

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA THUỐC SORAFENIB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN KHÁNG VỚI ĐIỀU TRỊ NÚT MẠCH HOÁ CHẤT

HOÀNG THỊ CÚC, TRẦN THẮNG,
VŨ HỒNG THẮNG, PHẠM THỊ QUẾ, NGUYỄN THỊ HOA
Khoa Nội 4, Bệnh viện K

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả điều trị của thuốc sorafenib trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan kháng với điều trị nút mạch hoá chất (TACE) tại Bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Đối tượng bao gồm 36 bệnh nhân được xác định kháng TACE và chuyển sang điều trị sorafenib tại Bệnh viện K từ tháng 7 năm 2019 đến tháng 8 năm 2021. Mục tiêu là đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ (OS) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS).

Kết quả nghiên cứu: Sau khi xác định kháng với điều trị TACE, 36 bệnh nhân đã được chuyển sang điều trị với sorafenib. PFS và OS trung vị lần lượt là 12,9 và 16,26 tháng. Có sự khác biệt có ý nghĩa về OS giữa các nhóm theo phân loại giai đoạn Barcelona (BCLC). OS trung vị là 22,48 tháng ở giai đoạn B và 13,19 tháng ở giai đoạn C ($p = 0,004$).

Kết luận: Việc chuyển đổi sang sorafenib cải thiện đáng kể thời gian sống thêm ở những bệnh nhân HCC kháng với điều trị TACE.

Từ khóa: Thuốc sorafenib, ung thư biểu mô tế bào gan, nút mạch hoá chất.

SUMMARY

Purpose: We investigated the efficacy of sorafenib in hepatocellular carcinoma (HCC) patients who were refractory to transcatheter arterial chemoembolization (TACE) at K hospital.

Material/methods: 36 patients were defined as TACE-refractory and switched from TACE to sorafenib at K hospital from July 2019 to August 2021. We evaluated the patient overall survival (OS) and time to disease progression (PFS).

Results: After refractoriness to TACE therapy was confirmed, 36 patients underwent treatment conversion to sorafenib. The median PFS and OS were 12,9 and 16,26 months, respectively.

Chịu trách nhiệm: Hoàng Thị Cúc

Email: hoangcuccuc@gmail.com

Ngày nhận: 06/9/2021

Ngày phản biện: 04/10/2021

Ngày duyệt bài: 15/10/2021

There were statistical differences in OS between the group for BCLC (Barcelona clinic liver cancer) stage. The median OS was 22,48 months in the B stage and 13,19 months in the C stage ($p = 0.004$).

Conclusion: Treatment with sorafenib improves the survival in HCC patients refractory to TACE therapy.

Keywords: Sorafenib, hepatocellular carcinoma, arterial chemoembolization.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) là nguyên nhân tử vong phổ biến đứng hàng thứ 3 trong các loại ung thư trên toàn thế giới và là gánh nặng cho vấn đề sức khỏe cộng đồng^[1]. Nút mạch hoá chất (TACE) được coi là phương pháp điều trị chuẩn cho HCC giai đoạn trung gian. Tuy nhiên số lần làm TACE tối ưu vẫn còn nhiều tranh cãi. Hiệp hội Gan mật Nhật Bản (JSH) và Nhóm Nghiên cứu Ung thư Gan của Nhật Bản (LC-SGJ) đã đồng thuận và đưa ra định nghĩa về tiêu chuẩn kháng TACE:

1. Đối với tổn thương trong gan: (i) Hai hoặc nhiều hơn liệu trình làm TACE liên tiếp mà đáp ứng không hiệu quả biểu hiện ở khối u được điều trị (tổn thương còn lại > 50%), thậm chí sau khi thay đổi hóa chất điều trị và/hoặc phân tích lại động mạch nuôi khối u, đánh giá dựa trên CT/MRI sau 1 - 3 tháng thực hiện TACE chọn lọc. (ii) Hai hoặc nhiều hơn liệu trình làm TACE liên tiếp bị tiến triển ở gan (bao gồm tăng số lượng khối u hoặc tái phát so với thời điểm trước khi thực hiện TACE), thậm chí sau khi thay đổi hóa chất điều trị và/hoặc phân tích lại động mạch nuôi khối u, đánh giá dựa trên CT/MRI sau 1 - 3 tháng thực hiện TACE chọn lọc.

