

điều trị dị dạng tĩnh mạch của chúng tôi đạt được kết quả tốt hơn.

Đối với dị dạng mạch máu dòng cao, Yakes và Do là hai tác giả nhiều kinh nghiệm đã chứng minh tính hiệu quả của cồn tuyệt đối, vật liệu gây xơ hoá mạnh và rẻ nhất. Theo báo cáo của Yakes, trong 20 trường hợp được điều trị can thiệp bằng cồn tuyệt đối, 7 trong số 11 bệnh nhân bị dị dạng mạch máu lưu lượng cao có kết quả tốt, 4 trong số còn lại có thuyên giảm lưu lượng dòng chảy. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Yakes, 7 trong số 9 bệnh nhân bị dị dạng mạch máu lưu lượng dòng thấp đạt kết quả thuyên tắc hoàn toàn². Một nghiên cứu khác của Do, điều trị 40 bệnh nhân bị dị dạng mạch máu lưu lượng dòng cao, có 16 trường hợp được xem như điều trị khỏi hoàn toàn chiếm 40%, thuyên giảm một phần chiếm 28%, không thuyên giảm 18%, 2% nặng thêm, và 12% thất bại điều trị³. Khi so sánh kết quả của chúng tôi với kết quả của hai chuyên gia hàng đầu thế giới là Yakes và Do, kết quả điều trị của hai tác giả có tỷ lệ thành công chữa khỏi hoàn toàn cao 63,63% theo Yakes, và 40% theo Do đối với dị dạng mạch máu lưu lượng dòng cao. Với nghiên cứu của chúng tôi, dị dạng mạch máu lưu lượng dòng cao chỉ chữa khỏi hoàn toàn về mặt hình ảnh học là 2 trong số 16 trường hợp. Ngoài hai tác giả nhiều kinh nghiệm trong việc sử dụng cồn tuyệt đối với tỷ lệ thành công và điều trị khỏi cao, biến chứng thấp, các nghiên cứu còn lại đều có kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi ở hai

phân nhóm dị dạng mạch máu dòng thấp và dị dạng mạch máu dòng cao.

V. KẾT LUẬN

Chẩn đoán hình ảnh bệnh lý dị dạng mạch máu ngoại biên đóng vai trò then chốt trong chẩn đoán xác định và phân loại dị dạng để có kế hoạch điều trị. Điều trị bằng cồn tuyệt đối chứng minh tính hiệu quả với tỷ lệ thành công, cải thiện triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học cao. Tuy nhiên lý tưởng nhất vẫn là phối hợp nhiều phương pháp, trong đó điều trị bằng can thiệp nội mạch với cồn tuyệt đối có thể xem như là điều trị đầu tay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lee Byung-B., Laredo J., Neville R. F., et al. (2015), "Epidemiology of vascular malformations", In: Hemangiomas and Vascular Malformations, Springer, pp. 165-169.
2. Yakes W. F. (2015), "Yakes' AVM classification system". Journal of Vascular and Interventional Radiology, 26 (2), pp. S224.
3. Do Y. S., Yakes W. F., Shin S. W., et al. (2005), "Ethanol embolization of arteriovenous malformations: interim results". Radiology, 235 (2), pp. 674-82.
4. Visser A., FitzJohn T., Tan S. T. (2011), "Surgical management of arteriovenous malformation". J Plast Reconstr Aesthet Surg, 64 (3), pp. 283-91.
5. Wang D., Su L., Han Y., et al. (2017), "Direct intralesional ethanol sclerotherapy of extensive venous malformations with oropharyngeal involvement after a temporary tracheotomy in the head and neck: Initial results". Head Neck, 39 (2), pp. 288-296.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC HAI PEMETREXED – CARBOPLATIN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ SAU KHÁNG THUỐC ỨC CHẾ THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ Pemetrexed – Carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau kháng thuốc ức chế Tyrosin Kinase (TKIs). **Đối tượng và phương pháp:** Hồi cứu 46 bệnh nhân sau kháng thứ phát EGFR TKIs,

*Bệnh viện K Trung ương

**Bệnh viện Hữu Nghị Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hoà,
Email; bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 3/3/2021

Ngày phản biện khoa học: 1/4/2021

Ngày duyệt bài: 2/5/2021

Nguyễn Thị Thái Hoà¹, Mai Thanh Huyền²

điều trị phác đồ Pemetrexed – Carboplatin, có theo dõi dọc. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng khách quan 50%; đáp ứng hoàn toàn 0%; kiểm soát bệnh 78,3%. Các yếu tố tiên lượng đáp ứng kém: toàn trạng PS1, giai đoạn IV, di căn thần kinh trung ương. Sống thêm không bệnh tiến triển trung vị : 4 tháng. **Kết luận:** Phác đồ Pemetrexed – Carboplatin là lựa chọn điều trị hợp lý cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau kháng thuốc ức chế Tyrosin Kinase

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, kháng thuốc thứ phát, tỷ lệ đáp ứng, sống thêm không tiến triển.

