

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ CÓ PEMETREXED Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ KHÔNG GAI GIAI ĐOẠN IV

Trần Mạnh Hoàng¹✉, Đỗ Kim Quế¹, Nguyễn Thị Hồng¹

¹Bệnh viện thống nhất, thành phố Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được không đột biến chủ đạo chủ yếu dựa vào hóa trị bộ đôi với platinum, các phác đồ hiện tại đạt hiệu quả gần giống nhau sau 4 - 6 chu kỳ hóa trị, thuốc hóa trị pemetrexed với ưu điểm ít độc tính nên sau 4 - 6 chu kỳ hóa trị gây đáp ứng có thể điều trị duy trì đến khi tác dụng phụ không dung nạp hay bệnh tiến triển. Nghiên cứu này nhằm đánh giá đáp ứng, độc tính phác đồ có pemetrexed ở bệnh nhân (BN) UTPKTBN không gai giai đoạn IV tại khoa Ung bướu bệnh viện Thống Nhất.

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu mô tả hàng loạt bệnh nhân UTPKTBN không gai giai đoạn IV điều trị với pemetrexed tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất từ năm 2016 - 2019.

Kết quả: Trong 3,5 năm có 36 trường hợp có sử dụng phác đồ có pemetrexed điều trị, chia làm 2 nhóm gồm 20 bệnh nhân điều trị bước một và 16 bệnh nhân điều trị bước sau tỉ lệ đáp ứng toàn bộ 52,8%; trung vị kéo dài đáp ứng là 11,7 chu kỳ; trung vị sống còn bệnh không tiến triển 7,1 tháng; trung vị sống còn toàn bộ trong quần thể này là 15,8 tháng; tỉ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 66,7%.

Kết luận: Pemetrexed có hiệu quả và an toàn ngay cả với BN có chỉ số hoạt động cơ thể cao. Điều trị với pemetrexed cải thiện được triệu chứng chủ quan cũng như khách quan, kéo dài thời gian đáp ứng, giúp xoa nhẹ triệu chứng. Thiếu máu là tác dụng phụ hay gặp mặc dù phòng ngừa thiếu máu trước điều trị.

Từ khóa: Pemetrexed, hiệu quả và an toàn, ung thư phổi không tế bào nhỏ không gai giai đoạn IV.

ABSTRACT

EVALUATING PEMETREXED'S EFFICIENCY AND SAFETY IN STAGE IV NON SQUAMOUS - CELL, NON SMALL - CELL LUNG CANCER ABSTRACT

Tran Manh Hoang¹✉, Do Kim Que¹, Nguyen Thi Hong¹

Background: Chemotherapy of advanced non small cell lung cancer (NSCLC) without driver mutations is mainly platinum - based chemotherapy, the current regimens achieve nearly the same effectiveness with 4 - 6 cycle of chemotherapy; pemetrexed with less toxicity, so after 4 - 6 cycles of platinum - based induction chemotherapy it can be maintained until intolerant side - effects or progressive disease. This study evaluate the response and toxicity of platinum - pemetrexed algorithm in patients with stage IV non squamous cell, non small cell lung cancer at Thong Nhat Hospital's Oncology Department.

Ngày nhận bài:

30/6/2022

Ngày chỉnh sửa:

28/7/2022

Chấp thuận đăng:

02/8/2022

Tác giả liên hệ:

Trần Mạnh Hoàng

Email:

manhhoang.tran@gmail.com

SĐT: 0909306320

Methods: A retrospective descriptive study was carried out in patients with stage IV non squamous cell, non small cell lung cancer at Thong Nhat Hospital's Oncology Department between 2016 and 2019.

Results: In 3,5 years 2016 and 2019, retrospectively 36 cases using pemetrexed + platinum chemotherapy was divided into 2 groups including 20 patients on first - line treatment and 16 patients on second - line treatment, overall response rate was 52.8%; median duration of response was 11.7 cycles; median progression - free survival 7.1 months; (median overall survival in this population was 15.8 months; overall 1 - year survival rate was 66.7%.

Conclusion: Pemetrexed is effective and safe even in patients with a high performance status (PS). Treatment with pemetrexed improved subjective as well as objective symptoms, prolonged duration of response, and alleviated symptoms. Anemia is a common side effect despite prevention of anemia before treatment.

Keywords: Pemetrexed, effective and safety, stage IV non squamous cell NSCLC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa không phẫu thuật được không đột biến chủ đạo chủ yếu dựa vào hóa trị bộ đôi với platinum. Hóa trị với các phác đồ có platinum vẫn là nền tảng của điều trị toàn thân UTPKTBN không gai vì tỉ lệ không có đột biến chủ đạo còn cao và các thuốc điều hòa miễn dịch còn tương đối mới ở Việt Nam. Năm 2002 nghiên cứu ECOG 1594 so sánh các phác đồ hóa trị 4 thuốc mới phối hợp platinum cho thấy không có phác đồ nào tối ưu [1].