2. Tăng liên tục các dấu ấn ung thư ngay sau TACE mặc dù có thể có giảm nhẹ thoáng qua.

3. Xuất hiện xâm lấn mạch máu.

4. Xuất hiện di căn ngoài gan^{[3],[4]}. Khi chỉ cần có một trong các tiêu chuẩn trên bệnh xếp vào nhóm kháng với điều trị TACE. Gần đây, chiến lược điều trị sớm với sorafenib ở các bệnh nhân HCC giai đoạn trung gian được chẩn đoán là kháng TACE đã được chứng minh hiệu quả hơn so với nhóm tiếp tục làm TACE, do đó mở rộng

thêm chỉ định của sorafenib trong thực hành lâm sàng [5],[6]. Tại bệnh viện K, hiệu quả của sorafenib cũng đã được ghi nhận trên nhóm bệnh nhân HCC giai đoạn tiến triển, tuy nhiên chưa có đánh giá nào trên nhóm bệnh nhân HCC sau khi kháng với TACE. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc sorafenib trên các bệnh nhân HCC kháng TACE.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm 36 bệnh nhân HCC kháng TACE, được điều trị với sorafenib tại Bệnh viện K từ tháng 7/2019 đến 8/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán xác định HCC dựa vào các tiêu chuẩn theo hướng dẫn chẩn đoán của Bộ Y tế Việt Nam [1]

- HCC kháng với điều trị bằng phương pháp nút mạch hóa chất (TACE) theo tiêu chuẩn Hiệp hội gan học Nhật Bản (Japan Society of Hepatology – JSH) [4].

- Thể trạng chung còn tốt: chỉ số toàn trạng từ 0-2 điểm theo ECOG.

- Chức năng gan Child-Pugh A hoặc Child-Pugh B.

- Bệnh nhân được điều trị sorafenib với liều thuốc khởi điểm tối thiểu 400 mg/ ngày.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu có theo dõi dọc với cỡ mẫu thuận tiện.

3. Xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được mã hoá, nhập, xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0. So sánh, kiểm định sự khác biệt của các biến định tính giữa hai nhóm bằng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân trước điều trị

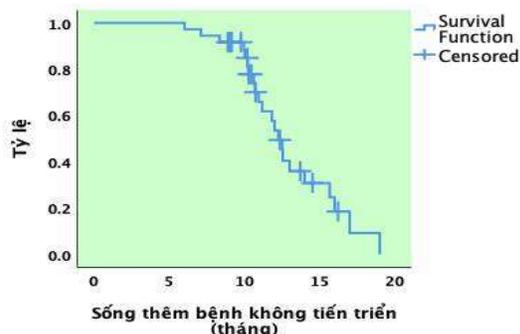
Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị

Đặc điểm	Số BN (n = 36)	%
<i>Giới</i>		
Nam	31	86,1
Nữ	5	13,9
Tỷ lệ Nam/ Nữ	6,2	
Tuổi- trung bình	56,4 ± 11,4 (Min: 34, Max: 74)	
<i>Tình trạng viêm gan virus</i>		
VGB	32	89,0
VGC	2	5,5
Không VGB và VGC	2	5,5
<i>Child-Pugh</i>		
A	5 điểm	18
	6 điểm	14
B	7 điểm	4

