

S.K. và cộng sự, trên bệnh nhân viêm dạ dày có nhiễm *H. pylori* mật độ nhẹ chiếm tỷ lệ 58%, vừa chiếm 20% và nặng chiếm 22%. Hoạt động của bạch cầu đa nhân trung tính được thấy trong tất cả 50 trường hợp (100%), viêm teo được thấy trong 25 trường hợp (50%), 5 trường hợp (10%) có liên quan đến dị sản ruột. Mật độ *H. pylori* có mối tương quan đáng kể với mức độ nghiêm trọng bạch cầu đa nhân trung tính. Viêm teo và dị sản ruột không cho thấy mối tương quan với mật độ *H. pylori* [11]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các nghiên cứu trên.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân loét tá tràng có nhiễm *H. pylori*, mô bệnh học niêm mạc dạ dày thường gặp là viêm mạn tính hoạt động và viêm teo; dị sản ruột ít hơn. Viêm mạn tính hoạt động, viêm teo và dị sản ruột không cho thấy có mối liên quan với giới, nhóm tuổi và mật độ *H. pylori*.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Graham Y.D.** (2014). History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J Gastroenterol.*, 20(18): 5191-5204.
2. **Malfertheiner P., Chan K.F., McColl E.K.** (2009). Peptic ulcer disease. *Lancet.*, 374(9699): 1449-1461.
3. **Correa, P. and Piazuelo M.B.** (2012). The gastric precancerous cascade. *J Dig Dis.*, 13(1): 2-9.
4. **Song H., et al.** (2015). Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.*, 351: h3867.
5. **Tytgat J.N.G., Tytgat J.A.S.** (2009). Inflammatory Disorders. In: *Grading and Staging in Gastroenterology*. Thieme, New York: 130-145.
6. **Dixon F.M., Path C.R.F., Genta M.R., et al.** (1996). Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. *Am J Surg Pathol.*, 20(10): 1161-1181.
7. **Lê Văn Nho** (2012). Nghiên cứu lâm sàng, nội soi, mô bệnh học, gen *cagA*, *vacA* và hiệu quả của phác đồ Esomeprazol – Amoxicillin-Clarithromycin ở bệnh nhân loét tá tràng *Helicobacter pylori* (+), Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học y dược Huế.
8. **Hồ Đăng Quý Dũng** (2012). Nghiên cứu mối liên quan giữa các týp *cagA*, *vacA* của *Helicobacter pylori*, nồng độ gastrin, pepsinogen và mô bệnh học ở bệnh nhân viêm dạ dày mạn, Luận án Tiến sĩ Y học, Viện nghiên cứu khoa học Y dược lâm sàng 108.
9. **Nguyễn Đô** (2017). Khảo sát sự tương quan giữa mức độ tổn thương viêm dạ dày theo phân loại Sydney cải tiến với tình trạng nhiễm HP. *Y học TP. Hồ Chí Minh.*, 21(3): 142-148.
10. **Shah K.D., Jain S.S., Mohite A., et al.** (2015). Effect of *H. pylori* density by histopathology on its complications and eradication therapy. *Trop Gastroenterol.*, 36(2): 101-106.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU PHÁC ĐỒ PACLITAXEL – CARBOPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN KHÁNG THUỐC EGFR TYROSINE KINASE THỂ HỆ 1, 2

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tỷ lệ đáp ứng của phác đồ paclitaxel – carboplatin trong điều trị nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích EGFR thể hệ 1, 2 không có đột biến T790M tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiến cứu 55 bệnh nhân ung thư ung thư phổi biểu mô vảy giai đoạn muộn được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022. **Kết quả:** Đa phần các bệnh nhân điều trị 100% liều theo phác đồ. Số chu kì hóa trị trung bình là 5,7. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 47,3%. Tỷ lệ bệnh

kiểm soát là 74,5%. Thể trạng là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của phác đồ, ECOG 0 có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so với ECOG 1, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Về đáp ứng cơ năng, đa phần bệnh nhân có cải thiện triệu chứng với 63,6%. **Kết luận:** Phác đồ paclitaxel-carboplatin là lựa chọn điều trị cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn sau kháng thuốc ức chế tyrosine kinase không có đột biến T790M.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, paclitaxel-carboplatin, kháng thụ phát TKIs.