Pemetrexed là thuốc hóa trị duy nhất điều trị duy trì qua nghiên cứu JMEN, PARAMOUNT, PRONOUNCE hay duy trì phối hợp bevacizumab nghiên cứu AVAPERL, POINTBREAK; tại bệnh viện Thống Nhất bệnh nhân ung thư phổi thường có độ tuổi cao (trên 60 tuổi) làm cho việc hóa trị thường không đủ liều do tác dụng phụ, pemetrexed với ưu điểm ít tác dụng phụ phù hợp cho mọi bệnh nhân đặc biệt những bệnh nhân lớn tuổi.

Chúng tôi làm đề tài này để đánh giá hiệu quả và an toàn của phác đồ có pemetrexed trên những BN UTPKTBN không gai giai đoạn IV tại bệnh viện Thống Nhất như thế nào? Mục tiêu nghiên cứu: (1) Đánh giá đáp ứng (tỉ lệ đáp ứng, sống còn đến khi bệnh tiến triển, sống còn toàn bộ, sống còn 1 năm, trung vị thời gian kéo dài đáp ứng). (2) Đánh giá độc tính của thuốc ở những bệnh nhân UTPKTBN không gai giai đoạn IV được điều trị với phác đồ có pemetrexed tại bệnh viện Thống Nhất từ năm 2016 - 2019

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả hàng loạt ca có theo dõi dọc

Đối tượng nghiên cứu tất cả những bệnh nhân UTPKTBN điều trị với phác đồ có pemetrexed tại khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất trong khoảng thời gian 2016 - 2019 thỏa điều kiện chọn bệnh.

Tiêu chuẩn chọn bệnh: BN trên 18 tuổi, UTPKTBN giai đoạn IV, mô học biểu mô tuyến, chỉ số hoạt động cơ thể 0 - 2, BN hóa trị tối thiểu 3 chu kì có pemetrexed, tổn thương có thể đo được, không có chống chỉ định truyền hóa chất.

Tiêu chuẩn loại trừ: Mô học gai hay hỗn hợp, ung thư thứ 2, bệnh lý nội khoa nặng kèm theo như suy tim - gan - thận nặng đái tháo đường không kiểm soát được đường huyết nhồi máu cơ tim, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ.

Biến số thu thập gồm: Tuổi, giới tính, chỉ số hoạt động cơ thể, vị trí bướu, độ biệt hóa, số lượng ổ di căn, có di căn gan - não không, số chu kì hóa trị, thời gian đến khi bệnh tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ, tỉ lệ sống còn 1 năm.

Thời điểm kết thúc và phân tích dữ liệu ngày 30/8/2021, chúng tôi đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 gồm đáp ứng hoàn toàn (CR): mất tổn thương bướu và hạch, đáp ứng một phần (PR): giảm ít nhất 30% tổng đường kính của sang thương đích và không xuất hiện sang thương mới, bệnh tiến triển (PD): tăng ít nhất 20% tổng đường kính sang thương đích so với

Đánh giá hiệu quả và an toàn của phác đồ có Pemetrexed ở bệnh nhân...

kích thước nhỏ nhất ghi nhận được kể từ khi bắt đầu điều trị (và $\geq 5\text{mm}$) và/ hoặc xuất hiện thêm nốt hay nhiều sang thương mới, bệnh không thay đổi (bệnh ổn định) (SD): không đủ tiêu chuẩn để đánh giá là bệnh đáp ứng một phần hay tiến triển, tổn thương bướu nguyên phát $\geq 10\text{mm}$ và hạch di căn $\geq 15\text{mm}$.

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) tính từ thời gian bắt đầu điều trị với pemetrexed ở bất kỳ bước nào đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào.

Thời gian sống còn toàn bộ (OS) tính từ thời gian bắt đầu điều trị với pemetrexed ở bất kỳ bước nào đến khi BN tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào hoặc thời điểm biết tin cuối của bệnh nhân.

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR): bao gồm tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn (CR) cộng với tỉ lệ đáp ứng một phần (PR).

Tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR): gồm tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) cộng tỉ lệ bệnh ổn định (SD).

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Chúng tôi hồi cứu 36 BN được điều trị với pemetrexed truyền tĩnh mạch ($500\text{mg}/\text{m}^2$ da vào ngày thứ 1 của mỗi chu kỳ 3 tuần); cisplatin truyền tĩnh mạch ($75\text{mg}/\text{m}^2$ vào ngày thứ 1 của mỗi chu kỳ 3 tuần), hoặc carboplatin (AUC = 5 vào ngày thứ 1 của mỗi chu kỳ mỗi 3 tuần); dexamethasone 4mg ngày 2 lần, trước và sau hóa trị 1 ngày; acid folic trong viên đa sinh tố uống trước hóa trị 1 tuần, vitamin B1 1mg tiêm bắp trước hóa trị 1 tuần và lặp lại sau mỗi 3 chu kỳ, phối hợp với bevacizumab được bác sĩ giải thích cho bệnh nhân và là lựa chọn điều trị thêm của bệnh nhân.