<i>Vị trí u gan</i>		
U gan tại một thùy	5	13,9
Cả 2 thùy	31	86,1
<i>Số lượng u gan</i>		
>3 u	29	80,6
≤3 u	7	19,4
<i>Kích thước u gan lớn nhất</i>		
>3 cm	26	72,2
≤3 cm	10	27,8
<i>Đặc điểm lan tràn u</i>		
Huyết khối TMC	20	55,6
Di căn xa	9	25
Huyết khối TMC và di căn xa	7	19,4
<i>AFP trước điều trị- ng/ml</i>		
<400 ng/ml	23	63,9
≥400 ng/ml	13	36,1
Trung vị (khoảng)	485,7 (6-1250)	
<i>Men gan (AST/ALT) trước điều trị</i>		
>80 UI/L	21	58,3
≤80 UI/L	15	41,7
<i>Tiểu Cầu trước điều trị</i>		
>100	27	75
≤100	9	25
Số lần TACE trước đó	3,19 ± 1,58 (Min: 1, Max: 7)	
<i>Giai đoạn sau TACE</i>		
Giai đoạn trung gian (B)	14	38,9
Giai đoạn tiến triển (C)	22	61,1

Nhận xét: Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là nam chiếm 86,1% với tuổi trung bình 56,4 ± 11,4 tuổi; viêm gan virus B ưu thế với 89%; chức năng gan child- pugh A 88,9%. Tỷ lệ u khối u gan 2 thùy chiếm 86,1%. Có 80,6% bệnh nhân có > 3 khối u gan; 72,2% bệnh nhân có kích thước khối u gan lớn nhất > 3 cm. Trước điều trị có 38,9% bệnh nhân giai đoạn B và 61,1% bệnh nhân giai đoạn C.

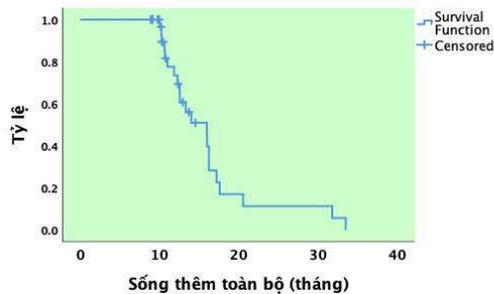
Sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS)

Nhận xét: PFS trung vị của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 12,9 ± 0,66 tháng.

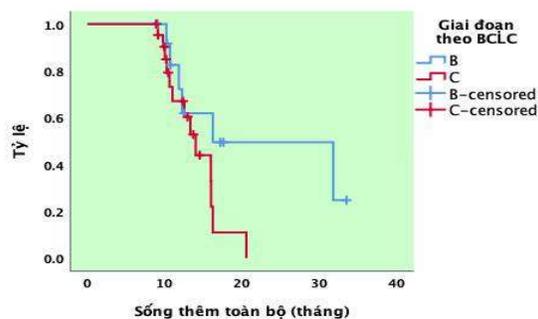
Sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Nhận xét: OS trung vị của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là $16,26 \pm 1,48$ tháng.

Sống thêm toàn bộ theo BCLC



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo BCLC

Nhận xét: OS trung vị tương ứng là $22,48 \pm 3,29$ tháng và $13,19 \pm 0,89$ tháng đối với giai đoạn B và giai đoạn C theo phân loại của BCLC.

BÀN LUẬN

Trong khoảng thời gian từ năm 2019 đến năm 2021 chúng tôi thu thập được 36 bệnh nhân HCC chẩn đoán kháng TACE điều trị tại Bệnh viện K. Bệnh nhân trong nghiên cứu chủ yếu là nam chiếm 86,1% với tuổi trung bình $56,4 \pm 11,4$ tuổi; phần lớn các bệnh nhân HCC xuất hiện trên nền viêm gan virus B với 89%. Đặc điểm này cũng tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hương trên các bệnh nhân HCC giai đoạn tiến triển^[2]. Tại thời điểm lấy vào nghiên cứu bệnh nhân đã trải qua trung bình $3,19 \pm 1,58$ lần làm TACE, trong đó nhiều nhất là 7 lần và ít nhất là 1 lần. Tác giả Arizumi ghi nhận kết quả về OS dài hơn ở nhóm điều trị sorafenib mà có dưới 2 lần đáp ứng không đầy đủ với TACE trước đó^[3]. Về chức năng gan chúng tôi ghi nhận child-pugh A 88,9%; child-pugh B 11,1% không khác với một số nghiên cứu trước đây^{[2], [5]}; tuy nhiên số điểm child-

