



BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG
KHOA DƯỢC - TỔ DƯỢC LÂM SÀNG



BẢN TIN
THÔNG TIN THUỐC
SỐ 3/ 2023

ĐÀ NẴNG, THÁNG 9/2023

PHỤ LỤC

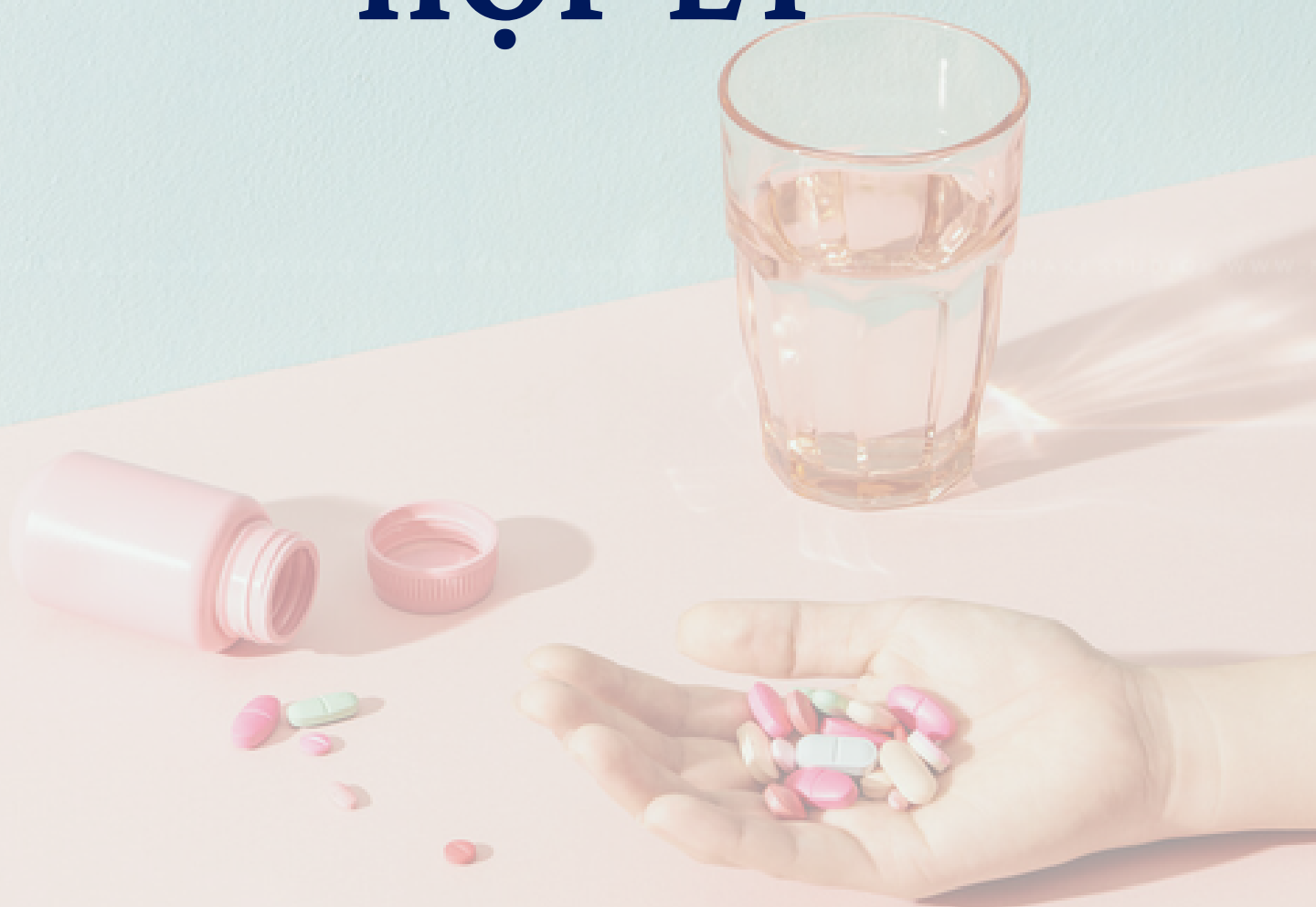
I. SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN HỢP LÝ