Sử dụng phần mềm Excel và SPSS 20.0 thống kê, đánh giá đáp ứng sau mỗi 3 chu kỳ hóa trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp; BN hóa trị với bộ đôi platinum sau 4 - 6 chu kỳ sẽ duy trì với pemetrexed và tiếp tục theo dõi đánh giá sau mỗi 3 chu kỳ tiếp theo.

Đề tài đã được Hội đồng Y đức Bệnh viện Thống Nhất thông qua Giấy chấp thuận số 132/2021/BVTN-HĐYĐ ngày 15 tháng 6 năm 2021.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm dịch tễ: chúng tôi hồi cứu trong thời gian 2016 - 2021 có 36 BN tỉ lệ nam: nữ = 1,77; trung vị tuổi 63,1; có hút thuốc: không = 0,8, chỉ số hoạt động cơ thể (ECOG PS) 1 - 2.

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ học

Nam: nữ	Trung vị tuổi	Hút thuốc: không	ECOG PS
1,77	63,1	1 : 0,9	1 - 2

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 2: đặc điểm lâm sàng

Dạng mô học	Di căn xa	Triệu chứng	Bệnh kèm theo	Điều trị bước 1
100% tuyến	2 phổi (55%)	Ho (75%)	THA (33,3%)	55,5%

THA: tăng huyết áp

Tất cả BN có mô học là biểu mô tuyến, hầu hết có di căn tạng trong đó di căn 2 phổi chiếm 55,5% và 1 trường hợp di căn màng tim, ho là triệu chứng chủ đạo chiếm 75%, bệnh lý đi kèm thường gặp nhất là tăng huyết áp 33,3%, 55% BN điều trị ở bước 1.

Bảng 3: Đặc điểm điều trị

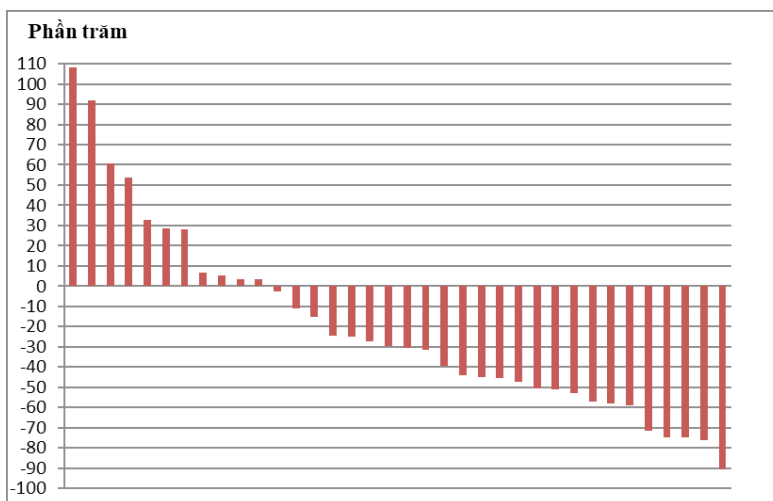
Số chu kỳ	Bước 1 (n = 20)	$\geq$ Bước 2 (n = 16)	Chung (n = 36)
Trung vị (KTV) Số chu kỳ	9 (5; 12,5)	6,5 (5; 11)	8,5 (5; 11,5)
≤ 3 chu kỳ	3 (15%)	2 (12,5%)	5 (13,9%)
4 - 6 chu kỳ	4 (20%)	6 (37,5%)	10 (27,8%)
> 6 chu kỳ	13 (65%)	8 (50%)	21 (58,3%)

3.3. Đánh giá đáp ứng

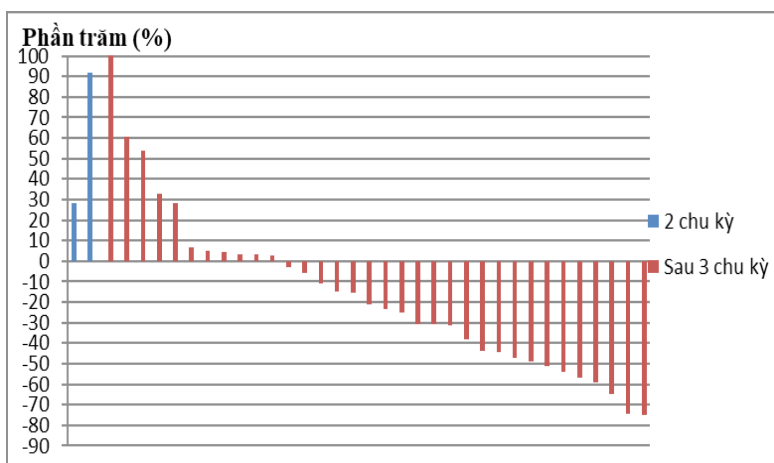
3.3.1. Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (ORR) trong nghiên cứu của chúng tôi 52,8%; bướu giảm kích thước nhiều nhất 90%, không có đáp ứng hoàn toàn. Ở bước một đáp ứng một phần là 13/20 BN (65%), trung vị số chu

