

- and cardiovascular interventions. 2004;63(1):21-30.
6. **San Norberto EM, Flota CM, Fidalgo-Domingos L, Taylor JH, Vaquero C.** Real-world results of supra stent implantation for popliteal artery atherosclerotic lesions: 3-year outcome. *Annals of vascular surgery.* 2020;62:397-405.
 7. **Scheinert D, Werner M, Scheinert S, et al.** Treatment of complex atherosclerotic popliteal artery disease with a new self-expanding interwoven nitinol stent: 12-month results of the Leipzig SUPERA popliteal artery stent registry. *JACC: Cardiovascular Interventions.* 2013;6(1):65-71.
 8. **Norberto EMS.** Impact of Implantation Defects on Intermediate Outcome of Supera Stent for Popliteal Artery Stenosis. *Annals of Vascular Surgery.* 2017;41:186-195.
 9. **Scheinert D, Grummt L, Piorkowski M, et al.** A novel self-expanding interwoven nitinol stent for complex femoropopliteal lesions: 24-month results of the SUPERA SFA registry. *Journal of Endovascular Therapy.* 2011;18(6):745-752.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA-XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN II, III TẠI BỆNH VIỆN PHỔI TRUNG ƯƠNG 2016-2020

Bùi Mỹ Hạnh¹, Nguyễn Thành Công¹,
Đặng Văn Khiêm², Lê Tú Linh²

TÓM TẮT

Bước đầu đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn II, III bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện phổi trung ương năm 2016-2020. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Quan sát thử nghiệm lâm sàng hồi cứu không đối chứng trên 71 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn II, III nhận điều trị hóa xạ trị đồng thời với carboplatin và etoposide tại khoa ung bướu bệnh viện Phổi trung ương thời gian từ 01/01/2016-31/12/2020. **Kết quả:** tuổi trung bình 58,79±9,26, tỷ lệ nam/nữ 34/1, chỉ số toàn trạng PS=0 (50/71, 70,42%), PS=1 (21/71, 29,58%), phân loại TNM chủ yếu giai đoạn III (69/71, 97,18%), trong đó IIIB (36/71, 50,70%), IIIC (28/71, 39,44%). Đáp ứng hoàn toàn (12/71, 16,90%), đáp ứng một phần (45/71, 63,38%), đáp ứng toàn bộ (57/71, 80,28%) bệnh ổn định (3/71, 4,23%), bệnh tiến triển (11/71, 15,49%). Thời gian theo dõi trung bình là 32 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình là 16,4 tháng, thời gian sống toàn bộ (OS) trung bình là 25 tháng, OS bị ảnh hưởng bởi các yếu tố tuổi, PS. Độc tính cấp trên huyết học độ 3,4 và 5 chiếm tỷ lệ khá cao (25/71, 35,21%). Độc tính ngoài huyết học tỷ lệ rất thấp chủ yếu là độ 1 và độ 2, trên độ 3 chỉ có viêm phổi chiếm (3/71, 4,23%), sốt giảm bạch cầu (5/71, 7,05%). Kết quả bước đầu điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn II, III bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời cho thấy hiệu quả và tính an toàn cao.

Từ khóa: Hóa xạ trị đồng thời, ung thư phổi tế bào nhỏ

SUMMARY

INITIAL ASSESSMENT OF TREATMENT RESULTS FOR STAGE II, III SMALL CELL LUNG CANCER BY CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY AT THE NATIONAL LUNG HOSPITAL IN 2016-2020

