệnh ổn định (BOĐ).
- + Bệnh tiến triển (BTT).

- Tác dụng phụ của hóa trị theo tiêu chuẩn của CTCAE 5.0 năm 2017:

- + Tác dụng phụ trong khi truyền: Sốt, ớn lạnh, tăng huyết áp.
- + Tác dụng phụ huyết học: Giảm bạch cầu, giảm hồng cầu, giảm tiểu cầu.
- + Tác dụng phụ ngoài huyết học: buồn nôn, nôn, gan, thận, thần kinh ngoại vi,...
- + Tác dụng phụ nhiễm trùng: Sốt giảm bạch cầu hạt, viêm phổi nặng.

2.5. Quy trình nghiên cứu

- Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên hồ sơ bệnh án (thu tuyển hồi cứu).

- Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng trước và trong quá trình điều trị.

- Ghi nhận kết quả đáp ứng điều trị và độc tính của phác đồ

- + Điều trị hóa chất phác đồ RCHOP.

Rituximab 375 mg/m² TTM ngày 1.

Cyclophosphamide 750 mg/m² TTM ngày 1.

Doxorubicin 50 mg/m² TTM ngày 1.

Vincristine 1,4 mg/m² TM ngày 1 (Liều tối đa là 2 mg/ngày).

Prednisone 100 mg uống ngày 1 đến ngày 5.
Chu kỳ mỗi 3 tuần.

+ Đánh giá lại sau 3 và 6 chu kỳ hóa chất.

+ Độc tính hóa trị được đánh giá theo phân loại CTCAE.

2.6. Xử lý số liệu

Số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng

phần mềm SPSS 20.0. Mô tả trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị min, max.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, không có tính chất can thiệp, nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị bệnh. Số liệu trung thực khách quan.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	≤ 40	3	8,3
	41 - 60	15	41,7
	61 - 75	16	44,4
	> 75	2	5,6
Tuổi TB ± SD (min - max)		61±10,45	
Giới	Nam	23	63,9
	Nữ	13	36,1
Hội chứng B	Có	12	33,3
	Không	24	66,7
Chỉ số toàn trạng (ECOG)	0 - 1	35	97,2
	2	1	2,8
Triệu chứng đầu tiên	Nổi hạch ngoại vi	26	72,2
	Khác	10	27,8

Nhận xét:

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 61±10,45; Nhóm tuổi 41-75 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (81,6%). Chỉ có 2 bệnh nhân trên 75 tuổi, chiếm 5,6% trong số bệnh nhân nghiên cứu có 23 bệnh nhân nam và 13 bệnh nhân nữ. Tỷ lệ nam/nữ là ~1,77/1. Hội chứng B gặp ở 12 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ là 33,3%. Hầu hết các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG là 0 và 1, chiếm 97,2%. Có 26 bệnh nhân vào viện vì nổi hạch (chiếm 72,2%). Có 10 bệnh nhân vào viện vì các lý do khác (sốt, nuốt vướng, đau bụng,...) chiếm 27,8%.

Bảng 2. Phân bố theo số lượng, vị trí tổn thương của bệnh nhân

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng tổn thương hạch	1 hạch	5	13,9
	2 hạch	3	8,3
	≥ 3 hạch	28	77,8
Có tổn thương ngoài hạch		19	52,7
Hạch ngoại vi	Cổ	23	63,9
	Nách	5	13,9
	Bẹn	10	27,8

Đặc điểm		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Tổn thương ngoài hạch	Lách	4	11,1
	Dạ dày	6	16,7
	Đại tràng	4	11,1
	Phổi	6	16,7
	Vòm	2	5,6
	Phản mềm	1	2,8
	Xương	1	2,8

Nhận xét:

Có 19 bệnh nhân có tổn thương ngoài hạch (chiếm 52,7%). Bệnh nhân có tổn thương ≥ 3 hạch là 28 (chiếm 77,8%), có 5 bệnh nhân chỉ có duy nhất 1 hạch (chiếm 13,9%). Trong số 26 bệnh nhân vào viện vì nổi hạch, có 23 bệnh nhân nổi hạch cổ (63,9%). Vị trí ngoài hạch hay gặp là đường tiêu hóa, gan, phổi, xương... trong đó tổn thương ở phổi gặp ở 6 bệnh nhân (16,67%), lách gặp ở 4 bệnh nhân (chiếm 11,1%).

Bảng 3. Kích thước tổn thương của bệnh nhân nghiên cứu

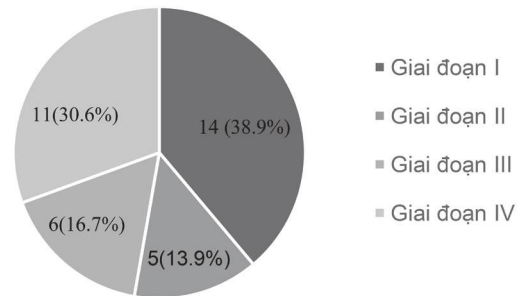
Kích thước tổn thương	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
< 7,5 cm	33	91,7
$\geq 7,5$ cm	3	8,3
Tổng	36	100

Nhận xét:

Số bệnh nhân có tổn thương bulky là 3 bệnh nhân, chiếm 8,3%.

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng giữa kỳ và cuối kỳ

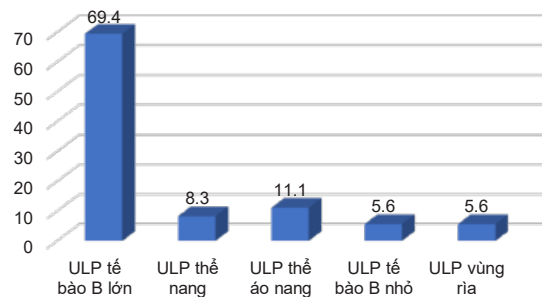
Đánh giá đáp ứng	Sau 3 chu kỳ		Sau 6 chu kỳ	
	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	8	22,2	23	63,9
Đáp ứng một phần	24	66,7	5	13,9
Bệnh ổn định	0	0	3	8,3
Bệnh tiến triển	4	11,1	5	13,9
Tổng	36	100	36	100



Biểu đồ 1. Phân loại giai đoạn bệnh

Nhận xét:

Có 19 bệnh nhân ở giai đoạn I-II, chiếm 52,8%; trong đó, số bệnh nhân giai đoạn I hay gặp nhất là 14 bệnh nhân (38,9%). Giai đoạn IV có 11 bệnh nhân, chiếm 30,6%.



Biểu đồ 2. Phân loại mô bệnh học

Nhận xét:

Trong số 36 bệnh nhân nghiên cứu, có 25 bệnh nhân có thể mô bệnh học là u lympho không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa, chiếm 69,4%.

Nhận xét:

Sau 3 chu kỳ có 8 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 22,2%, đáp ứng một phần là 66,7%. Có 4 bệnh nhân tiến triển (11,1%). Sau 6 chu kỳ, có 23 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (chiếm

63,9%), đáp ứng một phần là 5 bệnh nhân (chiếm 13,9%). Sau 6 chu kỳ, có 23 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (chiếm 63,9%), đáp ứng một phần là 5 bệnh nhân (chiếm 13,9%). Có 5 bệnh nhân tiến triển (13,9%).

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn		Độ 1 BN (%)	Độ 2 BN (%)	Độ 3 BN (%)	Độ 4 BN (%)
Thiếu máu		5 (13,9)	0	0	1 (2,8)
Hạ bạch cầu		5 (13,9)	1 (2,8)	1 (2,8)	1 (2,8)
Hạ tiểu cầu		0	0	0	0
Phản ứng trong truyền		9 (25)	0	0	0
Sinh hóa	Tăng men gan	9 (25)	1 (2,8)	1 (2,8)	3 (8,3)
	Tăng Creatinin	2 (5,6)	0	0	0
Độc tính khác	Buồn nôn, nôn	8 (22,2)	0	0	0
	Độc tính thần kinh ngoại vi	2 (5,6)	0	0	0
	Viêm phổi	2 (5,6)	0	0	0

Nhận xét:

Có 13 bệnh nhân có độc tính trên hệ tạo huyết (chiếm 36,1%), trong đó có 1 bệnh nhân thiếu máu độ 3 trở lên (chiếm 2,8%). Số bệnh nhân hạ bạch cầu độ 3 trở lên là 2 bệnh nhân (chiếm 5,6%). Không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu. Có 9 bệnh nhân phản ứng trong truyền (25%), hầu hết là gặp ở chu kỳ 1. Có 14 bệnh nhân tăng men gan (chiếm 38,9%), trong đó chủ yếu là tăng men gan độ 1-2, chỉ có 4 bệnh nhân tăng men gan độ 3 trở lên; 8 bệnh nhân có độc tính buồn nôn, nôn (chiếm 22,2%) nhưng hầu hết là nôn độ 1-2. Không có bệnh nhân nào nôn độ 3 trở lên. Có 2 bệnh nhân viêm phổi, hầu hết là độ 1,2 (chiếm 4,8%). Có 2 bệnh nhân gặp độc tính thần kinh ngoại vi, hầu hết là độc tính độ 1, chủ yếu là gặp ở những chu kỳ cuối (chiếm 5,6%).

4. BÀN LUẬN

* Tuổi

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $61 \pm 10,45$; trong đó thấp nhất là 26 tuổi và cao nhất là 78 tuổi. Nhóm tuổi 41-75 tuổi

chiếm tỷ lệ cao nhất (81,6%). Kết quả tuổi trung bình = 61 tuổi trong nghiên cứu chúng tôi lớn hơn so với các tác giả trong nước. Theo nghiên cứu của Bệnh viện K (2006): Tuổi trung bình 48,16 tuổi (khoảng 17-75 tuổi) [1]. Điều này có thể giải thích do khác biệt về cơ mẫu và tiêu chuẩn chọn bệnh nhân giữa hai nghiên cứu. Tương tự, theo nghiên cứu của Nguyễn Quỳnh Tú (2021): tuổi trung bình 55,9 tuổi [2].

* Hội chứng B

Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng B trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 33,3% (12/36 trường hợp). Triệu chứng B ở đây gồm một trong ba triệu chứng là sốt, sụt cân hay đổ mồ hôi đêm. Kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Lưu Hùng Vũ (2022) nghiên cứu trên 48 bệnh nhân ULBLLT với CD20(+) điều trị bằng phác đồ R-CHOP: Tỷ lệ hội chứng B gặp ở 31,3% [3].

* Triệu chứng đầu tiên

Hạch ngoại vi lớn là triệu chứng đầu tiên thường gặp (72,2%). Các triệu chứng khác ít gặp hơn (27,8%) như: sốt, nuốt vướng do amygdal to hoặc đau bụng do hạch ổ bụng lớn chèn ép. Phù

hợp với y văn: hạch ngoại vi lớn là triệu chứng đầu tiên thường gặp, giúp người bệnh phát hiện bệnh [4].

*** Kích thước tổn thương:**

Bệnh nhân có kích thước tổn thương < 7,5 cm thường gặp nhất (91,7%), chỉ có 3 trường hợp có tổn thương bulky ≥ 7,5 cm. Tổn thương ≥ 7,5 cm được xem là tổn thương kích thước lớn theo tiêu chuẩn mới của các khuyến cáo điều trị hiện tại [7]. Trước đây, trong các nghiên cứu thường lấy tiêu chuẩn bệnh lý Bulky = kích thước tổn thương > 10 cm hoặc hạch trung thất > 1/3 đường kính ngang lớn nhất của lồng ngực/đường kính ngang lồng ngực ở D5-D6. Từ năm 2015 đến nay, khuyến cáo điều trị ULP tế bào B lớn lan tỏa của NCCN đã giảm tiêu chuẩn và lấy đường kính tổn thương > 7,5 cm được xem là bệnh lý tổn thương kích thước lớn [7]. Chính vì thế, kết quả nghiên cứu về kích thước tổn thương của các tác giả trước đây đều khác với chúng tôi. Theo Shi Y. và cộng sự (2019): Tỷ lệ hạch ≥ 10 cm là 9,2% và hạch < 10 cm là 90,8% [6].

*** Giai đoạn bệnh:**

GĐ I (38,9%), GĐ II (13,9%), GĐ III (16,7%), GĐ IV (30,5%). Như vậy, GĐ sớm I-II (52,8%) nhiều hơn GĐ III-IV (43,2%). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo nghiên cứu của Bệnh viện K (2006): GĐ I-II (75%), GĐ III-IV (25%) [1]; theo nghiên cứu của Shi Y. và cộng sự (2019): GĐ I-II (64,7%), GĐ III-IV (35,3%) [6].

*** Mô bệnh học:**

Theo phân loại của WHO, u lympho được chia thành 2 nhóm: U lympho độ ác tính thấp và u lympho độ ác tính cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chủ yếu là thể tế bào B lớn lan tỏa (25 bệnh nhân chiếm 69,4%), chỉ có 11 bệnh nhân có thể mô bệnh học khác (chiếm 30,6%), trong đó 4 bệnh nhân là ULP thể áo nang, 3 bệnh nhân là ULP thể áo nang, 2 bệnh nhân là ULP dòng tế bào nhỏ và 2 bệnh nhân là ULP vùng rìa. Sự khác biệt này là do DLBCL chiếm phần lớn trong các thể mô bệnh học của u lympho không Hodgkin tế bào B.

*** Đáp ứng sau 3 chu kỳ:**

Tỷ lệ ĐUHT chung hay tỷ lệ đáp ứng toàn bộ (ĐUHT + ĐUMP) = 88,9%. Trong đó, tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP sau 3 chu kỳ lần lượt là 22,2% và 66,7%. Kết quả tỷ lệ ĐUHT thấp, ĐUMP và đáp ứng toàn bộ cao có thể do trong nghiên cứu của tôi, các bệnh nhân được đánh giá đáp ứng bằng siêu âm hoặc CT scan, không sử dụng PET/CT. Vì vậy, có thể những tổn thương tuy còn hiện diện trên CT scan (đánh giá ĐUMP hay ĐUHT) nhưng trên PET/CT được đánh giá theo thang điểm Deauville 1 hoặc 2 điểm (tức ĐUHT). Đây cũng chính là hạn chế của đề tài.

*** Đáp ứng sau 6 chu kỳ:**

Tỷ lệ ĐUHT chung là 77,8%, trong đó, tỷ lệ ĐUHT và ĐUMP lần lượt là 63,9% và 13,9%. So sánh đáp ứng lúc kết thúc điều trị với đáp ứng sau 3 chu kỳ hóa trị: tỷ lệ ĐUHT tăng, ĐUMP giảm. Điều này cho thấy 36 bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi càng hóa trị gần hoặc đủ 6 chu kỳ thì tỷ lệ ĐUHT càng tăng, do những trường hợp đạt ĐUMP sẽ chuyển thành ĐUHT. Kết quả tỷ lệ ĐUHT 66,7% trong nghiên cứu của chúng tôi gần phù hợp với các tác giả nước ngoài với R-CHOP như nghiên cứu LNH-03-6B (ĐUHT 74%) [8]; nhưng thấp hơn so với các tác giả trong nước. Theo Nguyễn Quỳnh Tú (2021), sau 6 chu kỳ có 82,5% bệnh nhân đạt ĐUHT [2]. Lý giải về sự khác biệt này với các nghiên cứu trong nước: có thể do khác nhau về đối tượng nghiên cứu, trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả nhóm diễn tiến nhanh và diễn tiến chậm và cách đánh giá đáp ứng điều trị (siêu âm, CTscan hay PET/CT). Bên cạnh đó, không đủ 100% bệnh nhân hóa trị đủ 6 chu kỳ như ban đầu đã đặt ra (do bệnh nhân tử vong liên quan với điều trị, do độc tính, bệnh nhân bỏ điều trị hoặc bệnh tiến triển). Điều này có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng điều trị sau 6 chu kỳ, đây cũng là hạn chế của đề tài. Tuy nhiên, nếu loại bỏ số bệnh nhân này thì cỡ mẫu càng nhỏ hơn, khó có ý nghĩa về mặt thống kê.

*** Tác dụng không mong muốn:**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, ghi nhận qua 199 chu kỳ hóa chất, trong đó có 13 bệnh nhân có

độc tính trên hệ tạo huyết (36,1%). Độc tính trên huyết học là hay gặp nhất, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Trong đó tỷ lệ hạ hồng cầu và bạch cầu độ 3 trở lên lần lượt là 2,8% và 5,6%. Không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu. Có 9 bệnh nhân phản ứng trong truyền (25%), hầu hết là gặp ở chu kỳ 1. Độc tính trên gan thận chủ yếu gặp độ 1 và độ 2, chỉ có 4 bệnh nhân có tăng men gan độ 3,4. Các độc tính khác như nôn, buồn nôn chủ yếu gặp độ 1,2 với tỷ lệ là 22,2%. Có 2 bệnh nhân có độc tính thần kinh ngoại vi, chủ yếu là độ 1,2 chiếm 5,6%, không có bệnh nhân nào phải ngừng truyền Vincristin do độc tính thần kinh ngoại vi. Có 2 bệnh nhân viêm phổi, chủ yếu là độ 1,2 chiếm 5,6%. Không có bệnh nhân nào tử vong liên quan đến độc tính.

5. KẾT LUẬN

- Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $61 \pm 10,45$.
- Hầu hết các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG là 0 và 1 chiếm 97,2%.
- Bệnh nhân hầu hết vào viện vì nổi hạch (chiếm 72,2%).
- Có 52,8% bệnh nhân ở giai đoạn I-II, 30,6% bệnh nhân giai đoạn IV.
- Các bệnh nhân có thể mô bệnh học chủ yếu là ULP tế bào B lớn lan tỏa, chiếm 69,4%.
- Sau 3 chu kỳ có 8 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 22,2%, đáp ứng một phần là 66,7%. Có 4 bệnh nhân tiến triển (11,1%).
- Sau 6 chu kỳ, có 23 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (chiếm 63,9%), đáp ứng một phần là 5 bệnh nhân (chiếm 13,9%).
- Độc tính trên huyết học hay gặp nhất, độc tính trên gan thận ít gặp, chủ yếu gặp độ I và độ II.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tài liệu tiếng Việt

- [1]. Bệnh viện K (2006), “Nghiên cứu tiên cứu nhằm đánh giá một số đặc điểm lâm sàng và kết quả điều trị bước đầu bệnh u lym

pho không Hodgkin thể lan tỏa tế bào B lớn bằng hóa chất phác đồ CHOP kết hợp với xạ trị”, *Tạp chí Y học Thực hành*.