Các biến thể của hệ vi sinh vật đường ruột có thể dự đoán các tổn thương Đại tràng tiền ung thư và Ung thư đại trực tràng (CRC)	2
Khảo sát của NCCN cho thấy đang diễn ra tình trạng thiếu thuốc hóa trị	5
Phản ứng có hại của thuốc cản quang có chứa IOD	7
Thiếu máu trong ung thư	12
Liệu pháp vitamin C liều cao trong điều trị ung thư	16
Tổng quan về nôn và buồn nôn trong điều trị ung thư	22
Tình trạng hiện tại và triển vọng tiềm năng của yếu tố kích thích tạo dòng bạch cầu hạt (G-CSF)	29

II. ĐIỂM TIN

Một số phản ứng liên quan đến tiêm truyền cần lưu ý	34
Đánh giá về nguy cơ tiềm ẩn về thiếu máu bất sản của Keytruda (Pembrolizumab) và Tecentriq (Atezolizumab)	36
Hội chứng hủy hoại ống dẫn mật - biến chứng tổn thương gan do thuốc	38

SỬ DỤNG THUỐC AN TOÀN HỢP LÝ



CÁC BIẾN THỂ CỦA HỆ VI SINH VẬT ĐƯỜNG RUỘT CÓ THỂ DỰ ĐOÁN CÁC TỔN THƯƠNG ĐẠI TRÀNG TIỀN UNG THƯ VÀ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG (CRC)



DS. Đặng Thị Thảo Trang

COPENHAGEN – Theo một nghiên cứu đoàn hệ của Dự án Hệ vi sinh vật Hà Lan trong 22 năm trên những người bị tổn thương đại tràng tiền ung thư cho thấy sự khác biệt đáng kể về hệ vi sinh vật đường ruột của họ so với dân số nói chung lên đến 5 năm trước khi các tổn thương phát triển.

Trưởng nhóm nghiên cứu - Tiến sĩ Ranko Gacesa từ Khoa Tiêu hóa, Đại học Groningen Hà Lan, đã trình bày kết quả tại Tuần lễ Hiệp hội Tiêu hóa Châu Âu (United European Gastroenterology - UEG) năm 2023, cho thấy vai trò của hệ vi sinh vật đường ruột trong sự phát triển của các tổn thương đại trực tràng và ung thư. Điều này cũng gợi ý rằng có thể tăng cường các xét nghiệm phân không xâm lấn để phát hiện polyp đại trực tràng, và thậm chí các liệu pháp điều chỉnh hệ vi sinh vật có thể đóng vai trò trong việc ngăn ngừa ung thư đại trực tràng.

Hệ vi sinh vật đường ruột được biết là có liên quan đến ung thư đại trực tràng (CRC), đặc biệt, chủng vi khuẩn *Bacteroides Fragilis* và *Alistipes Finegoldii* đã được phát hiện là nguyên nhân gây ra CRC trên mô hình chuột.

Trong nghiên cứu hiện tại, Gacesa và các đồng nghiệp đã xem xét vai trò của hệ vi sinh vật đường ruột ở người trong việc phát hiện các tổn thương tiền ung thư đại tràng. Xét nghiệm hóa miễn dịch phân không xâm lấn (FIT), tuy phổ biến, nhưng có khả năng gây ra kết quả dương tính giả, dẫn đến chỉ định nội soi không cần thiết.

Gacesa cho biết: “Người ta đã tính toán rằng việc sử dụng phân tích hệ vi sinh vật trong phân kết hợp với FIT trong dự đoán CRC ở giai đoạn đầu có thể dẫn đến tỷ lệ dương tính thật cao và tỷ lệ dương tính giả thấp. Bằng cách này, chúng tôi có thể giảm tỷ lệ dương tính giả khoảng 50%. Lý tưởng nhất là chúng tôi không muốn phát hiện ung thư khi nó đã hình thành và khó điều trị. Chúng tôi muốn phát hiện nó càng sớm càng tốt”.