Bệnh viện Trung ương Huế

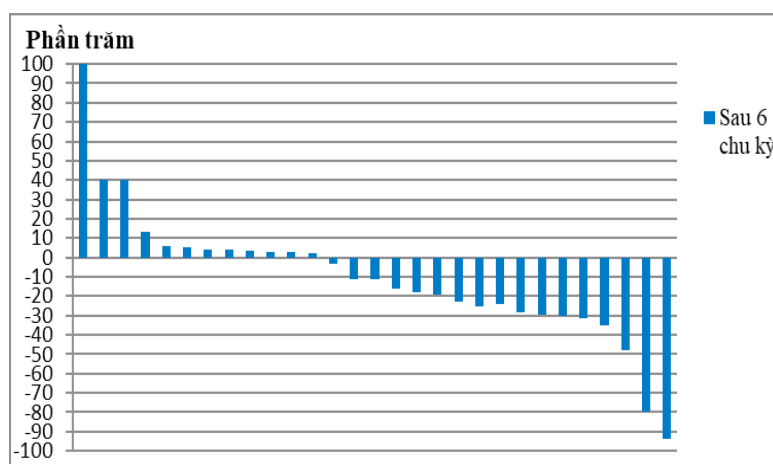
kì hóa trị đến khi bệnh tiến triển là 9; ở bước 2 tỉ lệ đáp ứng một phần là 37,5%, trung vị số chu kì đến khi bệnh tiến triển là 6,5 chu kì.



Biểu đồ 1: Đáp ứng trên sang thương đích



Biểu đồ 2: Đáp ứng sau 3 chu kì

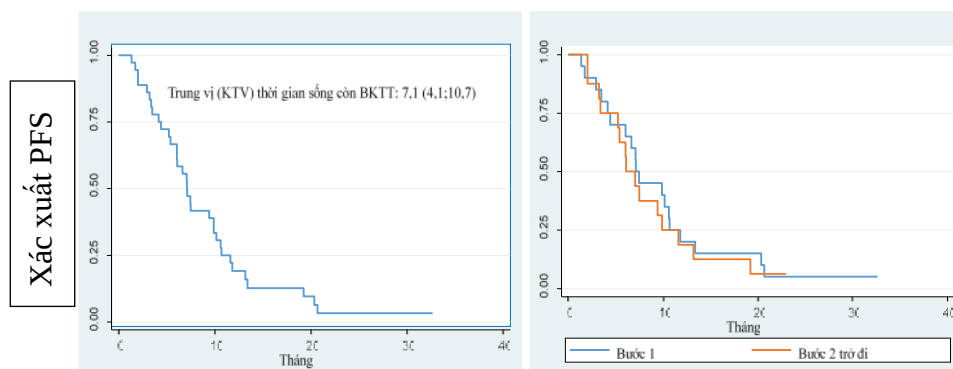


Biểu đồ 3: Đáp ứng sau 6 chu kì

Đánh giá hiệu quả và an toàn của phác đồ có Pemetrexed ở bệnh nhân...

Trong nghiên cứu này bước đáp ứng mạnh nhất sau 3 chu kỳ, những chu kỳ sau đáp ứng của bước giảm dần.

3.3.2. Trung vị sống còn bệnh không tiến triển (PFS)



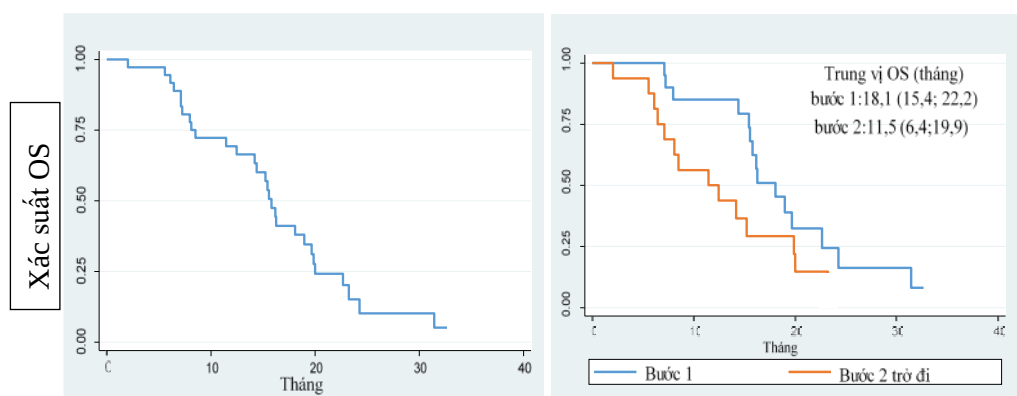
Biểu đồ 4 - 5: Trung vị PFS

Bảng 4: Trung vị PFS

Các bước pemetrexed	Số ca (n)	Trung vị PFS (tháng)	KTV (tháng)	p
Bước 1	20	7,1	4,1; 10,7	0,66*
Bước 2 trở đi	16	6,1	3,4; 9,9	
Tổng	36	7,1	4,2; 10,7	

Trong nghiên cứu này trung vị PFS giữa các bước điều trị chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

3.3.3. Trung vị sống còn toàn bộ (OS)



Biểu đồ 6 - 7: Trung vị OS

Bảng 5: Tỷ lệ sống còn sau 1 năm

	Chung	Bước 1	Bước 2
Xác suất sống còn 1 năm	24/36 (66,7%)	16/20 (80%)	8/16 (50%)

Kiểm định χ^2 $p = 0,058 > 0,05$

Tỷ lệ OS 1 năm là 66,7%; OS 1 năm giữa các bước điều trị có khác biệt nhưng chưa có ý nghĩa thống kê.