pugh có xu hướng cao hơn với 5 điểm; 6 điểm 38,9%; 7 điểm 11,1%. Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan AST/ALT > 80 UI/L chiếm 58,3 % và hạ tiểu cầu <100 G/L 25 %. Điều này là do đối tượng nghiên cứu đều đã điều trị TACE trước đó nên chức năng gan có thể bị suy giảm. Trước điều trị có 38,9% bệnh nhân giai đoạn B và 61,1% bệnh nhân giai đoạn C (55,6% huyết khối TMC, 25% có di căn xa). Khác với các nghiên cứu của các tác giả Nhật bản, trong nghiên cứu này chúng tôi không loại trừ các bệnh nhân tiến triển ngoài gan do đó có một số điểm khác trong phần kết quả về sống còn sẽ được bàn đến ở phần dưới đây^{[5], [6]}.

Bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan (HCC) có khối u xâm lấn mạch hoặc di căn ngoài gan, hoặc đáp ứng không đầy đủ với TACE được ghi nhận có lợi ích khi điều trị với sorafenib. Hiệu quả của sorafenib trong các trường hợp kháng TACE đã được báo cáo trong một số tài liệu y văn trước đây. Arizumi cho thấy việc chuyển sang điều trị sorafenib (32 bệnh nhân) so với việc tiếp tục điều trị TACE (24 bệnh nhân) ở nhóm bệnh nhân giai đoạn trung gian đã kháng TACE giúp kéo dài OS là 24,7 tháng so với 13,6 tháng^[5]. Ogasaware cũng ghi nhận kết quả kéo dài sống thêm ở nhóm bệnh nhân ở nhánh chuyển đổi (20 bệnh nhân) so với ở nhánh tiếp tục TACE (36 bệnh nhân); với OS trung bình là 25,4 tháng so với 11,5 tháng^[6]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy PFS trung vị là 12,9 tháng và OS là 16,26 tháng. Kết quả về thời gian sống thêm thấp hơn so với các nghiên cứu trên là do một số khác biệt trong thiết kế nghiên cứu: trong khi các tác giả Nhật Bản đã loại trừ tất cả các bệnh nhân kháng TACE mà có tiến triển xâm lấn mạch hoặc di căn ngoài gan (giai đoạn tiến triển- BCLC C) thì nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận có 61,1% bệnh nhân giai đoạn BCLC C. Do vậy, chúng tôi tiến hành phân tích dưới nhóm về kết quả sống thêm toàn bộ giữa nhóm bệnh nhân kháng TACE ở giai đoạn BCLC B và BCLC C cho thấy OS trung vị tương ứng ở 2 nhóm này là 22,48 tháng và 13,19 tháng ($P= 0,004$). Kết quả này cũng cho thấy sự tương đồng với các nghiên cứu của các tác giả Nhật trên phân nhóm bệnh nhân HCC kháng TACE giai đoạn trung gian. Mặc dù nhóm bệnh nhân nghiên cứu có đặc điểm xấu hơn về chức năng gan, tuy nhiên chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt đáng kể về sống thêm. Điều này có thể liên quan đến số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn và các đối tượng bệnh nhân chưa đồng nhất.

KẾT LUẬN

Việc chuyển đổi sang sorafenib cải thiện đáng kể thời gian sống thêm ở những bệnh nhân HCC kháng với điều trị TACE ở giai đoạn BCLC B.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế Việt Nam (2012). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tế bào gan nguyên phát. Quyết định số 5250/QĐ-BYT.

2. Nguyễn Thị Thu Hương, Lê Văn Quảng, Nguyễn Văn Hiếu, Trần Đức Toàn (2018). Yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị của sorafenib trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát chức năng gan Child-Pugh A. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4 - 2018, trang 322 - 328.