Phân tích theo chiều dọc sử dụng cơ sở dữ liệu lớn của Hà Lan

Để xác định mối quan hệ giữa CRC và hệ vi sinh vật đường ruột, các nhà nghiên cứu Hà Lan đã tiến hành phân tích theo chiều dọc cơ sở dữ liệu từ năm 2000 - 2022, xem liệu CRC có làm thay đổi hệ vi sinh vật đường ruột hay không, cũng như liệu những thay đổi trong hệ vi sinh vật đường ruột có góp phần vào sự phát triển của các tổn thương tiền ung thư và CRC hay không.

Họ đã thu thập dữ liệu từ chương trình sàng lọc ung thư đại trực tràng của Hà Lan, bao gồm kết quả FIT ở những người từ 55 tuổi trở lên và kết quả nội soi nếu có. Họ đã ghi lại các trường hợp sinh thiết đại tràng từ cơ sở dữ liệu sinh thiết y tế quốc gia Hà Lan (PALGA). Sau đó, chúng được liên kết với dữ liệu dự án hệ vi sinh vật của Hà Lan lấy từ mẫu phân của 8208 cá thể được lấy từ năm 2012 - 2015.

Gacesa giải thích: “Điều này cho phép chúng tôi liên kết các thành phần và chức năng của hệ vi sinh vật đường ruột với thông tin mô học chi tiết về các tổn thương tiền ung thư và CRC, bao gồm cả khi các tổn thương được phát hiện liên quan đến lấy mẫu phân [và đọc hệ vi sinh vật đường ruột]”.

Phân tích đã xác định thành phần, chức năng và đặc điểm bộ gen của hệ vi sinh vật đường ruột ở những người tham gia phát triển các tổn thương đại trực tràng tiền ung thư trước khi lấy mẫu phân từ năm 2000 - 2015 và ở những người tham gia phát triển các tổn thương sau khi lấy mẫu phân, từ năm 2015 - 2022. Các kiểu hình lâm sàng, bao gồm loại và kích thước của tổn thương đã được ghi nhận. Nhóm đối chứng bao gồm 2123 cá nhân trong dân số nói chung có kết quả nội soi bình thường.

Nhiều tổn thương tiền ung thư được tìm thấy sau khi lấy mẫu phân

Có nhiều trường hợp tổn thương tiền ung thư được phát hiện sau khi lấy mẫu phân.

Trước khi lấy mẫu phân, 219 người tham gia bị tổn thương đại tràng, bao gồm: loạn sản cấp độ thấp, loạn sản cấp độ cao, polyp răng cưa và 26 trường hợp mắc CRC. Tổng cộng có 315 người tham gia phát triển các loại tổn thương đại tràng sau khi lấy mẫu phân, với tổng số 29 trường hợp mắc CRC.

Khi các nhà nghiên cứu xem xét sự đa dạng của hệ vi sinh vật ở những người từng bị tổn thương tiền ung thư đại tràng từ 1 - 5 năm trước khi lấy mẫu phân, họ nhận thấy rằng sự đa dạng thấp hơn so với nhóm đối chứng. Sự đa dạng của hệ vi sinh vật cũng giảm ở những người tham gia phát triển tổn thương đại tràng sau khi lấy mẫu phân.

Thành phần và chức năng của hệ vi sinh vật khác nhau giữa các bệnh nhân có tổn thương trước và sau đó, và khác nhau tùy theo loại tổn thương.

Gacesa báo cáo: "Chúng tôi nhận thấy sự sụt giảm ở một số vi khuẩn hội sinh, bao gồm cả *Faecalibacterium*, ở cả những người mới mắc bệnh gần đây và những người mắc tổn thương về sau này. Chúng tôi cũng thấy sự gia tăng đột biến của *Alistipes Finegoldii* ở những người mắc CRC, cho thấy rõ ràng rằng nó có mối liên hệ chặt chẽ với nhau."

Trong số các loài vi khuẩn có liên quan đến sự phát triển của các tổn thương tiền ung thư trong tương lai có những loài thuộc họ Lachnospiraceae, các chi *Roseburia* và *Eubacteria*. Thành phần hệ vi sinh vật có khả năng dự đoán vừa phải đối với các tổn thương trong tương lai và CRC.