- [2]. Nguyễn Quỳnh Tú và cộng sự, *Kết quả điều trị bệnh u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108*. Tạp chí Y dược lâm sàng 108, 2021. 16: tr. 66-71.
- [3]. Lưu Hùng Vũ, *Nghiên cứu điều trị u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B lớn lan tỏa với CD20(+) bằng phác đồ R-CHOP*. Luận án tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội, 2022.

Tài liệu Tiếng Anh

- [4]. J. O. Armitage (2007), “How I treat patients with diffuse large B-cell lymphoma”, *Blood*. 110(1), pp. 29-36.
- [5]. Vivek Kumar & et al (2018), “Recent advances in diffuse large B cell lymphoma”, *Hematology-Latest Research and Clinical Advances*.
- [6]. Y. Shi & et al (2019), “Clinical features and outcomes of diffuse large B-cell lymphoma based on nodal or extranodal primary sites of origin: Analysis of 1,085 WHO classified cases in a single institution in China”, *Chin J Cancer Res*. 31(1), pp. 152-161.
- [7]. Andrew D Zelenetz & et al (2023), “NCCN Guidelines® insights: B-cell lymphomas, version 6.2023: featured updates to the NCCN guidelines”, *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 21(11), pp. 118-1131.
- [8]. X. Zhang & et al (2015), “Use of subsequent PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma patients in complete remission following primary therapy”, *Chin J Cancer*. 34(2), pp. 70-78.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO LYMPHO NHỎ/BỆNH BẠCH CẦU MẠN DÒNG LYMPHO BẰNG PHÁC ĐỒ CÓ RITUXIMAB

Đỗ Huyền Nga*, Nguyễn Thị Lệ Ninh, Nguyễn Thanh Tùng

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ có rituximab trên người bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 30 người bệnh u lympho không Hodgkin tế bào B nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho điều trị phác đồ có rituximab tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 57 tuổi, tỷ lệ nam/nữ: 1,14; hầu hết các bệnh nhân có PS=0 chiếm 86,7%, đa số bệnh nhân có hạch cổ 25(83,3%) và 27 (90%) bệnh nhân có hạch ổ bụng. Biểu hiện ngoài hạch gặp nhiều nhất ở gan chiếm 20%; tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ của các bệnh nhân là 50%, trong đó nhóm RFC là 53,3%, nhóm RB là 46,7%. Tác dụng không mong muốn ít gặp ở cả 2 nhóm phác đồ RB và RFC với tỷ lệ tương đương nhau.

Kết luận: Phác đồ có Rituximab đạt hiệu quả cao cũng như tính an toàn có thể chấp nhận được ở các bệnh nhân U lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ/ Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

Từ khóa: U lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ/Bệnh bạch cầu mạn dòng lympho.

RESULTS OF FIRST-LINE TREATMENT OF SMALL LYMPHOCYTIC LYMPHOMA/CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA WITH RITUXIMAB REGIMEN

ABSTRACT

Objective: To evaluate the effectiveness of rituximab-containing regimens in patients with small B-cell non-Hodgkin lymphoma/chronic lymphocytic leukemia.

Subjects and methods: Cross-sectional descriptive study on 30 patients with small lymphocytic lymphoma/chronic lymphocytic leukemia treated with rituximab-containing regimens at K Hospital from May 2019 to May 2024.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Results: The average age of patients was 57 years old, male/female ratio: 1.14; most patients had PS=0, accounting for 86.7%, the majority of patients had cervical lymph nodes accounted for 83.3% and 90% patients had abdominal lymph nodes. Extra nodal manifestations were most common in the liver, accounting for 20%, the complete response rate after 6 cycles was 50%, of which the RFC group was 53.3%, the RB group was 46.7%. Adverse reactions were rare in both the RB and RFC regimens with similar rates.

Conclusion: The Rituximab-containing regimen was highly effective as well as acceptable safety in patients with small lymphocytic lymphoma/Chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: CLL/SLL - Small lymphocytic lymphoma/Chronic lymphocytic leukemia.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ (SLL) là một khối u tế bào B trưởng thành được đặc trưng bởi sự tích tụ dần dần của các tế bào lympho B đơn dòng. Bạch cầu kinh dòng lympho (CLL) được coi là giống hệt với bệnh u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ. Thuật ngữ CLL được sử dụng khi bệnh biểu hiện chủ yếu ở máu, trong khi thuật ngữ SLL được sử dụng khi tổn thương chủ yếu ở hạch.

CLL/SLL phổ biến hơn ở nam giới, với tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,2:1 đến 1,8:1. Trên toàn thế giới, có khoảng 191.000 ca mắc và 61.000 ca tử vong mỗi năm do CLL/SLL. CLL/SLL được coi là bệnh chủ yếu của người lớn tuổi, với độ tuổi trung bình khi được chẩn đoán là khoảng 70 tuổi. Tỷ lệ mắc CLL/SLL ở các nước châu Á thấp hơn ít nhất 20 lần so với các nước phương Tây.

Khi chẩn đoán, hầu hết bệnh nhân đều không có triệu chứng và bệnh có thể diễn biến âm thầm trong thời gian dài. Khi bệnh cần điều trị thì các chiến lược điều trị cho bệnh nhân nên được cá thể hóa. Sự ra đời của thuốc rituximab điều trị trúng đích kháng CD20 có mặt ở bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ đã góp phần kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân. Các phác đồ có rituximab kết hợp với bendamustin (RB), fludarabine, cyclophosphamide (RFC), chlorambucil (RClb) đã được sử dụng trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ đã cải thiện về tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển. Liệu pháp

hóa trị miễn dịch bằng fludarabine kết hợp với cyclophosphamide và rituximab (RFC) mang lại tỷ lệ đáp ứng tổng thể (ORR) khoảng 90% và cải thiện tỷ lệ sống sót chung (OS) và là phương pháp điều trị tiêu chuẩn ở những bệnh nhân thể trạng tốt dưới 65 tuổi. Tuy phác đồ RFC chứng minh thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) tốt hơn RB nhưng phải trả giá bằng độc tính cao hơn đáng kể (giảm bạch cầu trung tính nặng 85% so với 59%, nhiễm trùng nghiêm trọng ở 40% so với 26%). Sự khác biệt về PFS ít rõ rệt hơn ở những bệnh nhân >65 tuổi, dẫn đến khuyến nghị sử dụng RB như một phương pháp thay thế cho RFC ở những bệnh nhân lớn tuổi với tỷ lệ đáp ứng tương tự như với RFC nhưng ít độc tính hơn¹.

Tại Bệnh viện K vẫn chưa có nghiên cứu nào được tiến hành để đánh giá đáp ứng điều trị của u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ bằng phác đồ RB, RFC do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “Kết quả điều trị bước đầu u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ bằng phác đồ có Rituximab” tại Bệnh viện K với 2 mục tiêu:

1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ trên bệnh nhân điều trị phác đồ có rituximab.

2. Đánh giá đáp ứng điều trị bước đầu và một số tác dụng không mong muốn của hóa trị phác đồ có rituximab trong điều trị u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

30 người bệnh chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin tế bào lympho nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho theo phân loại của WHO 2016 điều trị bước 1 bằng phác đồ có rituximab (RB/RFC) tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024. Tiêu chuẩn lựa chọn: chẩn đoán lần đầu là u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ/bệnh bạch cầu mạn dòng lympho và chưa điều trị hóa - xạ trị trước đây; Kết quả giải phẫu bệnh cho hình ảnh vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin tế bào nhỏ/ BC kinh dòng lympho, CD 20 (+); ECOG = 0 → 2; Mức lọc cầu thận ≥ 50 ml/phút; $AST/ALT \leq 2,5 \times$ ngưỡng giới hạn; Bệnh nhân có tiêu chuẩn cần phải điều trị: (1), Triệu chứng do hạch lớn hoặc chèn ép tại chỗ; (2), Hạch gây ảnh hưởng tới chức năng các cơ quan; (3), Hội chứng B; (4), Bệnh biểu hiện cơ quan ngoài hạch; (5), Suy giảm các dòng tế bào máu do xâm lấn tủy xương, thiếu máu tan máu, giảm tiểu cầu, tăng hoạt động của lách; (6), bệnh tiến triển nhanh. (7) Thiếu máu tự miễn và/hoặc giảm tiểu cầu đáp ứng kém với corticosteroid. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh chuyển thể; Có bệnh lý ác tính khác đang điều trị; Rối loạn tim mạch: suy tim độ III, IV, nhồi máu cơ tim trước đó 6 tháng; Anti - HIV (+), dấu hiệu hoạt động của HBV, HCV; Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

2.2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024.

- Cỡ mẫu: thuận tiện, do bệnh hiếm gặp nên chúng tôi lấy toàn bộ bệnh nhân đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

- Quy trình nghiên cứu:

Người bệnh đánh giá đủ tiêu chuẩn điều trị được điều trị phác đồ RFC (Rituximab 375 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1; Fludarabine 25 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,2,3; Cyclophosphamide 250 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,2,3 hoặc phác đồ RB (Rituximab 375 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 và Bendamustin 90 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1,2). Việc sử dụng phác đồ RFC có dự phòng giảm bạch cầu hạt ở bệnh nhân SLL/CLL, dưới 65 tuổi, khỏe, không có bệnh lý nội khoa nặng đi kèm. Riêng bệnh nhân > 65 tuổi, phác đồ BR là một lựa chọn thích hợp.

Phác đồ RFC được chỉ định tiêm filgrastim dưới da 7 ngày liên tiếp để dự phòng giảm bạch cầu hạt sau phác đồ RFC là theo khuyến cáo của NCCN.

Đánh giá giữa kì sau 3 chu kỳ và cuối kì sau 6 chu kỳ hóa chất. Các bệnh nhân tiến triển được chỉ định điều trị bước 2 bằng các phác đồ hóa trị cứu vãn hoặc điều trị các thuốc BTKi.

Trong quá trình điều trị người bệnh được sử dụng chống nôn granisetron 1 mg $\times$ 2 ống trước truyền hóa chất 30 phút và bộ thuốc chống sốc trước truyền rituximab. Truyền máu và các chế phẩm máu nếu cần thiết, điều trị kháng virus viêm gan B, C nếu có (dự phòng tái hoạt Viêm gan B bằng thuốc Tenofovir hoặc Entecavir và uống thuốc kéo dài ít nhất 2 năm sau điều trị hóa chất).

Độc tính của phác đồ được ghi nhận trong suốt quá trình điều trị, theo từng chu kỳ mỗi 28 ngày dựa vào khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu, sinh hóa máu.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán của Viện Ung thư Quốc gia Hoa kỳ 2025:

Chẩn đoán CLL bao gồm 2 tiêu chuẩn sau: 1. Số lượng tế bào lympho B trưởng thành, kích thước nhỏ trong máu ngoại vi $\geq 5 \times 10^9/L$; 2. Chứng minh được tính chất đơn dòng của lympho B trong máu ngoại vi bằng kỹ thuật flow cytometry (bộ kiểu hình miễn dịch đầy đủ gồm CD19, CD20, CD5,

CD23, CD10, CD200, chuỗi nhẹ Kappa hoặc Lambda).

Chẩn đoán SLL khi hiện diện bệnh lý hạch và/ hay lách to đi kèm với số lượng tế bào lympho trong máu ngoại vi $< 5 \times 10^9/L$. Chẩn đoán SLL có thể xác định bằng mô bệnh học qua sinh thiết hạch hoặc đếm tế bào dòng chảy (flow cytometry) máu ngoại vi. Bộ hóa mô miễn dịch đầy đủ giúp hỗ trợ chẩn đoán (bao gồm CD3, CD5, CD10, CD20, CD23, cyclin D1, LEF1, SOX11).

- Phân chia giai đoạn: CLL theo RAI/BINET; SLL theo Ann Arbor.

- Đánh giá đáp ứng điều trị theo Lugano.

- Phương pháp thu thập số liệu: Theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất dựa trên thăm khám người bệnh và bệnh án điều trị.

- Các thông tin thu thập: Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu, tác dụng không mong muốn được đánh giá dựa vào phân loại của NCI-CTCAE 5.0.

- Phân tích và xử lý số liệu: Số liệu được thu thập, phân tích và xử lý dựa vào phần mềm SPSS 20.0. Đánh giá mức độ xuất hiện tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết trên tổng số chu kỳ điều trị hóa chất.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua hội đồng đạo đức nghiên cứu y sinh học Bệnh viện K.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

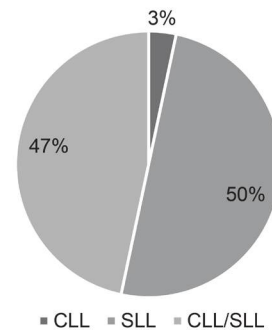
Tuổi	Số lượng (n)	%
Trung bình	57,2 (28-75)	
< 65	23	76,7
> 65	7	23,3

Tuổi	Số lượng (n)	%
Giới tính		
Nam	16	53,3%
Nữ	14	46,7%
PS		
0	26	86,7
1	4	13,3

Nhận xét:

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 57,2 tuổi, thấp nhất là 28 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Trong đó 76,7% bệnh nhân dưới 65 tuổi và 23,3% bệnh nhân trên 65 tuổi.

Phân loại thể bệnh

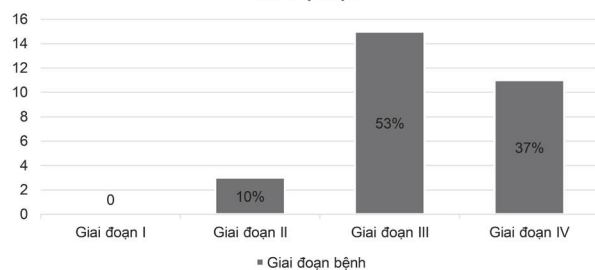


Biểu đồ 1. Phân loại thể bệnh học

Nhận xét:

50% bệnh nhân SLL, 47% bệnh nhân CLL/SLL, 3% bệnh nhân CLL.

Giai đoạn bệnh



Biểu đồ 2. Giai đoạn bệnh theo Ann Arbor

Nhận xét:

Trong nghiên cứu có 53% bệnh nhân giai đoạn III, 37% bệnh nhân giai đoạn IV và 10% bệnh nhân giai đoạn II và không có bệnh nhân ở giai đoạn I.

Bảng 2. Phân loại theo Binet

Binet	Số lượng (n)	%
A	2	6,7
B	25	83,3
C	3	10,0
Total	30	100,0

Nhận xét:

83,3% bệnh nhân trong nghiên cứu là Binet B, 10% là Binet C và 6,7% là Binet A.

Bảng 3. Phân loại theo Rai

Rai	Số lượng (n)	%
0	6	20
1	14	46,7
2	7	23,3
4	3	10,0
Tổng	30	100,0

Nhận xét:

20% bệnh nhân trong nghiên cứu là Rai 0; 46,7% bệnh nhân là Rai 1, 23,3% là Rai 2 và Rai 4 là 10% bệnh nhân.

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng cuối kỳ

Đáp ứng sau 6 chu kỳ		Phác đồ		Tổng	p
		RFC (n=15)	RB (n=15)		
Đáp ứng hoàn toàn	Số lượng BN	8	7	15	>0,05
	%	53,3	46,7	50,0	

Đáp ứng sau 6 chu kỳ		Phác đồ		Tổng	p
		RFC (n=15)	RB (n=15)		
Đáp ứng 1 phần	Số lượng BN	7	7	14	>0,05
	%	46,7	46,7	46,7	
Tiến triển	Số lượng BN	0	1	1	
	%	0	6,7	3,3	

Nhận xét:

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ của các bệnh nhân là 50%, trong đó nhóm RFC là 53,3%, nhóm RB là 46,7%. Tỷ lệ đáp ứng 1 phần ở cả 2 nhóm RFC và nhóm RB đều là 46,7%.

Bảng 5. Độc tính của phác đồ

Độc tính (n)	RB (n)	RFC (n)	Chung (n)	p
Hạ BC độ 3-4	0	2	2	>0,05
Sốt hạ BC	0	0	0	
Thiếu máu	3	4	7	>0,05
Độc tính hệ tiêu hóa	0	2	2	>0,05
Viêm phổi	0	1	1	>0,05
Nhiễm trùng cơ hội	0	1	1	>0,05
Mất ngủ	2	6	8	>0,05

Nhận xét:

Tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng không mong muốn ở nhóm RFC cao hơn nhóm điều trị RB tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Độ tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là tuổi là 57,2 tuổi, thấp nhất là

28 tuổi, cao nhất là 75 tuổi. Bệnh nhân ở giai đoạn Rai 1 là 46,7%, Rai 2 là 23,3% và Rai 4 là 10% bệnh nhân. Kết quả của chúng tôi tương ứng so với nghiên cứu của tác giả Keating MJ độ tuổi trung bình là 58 tuổi. 75 bệnh nhân (33%) mắc bệnh Rai giai đoạn III đến IV[2]. Kết quả này cũng tương ứng với kết quả trong nghiên cứu của tác giả Constantine năm 2008 thì độ tuổi trung bình là 57 tuổi. Phần lớn bệnh nhân mắc bệnh Rai giai đoạn I đến II (61%) hoặc III đến IV (36%) [3]. Về giai đoạn theo Binet có 83,3% bệnh nhân trong nghiên cứu là Binet B, 10% là Binet C và 6,7% Binet A thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả Kim JS có 44,7% bệnh nhân ở giai đoạn Binet C[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân nam là 53,3%, bệnh nhân nữ chiếm 46,7%, thấp hơn so với tỷ lệ trong nghiên cứu của tác giả Constantine tỷ lệ nam giới là 68,1%, nữ là 31,9%. Sự khác biệt về giới tính giữa nghiên cứu của chúng tôi và tác giả Constantine là do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn tuy nhiên vẫn phù hợp với tỷ lệ nam/nữ khoảng 1,2:1 đến 1,8:1 về mặt dịch tễ trong bệnh CLL/SLL.