SUMMARY

TREATMENT RESULTS OF PEMETREXED-CARBOPLATIN REGIMEN AS SECOND-LINE

FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER AFTER EGFR TKIs ACQUIRED RESISTANCE

Objective: To evaluate the treatment results of Pemetrexed - Carboplatin regimen in patients with non-small cell lung cancer after Tyrosin Kinase inhibitor acquired resistance. **Objects and methods:** Retrospective of 46 patients after acquired resistance to EGFR TKIs, on Pemetrexed - Carboplatin regimen, with longitudinal follow-up. **Results:** Rate of objective response 50%; complete response 0%; disease control 78.3%. Prognostic factors for poorer response: performance status PS1, stage IV, CNS metastasis. Median progression - free survival: 4 months. **Conclusion:** Pemetrexed - Carboplatin regimen is an appropriate treatment choice for patients with non-small cell lung cancer after resistance to Tyrosin Kinase inhibitors.

Keywords: Non-small cell Lung cancer, acquired resistance, response rate, progression- free survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa là điều trị toàn thân nhằm mục đích kéo dài thời gian sống, nâng cao chất lượng sống. Với những tiến bộ gần đây về điều trị nhắm đích, điều trị miễn dịch, kết quả điều trị nhóm bệnh nhân này đã phần nào cải thiện. Đột biến EGFR chiếm khoảng 30 – 40% các bệnh nhân UTPKTBN tại Việt Nam [1]. Đột biến này thường xảy ra ở Exon 18-21, với hai đột biến phổ biến nhất là đột biến mất đoạn ở Exon 19, và thay thế L858R ở exon 21. Đột biến T790M tại Exon 20 là đột biến kháng thuốc, thường xuất hiện ở khoảng 50-60% các trường hợp kháng thuốc thứ phát với TKI thế hệ 1 và 2 [2]. Với những bệnh nhân có đột biến kháng thuốc thứ phát, điều trị TKI thế hệ 3 cho hiệu quả vượt trội so với hóa trị bộ đôi [3]. Tuy nhiên, nhiều trường hợp không có đột biến này, hoặc không biết tình trạng đột biến, cũng như không có điều kiện điều trị TKI thế hệ 3, hóa trị bộ đôi là một lựa chọn hợp lý cho phần lớn người bệnh.

Pemetrexed – Carboplatin là một trong những phác đồ tiêu chuẩn điều trị bước một ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn tiến xa. Qua các dữ liệu nghiên cứu, phác đồ này cho hiệu quả cao, dung nạp tốt, đặc biệt thích hợp với bệnh nhân cao tuổi, bệnh nhân thể trạng yếu hoặc không dung nạp Cisplatin. Tuy nhiên, trên thế giới còn hiếm các đề tài đánh giá hiệu quả của phác đồ này trên bệnh nhân có đột biến EGFR, sau kháng thuốc ức chế EGFR Tyrosine Kinase

Ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đề cập vấn đề này, do vậy chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị của*

phác đồ Pemetrexed – Carboplatin trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau kháng thuốc ức chế Tyrosin Kinase.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi: từ 18 tuổi trở lên
- Giai đoạn IIIB, IV
- Mô bệnh học: ung thư biểu mô tuyến
- Kháng thứ phát sau điều trị bước 1 bằng TKIs mà chưa nhận thêm điều trị nào khác
- Không có hoặc không biết tình trạng đột biến T790M sau kháng TKIs

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Không có dữ liệu để đánh giá đáp ứng

2.3. Phương pháp nghiên cứu

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

2.3.2. Mẫu nghiên cứu: Lựa chọn cỡ mẫu thuận tiện.

2.3.3. Phương pháp tiến hành

Bệnh nhân điều trị ít nhất 02 chu kỳ Pemetrexed – Carboplatin

- + Pemetrexed 500mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1
- + Chu kỳ 21 ngày

Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST1.1 sau mỗi 2 chu kỳ

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

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

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu. Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc đạo đức của nghiên cứu y học. Thông tin của BN được bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

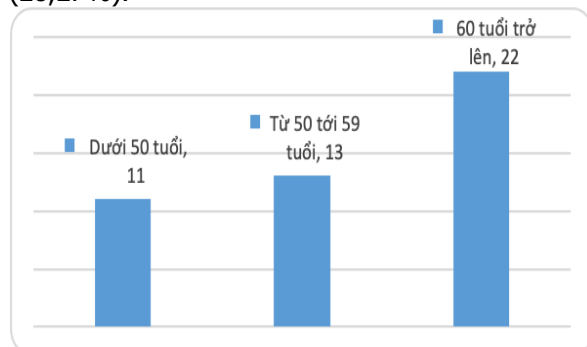
3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 3.1. Bảng đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	n	%	Tổng	
Nhóm tuổi	≥ 60	22	47,8	46
	< 60	24	52,2	
Giới	Nam	24	52,2	46
	Nữ	22	47,8	
PS	0	35	76	46
	1	11	24	
Giai đoạn	IIIB	13	28,2	46
	IV	33	71,8	