Gacesa cho biết: "Các tổn thương tiền ung thư có liên quan đến hệ vi sinh vật đường ruột. Các khối u tuyến - cả những khối u tồn tại từ trước (trước khi lấy mẫu phân) và những khối xuất hiện sau khi lấy mẫu phân - đều có liên quan đáng kể đến thành phần hệ vi sinh vật."

Tiến sĩ Loris Lopetuso, bác sĩ chuyên khoa tiêu hóa, từ Đại học Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli, Rome, Ý, người đồng điều hành phiên họp, nhận xét rằng dữ liệu này rất hấp dẫn và quan trọng.

Ông nói: "Chúng tôi thực sự cần tìm ra những yếu tố dự đoán mới về nguyên nhân gây ra khối u. Mặc dù đã có một số phương pháp dự đoán tốt, chủ yếu là FIT, nhưng những điều này vẫn chưa đủ. Dữ liệu nghiên cứu về những hệ vi sinh vật đường ruột này có vẻ đầy hứa hẹn."

Ông nói thêm rằng nghiên cứu của nhóm Gacesa là một trong những nghiên cứu lớn nhất mà ông từng thấy. Lopetuso nhấn mạnh: "Nhưng tôi cần lưu ý rằng, về mặt phương pháp, chúng ta cần nhớ rằng thời gian từ khi lấy mẫu phân đến khi phát triển polyp có thể rất lớn. Nghiên cứu này chỉ xem xét trong khoảng 5 năm. Ngoài ra, hệ vi sinh vật có thể thay đổi từ ngày này sang ngày khác để phản ứng với sự căng thẳng, chế độ ăn uống và nhiều thứ khác. Tuy nhiên, đây có thể là sự khởi đầu của một nghiên cứu dài hạn giữa các ca bệnh và ca chứng vì cần thời gian thêm nhiều năm nữa".



<https://www.medscape.com/viewarticle/997482>

KHẢO SÁT CỦA NCCN CHO THẤY ĐANG DIỄN RA TÌNH TRẠNG THIẾU THUỐC HÓA TRỊ



DS. Nguyễn Đức Mai Anh

Theo bản cập nhật từ Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN), tình trạng thiếu thuốc hóa trị tiếp tục gây khó khăn cho các trung tâm ung thư lớn của Hoa Kỳ.

Một cuộc khảo sát tiếp theo của NCCN cho thấy, mặc dù khả năng tiếp cận carboplatin và cisplatin đã được cải thiện đôi chút so với kết quả khảo sát vào tháng 6/2023, khi đó, lần lượt là 93% trong số 27 tổ chức thành viên NCCN báo cáo tình trạng thiếu carboplatin và 70% thiếu cisplatin, nguồn cung các thuốc này vẫn còn hạn chế và các loại thuốc chống ung thư khác vẫn còn khan hiếm.

Theo NCCN, trong số 29 tổ chức được khảo sát vào tháng trước, 86% cho biết gặp khó khăn trong việc có được ít nhất một loại thuốc chống ung thư, 72% cho biết tình trạng thiếu carboplatin và 59% báo cáo thiếu thuốc cisplatin – đây là những loại thuốc được khuyên dùng để điều trị cho các bệnh nhân liên quan đến hàng trăm trường hợp mắc ung thư khác nhau.

Giám đốc điều hành NCCN, Robert W. Carlson, MD, cho biết trong một thông cáo báo chí: “Tình trạng thiếu thuốc không phải là mới, nhưng tác động lan rộng khiến vấn đề này trở nên đặc biệt đáng báo động”. “Điều cực kỳ đáng lo ngại là tình trạng này vẫn tiếp diễn bất chấp sự quan tâm và nỗ lực đáng kể trong vài tháng qua.”

Cuộc khảo sát gần đây nhất được thực hiện từ ngày 6/9/2023 - 27/9/2023, đã được gửi tới 33 tổ chức thành viên của NCCN. Nhìn chung, hầu hết những người được hỏi đều báo cáo rằng “Có thể tiếp tục điều trị cho các bệnh nhân cần carboplatin hoặc cisplatin, mặc dù nguồn cung giảm, chủ yếu bằng cách thực hiện các chiến lược quản lý chất thải nghiêm ngặt”, NCCN lưu ý và nói thêm rằng “Các phản hồi có thể không phản ánh bất kỳ thách thức bổ sung nào mà các cộng đồng nhỏ hơn gặp phải khi phục vụ các bệnh nhân ở nông thôn và bị yếu thế”.