Chỉ số toàn trạng của các bệnh nhân trong nghiên cứu có ECOG: 0 là 86,7% và 4 bệnh nhân ECOG 1 chiếm 13,3% so với nghiên cứu của tác giả Kim JS tỷ lệ bệnh nhân ECOG 0 chiếm 23,4% và 55,3% bệnh nhân ECOG 1[4].

Biểu hiện hạch ngoại vi của các bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là hạch cổ 18 (60%) bệnh nhân, sau đó là hạch nách 8 (26,7%), bệnh nhân biểu hiện hạch trung tâm thì gặp nhiều nhất là hạch ổ bụng 27 (90%) bệnh nhân, hạch trung thất có 19 (63,3%) bệnh nhân. Biểu hiện ngoài hạch ít gặp có 1 bệnh nhân biểu hiện tại phổi, một bệnh nhân biểu hiện tại thượng thận và 5 bệnh nhân có biểu hiện tại gan.

Đa số các bệnh nhân là giai đoạn III, IV trong đó có 52% bệnh nhân giai đoạn III, 38% bệnh

nhân giai đoạn IV. Kết quả này phù hợp với tính chất diễn tiến của bệnh là chậm, các biểu hiện hạch to từ từ nên đôi khi không nhận biết rõ ràng và khi hạch ở những vị trí không quan sát thấy như hạch ổ bụng hay trung thất thì bệnh nhân chỉ phát hiện khi hạch to gây triệu chứng lâm sàng hoặc vô tình phát hiện khi khám sức khỏe định kỳ.

Các bệnh trong nghiên cứu có 50% bệnh nhân SLL, 47% bệnh nhân CLL/SLL, 3% bệnh nhân CLL. Chỉ có 1 bệnh nhân trong nghiên cứu là do nhóm bệnh CLL biểu hiện bất thường tại máu ngoại vi và tùy nên các bệnh nhân thường khám và điều trị tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương, trong khi số bệnh nhân SLL hoặc CLL/SLL thường biểu hiện hạch to thì lại khám và điều trị tại Bệnh viện K.

4.2. Hiệu quả điều trị

Phần lớn các bệnh nhân đáp ứng 1 phần sau 3 chu kỳ ở cả 2 nhóm RB và nhóm RFC đều là 73,3%, Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị RFC là 26,7%, nhóm RB là 23,3%, có một bệnh nhân trong nhóm RB tiến triển bệnh chiếm 3,3%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ trong nhóm RFC là 53,3%, nhóm RB là 46,7%. Tỷ lệ đáp ứng 1 phần ở cả 2 nhóm RFC và nhóm RB đều là 46,7%. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả của nghiên cứu CLL10 của tác giả Eichhorst B và cộng sự trên 561 bệnh nhân CLL/SLL thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nhóm điều trị RFC là 39,7% (112/282), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 95,4%. Nhóm điều trị RB có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 30,8% (86/279) tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 95,6%[5].

Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị RFC của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của tác giả tác giả Michael Keating và cộng sự thực hiện trên 224 bệnh nhân bạch cầu kinh dòng lympho, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của phác đồ RFC là 70%. Mười lăm bệnh nhân (5%)

không đáp ứng điều trị do kháng thuốc ($n = 13$) hoặc tử vong sớm ($n = 2$) [3] tỷ lệ bệnh ổn định là 10% và tỷ lệ thuyên giảm một phần là 15%[2]. Sự khác biệt trên là do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn nhiều so với số bệnh nhân trong nghiên cứu CLL10 của tác giả Eichhorst B và nghiên cứu của tác giả Michael Keating.

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng lựa chọn phác đồ điều trị chủ yếu bị ảnh hưởng bởi độ tuổi và khả năng chi trả của người bệnh. Phác đồ RFC chỉ áp dụng cho những bệnh nhân dưới 65 tuổi, bệnh nhân cao tuổi có xu hướng được điều trị bằng các phác đồ có hiệu quả vừa phải và ít độc tính hơn.

Hiện nay trên thế giới lựa chọn điều trị hàng đầu đã được đặt ra với bệnh lý CLL/SLL là sử dụng các thuốc ức chế BTKi. Mặt khác, trong các khuyến cáo điều trị NCCN, ESMO khi bệnh nhân có đột biến del 17p và TP53, bệnh thường không đáp ứng với hóa-miễn dịch liệu pháp (như phác đồ RFC, RB), cần điều trị bằng thuốc ức chế BTK (như acalabrutinib). Tuy nhiên, trong điều kiện kinh tế tại Việt Nam việc tiếp cận thuốc BTKi còn hạn chế mặt khác Bệnh viện K giai đoạn 2019-2024 chưa triển khai được xét nghiệm gen này do vậy hầu hết các bệnh nhân vẫn tiếp cận với phác đồ hóa chất trước nếu thất bại sẽ chuyển đổi sang điều trị BTKi hoặc phác đồ bước 2. Ngoài ra chúng tôi cũng sẽ công bố thời gian sống thêm của các bệnh nhân này trong một bài báo khác.

4.3. Độc tính

Không có bệnh nhân hạ bạch cầu độ III, IV ở nhóm RB và gặp 2 (13,3%) bệnh nhân trong nhóm điều trị RFC, không có bệnh nhân sốt hạ bạch cầu ở cả 2 nhóm. Thiếu máu gặp 3(20%) bệnh nhân ở nhóm RB và 4 (26,7%) bệnh nhân ở nhóm RFC. Có một bệnh nhân viêm phổi và nhiễm trùng cơ hội ở nhóm RFC, không gặp ở nhóm RB. Độc tính tiêu hóa không gặp ở nhóm RB, gặp 2 (13,3%) bệnh nhân trong nhóm RFC.

Một mỗi gặp một bệnh nhân trong nhóm RB và 6 (40%) bệnh nhân trong nhóm RFC với $p < 0,05$. số BN mất ngủ trong nhóm RB là 2 (13,3%) và trong nhóm RFC là 6 (40%) bệnh nhân. So với nghiên cứu của tác giả tác giả Michael J Keating và cộng sự phác đồ RFC làm giảm bạch cầu trung tính độ 3 đến 4 xảy ra trong 52% các đợt điều trị. Một phần ba trong số 224 bệnh nhân có hơn một đợt nhiễm trùng và 10% bị sốt không rõ nguyên nhân[2]. Trong nghiên cứu của tác giả Hallek M và đồng nghiệp trên 817 bệnh nhân bạch cầu kinh dòng lympho có CD20 dương tính điều trị phác đồ RFC hoặc FC thấy rằng ở nhóm điều trị phác đồ RFC có tình trạng giảm bạch cầu trung tính độ 3 và 4 nhiều hơn (34%) so với phác đồ FC 21% với $p < 0,0001$, Có 8(2%) trường hợp tử vong liên quan đến điều trị trong nhóm RFC so với 10 (3%) bệnh nhân trong nhóm FC[6].

Trong nghiên cứu của Jung Sun Kim và cộng sự có 141 bệnh nhân được chẩn đoán CLL/SLL từ tháng 01/2010 đến tháng 3/2020 được điều trị phác đồ: R - chlorambucil, RB, RFC, hoặc obinutuzumab và chlorambucil (GC), ibrutinib. Thấy rằng trong tổng số 66 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ RFC có 48,5% (32/66) và 7,6% (5/66) lần lượt bị giảm bạch cầu trung tính và giảm tiểu cầu mức độ 3/4. Hơn nữa có 12,1% (8/66) và 4,6% (3/66) bị viêm phổi và các loại nhiễm trùng khác. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi (≤ 65 so với > 65 tuổi) [4]. Giảm bạch cầu trung tính nghiêm trọng và nhiễm trùng thường xuyên được quan sát thấy hơn với RFC 39% so với 25% trong quá trình nghiên cứu. Tàn suất gia tăng các biến chứng nhiễm trùng với phác đồ RFC rõ rệt hơn ở những bệnh nhân trên 65 tuổi[4].

Kết quả về độc tính trong nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với các tác giả là do các lý do: thứ nhất các bệnh nhân trên 65 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi không điều trị phác đồ RFC, thứ hai là tất cả các bệnh nhân điều trị phác đồ RFC đều được tiêm tăng bạch cầu dự phòng 7 ngày liên

tiếp sau khi điều trị hóa chất và một số bệnh nhân điều trị phác đồ RB lớn tuổi và thể trạng yếu, thứ ba là do thiết kế nghiên cứu chúng tôi không thực hiện xét nghiệm máu cho bệnh nhân sau truyền hóa chất để theo dõi tình trạng hạ các dòng tế bào máu những ngày sau điều trị hóa chất.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi tập trung vào những bệnh nhân CLL/SLL đủ tiêu chuẩn điều trị thấy rằng hiệu quả điều trị ở cả 2 phác đồ RB hay RFC có hơn nửa số bệnh nhân là đáp ứng hoàn toàn. Độc tính của phác đồ RFC cho bệnh nhân dưới 65 tuổi có thể chấp nhận và kiểm soát được nếu bệnh nhân được tiêm tăng bạch cầu dự phòng sau điều trị hóa chất.

LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, Phòng Kế hoạch tổng hợp, Khoa Nội hệ tạo huyết Bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Eichhorst B FA, Bahlo J, Busch R, Kovacs G, Maurer C, Lange E, Köppler H, Kiehl M, Sökler M, Schlag R, Vehling-Kaiser U, Köchling G, Plöger C, Gregor M, Plesner T, Trneny M, Fischer K, Döhner H, Kneba M, Wendtner CM, Klapper W, Kreuzer KA, Stilgenbauer S, Böttcher S, Hallek M; international group of investigators; German CLL Study Group (GCLLSG). First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet Oncol.* 2016;
- [2]. Keating MJ OBS, Albitar M, et al. Early results of a chemoimmunotherapy regimen of fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab as initial therapy for chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol.* 2005;23 4079-4088).
- [3]. Constantine S. Tam SOB, William Wierda, Hagop Kantarjian, Sijin Wen, Kim-Anh Do, Deborah A. Thomas, Jorge Cortes, Susan Lerner, Michael J. Keating. Long-term results of the fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab regimen as initial therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* AUGUST 15 2008: 112 (4): 975–980.
- [4]. Kim JS, Kim TM, Kang MJ, et al. Treatment pattern of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in Korea: a multicenter retrospective study (KCSG LY20-06). 2023;38(5):747.
- [5]. Eichhorst B FA, Bahlo J. First-line chemoimmunotherapy with bendamustine and rituximab versus fludarabine, cyclophosphamide, and rituximab in patients with advanced chronic lymphocytic leukaemia (CLL10)an international, open-label, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):928–942.
- [6]. Hallek M, Fischer K, Fingerle-Rowson G, et al. Addition of rituximab to fludarabine and cyclophosphamide in patients with chronic lymphocytic leukaemia: a randomised, open-label, phase 3 trial. 2010;376(9747):1164-1174.

AN THẦN GIẢM NHẸ TRONG CHĂM SÓC CUỐI ĐỜI BỆNH NHÂN UNG THƯ: BÁO CÁO MỘT CA BỆNH VÀ TỔNG QUAN Y VĂN

Nguyễn Thị Phi Yến^{1*}, Bùi Phạm Thái Hoà²

TÓM TẮT

An thần giảm nhẹ là một phương pháp được sử dụng trong chăm sóc cuối đời nhằm giảm thiểu khổ sở cho người bệnh do các triệu chứng bệnh tật gây ra. Báo cáo này trình bày một trường hợp bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn cuối với đau dai dẳng, sáng và kích động. Sau khi thảo luận với gia đình và có được sự đồng thuận của các thành viên trong gia đình, nhóm chăm sóc giảm nhẹ chỉ định an thần mức độ nhẹ bằng Midazolam truyền tĩnh mạch liên tục với liều được điều chỉnh dần theo đáp ứng lâm sàng. Việc kiểm soát triệu chứng hiệu quả đạt được mà vẫn duy trì được mức độ tỉnh táo ban ngày cho bệnh nhân. Trường hợp này minh họa quy trình chỉ định, theo dõi và điều chỉnh thuốc trong an thần giảm nhẹ, đồng thời làm rõ các cân nhắc lâm sàng và đạo đức đi kèm. Báo cáo cũng nhấn mạnh vai trò của hướng dẫn thực hành quốc tế trong tối ưu hóa chăm sóc cuối đời cho bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển.

Từ khóa: An thần giảm nhẹ; chăm sóc cuối đời; ung thư giai đoạn cuối.

PALLIATIVE SEDATION IN END-OF-LIFE CARE FOR A PATIENT WITH ADVANCED STAGE CANCER: A CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

ABSTRACT

Palliative sedation is a method used in end-of-life care to alleviate suffering caused by refractory symptoms. This report presents a case of a patient with advanced-stage lung cancer who experienced persistent pain, delirium, and agitation unresponsive to standard treatments. After discussions with the family and the palliative care team, the patient was initiated on light sedation using continuous intravenous midazolam, with the dose gradually adjusted based on clinical response. Effective symptom control was achieved while maintaining the patient's daytime alertness. This case illustrates the process of indication, monitoring, and medication adjustment in palliative sedation, while also clarifying

¹Bệnh viện Đa khoa Quốc tế Vimmec Times city

²Trường Đại học VinUni

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phi Yến

Email: ylhn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 08/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

the associated clinical and ethical considerations. The report also emphasizes the role of international clinical practice guidelines in optimizing end-of-life care for patients with advanced cancer.

Keywords: Palliative sedation; end-of-life care; advanced-stage cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù được sử dụng rộng rãi trong lĩnh vực chăm sóc giảm nhẹ, thuật ngữ “chăm sóc cuối đời” hiện vẫn chưa có một định nghĩa thống nhất. Theo Hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội Ung thư châu Âu (ESMO), giai đoạn chăm sóc cuối đời bắt đầu khi bệnh nhân mắc bệnh tiến triển bước vào thời kỳ suy kiệt thể chất nhanh chóng. Đây thường là những tuần hoặc tháng cuối đời, khi cái chết được xem là hệ quả tất yếu của quá trình bệnh lý. An thần giảm nhẹ là lựa chọn điều trị sau cùng trong chăm sóc cuối đời, dành cho những trường hợp bệnh nhân vẫn còn đau đớn hoặc khổ sở dù đã được điều trị bằng các phương pháp kiểm soát triệu chứng tiêu chuẩn nhưng không hiệu quả. Phương pháp này được cân nhắc khi mọi nỗ lực giảm nhẹ triệu chứng đều thất bại [1].

Tỷ lệ sử dụng thuốc an thần giảm nhẹ trong chăm sóc cuối đời có sự khác biệt tùy theo nghiên cứu và tình trạng bệnh nhân, nhưng thường dao động trong khoảng từ 20÷50% ở các bệnh nhân cuối đời. Một số nghiên cứu cho thấy, tỷ lệ này có thể cao hơn ở những bệnh nhân có các triệu chứng khó chịu và không đáp ứng với các biện pháp điều trị khác.

Trong bài báo cáo này, chúng tôi trình bày một trường hợp bệnh nhân ung thư được chỉ định an thần giảm nhẹ trong giai đoạn chăm sóc cuối đời, qua đó thảo luận những chỉ định, quy trình, cũng như những cân nhắc đạo đức và lâm sàng xoay quanh quyết định này.

2. GIỚI THIỆU CA BỆNH

Bệnh nhân nữ 59 tuổi nhập viện vì mệt nhiều, ăn uống kém. Ba năm trước, bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn IV (di căn màng phổi, não, gan và xương). Giải phẫu bệnh ung thư biểu mô kém biệt hóa, đột biến EGFR, PD-L1 dương

tính 40%, ALK âm tính. Ban đầu, bệnh nhân được điều trị Osimertinib. Tuy nhiên, bệnh tiến triển dần, bên cạnh Osimertinib, bệnh nhân được điều trị phác đồ Pemetrexed + Carboplatin, sau đó chuyển phác đồ Ramucimab + Docetaxel, cuối cùng chuyển phác đồ Gemcitabine. Cách vào viện 2 tháng, bệnh nhân yếu nửa người phải do tổn thương não tiến triển, đã được xạ trị toàn não, tuy nhiên triệu chứng yếu nửa người không thay đổi và có các cơn co giật tay phải, toàn trạng yếu dần. Đợt này bệnh nhân vào viện chăm sóc cuối đời.

Bệnh nhân nhập viện trong tình trạng mệt nhiều, ăn kém, ngủ kém, đau đầu, đau cổ vai gáy bên trái, VAS 4-5 điểm, nuốt khó, thỉnh thoảng co giật tay phải, tỉnh táo, thể trạng gầy, BMI 17,73 kg/m², ECOG 3, dấu hiệu sinh tồn ổn định, da niêm mạc nhợt, yếu nửa người phải sức cơ 1/5. Bệnh nhân được điều trị giảm phù não với Dexamethasone, hỗ trợ dinh dưỡng tĩnh mạch, dự phòng động kinh, dự phòng huyết khối tĩnh mạch sâu, dự phòng loét tì đè, dự phòng loét dạ dày, quản lý rối loạn giấc ngủ và kiểm soát đau. Ban đầu, bệnh nhân được kiểm soát đau với Paracetamol 500 mg mỗi 6 giờ phối hợp với Morphine 2 mg mỗi 4 giờ khi đau VAS $\geq$ 4/10 điểm. Tình trạng mất ngủ được điều trị với Zopiclone 7,5 mg vào buổi tối. Tuy nhiên, tình trạng đau đáp ứng kém, bệnh nhân có nhiều cơn sáng, lo âu, hoảng hốt, kích động và kêu cứu. Sau khi giải thích vào thảo luận với gia đình bệnh nhân, cũng như thống nhất trong nhóm chăm sóc giảm nhẹ, Morphine ngắt quãng được chuyển sang truyền tĩnh mạch liên tục với phương pháp giảm đau tự kiểm soát (duy trì 0,6 mg/giờ, bolus 1,2 mg khi đau VAS $\geq$ 4/10 điểm, lockout 2 giờ, giới hạn 6 mg/4 giờ), Midazolam liều thấp đã được bổ sung thêm (duy trì 0,45 mg/giờ, bolus 0,6 mg khi kích thích nhiều, lockout 1 giờ, giới hạn 4,2 mg/4 giờ), Paracetamol được

giảm liều 500 mg mỗi 4 giờ. Trong 24 giờ đầu tiên, bệnh nhân được sử dụng 20 mg Morphine và 12 mg Midazolam. Tình trạng đau và kích động của bệnh nhân được kiểm soát với liều Morphine và Midazolam truyền tĩnh mạch liên tục tăng dần, đạt liều ổn định sau 2 tuần với Morphine khoảng 40 mg/24 giờ (duy trì 1,2 mg/giờ, bolus 2 mg khi đau VAS $\geq 4/10$ điểm, lockout 2 giờ, giới hạn 11,2 mg/4 giờ) và Midazolam khoảng 35 mg/24 giờ (duy trì 0,9 mg/giờ và giới hạn 7,2 mg/4 giờ từ 6 giờ đến 20 giờ, duy trì 1,5mg/giờ và giới hạn 9,6 mg/4 giờ từ 20 giờ đến 6 giờ sáng hôm sau, bolus 1,2 mg khi kích thích nhiều, lockout 1 giờ). Bệnh nhân ban ngày mở mắt tự nhiên, gọi hỏi có thể trả lời chậm, đêm ngủ được, thỉnh thoảng còn kêu rên nhưng không còn những cơn kích động, sáng, các điều trị hỗ trợ phù hợp khác tiếp tục được duy trì.

