**KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PACLITAXEL- CARBOPLATIN
UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN ỨC DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN K**

***Bùi Xuân Thắng1 , Nguyễn Thị Thái Hòa1, Vũ Hà Thanh1,
Nguyễn Thị Thúy Hằng1, Nguyễn Văn Cao1, Đoàn Thị Tuyết,***

***Đào Khánh Linh1, Trương Công Minh1,***

***Nguyễn Tuấn Anh1, Lê Xuân Hà2***

*1Bệnh viện K, 2Bệnh viện Hữu Nghị*

**Chịu trách nhiệm chính: Bùi Xuân Thắng**

**SĐT: 0986671389 \_ Email:** **xuanthang30071996@gmail.com**

**TÓM TẮT**

**Mục tiêu**: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của điều trị hóa chất Paclitaxel- Carboplatin trong ung thư biểu mô tuyến ức di căn tại Bệnh viện K.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu**: nghiên cứu hổi cứu, theo dõi dọc trên bệnh nhân được chẩn đoán xác định UTBM tuyến ức giai đoạn di căn (AJCC 8th), được điều trị bằng phác đồ hóa chất Paclitaxel- Carboplatin từ năm 2020 đến năm 2024, tại bệnh viện K.

**Kết quả**: nghiên cứu trên 20 bệnh nhân: tuổi trung bình là 56,4, tỉ lệ nam giới 65%, nữ 35%, ECOG 0 chiếm 70%, ECOG 1 chiếm 30%, thể mô bệnh học chủ yếu là carcinoma vảy (70%). Kết quả điều trị: tỷ lệ đáp ứng là 45%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 75%. Trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển (mPFS) là 8,7 tháng sau theo dõi 15,6 tháng. Độc tính liên quan đến phác đồ trên hệ thống tạo huyết với tỉ lệ thiếu máu 55% (độ 3 chiếm 5%), hạ bạch cầu trung tính 55% (độ 3 chiếm 10%). Độc tính ngoài huyết học hay gặp trên hệ thần kinh ngoại vy (40%) và tăng AST/ALT (45%), chủ yếu độ 1, độ 2.

**Kết luận**: Phác đồ phối hợp paclitaxel và carboplatin là một lựa chọn có hiệu quả trong điều trị ung thư biểu mô tuyến ức giai đoạn di căn mà chưa được điều trị toàn thân trước đó.

**SUMMARY**

**RESULTS OF CHEMOTHERAPY PACLITAXEL- CARBOPLATIN TREATMENT IN METASTATIC THYMIC CARCINOMA AT K HOSPITAL**

***Objective****: Evaluation of clinical and paraclinical characteristics and treatment results of Paclitaxel-Carboplatin in metastatic thymic carcinoma at K Hospital.*

***Subjects and Methods****: A retrospective study with longitudinal follow-up on patients diagnosed with metastatic thymic carcinoma (AJCC 8th edition), treated with the Paclitaxel-Carboplatin chemotherapy regimen from 2020 to 2024 at K Hospital.*

***Results****: The study included 20 patients with an average age of 56.4 years; 65% were male and 35% were female. ECOG 0 accounted for 70% and ECOG 1 for 30%. The predominant histological type was squamous cell carcinoma (70%). The treatment results showed a response rate of 45% and a disease control rate (DCR) of 75%. The median progression-free survival (mPFS) was 8.7 months after a follow-up of 15.6 months. Hematologic toxicity related to the regimen included anemia in 55% of patients (grade 3 in 5%) and neutropenia in 55% (grade 3 in 10%). Non-hematologic toxicity was commonly observed in the peripheral nervous system (40%) and elevated AST/ALT levels (45%), mainly grades 1 and 2.*

***Conclusion****: The combination of paclitaxel and carboplatin is an effective treatment option for metastatic thymic carcinoma in patients who have not previously received systemic therapy*