Initial assessment of treatment results for stage II, III small cell lung cancer by concurrent chemoradiotherapy at the National Lung Hospital in 2016-2020. Subjects and methods: Observation of an uncontrolled retrospective clinical trial, we enrolled 71 patients with stage II, III small cell lung cancer to be received concurrent chemoradiotherapy with carboplatin and etoposide at the oncology department at National Lung Hospital from January 1, 2016 to December 31, 2020. Results: Median age 58.79±9.26, male/female ratio 34/1, performance status (PS)=0 (50/71, 70.42%), PS=1 (21/71, 29.58%), mainly TNM stage III (69/71, 97.18%) with IIIB (36/71, 50.70%) and IIIC (28/71, 39.44%). Complete response (12/71, 16.90%), partial response (45/71, 63.38%), overall response rate (57/71, 80.28%), stable disease (3/71, 4.23%), progressive disease (11/71, 15.49%). The median follow-up period was 32 months, median progression-free survival (PFS) was 16.4 months and median overall survival (OS) was 25 months, OS was affected by some factors such as age, PS. Acute hematological toxicity grade 3, 4 and 5 accounted for a fairly high rate (25/71, 35.21%). Non-hematological toxicity rates were very low, mainly grade 1 and grade 2, above grade 3 pneumonia (3/71, 4.23%), fever with leukopenia (5/71, 7.05%). Initial results of treatment of stage II, III small cell lung cancer by chemoradiotherapy was high efficiency and safety.

Keywords: Concurrent chemoradiotherapy, small cell lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) là loại ung thư phổi tiên lượng xấu nhất trong các loại

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện phổi trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Mỹ Hạnh

Email: buimyhanh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 17.8.2021

Ngày phản biên khoa học: 12.10.2021

Ngày duyệt bài: 19.10.2021

ung thư phổi chiếm tỷ lệ khoảng 14% trong tất cả các loại ung thư phổi. Tại thời điểm chẩn đoán khoảng 70% đã có biểu hiện di căn thứ phát, đáp ứng rất tốt đối với hóa trị và xạ trị nhưng bệnh thường tái phát nhanh, nếu không điều trị thời gian sống thêm là 2-4 tháng¹. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy hóa xạ trị đồng thời vẫn hiệu quả nhất giúp kéo dài thời gian sống thêm, hạn chế tiến triển di căn và tái phát như Takada, Faivre-Fin, Halvorsen, tuy nhiên sự kết hợp này gây tăng độc tính đặc biệt cho viêm thực quản, độc tính phổi, độc tính hệ huyết học²⁻⁴. Tỷ lệ đáp ứng điều trị chung cho giai đoạn I-III là 70-90% và OS trung bình 24 đến 30 tháng và tỷ lệ sống 5 năm từ 25% đến 30%. Xạ não dự phòng có thể giảm 25% di căn não, tăng 5,4% thời gian sống trong 3 năm¹. Tại Việt Nam có rất ít nghiên cứu về vấn đề này, một số nghiên cứu như của Võ Văn Sơn, Lê Văn Giao đánh giá trên cả những bệnh nhân giai đoạn đã di căn xa^{5,6}. Vì lý do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm "Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn II, III bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời tại Bệnh Viện Phổi Trung Ương năm 2016-2020".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng. 71 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn II, III nhận điều trị hóa xạ trị đồng thời với Carboplatin và Etoposide tại khoa ung bướu bệnh viện Phổi trung ương thời gian từ 01/01/2016 - 31/12/2020.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- + Người bệnh trên 18 tuổi.
- + Các người bệnh UTP ở giai đoạn II, III theo phân loại TNM phiên bản 8 và có kết quả mô bệnh học là UTPTBN được đánh giá lúc bắt đầu điều trị, không có dạng tổ hợp với UTPKTBN
- + Chỉ số hoạt động cơ thể 0-1 theo thang điểm ECOG đánh giá trước điều trị.
- + Người bệnh mới đến điều trị lần đầu, không có loại ung thư thứ 2 cùng lúc.
- + Người bệnh được theo dõi định kỳ, có các xét nghiệm đánh giá trong quá trình điều trị, tái khám.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Người bệnh không đủ tiêu chuẩn chọn.
- + Phổi hợp ung thư phổi tế bào nhỏ và không tế bào nhỏ.
- + Người bệnh có bệnh có ung thư thứ hai.
- + Người bệnh có chống chỉ định với hóa trị, xạ trị.

2. Phương pháp nghiên cứu

+ **Thiết kế nghiên cứu:** Quan sát thử nghiệm lâm sàng hồi cứu không đối chứng

+ Chọn mẫu toàn bộ theo thời gian từ 01/01/2016-31/12/2020

+ Thập thông tin dựa vào hồ sơ bệnh án lưu trữ, đánh giá các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng điều trị, độc tính cấp trong điều trị.