3. BÀN LUẬN

3.1. Chỉ định an thần giảm nhẹ

An thần giảm nhẹ thường được sử dụng để kiểm soát các triệu chứng như sáng không đáp ứng điều trị, khó thở kéo dài, đau dai dẳng và căng thẳng tâm lý nghiêm trọng. Trong những tình huống khẩn cấp như xuất huyết lớn, co giật hoặc tắc nghẽn đường thở, việc an thần nhanh có thể cần thiết để làm giảm sự khổ sở cho bệnh nhân. Triệu chứng được coi là kháng trị khi các phương pháp điều trị hiện có không giúp cải thiện triệu chứng một cách hiệu quả, không đạt hiệu quả trong thời gian hợp lý, hoặc gây ra tác dụng phụ hay độc tính vượt quá khả năng chịu đựng của người bệnh. Việc chỉ định an thần giảm nhẹ nên được đưa ra sau khi được đánh giá từ nhóm chăm sóc giảm nhẹ. Quyết định sử dụng an thần giảm nhẹ cần được thảo luận kỹ lưỡng với bệnh nhân hoặc người đại diện hợp pháp nếu bệnh nhân mất năng lực hành vi. Quá trình thảo luận cần đề cập rõ các lựa chọn thay thế, mục đích và cách tiến hành an thần giảm nhẹ, cũng như tiên lượng bệnh nhân trong thời gian sắp tới [1].

3.2. Vấn đề đạo đức

An thần nhằm giảm nhẹ các triệu chứng kháng trị ở bệnh nhân hấp hối, khi được thực hiện ở mức độ phù hợp, là một can thiệp hợp đạo đức trong chăm sóc cuối đời. Khác với an tử hay tự tử có trợ giúp, phương pháp này không nhằm mục đích gây tử vong mà hướng đến việc xoa dịu đau khổ không kiểm soát được. Cách tiếp cận này phù hợp với nguyên tắc đạo đức của hệ quả kép [2]. An thần giảm nhẹ không làm rút ngắn thời gian sống của bệnh nhân [1].

Tuy nhiên, trong giai đoạn cuối đời, bệnh nhân cần sự tỉnh táo để giao tiếp, để lại di nguyện, tha thứ và được tha thứ, thể hiện tình cảm và nói lời tạm biệt với những người thân yêu [3]. Đôi khi, bệnh nhân cần an thần sâu đến mức mất ý thức mới có thể kiểm soát được triệu chứng [3], vì vậy bệnh nhân và người thân cần được hiểu rõ về quyết định an thần giảm nhẹ.

3.4. Quy trình dùng thuốc an thần giảm nhẹ

Thuốc dùng trong an thần giảm nhẹ lý tưởng nên có tác dụng nhanh, thời gian tác dụng ngắn, dễ điều chỉnh liều, hiệu quả trong việc gây an thần và ít tác dụng phụ. Các thuốc thường dùng gồm opioid, benzodiazepine, barbiturat, thuốc chống loạn thần và các thuốc gây mê toàn thân khác (propofol hoặc ketamine)[4]. Tuy nhiên, trong “Khung hướng dẫn đã được chỉnh sửa của Hiệp hội Chăm sóc giảm nhẹ châu Âu (EAPC) về an thần giảm nhẹ: Một nghiên cứu Delphi quốc tế” phát hành năm 2004, opioid và haloperidol không được khuyến cáo trong an thần giảm nhẹ [3]. Đường dùng ưu tiên là truyền tĩnh mạch hoặc dưới da liên tục hoặc ngắt quãng; nên tránh tiêm bắp vì gây đau. Các đường dùng khác như qua da, trực tràng hoặc ống tiêu hóa thường không phù hợp do tác dụng chậm và khó kiểm soát liều [4]. Trong quá trình an thần giảm nhẹ, các thuốc kiểm soát triệu chứng khác (ví dụ thuốc giảm đau opioid) vẫn thường được tiếp tục, đặc biệt trong trường hợp các thuốc này đã và đang có hiệu quả cho bệnh nhân [1].

Theo EAPC, trừ các trường hợp khẩn cấp trong giai đoạn cuối đời, bệnh nhân bước đầu nên được an thần ở mức độ nhẹ. Nếu bệnh nhân không đáp ứng với an thần mức độ nhẹ, an thần mức độ sâu hơn nên được xem xét. Ngoài ra, bác sĩ có thể cân nhắc an thần sâu từ ban đầu trong các tình huống khẩn cấp, vì an thần mức độ nhẹ không thể đạt hiệu quả trong thời gian phù hợp. EAPC khuyến cáo Midazolam là thuốc đầu tay trong an thần giảm nhẹ vì tính dễ kiểm soát, ngoài ra Lorazepam là lựa chọn đầu tay thay thế. Nếu các thuốc đầu tay không đạt hiệu quả mong muốn, Levomepromazine hoặc Chlorpromazine có thể được phối hợp thêm ở bước hai, Propofol có thể được dùng ở bước ba nhưng cần được kê đơn bởi bác sĩ gây mê hoặc bác sĩ có kinh nghiệm trong việc sử dụng [3]. Bệnh nhân này của chúng tôi đã được an thần mức độ nhẹ với Midazolam.

EAPC khuyến cáo đối với an thần mức độ nhẹ ở bước một với Midazolam, liều bolus là 2,5 mg tiêm dưới da hoặc 1,25 mg tiêm tĩnh mạch, liều duy trì là 1 mg/giờ (tiêm dưới da hoặc tiêm tĩnh mạch) sau đó điều chỉnh theo đáp ứng của bệnh nhân. Khi bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ như: tuổi trên 60, cân nặng dưới 60 kg, suy giảm nghiêm trọng chức năng gan hoặc thận, nồng độ albumin trong máu rất thấp và/hoặc đang sử dụng thuốc có khả năng làm tăng hiệu lực của thuốc an thần, thì liều khởi đầu nên được giảm xuống một nửa [3]. Bệnh nhân của chúng tôi có thể trạng gầy, albumin máu thấp và đang duy trì Morphine, vì vậy chúng tôi đã dùng liều bolus và liều duy trì khởi đầu thấp hơn tiêu chuẩn, sau đó điều chỉnh dần. Theo EAPC, nếu liều Midazolam hơn 10mg/giờ, bác sĩ nên cân nhắc đổi thuốc hoặc phối hợp thêm thuốc khác [3]. Bệnh nhân của chúng tôi đạt được hiệu quả kiểm soát triệu chứng với liều Midazolam khoảng 35 mg/24 giờ vì vậy không cần đến các bước an thần sâu hơn.

4. KẾT LUẬN

An thần giảm nhẹ là một can thiệp hợp lý và nhân đạo trong chăm sóc cuối đời, đặc biệt đối

với những bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển có triệu chứng kháng trị, gây khổ sở nghiêm trọng dù đã điều trị tối ưu. Trường hợp lâm sàng của chúng tôi minh họa cho việc áp dụng an thần mức độ nhẹ bằng Midazolam có kiểm soát, giúp bệnh nhân đạt được sự thoải mái trong những ngày cuối đời mà vẫn duy trì được mức độ tỉnh táo chấp nhận được vào ban ngày. Quyết định chỉ định an thần cần được đưa ra cân trọng, sau khi cân nhắc kỹ lưỡng về các yếu tố lâm sàng, đạo đức, mong muốn của bệnh nhân và người thân, cũng như tham khảo ý kiến từ nhóm chăm sóc giảm nhẹ. Việc tuân thủ khuyến cáo quốc tế và cá thể hóa điều trị giúp đảm bảo hiệu quả kiểm soát triệu chứng mà vẫn giữ được phẩm giá cho người bệnh trong giai đoạn sau cuối.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. GB Crawford, T Dzierzanowski, K Haus-
er, et al. (2021), Care of the adult cancer
patient at the end of life: ESMO Clinical
Practice Guidelines, ESMO open, volume
6, issue 4, page 100225.
- [2]. Bộ Y tế (2022), Hướng dẫn chăm sóc giảm
nhẹ và chăm sóc cuối đời.
- [3]. SM Surges, H Brunsch, B Jaspers, et al.
(2024), Revised European Association
for Palliative Care (EAPC) recommended
framework on palliative sedation: An inter-
national Delphi study, Palliative medicine,
volume 38, issue 2, pages 213-228.
- [4]. NI Cherny, MT Fallon, S Kaasa, et al.
(2021), Oxford Textbook of Palliative Med-
icine, 6th edition, Oxford University Press,
England, pages 1180-1188

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ GIẢM ĐAU VÀ CHẤT LƯỢNG SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ GIAI ĐOẠN MUỘN KHI SỬ DỤNG MIẾNG DÁN FENTANYL

Nguyễn Thị Hương*, Đoàn Lực, Đỗ Anh Tú

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả giảm đau, một số tác dụng không mong muốn của miếng dán Fentanyl, và chất lượng sống của bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn.

Đối tượng: 50 BN được chẩn đoán ung thư giai đoạn tái phát, di căn đang được điều trị giảm đau bằng miếng dán Fentanyl tại TTCSGN-BVK.

Phương pháp: Nghiên cứu can thiệp, chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

Kết quả: 6% BN đáp ứng đau hoàn toàn, 60% đáp ứng đau 1 phần; tình trạng đau ổn định 30%; đau tiến triển 4%. Giảm đau thêm 2,1 điểm (giảm từ $5,3 \pm 0,8$ xuống $3,2 \pm 1,5$) và cải thiện chỉ số toàn trạng thêm 11% (từ $56,9 \pm 8,4$ lên $67,9 \pm 5,7$) so với morphin. Tác dụng không mong muốn dễ chấp nhận: buồn nôn 30%; nôn 12%; táo bón 32%; ngủ gà 30% và bí tiểu 18%. Chất lượng cuộc sống của bệnh nhân được cải thiện trên mọi lĩnh vực như phương diện chức năng, các triệu chứng bệnh và điểm chất lượng cuộc sống chung tăng 33,7 điểm (từ $32,3 \pm 8,5$ lên 66 ± 6).

Kết luận: Miếng dán Fentanyl đạt hiệu quả kiểm soát đau tốt, thuốc dung nạp tốt và cải thiện có ý nghĩa chất lượng cuộc sống của BN ung thư giai đoạn muộn.

Từ khóa: Miếng dán fentanyl; giảm đau; chất lượng sống; ung thư giai đoạn muộn.

ASSESSMENT THE EFFECTIVENESS OF PAIN RELIEF AND QUALITY OF LIFE IN PATIENS WITH ADVANCED CANCER WHEN USE FENTANYL PATCHES

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the analgesic effect, some side effects of the fentanyl pain relief patch and quality of life in patients with advanced cancer.

Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hương

Email: huongcun170977@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 07/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Subjects: 50 patients diagnosed with recurrent and metastatic cancer are receiving pain relief with fentanyl patches at PC center - K hospital.

Methods: intervention study, purposeful convenience sampling.

Results: 6% of patients had complete pain response, 60% had partial pain response; stable pain condition 30%; pain progression 4%. Decreased pain 2.1 points (reduced from 5.3 ± 0.8 to 3.2 ± 1.5) and improved KPS index 11% (from 56.0 ± 8.4 to 67.9 ± 5.7) compared with morphine. Side effects are acceptable: nausea 20%; vomiting 12%; constipation 32%; somnolence 30% and urinary retention 18%. Quality of life improve all fields such as: Functional scales, symptom scales and global health status increase 33.7 score.

Conclusion: Fentanyl patch achieved good pain control effect, the drug was well tolerated and significant improve quality of life in patients with advanced cancer.

Keywords: Fentanyl patches; pain relief; quality of life; advanced cancer.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo ghi nhận GLOBOCAN 2020, thế giới ghi nhận 19,3 triệu ca ung thư mới mắc và 10,0 triệu ca tử vong [3]. Tại Việt Nam, số ca mắc mới là 182.563 số tử vong là 122.690 ca [3]. Thực tế cho thấy phần lớn các ca ung thư được chẩn đoán ở giai đoạn muộn. Đau là triệu chứng phổ biến nhất và thường gặp ở hầu hết bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn, tỷ lệ bệnh nhân bị đau có thể gặp tới trên 90% theo ghi nhận từ các báo cáo [1]. WHO đã đưa ra khuyến cáo cần sử dụng sớm opioids cho bệnh nhân được đánh giá có mức độ đau vừa tới đau nặng và cần dự phòng, điều trị các tác dụng không mong muốn do nhóm thuốc này gây ra như tình trạng buồn nôn, táo bón, ngủ gà... nhằm nâng cao chất lượng sống cho người bệnh [2]. Việc sử dụng các loại opioids giải phóng nhanh đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát đau cho người bệnh nhất là những cơn đau cấp tính. Tuy vậy các thuốc này vì thời gian tác dụng ngắn nên thuốc phải sử dụng nhiều lần trong ngày đồng thời có một số các tác dụng ngoại ý khá phổ biến như buồn nôn - nôn, táo bón gây nhiều khó chịu cho người bệnh. Kết quả từ các nghiên cứu cho thấy Fentanyl đạt hiệu quả giảm đau tương đương morphin và hạn chế các tác dụng không mong muốn đồng thời kéo dài thời gian giảm

đau từ 48÷72 giờ đã hạn chế được việc phải dùng thuốc nhiều lần đồng thời cải thiện được chất lượng sống cho người bệnh [6]. Mặc dù thuốc đã được sử dụng tại Việt Nam từ nhiều năm nay nhưng hiện còn ít báo cáo về đánh giá hiệu quả giảm đau và các tác dụng không mong muốn của thuốc. Chính vì vậy, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài “Đánh giá hiệu quả giảm đau và một số tác dụng không mong muốn của miếng dán Fentanyl trên bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

50 bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn có đau và được điều trị bằng miếng dán fentanyl tại Trung tâm Chăm sóc giảm nhẹ - Bệnh viện K từ tháng 7/2021 đến tháng 10/2023.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân.

+ Chẩn đoán xác định ung thư giai đoạn muộn, tuổi ≥ 18 .

+ Bệnh nhân được đánh giá đau mức độ nặng (điểm đau từ 7/10 theo thước đo từ 0 đến 10- Numerical Rating Scale - NRS) và đang được dùng morphin giảm đau.

+ Bệnh nhân sẵn sàng tham gia nghiên cứu tối thiểu 14 ngày.

+ Bệnh nhân có năng lực giao tiếp bình thường.

+ Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

- Tiêu chuẩn loại trừ.

+ Bệnh nhân đau bụng nghi có dấu hiệu ngoại khoa.

+ Bệnh nhân đang phối hợp phương pháp điều trị giảm đau khác như tia xạ, phẫu thuật, phong bế thần kinh, châm cứu...

+ Bệnh nhân bị suy thận nặng (serium creatinine $\text{Scr} \geq 1.5$ lần bình thường, hay suy gan nặng (ALT và AST ≥ 2.5 lần mức cao giới hạn bình thường).

+ Bệnh nhân mắc cảm hay dị ứng với các thành phần của miếng dán Fentanyl.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả lâm sàng.

- Cỡ mẫu và chọn mẫu: Lấy toàn bộ bệnh nhân theo tiêu chuẩn lựa chọn, chọn mẫu thuận tiện có chủ đích.

- Nội dung nghiên cứu/Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

+ Chỉ số toàn trạng theo KPS-Karnofsky Performance Status (%).

+ Giai đoạn bệnh, vị trí di căn.

+ Tình trạng đau trước khi sử dụng miếng dán.

+ Tình trạng đau sau sử dụng miếng dán.

+ Thời gian có tác dụng giảm đau của miếng dán fentanyl.

+ Liều lượng Fentanyl giảm đau trung bình (theo giờ)/một lần dán.

+ Liều morphin BN sử dụng trước khi đổi sang miếng dán.

+ Liều morphine phối hợp miếng dán fentanyl khi đau đột xuất.

+ Tác dụng không mong muốn khi dùng miếng dán fentanyl.

+ Mức độ đáp ứng đau (đáp ứng hoàn toàn, một phần, không thay đổi và tiến triển).

+ Thời gian người bệnh sử dụng miếng dán giảm đau (từ khi bắt đầu cho đến lúc ngừng sử dụng).

+ Chất lượng sống của BN trước và sau sử dụng miếng dán (đánh giá theo bộ câu hỏi QLQ-C30).

- Liệt trình dùng thuốc:

+ Tính liều lượng thuốc morphine người bệnh đang sử dụng và qui đổi liều sang miếng dán fentanyl (bảng qui đổi liều).