3. Arizumi T, Ueshima K, Chishina H, Kono M, Takita M, Kitai S, Inoue T, Yada N, Hagiwara S, Minami Y, Sakurai T, Nishida N, Kudo M. Validation of the criteria of transcatheter arterial chemoembolization failure or refractoriness in patients with advanced hepatocellular carcinoma. proposed by the LCSGJ. Oncology. 2014;87(Suppl

1):32 - 36.

4. Kudo M, Matsui O, Izumi N, Kadova M, Okusaka T, Mivavama S, Yamakado K, Tsuchiya K, Ueshima K, Hiraoka A, Ikeda M, Ogasawara S, Yamashita T, Minami T, Liver Cancer Study Group of Japan Transarterial chemoembolization failure/refractoriness: JSH-LCSGJ criteria 2014 update. Oncology. 2014;87(Suppl 1):22 - 31.

5. Arizumi T, Mitsunaga S, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Kondo S, Morizane C, Ueno H, Satake M, Arai Y, Okusaka T. Efficacy of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma refractory to transcatheter arterial chemoembolization. J Gastroenterol. 2014;49:932 - 940.

6. Ogasawara S, Chiba T, Ooka Y, Kanogawa N, Motoyama T, Suzuki E, Tawada A, Kanai F, Yoshikawa M, Yokosuka O. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization. Oncology. 2014;87:330 - 341.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG RỐI LOẠN CHỨC NĂNG TÌNH DỤC Ở NGƯỜI BỆNH NỮ GIAI ĐOẠN TRẦM CẢM ĐIỀU TRỊ BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TÁI HẤP THU CHỌN LỌC SEROTONIN

NGUYỄN PHƯƠNG LINH¹, NGUYỄN VĂN TUẤN^{1,2}

¹Viện Sức khỏe Tâm thần - Bệnh viện Bạch Mai

²Bộ môn Tâm thần - Trường Đại học Y Hà Nội

TÓM TẮT

Nghiên cứu với mục tiêu đánh giá tác dụng không mong muốn về chức năng tình dục ở người bệnh nữ giai đoạn trầm cảm điều trị bằng thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc Serotonin. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả cắt ngang 3 thời điểm tại Viện Sức khỏe Tâm thần Quốc gia, trên 58 bệnh nhân điều trị nội trú từ tháng 09 năm 2020 đến tháng 07 năm 2021. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ tuổi trung bình của nhóm đối tượng là $39,23 \pm 12,69$. Rối loạn ham muốn tình dục được báo cáo với tỷ lệ cao nhất chiếm 89,66%, thứ hai là rối loạn khả năng đạt cực khoái (86,21%) và thấp nhất là rối loạn kích thích tình dục. Nghiên cứu đã cho thấy một tỷ lệ tương đối của rối loạn chức năng tình dục ở người bệnh nữ trầm cảm điều trị bằng thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc Serotonin, điều này gợi ý các bác sĩ lâm sàng cần tư vấn và đánh giá về

vấn đề này để tránh gây ra những đau khổ không đáng có cho người bệnh hoặc sự tuân thủ điều trị kém làm ảnh hưởng tới tiến triển và tiên lượng sau này.

Từ khóa: Rối loạn chức năng tình dục nữ; thuốc ức chế tái hấp thu chọn lọc Serotonin.

SUMMARY

CLINICAL FEATURES OF DEPRESSED FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION RECEIVING SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS

Study with the objective of evaluating side-effects on sexual function in depressed female patients receiving selective serotonin reuptake inhibitors. We conducted a 3-times cross-sectional descriptive study at the National Institute of Mental Health, on 58 inpatients treated from September 2020 to July 2021. The study results illustrated that the general age of the group with sexual dysfunction was 39.23 ± 12.69 years. Hypoactive sexual desire disorder accounted for the highest percentage (89.66%), the second was the orgasmic dysfunction (86.21%) and the lowest was 75.86% sexual

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Phương Linh

Email: linhleo1993@gmail.com

Ngày nhận: 23/8/2021

Ngày phản biện: 01/10/2021

Ngày duyệt bài: 19/10/2021