Theo thông cáo báo chí, ngoài tình trạng thiếu hụt carboplatin và cisplatin, kết quả khảo sát còn cho thấy các trung tâm đang thiếu hụt một loạt các loại thuốc khác, bao gồm methotrexate (66%), 5-fluorouracil (55%), fludarabine (45%), hydrocortisone (41%) và dacarbazine (28%).

Alyssa Schatz, giám đốc cấp cao về chính sách và luật sư của NCCN, lưu ý trong một thông cáo báo chí: "Sự thiếu hụt các thuốc này là kết quả từ những thách thức mang tính hệ thống qua nhiều thập kỷ". "Chúng tôi nhận thấy rằng các giải pháp toàn diện cần có thời gian và chúng tôi đánh giá cao tất cả những người đã đưa ra đề xuất cải thiện đầu tư vào thuốc generic và cơ sở hạ tầng dữ liệu của chúng tôi. Đồng thời, chúng tôi phải thừa nhận rằng tình trạng thiếu thuốc điều trị ung thư đã diễn ra trong nhiều tháng, điều này là không thể chấp nhận được cho những người bị đang chịu ảnh hưởng bởi bệnh ung thư."

Sau cuộc khảo sát vào tháng 6, NCCN đã kêu gọi hành động từ chính phủ liên bang, ngành dược phẩm, nhà cung ứng và người phải trả tiền "Làm việc cùng nhau để đảm bảo việc chăm sóc ung thư có chất lượng, hiệu quả, công bằng và dễ tiếp cận", từ đó làm việc với nhiều bên liên quan và các tổ chức hoạch định chính sách để "Ủng hộ các biện pháp khắc phục ngắn hạn và dài hạn."

Schatz nói thêm: "Những kết quả khảo sát mới này nhắc nhở chúng tôi rằng chúng tôi vẫn đang trải qua một cuộc khủng hoảng và phải ứng phó với mức độ khẩn cấp thích hợp".



<https://www.medscape.com/viewarticle/997103>

NCCN Survey Shows Ongoing Chemo Drug Shortages

Sharon Worcester, MA



PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC CẢN QUANG CÓ CHỨA IOD

DS. Lê Thị Hải Yến

Thuốc cản quang (TCQ) là những thuốc gây tăng hấp thu tia X và các loại tia khác khi chiếu qua cơ thể, do đó thuốc làm hiện rõ cấu trúc của cơ quan tập trung nhiều thuốc, có tác dụng hỗ trợ cho việc chẩn đoán bệnh. Cùng với sự phát triển của công nghệ chẩn đoán hình ảnh, thuốc cản quang ngày càng được sử dụng rộng rãi [2].

Trong đó, thuốc cản quang có chứa iod được sử dụng phổ biến nhất. Thuốc cản quang có chứa iod được dùng cho bệnh nhân nhằm tăng khả năng hiển thị các mạch máu và các cơ quan khác trong chẩn đoán hình ảnh như chụp X-quang hoặc chụp cắt lớp vi tính (CT). Những hình ảnh thu được sẽ rõ nét hơn và giúp bác sĩ dễ dàng chẩn đoán tình trạng sức khỏe của bệnh nhân. Thuốc cản quang có chứa iod có thể được dùng dưới dạng tiêm vào tĩnh mạch, qua đường uống hoặc qua đường trực tràng [3], [4].

Có nhiều cách phân loại phản ứng có hại của thuốc cản quang, bao gồm phân loại dựa trên cơ chế sinh lý bệnh (phản ứng dạng dị ứng/ quá mẫn và phản ứng dạng độc tính hóa học), dựa trên hệ cơ quan chịu ảnh hưởng (phản ứng liên quan đến thận và phản ứng không liên quan đến thận) và dựa trên thời gian khởi phát (phản ứng cấp tính và phản ứng xuất hiện muộn) [1].

Có nhiều yếu tố nguy cơ làm tăng tần suất xuất hiện ADR liên quan đến thuốc cản quang đã được ghi nhận trong y văn, bao gồm các yếu tố về đặc điểm thuốc cản quang, các yếu tố về cơ địa người bệnh, các yếu tố về bệnh lý mắc kèm và thuốc dùng kèm, các yếu tố về thực hành lâm sàng của cán bộ y tế.