1. **ĐẶT VẤN ĐỀ**

 Ung thư biểu mô tuyến ức là một tổn thương ác tính hiểm gặp, biểu hiện tại trung thất trước, chiếm 5–36% trong số tất cả các khối u tuyến ức ác tính.1–3 Do tính chất này nên cho đến nay chỉ có một số lượng hạn chế bệnh nhân được phân tích trong các nghiên cứu đã công bố. Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn khối u đem lại hiệu quả cao, cải thiện thời gian sống thêm, hóa xạ trị có vai trò bổ trợ sau phẫu thuật ở một số trường hợp hoặc khi bệnh tiến triển xâm lấn rộng không có khả năng phẫu thuật. Tuy nhiên có khoảng 20-30% bệnh được phát hiện ở giai đoạn muộn, khối u lan tràn, di căn xa, không còn khả năng điều trị tại chỗ.4 Điều trị hóa chất đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn này. Một số báo cáo đã chỉ ra hiệu quả của liệu pháp kết hợp dựa trên cisplatin, chẳng hạn như ADOC (cisplatin, doxorubicin, vincristine và cyclophosphamide) và CODE (cisplatin, vincristine, doxorubicin và etoposide) đối với tuyến ức.5,6 Mặc dù tỉ lệ đáp ứng khá cao, tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là u tuyến ức ác tính (thymoma), tỉ lệ ung thư biểu mô tuyến ức thấp, đồng thời, tỷ lệ cao các độc tính nghiêm trọng đã được quan sát thấy với các phác đồ đã đề cập ở trên. Mặt khác, một số tác nhân chống ung thư, bao gồm irinotecan, paclitaxel, docetaxel, gemcitabine và vinorelbine đã được phát triển vào những năm 1990, khác biệt về cơ chế hoạt động so với các tác nhân thế hệ cũ như vindesine, vinblastine và etoposide. Do đó, các phác đồ kết hợp platinum với tác nhân này đã được đưa ra như phác đồ chung điều trị các khối u đặc có nguồn gốc biểu mô, trong đó có ung thư biểu mô tuyến ức. Trong một thử nghiệm pha II theo dõi tại 21 trung tâm ung thư tại Nhật Bản từ năm 2008 đến năm 2011 ghi nhận các bệnh nhân ung thư biểu hiện mô tuyến ức giai đoạn IV được điều trị bằng phác đồ paclitaxel – carboplatin, cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 36%, trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 7,5 tháng.7 Một nghiên cứu khác về các bệnh nhân tại Trung Quốc công bố năm 2014 cho trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và sống thêm toàn bộ thời gian như 3,5 tháng và 24 tháng.8

Tại Việt Nam, hiện nay chưa có công trình nghiên cứu nào đánh giá về điều trị ung thư biểu mô tuyến ức giai đoạn di căn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này nhắm mục tiêu:

1. *Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến ức di căn điều trị Paclitaxel- Carboplatin tại Bệnh viện K.*
2. *Kết quả điều trị trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.*
3. **ĐÔI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**
	1. **Đối tương nghiên cứu:**

20 bệnh nhân Ung thư biểu mô tuyến ức di căn điều trị hóa chất Paclitaxel- Carboplatin tại Bệnh viện K từ năm 2020-2024.

 ***Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân***:

* Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến ức, khẳng định bằng mô bệnh học theo phân loại của WHO năm 2015.
* Giại đoạn IV theo phân loại theo AJCC 8th
* Tuổi từ 18 trở lên.
* Chỉ số toàn trạng ECOG: 0, 1.
* Chưa điều trị hóa chất trước đó.
* Được điều trị bằng phác đồ paclitaxel – carboplatin tối thiểu 2 chu kỳ.
* Các xét nghiệm chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị.
* Có đầy đủ hồ sơ bệnh án thông tin điều trị