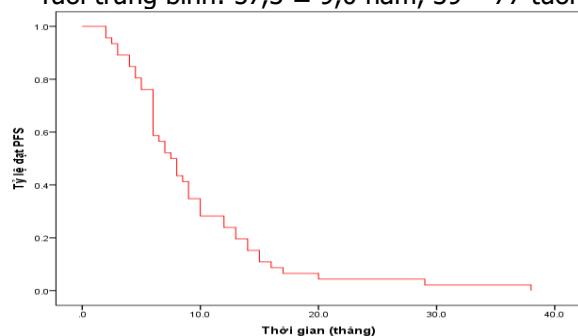
Di căn não	Có	11	24	46
	Không	35	76	

Phần lớn các bệnh nhân đều ở giai đoạn IV (71,73%), các bệnh nhân còn lại ở giai đoạn IIIB (28,27%).



Biểu đồ 3.1. Phân bố theo nhóm tuổi

Tuổi trung bình: 57,3 ± 9,0 năm, 39 – 77 tuổi



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển 1

Trung bình: 9,4 ± 6,7 tháng (từ 2 tới 38 tháng)
 Trung vị (tứ phân vị): 7,75 tháng (6 – 12 tháng)

Nhận xét: Thời gian sống không bệnh tiến triển 1 trung vị là 7,75, ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 38 tháng.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa tình trạng đáp ứng và đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Yếu tố liên quan	Tình trạng đáp ứng	Đáp ứng		Không đáp ứng		p
		n	%	n	%	
Nhóm tuổi	≥60	18	81,8	4	18,2	0,422
	< 60	18	75,0	6	25,0	
Giới	Nam	19	79,2	5	20,8	0,578
	Nữ	17	77,3	5	22,7	
PS	0	30	85,7	5	14,3	0,043
	1	6	54,5	5	45,5	
Giai đoạn	IIIB	13	100,0	0	0,0	0,042
	IV	23	69,7	10	30,3	
Di căn não	Có	3	27,3	8	72,7	<0,001
	Không	33	94,3	2	5,7	
Loại đột biến	19del	18	78,3	5	21,7	0,404
	L858R	18	85,7	3	14,3	
Loại TKI điều trị bước 1	Gefitinib	6	85,7	1	14,3	0,543
	Erlotinib	28	77,8	8	22,2	

Phần lớn bệnh nhân có thời gian đáp ứng với TKI là trên 6 tháng

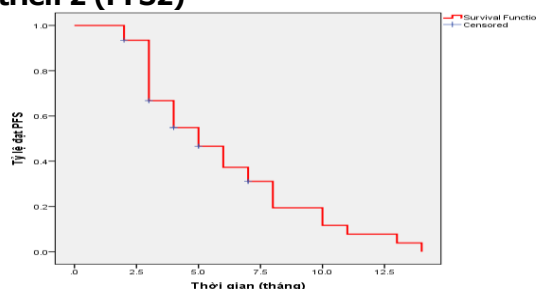
3.2. Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 3.2. Tỷ lệ đáp ứng khách quan

Loại đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn (CR)	0	0,0%
Một phần (PR)	23	50,0%
Bệnh ổn định (SD)	13	28,3%
Tiến triển (PD)	10	21,7%
Đáp ứng khách quan (ORR)	23	50%
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	36	78,3%

Nhận xét: Trong số 46 bệnh nhân nghiên cứu: không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn (0%), 23 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần (50%) và 13 bệnh nhân bệnh ổn định (28,3%), có 10 bệnh nhân bệnh vẫn tiếp tục tiến triển (21,7%). Như vậy, tổng đáp ứng khách quan (ORR) là 50,0% và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 78,3%.

3.3. Thời gian sống không bệnh tiến triển 2 (PFS2)



Biểu đồ 3.3. Biểu đồ thời gian sống không bệnh tiến triển 2

Trung bình 5,1 ± 2,9 tháng (từ 2 đến 14 tháng)
 Trung vị (tứ phân vị): 4 tháng (3 – 6,75 tháng)