SUMMARY

PRELIMINARY RESULTS OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER ACQUIRED RESISTED TO EGFR TKIS FIRST - AND SECOND-GENERATIONS WITHOUT PRESENCE OF T790M MUTATION

Objective: Evaluating the response rates and analyzing affected factors to response rate of paclitaxel – cisplatin chemotherapy for the treatment

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 4.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 1.12.2022

Ngày duyệt bài: 8.12.2022

of advanced/ metastatic non-small cell lung cancer acquired resistance to EGFR TKIs first- and second-generations without presence of T790M mutation at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022.

Patients and method: Retrospective and prospective analysis of 55 patients with advanced/ metastatic non-small cell lung carcinoma acquired resistance to EGFR TKIs first- and second-generations without presence of T790M mutation at National Cancer Hospital from 01/2017 to 05/2022. **Results:** Most of patients were received of 100% full-dose chemotherapy. Mean cycles were 5.7. Of 55 patients, 26 achieved a partial response (47,3%), no complete response was observed. Disease control rate was 74.5%. performance status ECOG 0 had a higher response rate compared to ECOG 1. Symptoms relief was reported in 63.6% patient with chemotherapy. **Conclusion:** Paclitaxel – carboplatin chemotherapy is an appropriate regimen choice for patients with non-small cell lung cancer after acquired resistance to tyrosine kinase without presence of T790M mutation.

Keywords: Non-small cell lung cancer, paclitaxel-carboplatin, acquired resistance to TKIs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một loại ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phạm vi toàn cầu. Theo GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, ung thư phổi đứng hàng thứ 2 chỉ sau ung thư gan với tỷ lệ mắc mới chiếm 15,4 % tổng số ung thư nhưng tỷ lệ tử vong lên đến 19,4 % [1]. Theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới, mô bệnh học của UTP được chia làm hai nhóm chính là UTP tế bào nhỏ (TBN) và UTP không tế bào nhỏ (KTBN), trong đó UTPKTBN chiếm khoảng 80%. Trong bệnh lý UTP hai loại này có phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau. Ngày nay người ta biết đến nhiều loại đột biến gen thúc đẩy quá trình tăng sinh của tế bào ung thư phổi, những phát hiện này mở ra một hướng điều trị mới là điều trị nhắm trúng đích. Đột biến gen EGFR là đột biến thường gặp nhất ở các bệnh nhân UTPKTBN, con số này ước tính khoảng 49% ở các bệnh nhân châu Á. Việc sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) của EGFR cho tỷ lệ đáp ứng cao lên tới 70%, thời gian sống không tiến triển (PFS) vượt trội hơn so với hóa chất (khoảng 28-30%) [2].

Trước kia, tiêu chuẩn điều trị đầu tay cho nhóm bệnh nhân UTPKTBN tiến triển di căn có đột biến EGFR nhạy cảm thuốc là các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) thế hệ 1, 2; như: erlotinib, gefitinib, afatinib. Các thuốc này giúp kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) so với hóa trị, trung bình từ 9-13 tháng [3-5]. Đối với nhóm bệnh nhân tiến triển sau điều trị bước một thuốc kháng TKIs thế hệ 1, 2; các bệnh nhân được tiến hành sinh thiết