***Tiêu chuẩn loại trừ:***

* Mắc ung thư thứ 2.
* Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.
* Mắc các bệnh lý trầm trọng khác đe dọa tử vong: suy tim, suy thận, suy gan không hồi phục.
* Bỏ dở điều trị vì lý do chủ quan của bệnh nhân và người nhà (không vì bệnh tiến triển hay tác dụng phụ không thể dung nạp.
	1. **Phương pháp nghiên cứu**
* Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu, theo dõi dọc
* Mẫu nghiên cứu: Mẫu thuận tiện 20 bệnh nhân
1. **KẾT QUẢ**
	1. **Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

|  |  |
| --- | --- |
| **Đặc điểm bệnh nhân** | **N = 20 (%)** |
| **Tuổi** |
| Trung bình (X ± SD) | 56,4 ± 8,7 (tuổi)  |
| **Giới** |
| Nam | 13 (65%) |
| Nữ | 7 (35%) |
| **Thể trạng (ECOG)** |
| PS 0 | 15 (75%) |
| PS 1 |  5 (25%) |
| **Giải phẫu bệnh** |
| Carcinoma vảy | 14 (70%) |
| Carcinoma, NOS | 2 (10%) |
| Carcinoma dạng lympho biểu mô | 1 (5%) |
| Carcinoma TKNT tế bào lớn | 1 (5%) |
| **Giai đoạn bệnh** |
| Giai đoạn IVA | 8 (40%) |
| Giai đoạn IVB | 12 (60%) |
| **Tình trạng nhược cơ** |
| Có | 1 (5%) |
| Không | 19 (95%) |

**Nhận xét:** Tuổi trung bình các bệnh nhân trong nghiên cứu là 56,4, nam giới chiếm tỉ lệ 75%. Phần lớn bệnh nhân có thể mô bệnh học là Carcinoma vảy (70%). Vị trí di căn hay gặp là màng phổi, xương, phổi. Có 1 bệnh nhân được chẩn đoán nhược cơ độ 2 (5%)

* 1. **Kết quả điều trị**
		1. **Tỉ lệ đáp ứng chung**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Đáp ứng** | **N** | **%** |
| **Đáp ứng hoàn toàn** | **0** | **0** |
| **Đáp ứng một phần** | **9** | **45** |
| **Bệnh ổn định** | **6** | **30** |
| **Bệnh tiến triển** | **5** | **25** |
| **ORR (%)** | **45%** |
| **DCR (%)** | **75%** |

**Nhận xét:** Tỷ lệ đáp ứng một phần là 45%, bệnh ổn định là 30%, có 5 trường hợp tiến triển (25%). Tỷ lệ đáp ứng chung là 45%,. Tỷ lệ kiểm soát bệnh ( đáp ứng một phần, bệnh ổn định) là 75%.

* + 1. **Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**



Nhận xét: Theo dõi trung vị 15,6 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển 8,7 tháng.

* + 1. **Tác dụng không mong muốn của phác đồ**

|  |  |
| --- | --- |
| **Độc tính** | **Tác dụng không mong muốn (%)** |
| **Tổng** **(n=20)** | **Độ 1** | **Độ 2** | **Độ 3** | **Độ 4** |
| **Huyết học** |
| **Hạ bach cầu** | 11 (55%) | 6 (30%) | 3 (15%) | 2 (20%) | 0 |
| **Hạ bạch cầu trung tính** | 8 (40%) | 4 (20%) | 2 (20%) | 2 (20%) | 0 |
| **Hạ tiểu cầu** | 4 (20%) | 3 (15%) | 1 (5%) | 0 | 0 |
| **Thiếu máu** | 11 (55%) | 8 (40%) | 2 (10%) | 1 (5%) | 0 |
| **Ngoài huyết học** |
| **Độc tính thần kinh ngoại vy** | 8 (40%) | 7 (35%) | 1 (5%) | 0 | 0 |
| **Tăng AST/ALT** | 9 (45%) | 7 (35%) | 2 (10%) | 0 | 0 |
| **Nôn, buồn nôn** | 5 (25%) | 4 (20%) | 1 (5%) | 0 | 0 |

Nhận xét: Độc tính trên huyết học hay gặp nhất là thiếu máu và hạch bạch cầu, chủ yếu độ 1, độ 2. Hạ tiểu cầu ít gặp hơn. Không ghi nhận trường hợp sốt hạ bạch cầu hoặc xuất huyết do giảm tiểu cầu. Độc tính ngoài huyết học ghi nhận hay gặp trên hệ thần kinh ngoại vi, tăng AST/ALT, chủ yếu độ 1. Không ghi nhận độc tính độ 4 ở các bệnh nhân nghiên cứu.