Bảng 6: Trung vị OS

Các bước pemetrexed	Số ca (n)	Trung vị OS (tháng)	KTV (tháng)	P
Bước 1	20	18,1	15,4; 22,7	0,01*
Bước 2 trở đi	16	11,5	6,4; 19,9	
Tổng	36	15,8	8,1; 20,0	

* Kiểm định Log-rank

Trung vị OS trong quần thể này là 15,8 tháng; trung vị OS ở bước 1 là 18,1 tháng và bước 2 là 11,5 tháng; sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

Bảng 7: Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với các yếu tố tiên lượng

Các yếu tố		Đáp ứng điều trị			P
		Đáp ứng 1 phần n (%)	Bệnh tiến triển n (%)	Bệnh ổn định n (%)	
Tuổi (TB ± ĐLC)		62,8 ± 12,5	67,4 ± 7,3	61,1 ± 9,1	0,42*
Giới tính	Nữ	6 (46,2)	2 (15,4)	5 (38,5)	1,00**
	Nam	9 (39,1)	5 (21,7)	9 (39,1)	
Hút thuốc lá	Có	7 (36,8)	3 (15,8)	9 (47,4)	0,66**
	Không	8 (47,0)	4 (23,5)	5 (29,4)	
Bệnh lý nội khoa	Có	2 (50,0)	0	2 (50,0)	0,82**
	Không	13 (40,6)	7 (21,9)	12 (37,5)	
Di căn phổi	Có	9 (47,4)	3 (15,8)	7 (36,8)	0,75**
	Không	6 (35,3)	4 (23,5)	7 (41,2)	
Di căn não	Có	1 (16,6)	0 (0,0)	5 (83,4)	0,11**
	Không	14 (48,3)	5 (20,7)	9 (31,0)	
Tràn dịch màng phổi	Có	3 (42,9)	0	(57,1)	0,40**
	Không	12 (41,4)	7 (24,1)	10 (34,5)	
Di căn xương	Có	5 (50,0)	1 (10,0)	4 (40,0)	0,79**
	Không	10 (38,5)	6 (23,1)	10 (38,4)	
Phối hợp bevacizumab	Có	2 (50,0)	0	2 (50,0)	0,82**
	Không	13 (40,6)	7 (21,9)	12 (37,5)	

*Kiểm định Anova, **Kiểm định chính xác Fisher

Trong nghiên cứu này không thấy mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với tuổi, giới tính, tình trạng hút thuốc, bệnh lý nội khoa đi kèm, cơ quan di căn và phối hợp điều trị bevacizumab.

3.3.4. Trung vị thời gian kéo dài đáp ứng

Trong nghiên cứu này những BN có đáp ứng trung vị thời gian đáp ứng là 11,7 chu kì (bước 1 là 12,1 chu kì, bước 2 là 11,2 chu kì với p(phép kiểm t - test) > 0,05); còn những BN được duy trì trung vị thời gian là 13,4 chu kì.

Bảng 8: Độc tính

Tác dụng phụ	Trước điều trị			Sau điều trị		
	Độ 0 n (%)	Độ 1 - 2 n (%)	Độ 3 - 4 n (%)	Độ 0 n (%)	Độ 1 - 2 n (%)	Độ 3 - 4 n (%)
Thiếu máu	26 (72,2)	9 (25,0)	1 (2,8)	11 (32,4)	16 (47,1)	7 (20,5)
Giảm bạch cầu	15 (41,7)	3 (8,3)	18 (50)	8 (22,2)	2 (5,6)	26 (72,2)
Giảm tiểu cầu	34 (94,4)	2 (5,6)	0	31 (88,6)	4 (11,4)	0
Viêm gan	30 (83,3)	6 (16,7)	0	14 (38,9)	22 (61,1)	0
Buồn nôn - nôn	36 (100,0)	0	0	36 (100,0)	0	0
Rụng tóc	36 (100,0)	0	0	36 (100,0)	0	0
Viêm phổi kẽ	36 (100,0)	0	0	36 (100,0)	0	0

Tác dụng phụ trên hệ huyết học độ 3 - 4 thường gặp khi hóa trị bộ đôi, hoặc bước sau.

IV. BÀN LUẬN

Trong khoảng thời gian từ 01/01/2016 đến 30/5/2019, chúng tôi hồi cứu có 36 BN nhập khoa Ung Bướu bệnh viện Thống Nhất thỏa điều kiện chọn mẫu.