+ Bệnh nhân được sử dụng morphine tác dụng nhanh trong thời gian bắt đầu dùng miếng dán đầu tiên và cắt cơn đau đột xuất. Đồng thời sử dụng dự phòng thuốc nhuận tràng (sorbitol 5 mg, 2 gói/ngày).

+ Hướng dẫn bệnh nhân, người chăm sóc cách sử dụng miếng dán: cách dán, ghi chép thời gian dán, thời gian thuốc có tác dụng, thời gian thuốc hết tác dụng, các tác dụng không mong muốn của thuốc.

- Đánh giá kết quả điều trị giảm đau.

Ngày đánh giá	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Fentanyl dán														

Cách đánh giá: Đánh giá đáp ứng giảm đau sau điều trị tại thời điểm ngày 1 (D1), sau 7 ngày (D7), sau 14 ngày (D14) của Cơ quan Năng lượng nguyên tử quốc tế - IAEA.

Không đáp ứng, đau tiến triển: Điểm đau tăng 2 điểm trở lên hoặc đau không thay đổi nhưng phải tăng liều thuốc giảm đau lên 25%.

Không thay đổi: Điểm đau ít thay đổi trong khoảng từ giảm 2 điểm đến tăng 2 điểm.

Có đáp ứng 1 phần: Điểm đau giảm được 2 điểm trở lên hoặc điểm đau không đổi nhưng giảm được liều thuốc giảm đau 25%.

Đáp ứng hoàn toàn: Hết đau hoàn toàn.

- Ghi nhận một số tác dụng không mong muốn của thuốc.

- Táo bón, nôn, buồn nôn, ngủ gà... theo phân loại các độc tính phổ biến Common Toxicity Criteria (NCI-CTC) của Viện Ung thư Quốc gia (National Cancer Institute) [8].

- Phân tích và xử lý số liệu.

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng công cụ T-test trên phần mềm SPSS 19.0. Kết quả được trình bày với Giá trị trung bình $\pm$ Độ lệch chuẩn ($X \pm Std$), so sánh có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

- Không chế sai số: do việc đánh giá các triệu chứng chủ yếu dựa vào chủ quan của người bệnh nên có thể gặp sai số ngẫu nhiên và sai số hệ thống. Khắc phục bằng cách khám và phỏng vấn bệnh nhân tại nhiều thời điểm khác nhau, tạo sự tin tưởng giữa người bệnh và nhân viên y tế.

- Khía cạnh đạo đức của nghiên cứu.

- Nghiên cứu được sự đồng ý của Hội đồng khoa học bệnh viện theo quyết định số 566/QĐ-BVK ngày 18/3/2022.

- Thuốc được sử dụng trong nghiên cứu đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới cho bệnh nhân ung thư.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

- Tuổi và giới: Tuổi mắc bệnh trung bình $59,3 \pm 7,8$; nam chiếm 58,6%, nữ chiếm 41,4%.

- Chỉ số toàn trạng, mức độ đau:

Bảng 1. Đánh giá thể trạng chung, mức độ đau trước và sau điều trị

PS	$X \pm Std$			
Trước điều trị	56,9 $\pm$ 8,4			
Sau điều trị	67,9 $\pm$ 5,7			
p	0,00 < 0,05			
Điểm đau	$X \pm Std$			
Trước điều trị Fentanyl	5,3 $\pm$ 0,8			
Sau điều trị Fentanyl	3,2 $\pm$ 1,5			
p	0,00 < 0,05			
Mức độ đau	Trước điều trị		Sau điều trị	
	n	%	n	%
Nhẹ (<4)	15	30,0	32	64,0
Vừa (4-6)	28	56,0	14	28,0
Nặng (≥ 7)	7	14,0	4	8,0
Tổng	50	100	50	100

Nhận xét:

Trước khi dùng fentanyl vẫn còn 56,0% BN chịu mức độ đau vừa và 14,0% có mức độ đau nặng. Sau điều trị số BN có mức độ vừa còn 28,0% và vẫn còn 8,0% BN chịu đau mức độ nặng. Chỉ số PS tăng 11,0%.

- Đặc điểm di căn:

Bảng 2. Đặc điểm di căn

Vị trí di căn	n	%
Gan, phổi, xương, tụy	4	8,0
Gan, phổi, xương	14	28,0
Gan, phổi, não	6	12,0
Gan, phổi	12	24,0
Não, xương	4	8,0
Hạch	5	10,0
Xương	5	10,0
Tổng	50	100

Vị trí di căn	n	%
Số vị trí di căn		
Di căn 1 vị trí	10	20,0
Di căn 2 vị trí	16	32,0
Di căn ≥ 3 vị trí	24	48,0

Nhận xét:

Gan, phổi (72,0%), xương (54,0%) là những vị trí di căn phổ biến nhất. Đa số BN trong tình trạng di căn nhiều vị trí chiếm 80,0%.

- Liên quan đến thuốc sử dụng.

Bảng 3. Liên quan đến thuốc sử dụng

	X±Std
Liều morphin trước điều trị (mg)	142,8±36,4
Liều morphin sau điều trị (mg)	35,2±10,2
Liều fentanyl dán sử dụng (mcg/giờ)	37,5±20,5
Thời gian BN sử dụng fentanyl (tháng)	4,2±2,0
Thời gian có tác dụng của miếng dán (giờ)	53,2±9,7

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn

Triệu chứng	Trước điều trị		Sau điều trị	
	n	%	n	%
Buồn nôn	28	56,0	15	30,0
Nôn	17	34,0	6	12,0
Táo bón	29	58,0	16	32,0
Ngủ gà	24	48,0	15	30,0
Bí tiểu	24	48,0	9	18,0
Tổng	50		50	

Nhận xét:

Các tác dụng không mong muốn của Fentanyl đều giảm hơn morphin.

3.2. Đánh giá hiệu quả của thuốc và các tác dụng không mong muốn

- Kết quả đáp ứng.

Bảng 4. Kết quả đáp ứng

Đáp ứng đau	n	%
Hoàn toàn	3	6,0
Một phần	30	60,0
Ổn định	15	30,0
Tiến triển	2	4,0
Tổng	50	100

Nhận xét:

Tỷ lệ kiểm soát đau đạt 96,0% trong đó hết đau hoàn toàn 6,0%; đau đáp ứng một phần 60,0%; đau ổn định 30,0% và 4% đau tiến triển.

- Tác dụng không mong muốn.

- Chất lượng sống của bệnh nhân sau khi dùng miếng dán:

Bảng 6. Điểm chất lượng sống theo bộ câu hỏi QLQ-C30

Khía cạnh	Trước điều trị ($\bar{X} \pm \text{Std}$)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm \text{Std}$)	Giá trị p
Hoạt động thể lực	28,3±11,8	66,2±9,4	0,32
Vai trò xã hội	32,1±16,7	72,4±7,6	0,00
Hòa nhập xã hội	25,9±14,0	50,2±17,6	0,00
Tâm lý - cảm xúc	29,0±17,5	72,3±10,0	0,02
Khả năng nhận thức	20,3±14,2	54,8±16,3	0,00
CLCS chung	32,3±8,5	66,0±6,0	0,00
Mệt mỏi	88,9±11,8	52,0±16,2	0,00
Cảm giác đau	80,0±15,6	29,3±12,0	0,02
Mất ngủ	80,2±17,7	39,3±23,2	0,00
Khó thở	70,8±21,0	44,7±13,7	0,00
Rối loạn tiêu hóa	74,4±12,6	49,1±13,0	0,02
Tài chính	86,1±16,5	66,0±9,0	0,06

Nhận xét:

Chất lượng sống của BN được cải thiện trên mọi lĩnh vực như phương diện chức năng, các triệu chứng bệnh và chất lượng cuộc sống chung.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi TB: 53,6±7,8, tuổi trẻ nhất 32, tuổi lớn nhất 80. Tỷ lệ nam/nữ: 58,0%/42,0%.

Cả 50 BN trong nhóm nghiên cứu đều được chẩn đoán ở giai đoạn tái phát, di căn trong đó di căn 1 vị trí chiếm tỷ lệ 20,0%, còn lại 80,0% di căn ít nhất 2 vị trí. Đa số BN sức khỏe yếu, chỉ số toàn trạng thấp, KPS 56,9% và đều đang được dùng morphin (uống, tiêm) để kiểm soát đau với liều morphin được quy đổi sang dạng uống 142,8±36,4 mg/ngày. Mặc dù vậy, tình trạng đau chưa được kiểm soát tối ưu với điểm đau 5,3±0,8 và hoặc có tác dụng không mong muốn nhiều. Do vậy, tất cả BN trong nhóm nghiên cứu được

chuyển đổi từ morphin sang miếng dán Fentanyl giảm đau theo bảng quy đổi liều tương đương.

Liều Fentanyl dán được sử dụng thay thế cho morphin uống sau khi được chuyển đổi 37,5±20,5 mcg/h phối hợp liều morphin được dùng cho đau đột xuất 35,2±10,2 mg. Các thuốc hỗ trợ vẫn được duy trì như thời điểm trước đó tùy theo tình trạng của người bệnh.

Trung vị thời gian sử dụng thuốc cho mỗi người bệnh: 4,2±2,0 tháng. BN có thời gian sử dụng dài nhất 11 tháng và ngắn nhất 1 tháng. Thời gian có tác dụng giảm đau của miếng dán 53,2±9,7 giờ, dài nhất 72 giờ và ngắn nhất 24 giờ.

4.2. Đánh giá hiệu quả của thuốc, các tác dụng không mong muốn và chất lượng sống của BN

Hiệu quả kiểm soát đau: Kết quả thu được từ nghiên cứu cho thấy Fentanyl là lựa chọn hợp lý để kiểm soát các cơn đau mức độ nặng trên BN

ung thư giai đoạn muộn, việc chuyển từ morphin dạng tác dụng nhanh sang Fentanyl dần giảm đau đã giúp giảm thêm từ 70,0% người bệnh có mức độ đau ≥ 4 điểm xuống còn 36,0%. Đặc biệt có tới 6% BN đáp ứng đau hoàn toàn, 60% đáp ứng đau 1 phần; tình trạng đau ổn định 30%; đau tiến triển 4%. So với việc sử dụng morphin giảm đau miếng dán fentanyl đã giúp giảm thêm 2,1 điểm đau (giảm từ $5,3 \pm 0,8$ xuống $3,2 \pm 1,5$) và cải thiện chỉ số toàn trạng thêm 11% (từ $56,9 \pm 8,4$ lên $67,9 \pm 5,7$).

A.J. Clark khi so sánh hiệu quả giảm đau và độ an toàn của miếng dán Fentanyl và morphin uống dạng giải phóng kéo dài trên 1.220 bệnh nhân trong thời gian sử dụng thuốc là 28 ngày. Kết quả cho thấy, Fentanyl đạt hiệu quả giảm đau tốt hơn ($-26,7 \pm 31,3$) so với ($18,7 \pm 30,9$) của morphin uống, $p = 0,002$ [5].

Richard Payne đã đánh giá vai trò của Fentanyl khi so sánh với morphin uống trong việc quản lý đau trên 40 bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn và cũng đạt kết quả tương tự, Fentanyl đạt hiệu quả giảm đau tương đương morphin [7].

Sam Ahmedzai và cs cũng đã tiến hành nghiên cứu mở đa trung tâm, hai pha bắt chéo mỗi pha 15 ngày so sánh hiệu quả giảm đau và chất lượng sống giữa miếng dán Fentanyl và morphin dạng giải phóng kéo dài trên 202 bệnh nhân. Kết quả cho thấy, Fentanyl đạt hiệu quả giảm đau tương đương morphin uống [4].

Tác dụng không mong muốn của Fentanyl: Theo kết quả từ nghiên cứu này, so với morphin, Fentanyl giảm một cách có ý nghĩa các biểu hiện như buồn nôn (30% vs 56%); nôn (12% so với 34%); táo bón (32% so với 58%); ngủ gà (30% so với 48% và bí tiểu (18% so với 48%).

Kết quả tổng hợp từ 35 nghiên cứu trên 3.406 bệnh nhân cho thấy, Fentanyl được dung nạp tốt hơn morphin uống dựa trên các tiêu chí sau: 61% ít táo bón hơn, 46% ít buồn nôn và nôn hơn, 33% ít ngủ gà hơn và 63% ít gây bí tiểu hơn [4].

Trong nghiên cứu của A.J. Clark cũng cho thấy Fentanyl cũng chứng tỏ độ an toàn hơn morphin khi các tác dụng không mong muốn nói chung đều ít hơn, 72% so với 87%, các tác dụng khác như táo bón, ngủ gà cũng ít hơn một cách có ý nghĩa ($p < 0,001$). Đặc biệt tác dụng ngoại ý dẫn đến việc phải dừng thuốc là 16% so với 24% [5].

Tương tự trong nghiên cứu của Richard Payne các tác dụng phụ trên đường tiêu hóa (buồn nôn/nôn, táo bón), sự tỉnh táo và chất lượng giấc ngủ khi sử dụng Fentanyl dần giảm đau đều ít hơn so với morphin uống một cách có ý nghĩa. Cụ thể: mức độ nôn (8% so với 19%), tình trạng buồn nôn (25% so với 42%), táo bón (19% so với 33%) [7].

Kết quả từ nghiên cứu của Sam Ahmedzai và cs: Fentanyl, ít gây táo bón, ít gây buồn nôn và nôn đồng thời ít gây tình trạng ngủ gà ban ngày hơn so với morphin. Kết quả của nghiên cứu cũng đã cho thấy miếng dán Fentanyl được yêu thích hơn morphin uống bởi nhiều tiêu chí như ít cản trở hoạt động hằng ngày (20,4% so với 55,2%), ít cản trở đối với người chăm sóc (22,3% so với 49,0%), thuận tiện trong sử dụng (58,3% so với 22,3%) [4].

Chất lượng sống của BN: Điểm chất lượng sống của BN cũng đã được cải thiện đáng kể sau khi sử dụng miếng dán Fentanyl ở hầu hết các lĩnh vực.

Đối với các hoạt động chức năng điểm số gia tăng tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa ở các lĩnh vực như “vai trò xã hội”, “hòa nhập xã hội”, “khả năng nhận thức” và “tâm lý cảm xúc”; riêng ở lĩnh vực “hoạt động thể lực” thì điểm số cũng được cải thiện đáng kể, tuy nhiên không tạo ra được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê do hầu hết BN trong nghiên cứu đều được chẩn đoán ung thư giai đoạn rất muộn và có thể trạng khá yếu, chỉ số toàn trạng thấp (chỉ số KPS trước điều trị chỉ đạt 56,9 và sau điều trị cải thiện lên 67,9 điểm) nên các hoạt động thể lực bị hạn chế nhiều.

Về chất lượng cuộc sống nói chung cũng đã được cải thiện rất tốt, điểm số từ 33,2 trước điều trị tăng lên 66,9 điểm sau điều trị, sự khác biệt với giá trị p có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt với các triệu chứng bệnh, hiệu quả của miếng dán Fentanyl được chứng tỏ thông qua điểm số đã giảm đáng kể sau điều trị so với trước điều trị tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa ở tất cả các triệu chứng được khảo sát: tình trạng mệt mỏi giảm từ 66,8 xuống còn 52 điểm; cảm giác đau giảm từ 80 xuống còn 29,3 điểm; tình trạng mất ngủ giảm từ 80,1 xuống còn 39,2 điểm; tình trạng khó thở giảm từ 70,8 xuống còn 44,7 điểm; tình trạng rối loạn tiêu hóa giảm từ 74,4 xuống còn 49,1 điểm.

5. KẾT LUẬN

Đánh giá hiệu quả giảm đau và chất lượng sống trên 50 bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn khi sử dụng miếng dán Fentanyl, kết quả cho thấy:

Thuốc có hiệu quả giảm đau trên hầu hết bệnh nhân, trong đó phần lớn là giảm đau một phần, tỷ lệ hết đau hoàn toàn và đau ổn định chiếm một phần nhỏ, rất ít bệnh nhân có đau tiến triển. Thuốc cũng có hiệu quả giảm đau với số điểm đau theo thang đánh giá giảm đáng kể, đồng thời cũng cải thiện chỉ số toàn trạng so với morphin.

Fentanyl được dung nạp tốt và an toàn khi sử dụng cho BN ung thư giai đoạn muộn. Các tác dụng không mong muốn như buồn nôn, nôn, táo bón, ngủ gà và bí tiểu đều được cải thiện hơn so với morphin.

Điểm chất lượng sống của bệnh nhân cũng đã được cải thiện đáng kể sau khi sử dụng miếng dán Fentanyl ở hầu hết các tiêu chí, từ các hoạt động chức năng hay các triệu chứng bệnh và chất lượng cuộc sống nói chung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Tiếng Việt

- [1]. Bộ Y Tế (2005). *Đánh giá thực trạng chăm sóc giảm nhẹ tại Việt Nam*. Tạp chí Y học.
- [2]. Bộ Y Tế (2006). *Hướng dẫn quốc gia Chăm sóc giảm nhẹ đối với bệnh nhân ung thư và AIDS*. NXB Y học

Tiếng Anh

- [3]. Global Cancer Observatory (2020).
- [4]. Sam Ahmedzai et al. (1997). *Transdermal Fentanyl versus Sustained – Release Oral Morphine in Cancer pain: Preference, Efficacy, and Quality of life*. Symptom Manage, 13(5). p.254-261
- [5]. John Clark (2004). *Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain*. Current Medical Research and Opinion. 20(9). p.1419-1428.
- [6]. Doyle D, Hanks G, Cherny N, et al. (2005). *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 3rd edn, p.333-334.
- [7]. Richard Payne (1998). *Factors influencing quality of life in cancer patients: the role of transdermal fentanyl in the management of pain*. Seminars in Oncology. 25(3). p.47-53.