1. **BÀN LUẬN**

 Ung thư biểu mô tuyến ức, đặc biệt là ở giai đoạn di căn, tạo ra những thách thức lớn khi không bệnh nhân không có chỉ định điều trị tại chỗ tại vùng bằng phẫu thuật, xạ trị, trong khi chưa các phác đồ chuẩn điều trị cho giai đoạn này.

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 20 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến ức giai đoạn di căn điều trị với hóa chất Paclitaxel- Carboplatin. Các bệnh nhân trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 56,4, chủ yếu là nam giới (65%), và hầu hết các trường hợp có mô bệnh học là carcninoma vảy (70%), tương tự với các kết quả về đặc điểm dân số chung của ung thư biểu mô tuyến ức trong các nghiên cứu trước đây của các tác giả được công bố trên thế giới. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi có 01 trường hợp carcinoma Thần kinh nội tiết tế bào lớn và 01 trường hợp carcinoma dạng lympho biểu mô, ghi nhận sự đa dạng về mô học trong nhóm ung thư hiếm gặp này. Thể mô bệnh học đã được xem là một yếu tố tiên lượng quan trọng đối với ung thư biểu mô tuyến ức. Một số nghiên cứu lâm sàng đã cho thấy rằng nhóm ung thư mô tế bào vảy ung thư có liên quan đến lượng tốt hơn, trong khi các thể khác kém đáp ứng hơn với hóa trị. Đáng chú ý, trong nghiên cứu của chúng tôi, di căn màng phổi và phổi, với giai đoạn IVB chiếm tỷ lệ cao hơn (60%), nhấn mạnh tính chất ác tính và tiên lượng không tốt của bệnh. Đặc biệt, 01 bệnh nhân (2,6%) được chẩn đoán mắc hội chứng nhược cơ độ 2, làm phức tạp thêm đặc điểm lâm sàng của ung thư tuyến ức.

 Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đáp ứng một phần trong 45% bệnh nhân, cao hơn với các nghiên cứu trước đây như công bố của Igawa (2010), Lenma (2008) với tỷ lệ đáp ứng một phần lần lượt là 36% và 28%.9 Bệnh giữ nguyên trong 30% trường hợp và chỉ có 25% tiến triển trong quá trình điều trị, cho thấy khả năng kiểm soát bệnh của phác đồ paclitaxel - carboplatin đối với ung thư biểu mô tuyến ức. Tuy nhiên, không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng ứng hoàn toàn, làm nổi bật những thách thức tồn tại trong việc quản lý và điều trị ung thư biểu mô tuyến ức giai đoạn muộn.

 Thời gian sống không tiến triển trung vị là 8,5 ± 1,0 tháng phù hợp với kết quả từ các nghiên cứu trước đây chẳng hạn như nghiên cứu của Furugen (2011) đã báo cáo PFS là 8,6 tháng, của Igawa (2010) là 7,9 tháng, của Hirai (2015) là 7,5 tháng.7

 Trước đây, phác đồ hóa trị có anthracycline là tiêu chuẩn trong điều trị ung thư tuyến ức nói chung dựa trên nhiều thử nghiệm lâm sàng. Loehrer và cộng sự đã báo cáo tỷ lệ đáp ứng chung là 50% và thời gian sống trung vị là 37,7 tháng trong 29 bệnh nhân mắc u tuyến ức ác tính và ung thư biểu mô tuyến ức di căn hoặc tái phát tại chỗ đã được điều trị bằng PAC.10 Tuy nhiên các độc tính liên quan đến cơ tim, tiền sử bệnh nhân xạ trị trung thất trước đó, bệnh nhân cao tuổi và bệnh phổi hợp đã hạn chế sử dụng phác đồ này, và các phác đồ không anthracycline được nghiên cứu nhiều trong thời gian gần đây, trong đó hóa chất Paclitaxel- Carboplatin được sử dụng rộng rãi trong điều trị, mặc dù tỉ lệ đáp ứng chưa cải thiện hơn so với các điều trị kinh điển.