tổn thương hoặc sinh thiết lỏng nhằm mục đích tìm cơ chế kháng thuốc, trong đó cơ chế thường gặp nhất là sự xuất hiện của đột biến T790M, có chỉ định điều trị kháng TKI thế hệ 3. Tuy nhiên, các bệnh nhân không có đột biến này sẽ chỉ định điều trị hóa chất. Các phác đồ hiện nay thường sử dụng đó là bộ đôi platinum. Tại bệnh viện K, nhiều đề tài tiến hành đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có điều trị đích EGFR. Tuy nhiên, chưa có nhiều đề tài đánh giá và phân tích riêng trên nhóm bệnh nhân kháng EGFR thế hệ 1, 2 nhưng không có đột biến T790M và sử dụng hóa trị phác đồ paclitaxel-carboplatin. Do đó, chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu "Đánh giá đáp ứng và phân tích một số yếu tố ảnh hưởng tỷ lệ đáp ứng của phác đồ paclitaxel – carboplatin trong điều trị nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn kháng điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2 không có đột biến T790M tại bệnh viện K từ 01/2017 đến 05/2022".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu bao gồm 55 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn được chẩn đoán và điều trị bước 1 và tiến triển với thuốc điều trị đích EGFR thế hệ 1, 2, không có đột biến T790M và được điều trị hóa chất phác đồ paclitaxel-carboplatin tại Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR nhạy cảm thuốc EGFR TKIs.
- Điều trị bước 1 thuốc kháng EGFR thế hệ 1 hoặc 2 và tiến triển theo tiêu chuẩn RECIST v1.1
- Không có đột biến T790M trên xét nghiệm lại mẫu mô hoặc sinh thiết lỏng.
- Không kể giới tính, tuổi > 18
- Bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn IV hoặc tái phát, di căn theo AJCC 8th
- Chỉ số toàn trạng theo thang điểm ECOG = 0 ; 1; 2, 3
- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CLVT, MRI
- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mắc bệnh ung thư thứ 2
- Mắc các bệnh lý mãn tính: suy tim, suy thận
- Đã được điều trị trước đó.
- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

* Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

*** Phương pháp nghiên cứu:**

- Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu

- Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện, ước tính khoảng 50-60 bệnh nhân theo tiêu chuẩn nghiên cứu

2.3. Các bước tiến hành

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

- Tuổi, giới, tiền sử bản thân

- Tiền sử điều trị bệnh trước đó: phương pháp điều trị, giai đoạn bệnh lúc phát hiện, đáp ứng điều trị trước đó, thời gian đến lúc bệnh tái phát,...

- Chỉ số toàn trạng bằng thang điểm ECOG

- Biểu hiện lâm sàng: ho khạc máu, ho khan, đau ngực, khó thở, hạch ngoại vi,....

- Các đặc điểm tổn thương trên chẩn đoán hình ảnh.

- Thuốc điều trị TKIs, thời gian điều trị, loại đột biến EGFR

*** Quy trình nghiên cứu**

Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu. Các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển theo RECIST sau điều trị bước một thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 không có đột biến T790M sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu với các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Các bệnh nhân được thu thập thông tin lâm sàng và cận lâm sàng theo mẫu bệnh án nghiên cứu sẵn có.

Phác đồ điều trị:

Paclitaxel 175-200mg/m² da

Carboplatin AUC 5

Chu kỳ 3 tuần, điều trị 4-6 chu kỳ

Sau mỗi 3 chu kỳ hoặc khi xuất hiện triệu chứng bất thường, bệnh nhân được đánh giá đáp ứng qua thăm khám lâm sàng và phương pháp chẩn đoán hình ảnh, đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST v1.1.

2.4. Xử lý số liệu. Các thuật toán thống kê được sử dụng như sau:

+ So sánh các giá trị trung bình: sử dụng kiểm định T (T-Test).

+ Mỗi liên quan giữa đáp ứng với các yếu tố loại định tính: sử dụng kiểm định χ^2 hoặc kiểm định chính xác Fisher.

+ Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Ý nghĩa thống kê đặt ở mức 95%, khoảng tin cậy được xác định ở mức 95%.

+ Kết quả được thể hiện trên các bảng hoặc đồ thị thích hợp, dạng tỷ lệ phần trăm (%) hoặc

dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn ($X \pm SD$).

+ Sử dụng phần mềm SPSS 22.0.

2.5. Vấn đề y đức. Tất cả BN trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia. Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, không nhằm mục đích nào khác. Những BN có đủ tiêu chuẩn lựa chọn sẽ được giải thích đầy đủ, rõ ràng về các lựa chọn điều trị tiếp theo, về qui trình điều trị, các ưu, nhược điểm của từng phương pháp điều trị, các rủi ro có thể xảy ra.

Tất cả các thông tin chi tiết về tình trạng bệnh tật, các thông tin cá nhân của người bệnh được bảo mật thông qua việc mã hoá các số liệu trên máy vi tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ 01/2017 đến 05/2022, chúng tôi tiến hành đánh giá trên 55 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tiến triển sau bước 1 thuốc kháng EGFR thế hệ 1, 2 giai đoạn muộn, không có đột biến T790M, được điều trị hóa chất paclitaxel – carboplatin tại bệnh viện K.