Chi tiết những phản ứng thường gặp và các yếu tố nguy cơ được tóm tắt trong bảng 1

Bảng 1: Phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang có chứa iod

Phản ứng có hại không liên quan đến thận			
Mức độ nặng	Phản ứng dạng dị ứng/ quá mẫn	Phản ứng dạng độc tính hóa học	Nguy cơ
Phản ứng cấp tính (xảy ra 1 giờ sau khi sử dụng thuốc)			
Nhẹ	Phản ứng trên da Nổi mẩn nhẹ Ngứa nhẹ Ban đỏ	Buồn nôn/ nôn nhẹ Nóng bừng/ ớn lạnh Buồn chồn/ lo lắng Phản ứng thần kinh phế vị có thể tự phục hồi	Trẻ em, người cao tuổi <u>Bệnh nhân có tiền sử:</u> - Dị ứng với thuốc cản quang - Hen phế quản

Trung bình	Nổi mẩn nhiều Co thắt phế quản nhẹ Phù mắt/ phù thanh quản	Phản ứng thần kinh phế vị. Thoát mạch: loét da, sưng phồng, hoại tử mô mềm và hội chứng chèn ép khoan	- Viêm da atopy - Bệnh tự miễn - Bệnh lý thận/ tim mạch - Bệnh huyết học/ chuyển hóa Sử dụng thuốc cản quang dạng ion hóa có áp suất thẩm thấu cao
Nặng	Sốc tụt huyết áp. Ngừng hô hấp. Ngừng tim	Loạn nhịp tim Co giật	Thuốc sử dụng đồng thời: chẹn beta, ức chế men chuyển, ức chế bơm proton, metformin, interleukin-2 Tốc độ tiêm/ truyền thuốc
Phản ứng xuất hiện muộn (xảy ra từ sau 1 giờ cho đến vài tuần sau khi sử dụng thuốc)			
Phản ứng dạng dị ứng/ quá mẫn trên da (ban đỏ, mề đay, dát sẩn), trên hệ tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau vùng thượng vị), trên thần kinh trung ương (chóng mặt, đau đầu), rối loạn toàn thân (rét run, sốt) được ghi nhận với tần suất từ 0.5 - 14% [3]			
Nhiễm độc tuyến giáp			<u>Bệnh nhân có tiền sử:</u> Bệnh Graves Bướu giáp đa nhân và bệnh lý tuyến giáp tự miễn, đặc biệt là người cao tuổi/ hoặc sống trong vùng dịch tễ thiếu iod.
Phản ứng có hại liên quan đến thận			
Tổn thương thận cấp sau khi dùng thuốc cản quang: <u>Định nghĩa theo Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh dục châu Âu (ESUR) [1]</u> - Nồng độ creatinin huyết thanh tăng 20,3 mg/dl (hoặc ≥26,5 micromol/l), hoặc tăng ≥1,5 lần so với giá trị ban đầu trong vòng 48 - 72h sau khi tiêm tĩnh mạch <u>Định nghĩa theo Hội đồng thuốc và thuốc cản quang của Trường môn Chẩn đoán hình ảnh Hoa Kỳ [3]</u> - Trong vòng 48 giờ sau khi sử dụng thuốc cản quang xuất hiện một trong những biến cố sau 1.CRP huyết thanh tăng ≥ 0,3 mg/dL (>26,4 micromol/L) hoặc tăng 1,5 lần so với giá trị ban đầu			Thận phôi nhiễm với thuốc lần đầu: - Bệnh nhân có MLCT <45 ml/phút/ 1,73m2 trước khi dùng thuốc cản quang qua đường động mạch - Tiêm động mạch liều cao Thận phôi nhiễm với thuốc lần thứ hai: - Bệnh nhân có MLCT <30ml/phút/1,73m2 trước khi tiêm tĩnh mạch hoặc động mạch - Bệnh nhân nằm ở khoa ICU