THỰC TRẠNG CUNG CẤP DỊCH VỤ TRONG CHẨN ĐOÁN, ĐIỀU TRỊ VÀ CHĂM SÓC UNG THƯ TẠI TỈNH BẮC NINH NĂM 2022

**Trần Thị Thanh Hương^{1,2}, Nguyễn Hương Giang^{1,2},
Nguyễn Thị Thúy Linh¹, Đỗ Vũ Minh Hà^{1*}, Đào Xuân Quân¹,
Nguyễn Đắc Ngọc¹, Lê Văn Quảng^{1,2}**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả thực trạng, nhu cầu và khoảng trống trong hoạt động kiểm soát ung thư tại tỉnh Bắc Ninh năm 2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp tổng quan tài liệu, khảo sát định lượng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh và khảo sát định tính tại các cơ sở y tế tuyến tỉnh, huyện và xã. Dữ liệu định lượng được thu thập bằng bộ công cụ tự điền và phân tích bằng phần mềm Stata 16.0. Dữ liệu định tính được thu thập thông qua phỏng vấn sâu với cán bộ y tế, sau đó mã hóa và phân tích theo chủ đề.

Kết quả: Hệ thống phòng chống ung thư tại Bắc Ninh đã có những bước tiến đáng kể, với sự quan tâm của chính quyền địa phương và nhiều văn bản chỉ đạo cụ thể. Tuy nhiên, vẫn tồn tại khoảng cách lớn giữa các tuyến trong cung ứng dịch vụ sàng lọc, chẩn đoán và chăm sóc ung thư. Các hạn chế chính bao gồm thiếu nhân lực chuyên khoa, phân bổ trang thiết bị chưa đồng đều, cơ chế tài chính thiếu bền vững và hạ tầng công nghệ thông tin còn hạn chế.

Kết luận: Cần tăng cường đầu tư và hoàn thiện mạng lưới phòng chống ung thư tại Bắc Ninh thông qua phân bổ lại nguồn lực, nâng cao năng lực tuyến cơ sở, và đẩy mạnh ứng dụng công nghệ thông tin trong quản lý bệnh ung thư.

Từ khóa: Ung thư; hệ thống y tế; phòng chống ung thư; Bắc Ninh; Việt Nam.

CURRENT SITUATION OF SERVICE PROVISION IN CANCER DIAGNOSIS, TREATMENT AND CARE IN BAC NINH PROVINCE IN 2022

ABSTRACT

Objective: To describe the current situation, needs, and gaps in cancer control activities in Bac Ninh Province in 2022.

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

*Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Vũ Minh Hà

Email: mhado1096@gmail.com

Ngày nhận bài: 31/7/2025

Ngày phản biện khoa học: 10/8/2025

Ngày chấp nhận đăng: 15/8/2025

Subjects and Methods: This is a cross-sectional descriptive study, combining literature review, quantitative surveys at Bac Ninh Provincial General Hospital, and qualitative assessments at health-care facilities at the provincial, district, and commune levels. Quantitative data were collected using self-administered questionnaires and analyzed with Stata 16.0. Qualitative data were obtained through in-depth interviews with healthcare staff, then coded and thematically analyzed.

Results: The cancer control system in Bac Ninh has made notable progress, supported by local government attention and specific policy directives. However, significant gaps remain between levels of care in the provision of cancer screening, diagnosis, and care services. Major limitations include a shortage of specialized human resources, uneven distribution of medical equipment, unsustainable financial mechanisms, and limited health information infrastructure.

Conclusion: It is necessary to strengthen investment and improve the cancer control network in Bac Ninh by reallocating resources, enhancing capacity at the grassroots level, and promoting the application of information technology in cancer management.

Keywords: Cancer; health system; cancer control; Bac Ninh; Vietnam.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đang trở thành một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong trên toàn cầu, đặc biệt tại các quốc gia có thu nhập trung bình thấp như Việt Nam. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2022, Việt Nam ghi nhận khoảng 180.480 ca mắc mới và 120.184 ca tử vong do ung thư, với tỷ suất mắc mới là 150,8/100.000 dân và tử vong là 99/100.000 dân. Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới, chiếm gần 12% tổng số ca ung thư và đứng thứ 4 trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư trên toàn quốc [1].

Nhận thức được gánh nặng bệnh tật do ung thư gây ra, Việt Nam đã triển khai nhiều chính sách và chương trình quốc gia nhằm tăng cường năng lực hệ thống y tế trong kiểm soát ung thư, đặc biệt là dự phòng, sàng lọc phát hiện sớm, chẩn đoán, điều trị và chăm sóc giảm nhẹ. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy hệ thống y tế tại các địa phương còn thiếu hụt về nhân lực, trang thiết bị, và chưa phân bổ hợp lý giữa các tuyến [2]. Đặc biệt, khả năng triển khai các dịch vụ ung thư tại tuyến cơ sở vẫn còn nhiều hạn chế.

Bắc Ninh là một tỉnh nằm ở vùng kinh tế trọng điểm phía Bắc với dân số hơn 1,48 triệu người, là

địa phương có nhiều khu công nghiệp tập trung và dân số trẻ, nhu cầu về dịch vụ y tế dự phòng và điều trị ung thư ngày càng gia tăng. Tuy nhiên, các bằng chứng về năng lực hệ thống y tế trong phòng chống ung thư tại địa phương còn thiếu, gây khó khăn trong xây dựng chiến lược can thiệp phù hợp.

Xuất phát từ thực tiễn đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu “Thực trạng cung cấp dịch vụ trong chẩn đoán, điều trị và chăm sóc ung thư tại tỉnh bắc ninh năm 2022” nhằm mô tả các điểm mạnh, điểm yếu và khoảng trống trong cung ứng dịch vụ ung thư tại địa phương. Kết quả nghiên cứu này sẽ cung cấp cơ sở khoa học cho các nhà quản lý và cơ quan hoạch định chính sách trong việc xây dựng chiến lược kiểm soát ung thư phù hợp với thực tế địa phương.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, kết hợp phương pháp định lượng và định tính, nhằm mô tả thực trạng năng lực hệ thống y tế trong phòng chống ung thư tại tỉnh Bắc Ninh. Ngoài ra, nghiên cứu tổng quan các văn bản chính sách liên quan đến quản lý ung thư tại địa phương và quốc gia.

2.2. Thời gian và địa điểm

Nghiên cứu tiến hành từ tháng 12/2022 đến tháng 02/2023 tại các cơ sở y tế công lập có cung cấp dịch vụ phòng chống ung thư trên địa bàn tỉnh Bắc Ninh.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng tổng quan tài liệu: Các văn bản quy phạm pháp luật, hướng dẫn chuyên môn và kế hoạch về phòng chống ung thư hiện hành của Trung ương và tỉnh Bắc Ninh.

Đối tượng khảo sát định lượng: Dữ liệu quản lý, báo cáo và thống kê về hoạt động phòng chống ung thư của Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh.

Đối tượng khảo sát định tính: 12 cán bộ y tế tại các cơ sở thuộc 3 tuyến: Bệnh viện tuyến tỉnh, Trung tâm y tế huyện Tiên Du và Trạm y tế xã Lạc Vệ.

2.4. Chọn mẫu

Tổng quan tài liệu: Áp dụng phương pháp chọn mẫu toàn bộ, bao gồm các văn bản chính sách còn hiệu lực và có nội dung liên quan đến phòng chống ung thư.

Khảo sát định lượng: Chọn chủ đích một bệnh viện tuyến tỉnh có đầy đủ dịch vụ chuyên khoa ung bướu. Nguồn dữ liệu là báo cáo thống kê và hồ sơ quản lý chuyên môn sẵn có tại bệnh viện.

Khảo sát định tính: Chọn mẫu mục tiêu là cán bộ phụ trách chuyên môn, quản lý hoặc triển khai dịch vụ ung thư tại các tuyến được lựa chọn.

2.5. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu

Định lượng (số liệu thứ cấp): Bộ công cụ trích xuất dữ liệu gồm các nội dung: thông tin chung về cơ sở, tổ chức bệnh viện, quy mô giường bệnh, nhân lực chuyên khoa, trang thiết bị, các dịch vụ kỹ thuật (dự phòng, sàng lọc, chẩn đoán, điều trị, chăm sóc giảm nhẹ), được ung thư và hệ thống thông tin y tế. Dữ liệu được thu thập từ báo cáo

năm và hồ sơ chuyên môn tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh.

Định tính: Thực hiện phỏng vấn sâu bán cấu trúc với lãnh đạo và cán bộ chuyên môn tại các tuyến y tế, dựa trên bộ hướng dẫn được xây dựng theo khung hệ thống y tế của WHO gồm sáu câu phần: cung ứng dịch vụ; nhân lực y tế; thông tin y tế; tài chính y tế; thuốc và trang thiết bị; điều hành và quản lý.

2.6. Xử lý và phân tích dữ liệu

Dữ liệu định lượng: Được tổng hợp, làm sạch và mã hóa bằng Microsoft Excel, sau đó phân tích thống kê mô tả bằng phần mềm Stata 16.0, bao gồm tần suất, tỷ lệ phần trăm và giá trị trung bình của các biến số chính.

Dữ liệu định tính: Các bản ghi phỏng vấn được giải băng, mã hóa theo chủ đề và phân tích nội dung nhằm làm rõ thực trạng, rào cản và cơ hội tăng cường hệ thống phòng chống ung thư tại địa phương.

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo nguyên tắc tôn trọng quyền bảo mật và ẩn danh thông tin của người tham gia. Tất cả cán bộ y tế tham gia phỏng vấn định tính đều được giải thích mục tiêu nghiên cứu và ký cam kết đồng ý tham gia. Các dữ liệu được lưu trữ bảo mật, không sử dụng cho mục đích ngoài nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ

3.1. Các văn bản chính sách, hướng dẫn và kế hoạch trong quản lý bệnh ung thư tại tỉnh Bắc Ninh năm 2022

Tại Việt Nam, nhiều chính sách đã được ban hành nhằm tăng cường hiệu quả công tác phòng chống ung thư, bao gồm sàng lọc, chẩn đoán, điều trị và chăm sóc giảm nhẹ. Các văn bản quan trọng như Kế hoạch bảo vệ và nâng cao sức khỏe nhân dân đến 2025, Lộ trình thực hiện các Mục tiêu

phát triển bền vững đến 2030 và Kế hoạch quốc gia phòng chống bệnh không lây nhiễm giai đoạn 2022-2025 thể hiện rõ sự cam kết của Chính phủ đối với công tác phòng chống ung thư.

Tại tỉnh Bắc Ninh, công tác phòng chống ung thư được lồng ghép trong nhiều kế hoạch hành động liên quan đến chăm sóc sức khỏe và phòng chống bệnh không lây nhiễm. Một số văn bản chính gồm:

+ Kế hoạch số 356/KH-UBND năm 2021 về chăm sóc sức khỏe người cao tuổi đến năm 2030 đặt mục tiêu đến năm 2030 có 90% người cao tuổi được phát hiện, điều trị và quản lý các bệnh không lây nhiễm, bao gồm ung thư.

+ Kế hoạch số 404/KH-UBND năm 2022 thực hiện Chương trình Sức khỏe Việt Nam giai đoạn 2022-2025 nhấn mạnh việc truyền thông nâng cao nhận thức, tổ chức khám sức khỏe định kỳ, sàng lọc theo nhóm tuổi và triển khai dự phòng – chăm sóc tại cộng đồng theo nguyên lý y học gia đình.

+ Kế hoạch số 356/KH-UBND năm 2022 về phòng chống bệnh không lây nhiễm và rối loạn sức khỏe tâm thần đưa ra các chỉ tiêu cụ thể: ít nhất 40% người thuộc nhóm nguy cơ được sàng lọc ung thư vú, cổ tử cung và đại trực tràng định kỳ; 40% số người mắc ung thư được phát hiện ở giai đoạn sớm; 100% đơn vị thực hiện ghi nhận và báo cáo dữ liệu ung thư chuẩn hóa hằng năm; đồng thời triển khai chăm sóc giảm nhẹ, tư vấn tâm lý, dinh dưỡng và phục hồi chức năng cho người bệnh tại cơ sở y tế và tại nhà.

3.2. Khảo sát khả năng và sự sẵn sàng của hệ thống y tế trong phòng chống ung thư tại tỉnh Bắc Ninh năm 2022

Cung ứng dịch vụ y tế

Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh gồm ba đơn vị: Khoa Nội, Khoa Ngoại - Xạ trị và Khoa Chăm sóc giảm nhẹ. Hiện có 350 giường thực kê dành riêng cho bệnh nhân ung

thư, công suất sử dụng đạt khoảng 90%, cơ bản đáp ứng phục vụ tốt cho người bệnh. Bệnh viện đã triển khai được nhiều kỹ thuật cơ bản trong chẩn đoán và điều trị các ung thư phổ biến như đại trực tràng, gan, dạ dày, vòm họng, thực quản. Tuy nhiên, tại thời điểm tiến hành khảo sát, các kỹ thuật chuyên sâu như phẫu thuật bảo tồn tuyến vú, cắt buồng trứng dự phòng, xạ trị trong phẫu thuật, MRI tuyến vú, PET/CT và xạ trị áp sát chưa được triển khai. Một số bệnh lý như ung thư tuyến tiền liệt và ung thư huyết học vẫn chưa có điều trị đặc hiệu tại cơ sở.

Nhân lực y tế

Đội ngũ bác sĩ điều trị chủ yếu là bác sĩ nội khoa (60,5%). Nhân lực xạ trị và y học hạt nhân còn hạn chế (chỉ chiếm 9,3%), với 4 bác sĩ xạ trị. Khoa Giải phẫu bệnh hiện có 2 bác sĩ. Nhân lực chẩn đoán hình ảnh gồm 16 bác sĩ và 23 kỹ thuật viên, được đánh giá là đáp ứng đủ nhu cầu tại bệnh viện. Tuy nhiên, nhân lực chuyên sâu về sinh học phân tử, phục hồi chức năng, tư vấn tâm lý và chăm sóc cuối đời vẫn còn thiếu.

Hệ thống thông tin y tế

Bệnh viện đã triển khai phần mềm quản lý bệnh viện. Tuy nhiên, các dữ liệu ghi nhận bệnh, kết quả điều trị và tái khám hiện vẫn còn bị phân tán, chưa đồng bộ giữa các đơn vị trong bệnh viện và giữa các tuyến.

Thuốc và trang thiết bị y tế

Trang thiết bị phục vụ chẩn đoán và điều trị ung thư tại bệnh viện về cơ bản là tương đối đầy đủ, với các máy chụp CT, MRI, hệ thống xạ trị ngoài, nội soi tiêu hóa... Bệnh viện chưa có khả năng triển khai kỹ thuật sinh học phân tử do thiếu thiết bị và nhân lực. Về thuốc, các thuốc hóa trị cơ bản hiện có đầy đủ đáp ứng nhu cầu, nhưng một số thuốc điều trị đích, nội tiết và miễn dịch vẫn chưa có do khó khăn trong tiếp cận và chi trả.

Tài chính y tế

Bệnh viện chưa có nguồn tài chính riêng cho phát triển dịch vụ ung thư chuyên sâu. Việc triển khai một số kỹ thuật và thuốc điều trị mới bị hạn chế do không được thanh toán qua bảo hiểm y tế. Các hoạt động chăm sóc hỗ trợ như tư vấn tâm lý, phục hồi chức năng và chăm sóc tại nhà chưa có cơ chế chi trả rõ ràng.

3.3. Khảo sát khả năng và sự sẵn sàng của các tuyến cơ sở y tế tại tỉnh Bắc Ninh năm 2022

3.3.1. Hoạt động dự phòng ung thư

Hoạt động truyền thông và tư vấn về phòng chống ung thư tại các tuyến y tế tỉnh Bắc Ninh chủ yếu tập trung vào việc nâng cao nhận thức cộng đồng về yếu tố nguy cơ, thay đổi hành vi và khuyến khích khám sàng lọc định kỳ.

Hoạt động	BVĐK tỉnh	TTYT Tiên Du	TYT Lạc Vệ
Tư vấn cai nghiện rượu, bia			
Cai nghiện thuốc lá			
Tư vấn cai nghiện thuốc lá	x	x	
Điều trị cai nghiện rượu, bia			
Tư vấn tình dục an toàn	x	x	x
Vận động khám sàng lọc ung thư	x	x	x
Truyền thông giáo dục sức khỏe phòng bệnh ung thư	x	x	x
Vận động chính sách phòng chống ung thư (của tỉnh)	x		

Tại tuyến tỉnh, nội dung tư vấn chủ yếu được lồng ghép trong quá trình khám và điều trị bệnh, tập trung vào chế độ dinh dưỡng, tuân thủ điều trị, thay đổi lối sống. Tuy nhiên, hoạt động tư vấn tâm lý - xã hội cho người bệnh ung thư còn hạn chế do thiếu cán bộ chuyên trách.

Tuyến huyện đã triển khai nhiều đợt truyền thông về phòng chống ung thư thông qua hệ thống phát thanh địa phương, đặc biệt vào các dịp như Ngày Ung thư Thế giới hoặc khi tổ chức chiến dịch sàng lọc. Trung tâm Y tế huyện Tiên Du đã thực hiện sàng lọc tại đơn vị và tại 14 trạm y tế xã, tập trung vào ung thư vú, cổ tử cung và đại trực tràng theo hướng dẫn của Bộ Y tế, với tổng số lượt khám khoảng 20.000 người. Dù vậy, thiếu hụt nhân lực chuyên môn về ung thư khiến trung tâm phải mời cán bộ từ đơn vị tuyến tỉnh hỗ trợ triển khai.

Tại tuyến xã, hoạt động tuyên truyền chủ yếu được thực hiện dưới hình thức phát thanh định kỳ sau khi cán bộ được tập huấn từ tuyến trên. Các nội dung truyền thông thường được lồng ghép vào các chương trình y tế cộng đồng khác như chăm sóc sức khỏe bà mẹ - trẻ em, phòng chống bệnh không lây nhiễm. Các hoạt động truyền thông về ung thư tại xã vẫn mang tính định kỳ, chưa thường xuyên, và chủ yếu dựa vào tài liệu phổ cập, chưa cá thể hóa theo nhóm nguy cơ.

3.3.2. Hoạt động khám, điều trị và theo dõi

3.3.2.1. Chẩn đoán

- Tuyến tỉnh.