+ Theo dõi đánh giá sống thêm không bệnh tiến triển (PFS), sống thêm toàn bộ (OS) theo phương pháp Kaplan- Meier

3. Phân tích và xử lý số liệu. Số liệu được nhập và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0

4. Đạo đức nghiên cứu. Nghiên cứu được sự chấp thuận của người bệnh và người nhà bệnh nhân. Thông tin người bệnh giữ hoàn toàn bí mật và chỉ phục vụ công tác nghiên cứu nhằm nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe cho người bệnh.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm tuổi của bệnh nhân nghiên cứu

Nhóm tuổi	n	Tỷ lệ (%)
<40	2	2,82
40-49	9	12,68
50-59	25	35,21
60-69	27	38,03
≥70	8	11,27

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 58,79± 9,26, nhỏ nhất là 33, lớn nhất là 84 tuổi, gặp nhiều nhất là 50-69 tuổi chiếm 73,21%.

Bảng 2. Đặc điểm giới của bệnh nhân nghiên cứu

Giới tính	n	Tỷ lệ (%)
Nam	69	97,18
Nữ	2	2,82

Nhận xét: Đối tượng nghiên cứu chủ yếu là nam giới chiếm 97.18%(n=69), nữ giới chỉ chiếm 2,82%(n=2), tỷ lệ nam/nữ 34:1

Bảng 3. Đặc điểm chỉ số hoạt động cơ thể khi nhập viện

Chỉ số PS	Trước điều trị	
	n	Tỷ lệ (%)
0	50	70,42
1	21	29,58
Tổng	71	100,00

Nhận xét: Chỉ số toàn trạng của đối tượng nghiên cứu chủ yếu thuộc nhóm toàn trạng tốt PS=0 (70,42%, n=50)

2. Đặc điểm điều trị

Bảng 4. Đặc điểm đáp ứng điều trị chung

Mức độ đáp ứng	n	Tỷ lệ(%)
Đáp ứng hoàn toàn	12	16,90
Đáp ứng một phần	45	63,38
Bệnh ổn định	3	4,23

Bệnh tiến triển	11	15,49
Tổng	71	100,00

Nhận xét: Đáp ứng hoàn toàn chiếm 16,90% (n=12), đáp ứng một phần là chủ yếu chiếm 63,38% (n=45), đáp ứng toàn bộ đạt 80,28%, bệnh ổn định chiếm 4,23% (n=3), bệnh tiến triển chiếm 15,49% (n=11).

Bảng 5. Đặc điểm một số độc tính trong quá trình điều trị theo CTCAE 2009

Độc tính	Độ 1 và 2		Độ 3,4 và 5	
	n	Tỷ lệ (%)	N	Tỷ lệ (%)
Giảm bạch cầu	22	30,98	18	25,35
Giảm bạch cầu hạt	19	26,76	21	29,58

Thiếu máu	16	22,54	6	8,45
Giảm tiểu cầu	7	9,86	3	4,23
Viêm phổi	7	9,86	3	4,23
Sốt giảm bạch cầu	0	0	5	7,05

Nhận xét: Độc tính cấp trên huyết học độ 3,4 và 5 chiếm tỷ lệ khá cao 35,21% (n=25). Trong đó giảm số lượng bạch cầu 25,35%, giảm bạch cầu hạt 29,58%, thiếu máu 8,45%, giảm tiểu cầu 4,23%. Độc tính chủ yếu ngoài huyết học là độ 1 và độ 2, rất hiếm độ 3,4 và độ 5. Độc tính trên độ 3 của viêm phổi 4,23%, sốt giảm bạch cầu 5,64%, ghi nhận 1 trường hợp sốt giảm bạch cầu độ 5 chiếm 1,41% và trường hợp này có viêm phổi độ 5.

3. Đặc điểm thời gian sống thêm chung

Bảng 6. Đặc điểm thời gian sống thêm chung

Thời gian sống thêm	Trung bình (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)
PFS	16,433±2,229	30,99	11,27	7,04
OS	24,983±2,534	57,75	23,94	14,08

Nhận xét: Thời gian theo dõi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 32 tháng. Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình là 16,4 tháng, thời gian sống toàn bộ (OS) trung bình là 25 tháng. Tỷ lệ PFS 1 năm 30,99%, 3 năm 7,04%. Tỷ lệ OS 1 năm 57,75%, 3 năm 14,08%.