3.1. Đánh giá đáp ứng điều trị

3.1.1. Số chu kỳ hóa trị và liều hóa trị

Bảng 3.1. Liều điều trị hoá chất

	85-100 liều chuẩn		100% liều chuẩn	
	n	%	n	%
Liều paclitaxel	3	5,5	52	94,5
Liều carboplatin	4	7,3	51	92,7
Chu kỳ hóa chất	Trung bình: 5,7 Min: 3 Max: 6			

Nhận xét: Đa phần các bệnh nhân điều trị 100% liều theo phác đồ. Số chu kỳ hóa trị trung bình là 5,7.

3.1.2. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.2. Cải thiện triệu chứng lâm sàng

Đáp ứng	Số BN (n=55)	Tỷ lệ (%)
Cải thiện triệu chứng	35	63,6
Giữ nguyên	11	20
Triệu chứng tiến triển nặng hơn	9	16,4

Nhận xét: đa phần các bệnh nhân có cải thiện triệu chứng lâm sàng (63,6%), chỉ có 16,4% xuất hiện triệu chứng nặng hơn trong quá trình điều trị do bệnh tiến triển.

Bảng 3.3. Tỷ lệ đáp ứng khách quan sau 4-6 chu kỳ

Đáp ứng	Số BN (n=55)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	26	47,3

Bệnh giữ nguyên	15	27,3
Bệnh tiến triển	14	25,4
Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ	26	47,3
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	41	74,5

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 47,3%, không ghi nhận trường hợp đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ bệnh kiểm soát là 74,5%.

3.2. Phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và một số yếu tố

3.2.1. Tuổi và giới tính

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và tuổi, giới

Đặc điểm	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
Nhóm tuổi			
< 60 tuổi	20	6	0,43
≥ 60 tuổi	21	7	
Giới tính			
Nam	20	8	0,624
Nữ	21	5	

Nhận xét: Khi so sánh tỷ lệ đáp ứng với yếu tố tuổi và giới tính, chúng tôi không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.2.2. Vị trí di căn não

Bảng 3.4. Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và vị trí di căn não

Di căn xa	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
Di căn não	5	8	0,151
Không di căn não	15	27	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng khi so sánh nhóm bệnh nhân di căn não, p>0,05.

3.2.3. Đặc điểm toàn trạng

Bảng 3.5. Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và toàn trạng

Toàn trạng	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
ECOG 0	34	6	0,047
ECOG 1	5	10	

Nhận xét: Bệnh nhân toàn trạng ECOG 0 điểm có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với nhóm ECOG 1 điểm, khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,047.

3.2.4. Đặc điểm đột biến gen trước đó

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và đột biến EGFR

Loại đột biến gen	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
L858R exon 21	23	6	0,519
Deletion exon 19	21	5	

Nhận xét: Không khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng khi phân tích trên nhóm bệnh nhân theo loại đột biến gen EGFR trước đó.

3.2.5. Gây sút cân

Bảng 3.6. Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và gây sút cân

Gây sút cân	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
< 5% trọng lượng	4	9	0,221
> 5% trọng lượng	14	28	

Nhận xét: Không khác biệt về tỷ lệ đáp ứng khi so sánh nhóm bệnh nhân theo tình trạng gây sút cân với p=0,221.

3.2.6. Loại thuốc TKIs điều trị trước đó

Bảng 3.7. Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và loại thuốc TKIs điều trị trước đó

Thuốc TKIs	Đáp ứng	Không đáp ứng	p
Gefitinib	15	5	0,191
Erlotinib	16	4	
Afatinib	13	2	

Nhận xét: Không khác biệt về tỷ lệ đáp ứng khi so sánh nhóm bệnh nhân theo loại thuốc đích TKIs trước đó.