Các kỹ thuật chẩn đoán đã được áp dụng tương đối đầy đủ, tuy nhiên, một số kỹ thuật chuyên sâu như sinh học phân tử, xét nghiệm đột biến gen và một số kỹ thuật phân tử nâng cao hiện vẫn chưa

được triển khai do thiếu trang thiết bị và nhân lực chuyên môn. Bên cạnh đó, một số thiết bị đặc thù phục vụ cho sàng lọc ung thư vú và cổ tử cung hiện đang hỏng hoặc chưa có.

Mặc dù còn hạn chế một số mặt, việc phối hợp chẩn đoán đa mô thức đã được thực hiện tại bệnh viện, giúp tăng cường khả năng xác định chính xác giai đoạn và loại ung thư.

“Chẩn đoán thì nói chung cũng dựa trên những phác đồ điều trị của Bộ Y tế cũng như trên thể giới. Bệnh viện mình đã có những phương tiện chẩn đoán hình ảnh, chẩn đoán về giải phẫu bệnh, kết hợp các phương tiện chẩn đoán về y học hạt nhân như xạ hình xương...”.

- Tuyến huyện.

Tại tuyến huyện, một số trung tâm y tế đã triển khai các kỹ thuật chẩn đoán cơ bản như nội soi đại trực tràng, nội soi tai mũi họng, siêu âm tuyến vú, xét nghiệm PAP để sàng lọc ung thư cổ tử cung. “Trung tâm đã có cán bộ được đào tạo về giải phẫu bệnh nên có thể trực tiếp đọc kết quả”, giúp nâng cao năng lực chẩn đoán tại chỗ và giảm tải cho tuyến tỉnh.

3.3.2.2. Điều trị

- Tuyến tỉnh

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh hiện đã triển khai điều trị đa mô thức cho bệnh nhân ung thư bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, điều trị đích và bắt đầu tiếp cận điều trị miễn dịch. Trong đó, phẫu thuật và hóa trị vẫn là hai phương pháp chủ đạo, với nhiều mặt bệnh đã được điều trị thường quy.

“Hiện tại bệnh viện đã triển khai được hầu như tất cả các kỹ thuật liên quan đến điều trị ung thư... Sắp tới sẽ được đầu tư thêm thiết bị như máy IMRT, VMAT, máy I131. Cán bộ cũng đang được cử đi học để thực hành ngay khi có đủ trang thiết bị”.

Tuy nhiên, vẫn còn một số hạn chế đáng kể về kỹ thuật và thuốc điều trị. Một số dịch vụ kỹ

thuật chưa thể triển khai như nút mạch gan, sinh học phân tử, hoặc bị gián đoạn do máy móc hỏng, như Xquang tuyến vú và soi cổ tử cung. “Xquang tuyến vú có rồi nhưng hiện tại máy đang trục trặc chưa can thiệp sửa chữa được”. Ngoài ra, “bệnh viện vẫn chưa triển khai được các xét nghiệm sinh học phân tử”.

Về thuốc điều trị, nguồn cung ứng hiện vẫn chưa ổn định. “Thiếu thuốc trong điều trị ung thư là tình trạng chung. Ví dụ làm hóa xạ trị thì luôn có những loại thuốc thiếu do không trúng thầu. Bệnh nhân sẽ phải mua thuốc ngoài hoặc được chuyển lên tuyến trên nếu có nhu cầu”. Theo Khoa Dược, “thuốc cơ bản vẫn đáp ứng khoảng 70÷80% nhu cầu, nhưng tiếp cận thuốc mới vẫn rất khó khăn do phụ thuộc vào cơ chế đấu thầu và giá thành”.

Bệnh viện hiện là vệ tinh của Bệnh viện K, có triển khai hội chẩn liên chuyên khoa và hội chẩn trực tuyến từ xa. Các phác đồ điều trị chủ yếu theo hướng dẫn Bộ Y tế, có kết hợp cập nhật từ các phác đồ quốc tế như NCCN, ESMO. “Về phẫu thuật thì chúng tôi có thể tự tin như tuyến trung ương, thuốc hóa chất cơ bản đầy đủ, nhưng ràng buộc là từ phía bảo hiểm y tế. Trang thiết bị từ 2014 giờ đã hơi cũ nhưng vẫn khai thác tối đa kỹ thuật cho người bệnh”.

- Tuyến huyện

Tại tuyến huyện, điều trị ung thư còn rất hạn chế. Chủ yếu thực hiện chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân giai đoạn cuối hoặc hỗ trợ điều trị triệu chứng. “Chủ yếu là cấp phát morphin, điều trị tại nhà cho các bệnh nhân nặng, kết hợp với y học cổ truyền”.

3.3.2.3. Chăm sóc giảm nhẹ

- Tuyến tỉnh.

Bệnh viện hiện đã có khoa chăm sóc giảm nhẹ riêng, phụ trách về giảm đau cho bệnh nhân ung thư giai đoạn muộn. Tuy nhiên, mảng tư vấn tâm lý cho người bệnh vẫn còn nhiều hạn chế.

Khoa dinh dưỡng của bệnh viện chủ yếu là các dinh dưỡng chung cho bệnh nhân, bệnh viện chưa có dinh dưỡng ung thư lâm sàng. Dịch vụ chăm sóc dinh dưỡng cho bệnh nhân thường chỉ mới phục vụ chủ yếu cho một số bệnh nhân điều trị ở khoa theo yêu cầu.

- Tuyển huyện và xã.

Tại bệnh viện huyện chưa có hoạt động chăm sóc dinh dưỡng nào cho người bệnh. Đây là mảng dịch vụ còn trống hoàn toàn tại cơ sở y tế tuyến huyện và tuyển xã. Tại tuyển xã, hoạt động chăm sóc dinh dưỡng chỉ là các truyền thông nói chung về dinh dưỡng cộng đồng, cán bộ y tế tự nhận định không có kiến thức đặc thù về dinh dưỡng cho người bệnh ung thư.

3.3.3. Tình hình đào tạo, tập huấn

Tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh, công tác đào tạo và nâng cao năng lực chuyên môn cho cán bộ y tế được duy trì thường xuyên. Các hình thức đào tạo bao gồm: khóa ngắn hạn (vài ngày đến vài tháng), đào tạo chuyên sâu (6-12 tháng), hoặc các chương trình sau đại học tại các bệnh viện trung ương như: Bệnh viện K, Việt Đức, Bạch Mai, Đại học Y Hà Nội.

“Ví dụ năm nay mình sẽ xây dựng kế hoạch năm sau cho những bác sĩ nào đi học, ví dụ như điều dưỡng thì sẽ học kỹ thuật chăm sóc bệnh nhân hóa trị, còn bác sĩ thì học nâng cao tay nghề”.

Hầu hết các bác sĩ đã có ít nhất 5-7 năm kinh nghiệm và đã được đào tạo định hướng ung bướu hoặc sau đại học. Việc cử đi học được phân theo từng nhóm chuyên môn và loại hình bệnh lý:

“Đào tạo sẽ phân theo nhóm và tùy theo mặt bệnh sẽ đến những bệnh viện phù hợp. Ví dụ chăm sóc hậu phẫu thì đào tạo ở Việt Đức, còn xạ trị thì học tại Bệnh viện K”.

“Ít nhất phải có khóa đào tạo ung thư cơ bản và học điều trị chuyên sâu mới có thể trực tiếp điều trị cho người bệnh”.

Bệnh viện cũng triển khai các chương trình đào tạo thường niên cho tuyến dưới. Năm 2022, đã tổ chức 16 chương trình đào tạo liên tục, bao gồm kiểm soát nhiễm khuẩn, chẩn đoán hình ảnh, sóc nhiễm khuẩn, và đặc biệt là các lớp về phòng chống ung thư và chăm sóc giảm nhẹ. Cán bộ tuyển tỉnh đều nhận định nhu cầu đào tạo trong lĩnh vực ung thư là rất lớn và luôn thường trực tại bệnh viện.

3.3.4. Công nghệ thông tin

Bệnh viện Đa khoa tỉnh Bắc Ninh đã bước đầu triển khai phần mềm quản lý bệnh viện, tuy nhiên hệ thống vẫn chưa tích hợp đầy đủ các thông tin trong hồ sơ bệnh án điện tử. Thông tin người bệnh hiện được lưu trữ phân tán tại từng khoa chuyên môn, gây khó khăn trong việc liên thông và theo dõi liên tục quá trình điều trị.

Cùng với đó, bệnh viện hiện tại chưa có đơn vị ghi nhận ung thư để quản lý và theo dõi người bệnh ung thư.

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy hệ thống y tế tại tỉnh Bắc Ninh đã có nhiều bước tiến trong việc nâng cao năng lực phòng chống ung thư, đặc biệt ở tuyến tỉnh với sự phát triển tương đối đồng bộ của Trung tâm Ung bướu thuộc Bệnh viện Đa khoa tỉnh. Tuy nhiên, vẫn có những khoảng trống còn tồn tại, đặc biệt ở tuyến huyện và xã, tương tự với thực trạng chung của nhiều tỉnh thành khác tại Việt Nam. Nguyên nhân có thể do phân bổ nguồn lực theo quy mô dân số và gánh nặng bệnh tật chưa thực sự gắn với năng lực chuyên môn của từng tuyến. Theo báo cáo, chỉ khoảng 25% trạm y tế xã thực hiện các hoạt động phòng ngừa bệnh không lây nhiễm, bao gồm ung thư, và năng lực triển khai các dịch vụ chuyên sâu còn rất hạn chế [3]. Ở các tỉnh miền núi và nông thôn, sự thiếu hụt về trang thiết bị, thuốc men và nhân lực chuyên trách cũng là vấn đề phổ biến, khiến việc tầm soát,

chẩn đoán và điều trị ung thư chủ yếu tập trung ở tuyến tỉnh và trung ương, gây khó khăn cho người dân vùng xa trong tiếp cận dịch vụ [4][5].

Tại Bắc Ninh, mặc dù bệnh viện tỉnh đã triển khai được nhiều kỹ thuật chuyên sâu, nhưng vẫn còn thiếu các kỹ thuật cao như sinh học phân tử, PET/CT, MRI chuyên biệt, điều này cũng tương tự với nhiều tỉnh khác khi các dịch vụ này chủ yếu tập trung tại các bệnh viện tuyến trung ương ở các thành phố lớn [4]. Nguyên nhân chủ yếu ở hạn chế về đầu tư tài chính và cơ chế thanh toán bảo hiểm y tế, khiến các cơ sở y tế tuyến tỉnh gặp nhiều khó khăn trong đầu tư trang thiết bị hiện đại.

Về các công tác dự phòng, hoạt động truyền thông giáo dục sức khỏe và sàng lọc ung thư đã được triển khai tại cả ba tuyến, tuy nhiên hiệu quả còn phụ thuộc nhiều vào nguồn lực, đặc biệt là nhân lực chuyên trách. Hoạt động truyền thông, giáo dục sức khỏe và sàng lọc ung thư tại Bắc Ninh còn phụ thuộc nhiều vào nguồn lực và chưa có chương trình riêng biệt, đây cũng là thực trạng chung khi các nội dung truyền thông về ung thư thường chỉ được lồng ghép vào các chương trình phòng chống bệnh không lây nhiễm nói chung, dẫn đến tỷ lệ bao phủ và tiếp cận còn hạn chế [3]. Mặc dù có các chương trình lồng ghép như sàng lọc ung thư cổ tử cung và tầm soát cho người cao tuổi, nhưng tỷ lệ bao phủ và tiếp cận vẫn còn hạn chế. Thêm vào đó, tiêm phòng HPV hiện chưa phổ biến do chưa được đưa vào chương trình tiêm chủng mở rộng và chi phí cao đối với người dân. Cùng với đó, mức độ nhận thức của cộng đồng về ung thư còn thấp trong khi nguồn lực cho truyền thông cấp xã còn hạn chế, làm giảm hiệu quả các biện pháp dự phòng.

Về chẩn đoán và điều trị, bệnh viện tỉnh đã triển khai được nhiều kỹ thuật chuyên sâu, bao gồm phẫu thuật, hóa trị, xạ trị, và bắt đầu tiếp cận điều trị đích và miễn dịch. Tuy nhiên, vẫn còn thiếu hụt các kỹ thuật cao. Một khảo sát trên 50 bệnh viện

cho thấy cả nước chỉ có 12 máy PET/CT, 82 máy xạ trị (LINACs) - mật độ chỉ đạt 0,82/triệu dân, thấp hơn nhiều so với tiêu chuẩn quốc tế, và phần lớn tập trung ở các thành phố lớn như Hà Nội, TP. HCM, trong khi các tỉnh miền Trung và vùng sâu vùng xa rất thiếu thốn [6]. Một số trang thiết bị quan trọng như máy X-quang tuyến vú, máy soi cổ tử cung hiện không vận hành hoặc chưa có. Việc thiếu hụt các loại thuốc như thuốc đích, thuốc miễn dịch cũng ảnh hưởng đến chất lượng điều trị. Tuyến huyện hiện nay mới chỉ thực hiện được một số kỹ thuật cơ bản (siêu âm, nội soi, xét nghiệm PAP), chưa có khả năng điều trị ung thư chuyên sâu. Trong khi đó, ở tuyến xã chủ yếu hỗ trợ quản lý, truyền thông và chăm sóc tại nhà.

Các hoạt động liên quan đến chăm sóc dinh dưỡng và tâm lý đều còn yếu ở cả ba tuyến. Tại bệnh viện tỉnh, chăm sóc dinh dưỡng mới chỉ triển khai ở mức cơ bản và theo nhu cầu, chưa có đơn vị chuyên sâu hay lồng ghép trong điều trị thường quy. Tư vấn tâm lý chủ yếu do bác sĩ lâm sàng kiêm nhiệm, chưa có cán bộ chuyên trách. Tuyến huyện và xã hầu như chưa có hoạt động dinh dưỡng hoặc chăm sóc tinh thần chuyên biệt nào cho bệnh nhân ung thư. Nguyên nhân chủ yếu là do mô hình điều trị ung thư tại Việt Nam vẫn thiên về lâm sàng, chưa chú trọng đến chăm sóc toàn diện; đồng thời, các dịch vụ hỗ trợ này chưa được bảo hiểm y tế chi trả nên chưa được ưu tiên đầu tư.

Hoạt động đào tạo và nâng cao năng lực chuyên môn được bệnh viện tỉnh chú trọng và triển khai thường xuyên, với các chương trình đào tạo đa dạng cho cả cán bộ tại chỗ và đào tạo chuyển giao kỹ thuật cho các tuyến dưới. Đây là điểm mạnh đáng ghi nhận, góp phần quan trọng nâng cao chất lượng chuyên môn toàn hệ thống.

Về công nghệ thông tin, mặc dù bệnh viện tỉnh đã triển khai phần mềm quản lý bệnh viện và bắt đầu chuyển đổi sang hồ sơ bệnh án điện tử, hệ thống ghi nhận ung thư hiện vẫn chưa được xây

dựng. Điều này ảnh hưởng đến việc theo dõi, đánh giá và hoạch định chính sách kiểm soát ung thư ở địa phương. Thiếu dữ liệu về gánh nặng bệnh, xu hướng mắc mới và tỷ lệ sống còn sau điều trị cũng là một khoảng trống lớn cần khắc phục.

Tóm lại, những thách thức về trang thiết bị, kỹ thuật cao, nhân lực, chăm sóc toàn diện và hệ thống thông tin quản lý ung thư là vấn đề chung của nhiều tỉnh/thành phố tại Việt Nam, không chỉ riêng Bắc Ninh, và cần có chiến lược đầu tư đồng bộ, ưu tiên cho các địa phương còn nhiều khó khăn để đảm bảo công bằng trong phòng chống ung thư trên toàn quốc. Cùng với đó, nghiên cứu này được tiến hành vào năm 2022, tuy nhiên hiện nay, với sự thay đổi mô hình tổ chức từ 3 cấp (xã - huyện - tỉnh) sang 2 cấp (xã - tỉnh), tuyến huyện không còn giữ vai trò trung gian đòi hỏi phải sớm ban hành hướng dẫn và quy định cụ thể về chức năng, nhiệm vụ của tuyến xã/phường trong quản lý ung thư, bao gồm phát hiện sớm, quản lý hồ sơ bệnh nhân, chăm sóc giảm nhẹ và phối hợp điều trị.

5. KẾT LUẬN

Dựa trên khảo sát tại tỉnh Bắc Ninh, có thể thấy hệ thống y tế địa phương đã đạt được những bước tiến đáng kể trong công tác phòng chống ung thư, đặc biệt là ở tuyến tỉnh với việc triển khai tương đối đầy đủ các phương pháp điều trị cơ bản và tổ chức đào tạo liên tục. Tuy nhiên, tuyến huyện và xã vẫn còn nhiều hạn chế về nguồn lực, trang thiết bị và năng lực chuyên môn. Các hoạt động dự phòng, sàng lọc và truyền thông mới dừng lại ở mức cơ bản, chưa đáp ứng được nhu cầu toàn diện của cộng đồng. Chăm sóc dinh dưỡng và tư vấn tâm lý cho người bệnh vẫn chưa được chú trọng, nhất là tại tuyến dưới. Hệ thống thông tin và quản lý bệnh nhân ung thư còn phân tán, thiếu đồng bộ.

Tóm lại, tỉnh Bắc Ninh có lợi thế về chẩn đoán và điều trị nhưng vẫn còn nhiều khoảng trống trong dự phòng và chăm sóc.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Cancer (IARC) T.I.A. for R. on Global Cancer Observatory
- [2]. Evans D.B., Tandon A., Murray C.J.L., et al. (2001). Comparative efficiency of national health systems: cross national econometric analysis. *BMJ*, 323(7308), 307–310.
- [3]. Duong D.B., Minh H.V., Ngo L.H., et al. (2019). Readiness, Availability and Utilization of Rural Vietnamese Health Facilities for Community Based Primary Care of Non-communicable Diseases: A CrossSectional Survey of 3 Provinces in Northern Vietnam. *Int J Health Policy Manag*, 8(3), 150–157.
- [4]. Pham T., Bui L., Kim G., et al. (2019). Cancers in Vietnam—Burden and Control Efforts: A Narrative Scoping Review. *Cancer Control*, 26(1), 1073274819863802.
- [5]. Jenkins C., Ngan T.T., Ngoc N.B., et al. (2019). Strengthening breast cancer services in Vietnam: a mixed-methods study. *Global Health Research and Policy*, 4(1), 2.
- [6]. Radiotherapy and Nuclear Medicine Equipment Shortages in Vietnam: A Critical Gap in Cancer Care | JCO Global Oncology. <<https://ascopubs.org/doi/10.1200/GO-24-00530>>, truy cập ngày: 08/08/2025.

LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TÂN BỒ TRỢ TRONG UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DMMR/MSI-H

Khoảng 15–20% ung thư đại trực tràng giai đoạn II–III có thiếu hụt gen sửa chữa bất cặp sai (dMMR) và bất ổn vi vệ tinh cao (MSI-H)¹ Frayling I M & Arends M J¹ (2010)². Hai rối loạn này phản ánh sự suy giảm của cơ chế sửa chữa DNA, khiến tế bào tích lũy nhiều đột biến và hình thành các protein lạ (neoantigen). Sự hiện diện dày đặc của neoantigen kích hoạt đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ, giải thích vì sao các khối u dMMR/MSI-H có tính sinh miễn dịch cao và thường đáp ứng tốt với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch. Trong những năm gần đây, các thử nghiệm lâm sàng về liệu pháp miễn dịch tân bổ trợ trong nhóm bệnh nhân này đã mang lại kết quả đột phá, mở đường cho việc được chấp thuận và đưa vào các hướng dẫn điều trị quốc tế.

1. CÁC NGHIÊN CỨU TIÊU BIỂU

Một trong những nghiên cứu sớm nhất và nổi bật nhất là thử nghiệm pha 2 sử dụng dostarlimab trên các bệnh nhân có khối u đặc ở giai đoạn I–III³. Tổng cộng 117 bệnh nhân được chia thành 2 nhóm. Nhóm 1 gồm 49 bệnh nhân ung thư trực tràng có dMMR, nhóm 2 gồm 54 bệnh nhân ung thư khác có dMMR. Bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng (cCR) có thể lựa chọn theo dõi không phẫu thuật. Kết quả cho thấy tất cả 49 bệnh nhân ung thư trực tràng đều đạt cCR và tiếp tục theo dõi. Ở nhóm 2, có 82% trong số 33 bệnh nhân ung thư đại tràng dMMR đạt đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và 25/27 bệnh nhân được theo dõi mà không phẫu thuật.

Nghiên cứu này cho thấy điều trị dostarlimab tân bổ trợ cho phép loại bỏ hóa trị, xạ trị và phẫu thuật trong ung thư trực tràng. Kết quả cập nhật cho thấy 100% duy trì cCR đến 36 tháng. Các bệnh nhân dung nạp điều trị tốt, đa số chỉ gặp độc

tính độ 1–2. Trong ung thư đại tràng, chiến lược bảo tồn không phẫu thuật vẫn chưa được xác lập, nhưng dữ liệu gợi ý khả năng xem xét bảo tồn ở bệnh nhân dMMR giai đoạn sớm.

Loạt thử nghiệm NICHE khẳng định vai trò của điều trị kết hợp ipilimumab–nivolumab. Thử nghiệm NICHE đầu tiên bao gồm các bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn I–III, cả có và không có dMMR/MSI-H, được điều trị với 1 chu kỳ Ipilimumab và 2 chu kỳ nivolumab⁴. Kết quả ghi nhận ở nhóm dMMR cho thấy tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) là 69% và đáp ứng mô học tốt (MPR) lên đến 97%. Tương tự, nghiên cứu NICHE-2 tiến hành trên 115 bệnh nhân sử dụng cùng phác đồ cho thấy tỷ lệ đạt MPR và pCR lần lượt là 98% và 68%⁵. Không bệnh nhân nào tái phát sau trung vị theo dõi 26 tháng, độc tính độ 3–4 chỉ gặp ở 4% bệnh nhân. Nghiên cứu NICHE-3 sử dụng nivolumab–relatlimab cũng cho kết quả tương tự, dù độc tính miễn dịch (viêm gan, viêm đại tràng) cao hơn so với NICHE-2⁶.

Nhiều nghiên cứu đơn trị cũng cho thấy hiệu quả cao. RESET-C sử dụng 1 liều pembrolizumab duy nhất cho 85 bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn I–III có dMMR/MSI-H ghi nhận tỷ lệ pCR đạt 44% (61% ở giai đoạn I–II) và không bệnh nhân nào tái phát sau tối thiểu 1 năm theo dõi⁷. Tương tự, nghiên cứu NEOPRISM-CRC điều trị pembrolizumab 9 tuần cho 32 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn II–III có dMMR/MSI-H cũng ghi nhận tỷ lệ đạt pCR là 59% và không bệnh nhân nào tái phát sau trung vị 9.7 tháng⁸.

Điểm đáng chú ý là những kết quả này vượt trội hoàn toàn so với phác đồ tân bổ trợ chỉ có hoá chất. Ví dụ, nghiên cứu FOxTROT cho thấy bệnh nhân MSI-H/dMMR không hưởng lợi từ FOLFOX tân bổ trợ với tỷ lệ đáp ứng mô học

chỉ 7%⁹N0-2, M0 colon cancer were randomly allocated (2:1).

2. CÁC CÂU HỎI CÒN BỎ NGỎ VÀ HƯỚNG ĐI TƯƠNG LAI

Một câu hỏi quan trọng là liệu điều trị miễn dịch tân bổ trợ có tốt hơn điều trị bổ trợ hay không. Kết quả từ thử nghiệm pha 3 ATOMIC cho thấy sự cải thiện đáng kể về DFS 3 năm khi kết hợp atezolizumab với hóa trị FOLFOX bổ trợ (86.4% so với 76.6% của FOLFOX đơn thuần)¹⁰. Tuy nhiên, kết quả này vẫn thấp hơn so với tỷ lệ 100% DFS 3 năm đạt được chỉ với 4 tuần điều trị tân bổ trợ trong NICHE-2⁵. Điều này có thể được lý giải là do lượng kháng nguyên khối u giảm đáng kể cùng với sự thay đổi cấu trúc mạch máu và bạch huyết sau phẫu thuật, dẫn đến đáp ứng miễn dịch kém hơn. Bên cạnh đó, do độc tính của phác đồ kéo dài (6 tháng FOLFOX cộng atezolizumab), chiến lược bổ trợ chỉ nên được áp dụng cho những bệnh nhân không thể điều trị miễn dịch tiền phẫu.

Mặt khác, mặc dù đã có nhiều bằng chứng mạnh mẽ, nhiều câu hỏi về điều trị miễn dịch tân bổ trợ vẫn cần được giải đáp, bao gồm thời gian điều trị tối ưu và sử dụng liệu pháp đơn trị hay phối hợp. Việc sử dụng liệu pháp miễn dịch kéo dài có thể đảm bảo đạt tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lâu hơn và bền vững hơn, đồng thời có thể làm giảm nguy cơ xuất hiện các khối u thứ phát. Điều này đặc biệt quan trọng đối với ung thư trực tràng ở vị trí thấp, khi mục tiêu chính là bảo tồn cơ thắt, hoặc trong trường hợp ung thư đại tràng khi phẫu thuật không khả thi. Tuy nhiên, việc điều trị kéo dài, hay sử dụng miễn dịch kết hợp lại có thể làm tăng độc tính. Ví dụ, NICHE-3 sử dụng phác đồ kết hợp kéo dài hơn (8 tuần nivolumab và relatlimab) so với NICHE-2 (3 tuần) lại làm tăng tỷ lệ tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến miễn dịch, đặc biệt là viêm gan và viêm đại tràng^{5,6}.

Một điểm cần lưu ý khác là hiện nay vẫn còn thiếu các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên pha

3 để so sánh các chiến lược điều trị khác nhau. Thử nghiệm AZUR-2 (NCT05855200) so sánh dostarlimab chu phẫu với điều trị tiêu chuẩn đang được tiến hành và được hi vọng sẽ cung cấp những dữ liệu quan trọng để trả lời các câu hỏi này.

3. KẾT LUẬN

Liệu pháp miễn dịch tân bổ trợ hiện nổi lên như chiến lược điều trị ưu tiên cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn sớm có dMMR/MSI-H. Phác đồ ngăn ngày đơn trị hoặc phối hợp đủ để đạt đáp ứng cao khi dự kiến phẫu thuật, trong khi phác đồ dài ngày phù hợp mục tiêu bảo tồn cơ quan, đặc biệt tại ung thư trực tràng. Với bằng chứng hiện có, liệu pháp miễn dịch tân bổ trợ nên được xem là lựa chọn tiêu chuẩn cho nhóm bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Poulogiannis G, Frayling IM, Arends MJ. DNA mismatch repair deficiency in sporadic colorectal cancer and Lynch syndrome. *Histopathology*. 2010;56(2):167-179. doi:10.1111/j.1365-2559.2009.03392.x
- [2]. Sahin IH, Zhang J, Saridogan T, et al. Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: Shedding Light on the Future. *JCO Oncol Pract*. 2023;19(5):251-259. doi:10.1200/OP.22.00762
- [3]. Cercek A, Foote MB, Rousseau B, et al. Nonoperative Management of Mismatch Repair-Deficient Tumors. *N Engl J Med*. 2025;392(23):2297-2308. doi:10.1056/NEJMoa2404512

- [4]. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med.* 2020;26(4):566-576. doi:10.1038/s41591-020-0805-8
- [5]. Chalabi M, Verschoor YL, Tan PB, et al. Neoadjuvant Immunotherapy in Locally Advanced Mismatch Repair-Deficient Colon Cancer. *N Engl J Med.* 2024;390(21):1949-1958. doi:10.1056/NEJMoa2400634
- [6]. De Gooyer PGM, Verschoor YL, Van Den Dungen LDW, et al. Neoadjuvant nivolumab and relatlimab in locally advanced MMR-deficient colon cancer: a phase 2 trial. *Nat Med.* 2024;30(11):3284-3290. doi:10.1038/s41591-024-03250-w
- [7]. Qvortrup C, Justesen TF, Tarpgaard LS, et al. Single-cycle neoadjuvant pembrolizumab in patients with stage I-III MMR-deficient colon cancer: Final analysis of the RESET-C study. *J Clin Oncol.* 2025;43(4_suppl):19-19. doi:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.19
- [8]. Shiu KK, Jiang Y, Saunders M, et al. NEO-PRISM-CRC: Neoadjuvant pembrolizumab stratified to tumour mutation burden for high risk stage 2 or stage 3 deficient-MMR/MSI-high colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2024;42(17_suppl):LBA3504-LBA3504. doi:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3504
- [9]. Morton D, Seymour M, Magill L, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(8):1541-1552. doi:10.1200/JCO.22.00046
- [10]. Sinicrope FA, Ou FS, Arnold D, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOM-IC). *J Clin Oncol.* 2025;43(17_suppl). doi:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA1

QUY ĐỊNH VỀ BÀI BÁO ĐĂNG TẢI TRÊN TẠP CHÍ

Những bài viết của các tác giả gửi đăng Tạp chí Ung thư học Việt Nam có nội dung tốt, đem lại những kiến thức chuyên môn bổ ích, có giá trị khoa học giúp cho sự phát triển chuyên ngành Ung bướu.

1. YÊU CẦU

- Các công trình nghiên cứu khoa học đăng trên Tạp chí phải là bản thảo chưa được gửi đăng hoặc công bố trên bất kỳ tạp chí quốc gia hay quốc tế khác.
- Bản thảo phải đúng quy định, nội dung và hình thức trình bày của từng dạng bài báo. Những bài báo không đúng quy cách hoặc có nội dung không phù hợp hay vi phạm bản quyền sẽ bị từ chối.
- Tác giả phải chịu trách nhiệm trước công luận và độc giả về quyền tác giả, nội dung bài gửi đăng (các số liệu thu thập và phân tích các dữ kiện) và đạo đức nghiên cứu.

2. THỂ THỨC TRÌNH BÀY

2.1. Nội dung bài viết

Bài viết soạn thảo có cấu trúc bài ngắn gọn, khổ giấy A4, cỡ chữ 12, Times New Roman, cách dòng đơn, canh đều. Lề: cách trên 2 cm, dưới 2cm và cách phải 3cm, trái 2cm. Hình minh họa, bảng biểu ngắn gọn, rõ ràng:

- Tên đề tài nghiên cứu khoa học: Cỡ chữ 15, in hoa, đậm, đặt ở giữa.
- Từ TÓM TẮT viết hoa, in đậm, cỡ chữ 12, thẳng. Các đề mục in đậm (gồm Đặt vấn đề (nếu có), Mục tiêu, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu, Kết quả, Kết luận...).
- Từ ABSTRACT in hoa đậm, cỡ chữ 12, thẳng. Nội dung: cỡ chữ 11, in nghiêng. Các đề mục in nghiêng, in đậm (gồm Background/Objectives; Methods; Results; Conclusions; Keywords).
- Tiêu đề các phần: Chữ hoa, in đậm, đánh số la mã thứ tự từ I đến V.
- Các tiêu đề nhỏ: 1.1, 1.2, 1.3...chữ in đậm lùi vào 1 Tab; 2.1.1, 2.1.2... chữ đậm nghiêng, lùi vào 1 Tab.

2.2. Bảng biểu

- Nội dung chữ 11, viết thường, in đậm tiêu đề. Tên bảng chữ 12 viết thường, in nghiêng, đậm. Độ dài bảng kéo dài ngang toàn trang. Lập lại tiêu đề bảng nếu nội dung nằm 2 trang.
- Hình trích từ các báo cáo khác phải ghi chú nguồn và tác giả bài viết chịu trách nhiệm xin phép sử dụng hình của tác giả khác (nếu có). Sử dụng các thuật ngữ Hình 1, Hình 2,... và Bảng 1, Bảng 2,... để liệt kê thứ tự hình và bảng. Bảng phải trình bày rõ và dễ đọc (tránh bảng có nhiều nội dung, khó đọc, phức tạp, cỡ chữ không nhỏ hơn 10). Vị trí tên bảng đặt phía trên hình, tên hình và tên biểu đồ đặt phía dưới hình.

2.3. Nội dung tài liệu tham khảo

- Các tài liệu tham khảo được trích dẫn trong bài báo là những nghiên cứu cập nhật trong vòng 5 năm. (không quá 15 tài liệu tham khảo).
- Trình bày cỡ chữ 11, canh đều.
- Tài liệu tham khảo trích dẫn trong bài viết phải liệt kê chi tiết trong danh sách tài liệu tham khảo và phải được trích dẫn trong bài báo theo thứ tự xuất hiện.
- Tài liệu tham khảo được trích dẫn đầy đủ trong bài báo theo số được liệt kê ở phần danh mục tài liệu tham khảo cuối bài báo (ví dụ [1], [2],...) có số thứ tự liên tục từ 1 đến hết số tài liệu trích dẫn.
- Viết Tài liệu tham khảo theo thứ tự: Tên tác giả (năm), Tên bài báo. Tên tạp chí, tập số, trang đầu và trang cuối của bài báo.
- Trường hợp bài báo có nhiều tác giả, chỉ liệt kê 3 tác giả đầu, các tác giả còn lại ghi "và cộng sự" đối với TLTK tiếng Việt và "et al." đối với TLTK tiếng nước ngoài.

Một số hướng dẫn cách liệt kê tài liệu tham khảo:

- Bài báo khoa học: Tác giả (năm), Tên bài, Tên tạp chí, quyển/số, số trang bài báo.
- Sách: Tác giả chủ biên (năm), Tên sách. Lần xuất bản (chỉ ghi nếu là lần xuất bản thứ 2 trở đi). Nhà xuất bản. Nơi xuất bản. Các trang sách có trích dẫn.
- Luận văn, luận án: Tên tác giả (năm), Tên luận văn/luận án, Bậc tốt nghiệp (đại học, cao học hay tiến sĩ), Tên trường, Địa danh của Trường.
- Tài liệu tham khảo là tài liệu hội nghị hội thảo: Tên tác giả (năm), Tên kỷ yếu/tên hội nghị/diễn đàn, địa điểm thời gian tổ chức, cơ quan tổ chức, số trang được trích dẫn.

2.4. Đánh số trang: Đánh ở giữa trang, bên dưới của bài viết.

2.5. Trang đầu của bài viết phải có các phần như: Tên bài viết, tên của tác giả (hay nhóm tác giả), nơi công tác, địa chỉ, số điện thoại và email của tác giả.

- Tên bài: Chữ in hoa (tiếng Việt và tiếng Anh).
- Tên (các) tác giả: Ghi rõ họ tên, học hàm, học vị, chức danh, nơi công tác. Thông tin tên, địa chỉ, số điện thoại và email của tác giả chịu trách nhiệm chính. Cách ghiS như sau:
 - Tác giả A1, Tác giả B2 và Tác giả C3, thứ tự tác giả: Sắp xếp theo mức độ đóng góp từ nhiều đến ít, cách nhau bằng dấu phẩy. Tác giả đứng đầu tiên được mặc định là tác giả chính.
 - 1.Cơ quan X, 2.Cơ quan Y, 3. Cơ quan Z. Trong trường hợp tất cả các tác giả cùng cơ quan thì không cần đánh số.
- Nơi tiến hành công trình nghiên cứu/nơi công trình nghiên cứu đã được trình bày, báo cáo (nếu có)/nơi công tác.

Ghi chú: Kính đề nghị các tác giả đăng ký tài khoản account và gửi bài theo đúng các bước hướng dẫn thông qua website VNJO.vn.

Ban Thư ký biên soạn sẽ tổng hợp và gửi thẩm định, bình duyệt. Những bài đủ tiêu chuẩn về nội dung và thể thức sẽ được đăng trên Tạp chí Ung thư học Việt Nam.

Địa chỉ mail liên hệ: tapchiungthuhocvn@gmail.com



THÔNG TIN LIÊN HỆ:

Ban Biên tập Tạp chí Ung thư học Việt Nam

Địa chỉ: Số 30, Cầu Bươu, Phường Thanh Liệt, Thành phố Hà Nội.

Điện thoại: 0917.333.779

Website: <https://vnjo.vn> * Email: tapchiungthuhocvn@gmail.com.