 Phác đồ paclitaxel - carboplatin cho thấy mức độ độc tính có thể kiểm soát. Độc tính về huyết học chủ yếu là thiếu máu và giảm bạch cầu, đa phần ở độ 1 và 2, không có trường hợp sốt giảm bạch cầu nào được báo cáo. Giảm tiểu cầu ít gặp hơn và quan trọng là không ghi nhận trường hợp chảy máu nào. Với các độc tính không phải huyết học, đặc biệt là độc tính thần kinh ngoại biên, chủ yếu gặp ở cấp độ 1 và 2, củng cố mức độ an toàn có thể chấp nhận được của phác đồ điều trị. So sánh với các nghiên cứu hiện có, chẳng hạn như nghiên cứu đa trung tâm giai đoạn II của Hirai (2015), hay Song (2014) cho thấy mô hình độc tính tương tự.8 Đáng chú ý, việc không ghi nhận độc tính độ 4 nhấn mạnh khả năng dung nạp chung của phác đồ, một yếu tố quan trọng trong điều trị bệnh nhân ở giai đoạn muộn, những người có thể dễ bị tổn thương hơn trước các tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị.

1. **KẾT LUẬN**

**5.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

* Tuổi trung bình: 56,4 ± 8,7 tuổi, nam (65%), nữ (35%), ECOG PS 0 chiếm 75%, PS 1 là 35%.
* Mô bệnh học chủ yếu là Carcinoma tế bảo vảy (70%)
* Giai đoạn IVA chiếm 40%, IVB chiếm 60%
* Ghi nhận 1 trường hợp bị nhược cơ trước điều trị

 **5.2. Kết quả điều trị**

* Tỉ lệ đáp ứng: 45% (không có trường hợp đáp ứng hoàn toàn), tỉ lệ kiểm soát bệnh 75%
* Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (mPFS) 8,7 tháng.
* Độc tính hay gặp trên hệ huyết học là hạ bạch cầu (40%), thiếu máu (55%),; độc tính ngoài huyết học hay gặp độc tính thần kinh ngoại vi (40%), tăng AST/ALT (45%) ,chủ yếu độ 1, độ 2.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

1. Hsu CP, Chen CY, Chen CL, et al. Thymic carcinoma. Ten years’ experience in twenty patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107(2):615-620.

2. Suster S, Rosai J. Thymic carcinoma. A clinicopathologic study of 60 cases. *Cancer*. 1991;67(4):1025-1032. doi:10.1002/1097-0142(19910215)67:4<1025::aid-cncr2820670427>3.0.co;2-f

3. Wick MR, Scheithauer BW, Weiland LH, Bernatz PE. Primary thymic carcinomas. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):613-630. doi:10.1097/00000478-198210000-00003

4. Liu HC, Hsu WH, Chen YJ, et al. Primary thymic carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2002;73(4):1076-1081. doi:10.1016/s0003-4975(01)03607-4

5. Koizumi T, Takabayashi Y, Yamagishi S, et al. Chemotherapy for advanced thymic carcinoma: clinical response to cisplatin, doxorubicin, vincristine, and cyclophosphamide (ADOC chemotherapy). *Am J Clin Oncol*. 2002;25(3):266-268. doi:10.1097/00000421-200206000-00012

6. Yoh K, Goto K, Ishii G ichiro, et al. Weekly chemotherapy with cisplatin, vincristine, doxorubicin, and etoposide is an effective treatment for advanced thymic carcinoma. *Cancer*. 2003;98(5):926-931. doi:10.1002/cncr.11606

7. Hirai F, Yamanaka T, Taguchi K, et al. A multicenter phase II study of carboplatin and paclitaxel for advanced thymic carcinoma: WJOG4207L. *Ann Oncol*. 2015;26(2):363-368. doi:10.1093/annonc/mdu541

8. Song Z. Chemotherapy with paclitaxel plus carboplatin for relapsed advanced thymic carcinoma. *Journal of Thoracic Disease*. 2014;6(12). doi:10.3978/j.issn.2072-1439.2014.11.18

9. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC, et al. Phase II Study of Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Thymoma and Thymic Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2060-2065. doi:10.1200/JCO.2010.32.9607

10. Loehrer PJ, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 1994;12(6):1164-1168. doi:10.1200/JCO.1994.12.6.1164