1. Giới

Nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm đa số 63,9% và nữ giới chiếm 36,1%; với tỉ lệ nam:nữ là 1,7:1; tỉ lệ này khác biệt giữa các nghiên cứu do chúng tôi lựa chọn mẫu hoàn toàn biểu mô tuyến là dạng mô học thường gặp ở nữ, không hút thuốc.

2. Tuổi

Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 63,1 tuổi với 25/36 (69,4%) BN trên 60 tuổi, khoảng tuổi ghi nhận của nhiều nghiên cứu ung thư phổi từ 50 - 70 tuổi [1] [2] [3].

3. Tình trạng hút thuốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ hút thuốc có:không là 4:5, khác biệt là do cách chọn mẫu chúng tôi chọn những trường hợp có giải phẫu bệnh là biểu mô tuyến.

4. Tình trạng hoạt động cơ thể

Nghiên cứu của chúng tôi tất cả bệnh nhân đều có PS = 1 - 2 các nghiên cứu trong nước cũng như nước ngoài thường chọn PS = 0 - 1. Tình trạng hoạt động cơ thể không những ảnh hưởng đến việc lựa chọn phương thức điều trị mà còn ảnh hưởng đến tiên lượng của bệnh nhân. Theo nghiên cứu của Vũ Văn Vũ thì bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể tốt

hơn thì có thời gian sống còn dài hơn (Log - Rank 6,88 với $p = 0,03$) [4].

5. Đánh giá đáp ứng khách quan

Schiller và cộng sự (2002) so sánh hiệu quả giữa 4 phác đồ hóa trị UTPKTBN: cisplatin + paclitaxel, cisplatin + gemcitabine, cisplatin + docetaxel và carboplatin + paclitaxel, kết quả cho thấy không có sự khác biệt sống còn đáng kể nào giữa các phác đồ này. Tỉ lệ đáp ứng cho 1155 bệnh nhân trong nghiên cứu này là 19% [1].

Ramsey S.D và cộng sự (2004) hóa trị phổi hợp platinum với một thuốc mới mang lại tỉ lệ đáp ứng toàn bộ khoảng 25 - 35% [5].

Nghiên cứu của tác giả Vũ Văn Vũ (2006) có tỉ lệ đáp ứng 32,2% [4]; tác giả Trần Đình Thanh (2013) 32% [6]; tác giả Trương Vương Vũ (2018) 15,4% [7].

Tác giả Scagliotti và cộng sự điều trị bước 1 pemetrexed + cisplatin tỉ lệ đáp ứng 30,6% cao hơn gemcitabine + cisplatin ở nhóm không gai [8]. Tác giả Hana và cộng sự điều trị bước 2 pemetrexed tỉ lệ đáp ứng 9,1% không thua kém so với docetaxel [9].

Sự khác biệt giữa các nghiên cứu do cách chọn BN, tác nhân hóa trị, thời điểm nghiên cứu...

6. Đánh giá trung vị PFS, trung vị OS, sống còn 1 năm

Trước những năm 1990 các phổi hợp dựa trên platinum với các thuốc cũ mang lại trung vị thời gian sống còn 6 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm là 15 - 20%

Bệnh viện Trung ương Huế

cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa. Đến thập niên 1990, các thuốc mới như paclitaxel, docetaxel, gemcitabine, vinorelbine... được đưa vào nghiên cứu phối hợp với platinum đã mang lại trung vị sống còn từ 6,7 - 11,7 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm là 27 - 45% [1].

Nghiên cứu của Vũ Văn Vũ (2006) có trung vị thời gian sống còn là 9,87 tháng và tỉ lệ sống còn 1 năm là 25%, trong nghiên cứu này có trên 50% bệnh nhân ở giai đoạn IIIB và chỉ có 3,3% được hóa trị đơn chất; nghiên cứu của chúng tôi hoàn toàn ở giai đoạn IV và gồm cả bước 1 và bước sau, 1 ca (5%) được hóa trị đơn chất ở bước 1. Qua các nghiên cứu pha III cho thấy dù các phối hợp thuốc mới làm tăng OS khiêm tốn nhưng lại tăng đáng kể OS 1 năm. Trong nghiên cứu Vũ Văn Vũ chủ yếu phối hợp thuốc cũ, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi chỉ dùng các thuốc mới, vì vậy OS 1 năm có khác biệt.

Nghiên cứu của Trần Đình Thanh và cộng sự (2013) (gemcitabine + carboplatin) trung vị OS 8,43 tháng và tỉ lệ OS 1 năm là 34%; hay một nghiên cứu khác của tác giả Nguyễn Việt Quang phối hợp paclitaxel + carboplatin có trung vị OS 11,2 tháng; tỉ lệ OS 1 năm là 46,81% [10]. Nghiên cứu của Schiller (2002) trên 1.155 BN phối hợp thuốc mới trung vị OS 7,9 tháng; tỉ lệ OS 1 năm là 33%. Ramsey và cộng sự (2004) hóa trị bộ đôi platinum trung vị PFS từ 4 - 6 tháng, trung vị OS 8 - 10 tháng, tỉ lệ sống còn một năm từ 30 - 40%.