3.1. Môi liên quan thời gian sống thêm và một số yếu tố và tuổi

Bảng 7. Môi liên quan thời gian sống thêm và tuổi

Nhóm tuổi (n=68)	OS trung bình (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	P Logrank
<65 (n=50)	29,993±3,449	60,00%	30,00%	16,00%	0,014
≥65 (n=18)	17,924±2,914	61,11%	11,11%	11,11%	

Nhận xét: OS trung bình của nhóm dưới 65 tuổi là 29,99 tháng, nhóm trên 65 tuổi trung bình là 17,92 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,014<0,05) với độ tin cậy 95%, dữ liệu đã loại bỏ đi 3 người bệnh tử vong trong quá trình điều trị.

Bảng 8. Môi liên quan thời gian sống thêm và chỉ số toàn trạng

Chỉ số toàn trạng (n=68)	OS trung bình (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	P Logrank
PS=1	17,102±2,598	45,00	10,00	5,00	0,039
PS=0	28,390±3,113	66,67	31,25	18,75	

Nhận xét: OS trung bình của nhóm có PS=1 và PS=0 lần lượt là 17,01 tháng và 28,4 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê p=0,039<0,05 với độ tin cậy 95%.

Bảng 9. Môi liên quan thời gian sống thêm và xạ não dự phòng sau điều trị 4-6 chu kỳ

Xạ não dự phòng (n=64)	OS trung bình (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	P Logrank
Có (n=12)	32,719 ± 5,935	83,33	50,00	33,33	0,193
Không (n=52)	23,660±2,565	57,69	19,235	11,54	

Nhận xét: OS trung bình của nhóm điều trị đủ 4-6 chu kỳ có xạ não dự phòng (32,72 tháng) cao hơn của nhóm không xạ não dự phòng (23,66 tháng) sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p=0,193>0,05) với độ tin cậy 95%.

Bảng 10. Môi liên quan thời gian sống thêm và đáp ứng khô u sau điều trị 4-6 chu kỳ

Đáp ứng khô U (n=64)	OS trung bình (tháng)	1 năm (%)	2 năm (%)	3 năm (%)	P Logrank
Hoàn toàn	34,847±7,050	75,00	33,33	8,33	0,179
Một phần	24,798±2,703	62,22	24,44	17,78	

Nhận xét: OS trung bình của nhóm đáp ứng hoàn toàn 34,8 tháng cao hơn nhóm đáp ứng một phần (24,8 tháng) không có sự khác biệt có ý nghĩa với p=0,179>0,05, độ tin cậy 95%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu: Tuổi trung bình của chúng tôi thấp hơn một chút so với các nghiên cứu trên thế giới ở các nước phát triển do tuổi thọ trung bình của các nước này cao hơn và tỷ lệ nam/nữ cao hơn nghiên cứu trên thế giới do tỷ lệ nữ các nước Châu Âu, Mỹ hút thuốc lá nhiều hơn so với nữ ở Việt Nam như nghiên cứu Faivre-Fin tuổi trung bình 63, tỷ lệ nam/nữ 1,2/1, Gronberg tuổi trung bình là 65, tỷ lệ nam/nữ 1,3/1^{3,7}. Chỉ số hoạt động cơ thể của chúng tôi cũng tốt hơn PS=0 (70,42%) tốt hơn các nghiên cứu khác cho thấy yếu tố tốt cho điều trị hóa xạ trị. Giai đoạn bệnh của đối tượng nghiên cứu của chúng tôi phát hiện chủ yếu giai đoạn III cũng tương tự như các nghiên cứu trên thế giới của Faivre-Fin, Gronberg^{3,7}.

Theo NCCN 2022 tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cho điều trị chung cho giai đoạn I-III là 70-90%, nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 80,28% khá tương đồng với các nghiên cứu Halvorsen (90%), Gronberg(69%)^{4,7}. Độc tính điều trị trên huyết học trên độ 3 nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn các nghiên cứu khác trên thế giới (giảm số lượng bạch cầu 25,35%, giảm bạch cầu hạt 29,58%, thiếu máu 8,45%. giảm tiểu cầu 4,24% so với nghiên cứu Faivre-Fin hạ bạch cầu hạt 64%, thiếu máu 13%)³.