IV. BÀN LUẬN

Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn là điều trị toàn thân với mục tiêu kiểm soát bệnh, kéo dài thời gian sống thêm và nâng cao chất lượng cuộc sống cho từng bệnh nhân. Ngày nay người ta biết đến nhiều loại đột biến gen thúc đẩy quá trình tăng sinh của tế bào ung thư phổi, những phát hiện này mở ra một hướng điều trị mới là điều trị nhắm trúng đích. Đột biến gen EGFR là đột biến thường gặp nhất ở các bệnh nhân UTPKTBN, con số này ước tính khoảng 49% ở các bệnh nhân châu Á. Việc sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase (TKI) của EGFR cho tỷ lệ đáp ứng cao lên tới 70%, thời gian sống không tiến triển (PFS) vượt trội hơn so với hóa chất (khoảng 28-30%). Do giá thành của thuốc thế hệ 3 osimertinib cao nên đa phần các bệnh nhân có đột biến EGFR thường chỉ định thuốc kháng TKI EGFR thế hệ 1 hoặc 2. Khi bệnh tiến triển, việc xét nghiệm tìm cơ chế kháng thuốc được tiến hành, tuy nhiên có đến gần 30% các trường hợp không sử dụng được thế hệ 3 vì không có đột biến T790M. Việc điều trị hóa chất bộ đôi platinum được đặt ra nhằm mục tiêu kiểm soát bệnh. Nhiều nghiên cứu trong và ngoài nước phân tích hiệu quả của phác đồ pemetrexed carboplatin trong điều trị ung thư phổi kháng EGFR không có T790M. Nghiên cứu Aura3, nhóm bệnh nhân điều trị pemetrexed-carboplatin có tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 31% [6]. Nghiên cứu của tác giả Metro G ghi nhận tỷ lệ đáp ứng ở phác đồ này là 42,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 77,5% [7]. Một nghiên cứu khác

của tác giả Giorgio V Scagliotti năm 2005 cho thấy tỷ lệ đáp ứng đạt 31,6% [8]. Tuy nhiên, đối với phác đồ paclitaxel-carboplatin trong nhóm đối tượng này gần như chưa có báo cáo. Khi so sánh với các nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn điều trị hóa trị phác đồ paclitaxel-carboplatin chúng tôi nhận thấy các kết quả khá tương đồng. So sánh với các nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ nói chung của tác giả R. Rosell năm 2002, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ với paclitaxel/carboplatin là 25%. Một nghiên cứu khác trên ung thư phổi không tế bào nhỏ với phác đồ paclitaxel/carboplatin của Alan Sandler năm 2006 cho thấy tỷ lệ đáp ứng chỉ đạt 15% [9], [10]. Một nghiên cứu ung thư phổi không tế bào nhỏ của Mohamed năm 2012, tỷ lệ đáp ứng nhóm điều trị paclitaxel tuần/carboplatin cao hơn (42,9%) so với paclitaxel 3 tuần/carboplatin là 31,8%, tuy nhiên khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,074$. Tỷ lệ kiểm soát bệnh cao hơn ở nhóm paclitaxel tuần (81%) so với 3 tuần (59,1%), khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,038$. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 47,3%, không ghi nhận trường hợp đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ bệnh kiểm soát là 74,5%.

Mặc dù không có sự phân tích yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, chúng tôi so sánh với các đặc điểm của bệnh nhân và thấy nhóm bệnh nhân có thể trạng tốt có tỷ lệ đáp ứng cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng cao hơn ở nhóm bệnh nhân có thể trạng tốt hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Điều này có thể giải thích rằng, các bệnh nhân có thể trạng tốt, dung nạp với hoá trị tốt, ít ảnh hưởng và không bị gián đoạn hoặc giảm liều trong quá trình điều trị. Các yếu tố nhóm tuổi, giới tính, di căn não, loại đột biến và thuốc TKIs điều trị trước đó không ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng trong điều trị hóa trị paclitaxel-carboplatin. Trong các nghiên cứu trên thế giới, ít nghiên cứu phân tích mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng hoá trị và các yếu tố tuổi, giới, tuy nhiên, nhìn chung hai yếu tố này ít ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của điều trị.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 55 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị paclitaxel-carboplatin sau kháng thứ phát với EGFR TKIs thế hệ 1, 2 không có đột biến T790M, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt: 47,3%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 74,5%
- Thể trạng là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng của phác đồ