Nhận xét: Tình trạng đáp ứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với các đặc điểm chỉ số toàn trạng ($p=0,043$), giai đoạn ($p=0,042$) và tình trạng di căn não ($p < 0,001$), không có ý nghĩa thống kê đối với các đặc điểm nhóm tuổi, giới, loại đột biến và loại TKI điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có tiên lượng xấu. Những bệnh nhân có đột biến dẫn đường là nhóm bệnh nhân có đáp ứng với điều trị nhắm đích phân tử. Tại Việt Nam cũng như các nước châu Á, đột biến EGFR chiếm tỷ lệ cao [1]. Bệnh nhân có đột biến EGFR có tỷ lệ đáp ứng với các thuốc ức chế Tyrosine Kinase (TKIs) vượt trội so với hóa trị bộ đôi; thời gian sống không tiến triển cũng được nâng lên từ 4-5 tháng lên 9-11 tháng [4]. Các trường hợp tiến triển sau TKIs, nếu có đột biến kháng thuốc T790M thì Osimertinib là lựa chọn ưu tiên. Tuy nhiên, chỉ 50-60% các trường hợp có đột biến kháng thuốc này [3]. Trong trường hợp không có hoặc không biết tình trạng đột biến T790M, hóa trị bộ đôi được lựa chọn và phác đồ pemetrexed – carboplatin là một lựa chọn trong số đó.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 46 bệnh nhân được điều trị phác đồ pemetrexed – carboplatin sau kháng thứ phát với thuốc ức chế Tyrosine Kinase.

Kết quả là có 23 bệnh nhân đáp ứng một phần (chiếm 50,0%), có 13 bệnh nhân bệnh ổn định (chiếm 28,3%), không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 10 bệnh nhân bệnh tiếp tục tiến triển (chiếm 21,7%). Như vậy tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt tới 50,0% và tỷ lệ kiểm soát bệnh trong nghiên cứu là 78,3%. Nếu so sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một số kết quả của các tác giả nước ngoài thì kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể, sự khác biệt này, chúng tôi cho rằng bệnh nhân của chúng tôi là người Việt Nam mà quần thể bệnh nhân châu Á được biết đến là có đáp ứng với hóa chất tốt hơn so với các chủng tộc da trắng [5].

Nghiên cứu AURA3, xét nhánh điều trị hóa chất Pemetrexed – Carboplatin có tỷ lệ đáp ứng khách quan là 31% [3]. Scagliotti và cộng sự (2005) khi so sánh kết quả điều trị của Pemetrexed -Carboplatin đã cho tỷ lệ đáp ứng 31,6% [6]. Theo Metro G, Chiari R và cộng sự (2011), khi nghiên cứu 80 bệnh nhân cho tỷ lệ đáp ứng khách quan là 42,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77,5% [7].

Phân tích dưới nhóm cho thấy tình trạng đáp

ứng có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với các đặc điểm chỉ số toàn trạng ($p=0,043$), giai đoạn bệnh ($p=0,042$) và tình trạng có hay không có di căn hệ thần kinh trung ($p < 0,001$), không có ý nghĩa thống kê đối với các đặc điểm nhóm tuổi, giới, loại đột biến và loại TKI điều trị.

Về sống thêm không tiến triển 2, thời gian trung vị từ lúc hóa trị trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 4 tháng (3-6,75 tháng). Kết quả này tương đồng với báo cáo của nghiên cứu AURA3 [3]

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 46 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị pemetrexed – carboplatin sau kháng thứ phát với EGFR TKIs, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tỷ lệ đáp ứng khách quan 50%; đáp ứng hoàn toàn 0%; kiểm soát bệnh 78,3%
- Các yếu tố tiên lượng đáp ứng kém:
 - + Toàn trạng PS1
 - + Giai đoạn IV
 - + Di căn thần kinh trung ương
- Sống thêm không bệnh tiến triển 2 trung vị: 4 tháng

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Anh Thu Huynh Dang, et al (2020).** Actionable Mutation Profiles of non-Small cell Lung cancer patients from Vietnamese population. Scientific Reports, 10:2707 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59744-3> 5
2. **Su KY, Chen HY, Li KC, et al (2012).** Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 30(4):433. Epub 2012 Jan 3.
3. **Tony S. Mok, Yi-Long Wu, Myung-Ju Ahn, et al (2017).** Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. New England journal of Medicine, 376:7, 629-40.
4. **Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al (2009).** Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 361(10):947.
5. **Lin C.-C., Hsu H.-H., Sun C.-T. và cộng sự. (2010).** Chemotherapy Response in East Asian Non-small Cell Lung Cancer Patients Harboring Wild-Type or Activating Mutation of Epidermal Growth Factor Receptors. J Thorac Oncol, 5(9), 1424–1429
6. **Scagliotti G.V. (2005).** Pemetrexed plus carboplatin or oxaliplatin in advanced non small cell lung cancer. Semin Oncol, 32(2 Suppl 2), S5-8
7. **Metro G., Chiari R., Mare M. et al. (2011).** Carboplatin plus pemetrexed for platinum pretreated, advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study with pharmacogenetic evaluation. Cancer Chemother Pharmacol, 68(6), 1405–1412.