Theo NCCN 2022 OS trung bình 25-30 tháng, PCI có thể giảm 25% di căn não, tăng 5,4% thời gian sống trong 3 năm, tỷ lệ sống sót sau 5 năm từ 25% đến 30%¹. Nghiên cứu của chúng tôi thấy thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình là 16,4 tháng, thời gian sống toàn bộ (OS) trung bình là 25 tháng, tỷ lệ OS 1 năm 57,75%, 2 năm 23,94%, 3 năm 14,08%. OS trung bình khá tương đồng với một số nghiên cứu của Faivre-Fin (25 tháng), Damhuis (26 tháng), Tadaka (27,2 tháng)^{2,3,8}. Thời gian sống thêm có sự ảnh hưởng bởi tuổi (nhóm dưới và trên 65 tuổi lần lượt là 29,99 tháng so với 17,92 tháng, khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,014<0,05$), PS (nhóm có PS=1 và PS=0 lần lượt là 17,01 tháng và 28,4 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,039<0,05$), xạ não dự phòng (nhóm xạ não dự phòng 32,72 tháng cao hơn nhiều so với của nhóm không xạ não dự phòng 23,66 tháng) sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê $p=0,193>0,05$, đáp ứng khối u (nhóm đáp ứng hoàn toàn 34,8 tháng cao hơn nhóm đáp ứng một phần 24,8 tháng không có sự khác biệt có ý nghĩa với $p=0,179>0,05$).

V. KẾT LUẬN

- Hóa xạ trị đồng thời tại bệnh viện phổi

trung ương là phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả với UTPTBN tương đương với các nước trên thế giới.

- Đáp ứng toàn bộ điều trị cao 80,28 % và độc tính trong quá trình điều trị cũng thấp hơn các nghiên cứu khác chủ yếu trên huyết học và viêm phổi.

- Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung bình là 16 tháng, thời gian sống toàn bộ (OS) trung bình là 25 tháng. Tỷ lệ PFS 1 năm 30,99%, 2 năm 11,27%, 3 năm 7,04%. Tỷ lệ OS 1 năm 57,75%, 2 năm 23,94%, 3 năm 14,08%.

- Các yếu tố có thể ảnh hưởng đến thời gian sống thêm (OS) gồm tuổi và chỉ số toàn trạng. Xạ não dự phòng, đáp ứng điều trị cho thấy có hiệu quả cao hơn tuy nhiên chưa có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M.** NCCN Guidelines Insights: Small Cell Lung Cancer, Version 1.2022. National Comprehensive Cancer Network. Published online August 9, 2021:1-70.
- Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, et al.** Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3054-3060. doi:10.1200/JCO.2002.12.071
- Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al.** Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1116-1125. doi:10.1016/S1470-2045(17)30318-2
- Halvorsen TO, Sundstrøm S, Fløtten Ø, et al.** Comorbidity and outcomes of concurrent chemotherapy and radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol.* 2016;55(11):1349-1354. doi:10.1080/0284186X.2016.1201216
- Võ Văn Sơn.** Nghiên cứu áp dụng phác đồ kết hợp hóa - xạ trị ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá kết quả điều trị. Trường Đại Học Y Hà Nội, Luận án tiến sĩ Y Học. Published online 2009:10-202.
- Lê Văn Giao và cộng sự.** Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ bằng hóa xạ trị phối hợp tại Bệnh Viện Đa khoa Tỉnh Thanh Hóa. *Tạp chí y học thực hành,* (1066). Published online 2018:26-28.
- Gronberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, et al.** High-dose versus standard-dose twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited stage small-cell lung cancer: an open-label, randomised, phase 2 trial. *The Lancet Oncology.* 2021; 22(3):321-331. doi:10.1016/S1470-2045(20)30742-7
- Damhuis R, Widder J, Senan S.** Population-based Results of Chemoradiotherapy for Limited Stage Small Cell Lung Cancer in The Netherlands. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2018;30(1):17-22. doi:10.1016/j.clon.2017.10.008