Những tác nhân độc tế bào mới phối hợp platinum trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa tỉ lệ đáp ứng còn thấp, trung vị OS còn ngắn và tỉ lệ OS 1 năm còn thấp. UTPKTBN vẫn là loại bệnh lý ít nhạy với hóa chất, thời gian đáp ứng với hóa trị ngắn và tiên lượng đối với giai đoạn tiến xa còn xấu. Tác giả Sandler (nghiên cứu ECOG 4599) thêm bevacizumab vào phác đồ paclitaxel - carboplatin điều trị UTPKTBN loại carcinôm tuyến giai đoạn tiến xa kéo dài trung vị OS và tăng tỉ lệ OS 1 năm so với hóa trị đơn thuần [11]. Tác giả Scagliotti (nghiên cứu JMDB pha III) phối hợp pemetrexed + cisplatin tăng OS và giảm độc tính so với phác đồ gemcitabine + cisplatin trên BN UTPKTBN không giai đoạn tiến xa, trung vị PFS 5,3 tháng trung vị OS 12,6 tháng tỉ lệ sống còn 1 năm 43,5% [8]. Tác giả Luis Paz Ares và cộng sự

điều trị duy trì pemetrexed trung vị OS 13,9 tháng so với 11,0 tháng nhánh giả dược, khác biệt có ý nghĩa thống kê [12].

7. Trung vị thời gian kéo dài đáp ứng

Tác giả Luis Paz Ares và cộng sự điều trị duy trì pemetrexed trung vị số chu kì duy trì 11,9 chu kì; nghiên cứu chúng tôi là 13,4 chu kì khác biệt do cỡ mẫu, thời gian nghiên cứu, thiết kế nghiên cứu...

Trung vị thời gian kéo dài đáp ứng ở bước 1 và 2 không khác biệt (bước 1 là 12,1 chu kì, bước 2 là 11,2 chu kì với p (phép kiểm t - test) > 0,05) nghĩ do cỡ mẫu còn nhỏ.

7. Mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với các yếu tố tiên lượng

Tác giả Barlesi và cộng sự cho thấy điều trị duy trì phối hợp pemetrexed + bevacizumab gia tăng OS và PFS so với chỉ duy trì bevacizumab sau hóa trị gây đáp ứng với phác đồ pemetrexed + cisplatin + bevacizumab [13].

Theo Vũ Văn Vũ (2006) và nhiều tác giả khác cho thấy tuổi không phải là yếu tố tiên lượng quan trọng mà là chỉ số hoạt động cơ thể.

Trong nghiên cứu này vẫn chưa thấy mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với các yếu tố tiên lượng như phối hợp bevacizumab, chỉ số hoạt động cơ thể, vị trí di căn... do cỡ mẫu còn nhỏ, cần có những nghiên cứu có mẫu lớn hơn.

8. Độc tính

Nghiên cứu của chúng tôi là hồi cứu, việc đánh giá độc tính được ghi nhận bằng khám lâm sàng như: độc tính tiêu hóa, thần kinh ngoại biên, da, tóc... dựa vào ghi nhận trên hồ sơ và không chính xác do ghi nhận không đầy đủ. Vì vậy chúng tôi chỉ ghi nhận các độc tính được đánh giá qua các xét nghiệm như: độc tính huyết học, gan, thận.

Trong 36 BN khảo sát chúng tôi ghi nhận dung nạp thuốc tốt, không xuất hiện bất kỳ một tác dụng phụ nào gây tử vong, không trường hợp nào bỏ điều trị vì tác dụng phụ.

Phản ứng tiêm truyền, tiêu chảy, nổi mẩn, tê đầu chi, rối loạn thận tiết niệu, viêm phổi kẽ không ghi nhận trong nghiên cứu này.

Trong nhóm BN nghiên cứu tác dụng phụ thường gặp trên hệ huyết học độ 3 - 4 gặp khi hóa trị bộ đôi, hoặc bước sau; viêm gan 61,1% hầu hết ở độ 1.

Nghiên cứu của Trương Vương Vũ ghi nhận độc tính huyết học thường gặp nhất là giảm hemoglobin

(Hb) với 76,9% số trường hợp, tuy nhiên chỉ có 6 bệnh nhân (11,5%) giảm Hb độ 3 - 4. Giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 gặp trong 13,5%. Chỉ có 1 bệnh nhân giảm tiểu cầu và trường hợp này được hóa trị phác đồ docetaxel + carboplatin với độc tính tiểu cầu độ 3.

Tuy nhiên, giảm Hb trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV rất khó để xác định là do hóa trị hay vì tình trạng suy dưỡng kém. Giảm bạch cầu hạt là độc tính thường gặp và có thể gây ra những biến chứng nghiêm trọng như sốt, nhiễm trùng huyết... Theo ghi nhận của y văn, giảm tiểu cầu là độc tính huyết học ít gặp, một số thuốc có khả năng gây giảm tiểu cầu cao hơn các loại khác là carboplatin và docetaxel.