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R.L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* 2021, 71, 209–249, doi:10.3322/caac.21660.
2. **Davis, F.; Dolecek, T.; McCarthy, B.; Villano, J.** Toward Determining the Lifetime Occurrence of Metastatic Brain Tumors Estimated from 2007 United States Cancer Incidence Data. *Neuro-Oncol.* 2012, 14, 1171–1177, doi:10.1093/neuonc/nos152.
3. **Rosell, R.; Carcereny, E.; Gervais, R.; Vergnenegre, A.; Massuti, B.; Felip, E.; Palmero, R.; Garcia-Gomez, R.; Pallares, C.; Sanchez, J.M.; et al.** Erlotinib versus Standard Chemotherapy as First-Line Treatment for European Patients with Advanced EGFR Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer (EURTAC): A Multicentre, Open-Label, Randomised Phase 3 Trial. *Lancet Oncol.* 2012, 13, 239–255, doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
4. **Mok, T.S.; Wu, Y.-L.; Thongprasert, S.; Yang, C.-H.; Chu, D.-T.; Saijo, N.; Sunpaweravong, P.; Han, B.; Margono, B.; Ichinose, Y.; et al.** Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2009, 361, 947–957, doi:10.1056/NEJMoa0810699.
5. **Sequist, L.V.; Yang, J.C.-H.; Yamamoto, N.; O’Byrne, K.; Hirsh, V.; Mok, T.; Geater, S.L.; Orlov, S.; Tsai, C.-M.; Boyer, M.; et al.** Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013, 31, 3327–3334, doi:10.1200/JCO.2012.44.2806.
6. **Mok, T.S.; Wu, Y.-L.; Ahn, M.-J.; Garassino, M.C.; Kim, H.R.; Ramalingam, S.S.; Shepherd, F.A.; He, Y.; Akamatsu, H.; Theelen, W.S.M.E.; et al.** Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2017, 376, 629–640, doi:10.1056/NEJMoa1612674.
7. **Metro, G.; Chiari, R.; Mare, M.; Giannarelli, D.; Tofanetti, F.R.; Minotti, V.; Ferraldeschi, M.; Giuffrida, D.; Marcomigni, L.; Bennati, C.; et al.** Carboplatin plus Pemetrexed for Platinum–Pretreated, Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Study with Pharmacogenetic Evaluation. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2011, 68, 1405–1412, doi:10.1007/s00280-011-1632-x.
8. **Scagliotti, G.V.** Pemetrexed plus Carboplatin or Oxaliplatin in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Sel. Proc. From the Chemother. Found. Symp. Innov. Cancer Ther. Tomorrow* 2005, 32, S5–S8, doi:10.1053/j.seminoncol.2005.02.006.
9. **Rosell, R.; Gatzemeier, U.; Betticher, D.C.;**

Keppler, U.; Macha, H.N.; Pirker, R.; Berthet, P.; Breau, J.L.; Lianes, P.; Nicholson, M.; et al. Phase III Randomised Trial Comparing Paclitaxel/Carboplatin with Paclitaxel/Cisplatin in Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: A Cooperative Multinational Trial. *Ann. Oncol.* 2002, 13, 1539–

1549, doi:10.1093/annonc/mdf332.

10. Sandler, A.; Gray, R.; Perry, M.C.; Brahmer, J.; Schiller, J.H.; Dowlati, A.; Lilienbaum, R.; Johnson, D.H. Paclitaxel–Carboplatin Alone or with Bevacizumab for Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006, 355, 2542–2550, doi:10.1056/NEJMoa061884.