Trong nghiên cứu chúng tôi tác dụng phụ độ 3 - 4 thường gặp do BN lớn tuổi hơn, toàn bộ đều ở giai đoạn IV và có 16/36 trường hợp điều trị bước 2, tức là khi bắt đầu điều trị BN đã có tình trạng thiếu máu, hơn nữa trong nghiên cứu chúng tôi BN có chỉ số hoạt động cơ thể 1 - 2; trong các nghiên cứu lớn chỉ số hoạt động cơ thể 0 - 1.

Hiệu chỉnh lại thì tác dụng phụ trong nghiên cứu chúng tôi nằm trong khoảng tác dụng phụ chung với các nghiên cứu khác với tỉ lệ chấp nhận được.

V. KẾT LUẬN

Qua khảo sát 36 trường hợp UTPKTBN không giai đoạn IV điều trị với phác đồ có pemetrexed tại bệnh viện Thống Nhất chúng tôi rút ra một số nhận định sau:

1. Tỉ lệ ORR 52,8%; trung vị PFS 7,1 tháng; trung vị OS 15,8 tháng; tỉ lệ OS 1 năm 66,7%; trung vị thời gian kéo dài đáp ứng 11,7 chu kì.

2. Độc tính hóa trị chủ yếu giảm bạch cầu độ 3 - 4 là 13,9%; thiếu máu độ 3 - 4 là 8,4%; đa số những độc tính này gặp trong những chu kì hóa trị bộ đôi gây đáp ứng hoặc hóa trị ở bước 2.

3. Phác đồ có pemetrexed an toàn, kéo dài thời gian đáp ứng

VII. KIẾN NGHỊ

Đối với những trường hợp carcinôm tuyến của phổi giai đoạn IV:

- Pemetrexed có hiệu quả và an toàn ngay cả với BN có chỉ số hoạt động cơ thể cao.

- Thiếu máu là tác dụng phụ hay gặp mặc dù đã ngừa thiếu máu trước điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Schiller JH. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer, N Engl J Med. 2002; 346:92-98.
2. Lê Tuấn Anh & Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng. Đặc điểm lâm sàng và điều trị của 1158 bệnh nhân ung thư phổi tại Trung tâm Ung bướu Chợ Rẫy, tạp chí Y học thực hành. 2013;8(878):20-22.
3. Nguyễn Chấn Hùng, Lê Hoàng Minh, Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh. Xuất độ ung thư thành phố Hồ Chí Minh: Kết quả từ ghi nhận ung thư quần thể 2007-2011, tạp chí ung thư học Việt Nam. 2013;phụ bản số 4:19-27.
4. Vũ Văn Vũ. Hóa liệu pháp Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Luận Án Tiến sĩ Y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2006.
5. Ramsey S.D, Howlader N, Etzioni R.D. & Donato B (2004). Chemotherapy use, outcomes, and costs for older persons with advanced non-small-cell lung cancer: evidence from surveillance, epidemiology and end results-Medicare, J Clin Oncol. 2004; 22(24):4971-4978.
6. Trần Đình Thanh, Nguyễn Thiện Nhân & Võ Trần Ái Trân. Đánh giá kết quả phác đồ gemcitabine - carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2013;1:216-223.
7. Trương Vương Vũ. Kết quả hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa tại bệnh viện đa khoa tỉnh Khánh Hòa, Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh. 2018.
8. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small - cell lung cancer. J Clin Oncol. 2008;26(21):3543-3551.
9. Hanna N, et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non - small - cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol. 2004;22:1589-1597.
10. Nguyễn Việt Quang, Huỳnh Quyết Thắng, Tăng Kim Sơn & Huỳnh Thảo Luật. Đánh giá hiệu quả hóa trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV bằng phác đồ Paclitaxel - Carboplatin tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ, tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2015; 4:141-147.
11. Sandler A, Yi J, Dahlberg S, Kolb M.M, Wang L, Hambleton J et al. Treatment outcomes by tumor histology in Eastern Cooperative Group Study E4599 of bevacizumab with paclitaxel/carboplatin for advanced non-small cell lung cancer, J Thorac Oncol. 2010; 5(9):1416-1423.

12. Luis Paz - Ares, et al (2016). Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non - squamous non - small - cell lung cancer (PARAMOUNT): a double - blind, phase 3, randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2016;12:247-255.
13. Barlesi et al. Randomized phase III trial of maintenance bevacizumab with or without pemetrexed after first - line induction with bevacizumab, cisplatin, and pemetrexed in advanced nonsquamous non - small - cell lung cancer, *J Clin Oncol*. 2013;20;31(24):3004-11.
14. Eastern Cooperative Oncology Group. ECOG Common Toxicity Criteria, from <http://www.ecog.org/general/ctc.pdf>
15. European Society for Medical Oncology. Performance Scales: Karnofsky & ECOG Scores, from [https://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance - Scales](https://oncologypro.esmo.org/Oncology-in-Practice/Practice-Tools/Performance-Scales)