GIÁ TRỊ THANG ĐIỂM BIS TRONG TIÊN LƯỢNG HỒI PHỤC THẦN KINH TRÊN BỆNH NHÂN SAU NGỪNG TUẦN HOÀN VÀO KHOA CẤP CỨU

Nguyễn Anh Tuấn^{1,2}, Nguyễn Hữu Quân¹

TÓM TẮT

Dự đoán tổn thương thần kinh sau khi hồi sinh tim phổi thành công (có tái lập tuần hoàn tự nhiên ROSC) là một thách thức lớn. Hiện nay có nhiều phương pháp điều trị hiện đại để duy trì tuần hoàn tự nhiên và bảo vệ não như ECMO, hạ thân nhiệt chỉ huy, máy tạo nhịp...nhưng để tiên lượng hồi phục về ý thức vẫn chủ yếu dựa vào lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. Bằng cách phân tích thuật toán trên điện não đồ, chỉ số BIS (bispectral index) phản ánh sự thức tỉnh của não bộ mà các thông số lâm sàng và hình ảnh học rất khó đánh giá. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đo thang điểm BIS trên nhóm bệnh nhân sau cấp cứu ngừng tuần hoàn thành công (có ROSC) để dự báo sự hồi phục về thần kinh của bệnh nhân tại thời điểm sau 30 ngày. Hồi phục thần kinh được đánh giá bằng thang điểm CPC (Cerebral Performance Category) từ 1 đến 5 tương ứng với 5 mức độ từ hồi phục hoàn toàn đến tử vong. Kết quả nghiên cứu cho thấy: Điểm BIS ở thời điểm nhập viện có giá trị tiên lượng kết cục thần kinh với diện tích dưới đường cong là 0,827, điểm cắt là 43,5 với độ nhạy là 79,2%, độ đặc hiệu là 85,7%, với điểm cắt là 23, độ nhạy là 33,3%, độ đặc hiệu 100%. Điểm BIS thời điểm 72 giờ sau ngừng tuần hoàn có giá trị tiên lượng kết cục thần kinh với diện tích dưới đường cong là 0,888, điểm cắt là 53 với độ nhạy là 92,9%, độ đặc hiệu là 71,4%. Có 2/31 bệnh nhân có BIS bằng 0 tại ít nhất 1 thời điểm khi theo dõi BIS 24 giờ, cả 2 bệnh nhân đều tử vong trong thời gian nằm viện. **Kết luận:** Điểm BIS khi nhập viện và sau 72 giờ có giá trị dự báo kết cục thần kinh sau 30 ngày với độ chính xác khá cao.

Từ khóa: ngừng tuần hoàn, tái lập tuần hoàn tự nhiên, hạ thân nhiệt, thang điểm BIS

SUMMARY

THE BIS SCORE AS PREDICTOR OF NEUROLOGICAL FUNCTION IN CARDIAC

¹Bệnh viện Bạch Mai

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Anh Tuấn

Email: bstuanccbm@gmail.com

Ngày nhận bài: 6.10.2022

Ngày phản biện khoa học: 1.12.2022

Ngày duyệt bài: 7.12.2022

ARREST PATIENT WITH ROSC

Prediction of neurological function in post cardiac arrest patient with ROSC (return of spontaneous circulation) is a challenge for emergency physician. Although many modern methods to maintain the circulation, relatively lack of tools to evaluate the mental status, beside the clinical judgement and radiology. The BIS score (bispectral index) provide a EEG variation information is an option alternatively. We conducted a study measured the BIS score in 31 patients with ROSC to predict the outcome of recovery at day 30 aftermatch. We used the CPC (Cerebral Performance Category) range from 1 to 5, regarding of fully recovery to death. The result revealed that: the BIS score on admission had the AUC of 0,827, cutoff point 43,5 with the sensitivity of 79,2%, the specificity of 85,7%. If the cutoff reduce to 23, the sensitivity chang to 33,3%, but the specificity reach 100%. The BIS score at 72 hour after cardiac arrest demonstrated the AUC of 0,888, cutoff point of 53, sensitivity 92,9%, specificity of 71,4%. Two patients have experienced the BIS score of 0 in the first 24 hour, they all died inhospital. **Conclusion:** BIS score has been proven to be a predict factor for neurologic outcome in post cardiac arrest patient with ROSC.

Keywords: cardiac arrest, ROSC, bispectral index

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các bệnh nhân sau khi được hồi sinh tim phổi thành công, tái lập được tuần hoàn tự nhiên thường bị tổn thương thần kinh do thiếu máu cục bộ trong giai đoạn ngừng tim và tổn thương trong giai đoạn tái tưới máu làm tổn thương và chết tế bào thần kinh. Hậu quả của thiếu máu cục bộ và tái tưới máu trong quá trình ngừng tim và phục hồi sau đó là nguyên nhân dẫn đến nhiều rối loạn trong cơ thể, được gọi là hội chứng sau ngừng tuần hoàn. Trong đó, các tổn thương thần kinh là nguyên nhân chính dẫn đến tử vong và di chứng, là gánh nặng cho gia đình và xã hội

Hiện nay đã có nhiều phương pháp được áp dụng để điều trị cho bệnh nhân sau NTH như hạ thân nhiệt chỉ huy, trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO), tạo nhịp qua da, sử dụng thuốc