Phản ứng có hại liên quan đến thận	
2. Lượng nước tiểu giảm $\leq$ mL/kg/ giờ trong ít nhất 6 giờ Tần suất xuất hiện: Từ 3,3% [3] đến 13,1% [5] tùy thuộc cách định nghĩa tổn thương thận trong từng nghiên cứu	• Nghi ngờ có tổn thương thận, mất nước, bệnh lý tim mạch • Thuốc cản quang có áp suất thẩm thấu cao • Tiêm thuốc cản quang nhiều lần trong 48 - 72 giờ. Lưu ý [1] • Ở thời điểm mới xuất hiện, phản ứng có thể chỉ ở mức độ nhẹ, tuy nhiên sau đó có thể tiến triển nặng thêm. • Sự lo lắng của bệnh nhân có thể gây ra một số triệu chứng sau khi sử dụng thuốc cản quang (hiệu ứng Lalli). Khi thuốc cản quang lần đầu được sử dụng trong khoa phòng, các phản ứng có hại thường được báo cáo nhiều hơn so với thực tế (hiệu ứng Weber).

Tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, từ đầu năm 2023 đến nay, Tổ Dược lâm sàng bệnh viện đã ghi nhận một số ca báo cáo liên quan đến ADR của thuốc cản quang có chứa iod ở mức độ không nghiêm trọng, hồi phục không di chứng (Xenetic 300: 2 ca, lopamiro 300: 2 ca), biểu hiện bao gồm: nổi mẩn ngứa, đỏ nóng, nôn khan, huyết áp tăng... Cụ thể các ca báo cáo ADR được ghi nhận trong bảng sau:

Bệnh nhân	Thuốc nghi ngờ gây ADR	Triệu chứng	Xử lý	Kết quả sau xử lý
BN 1, Nữ, 54 tuổi	lopamiro 300 (lopamidol)	Mặt ngứa nhiều, đỏ, nóng, nổi mẩn	Thuốc kháng histamin, corticoid	Hồi phục không có di chứng
BN 2, Nam, 65 tuổi	Xenetic 300 (lobitridol)	Nổi mẩn ngứa toàn thân, mệt	Thuốc kháng histamin, corticoid	Hồi phục không có di chứng
BN 3, Nam, 61 tuổi	Xenetic 300 (lobitridol)	Nổi mẩn ngứa	Thuốc kháng histamin	Hồi phục không có di chứng
BN 4, Nữ, 77 tuổi	lopamiro 300 (lopamidol)	Nôn khan, huyết áp tăng 170/100 mmHg	Theo dõi tình trạng bệnh	Hồi phục không có di chứng

Bên cạnh đó, các năm gần đây tại Trung tâm DI & ADR Quốc gia cũng đã ghi nhận một số báo cáo điển hình liên quan đến phản ứng dị ứng với thuốc cản quang chứa iod, bao gồm các báo cáo phản ứng từ mức độ nhẹ (ban đỏ, mề đay, mẩn ngứa, sốt, rét run) cho đến mức độ nghiêm trọng đe dọa tính mạng như sốc phản vệ, ngừng tim, ngừng thở. Số lượng báo cáo nghiêm trọng qua các năm có xu hướng liên tục tăng cho thấy cần có biện pháp tích cực hơn nữa để giám sát và quản lý các yếu tố nguy cơ trong quá trình sử dụng thuốc cản quang nhằm phòng ngừa những hậu quả đáng tiếc có thể xảy ra [2].

Số lượng báo cáo ADR liên quan đến thuốc cản quang giai đoạn 2012-2017 gấp 6,68 lần số lượng báo cáo giai đoạn 2006-2011. Tỷ lệ báo cáo về thuốc cản quang trong cơ sở dữ liệu qua hai giai đoạn này tăng từ 1,25% lên 1,80%.

Trong giai đoạn 2006-2011, biệt dược Telebrix (acid ioxitalamic) được báo cáo nhiều nhất (chiếm 54,81%), sau đó là Xenetic (iobitridol) chiếm 24,44% và Ultravist (iopromid) chiếm 17,04%. Sang đến giai đoạn 2012-2017, Xenetic (iobitridol) và Ultravist (iopromid) có số lượng báo cáo lớn nhất (lần lượt chiếm 39,14% và 23,50%), sau đó là Omnipaque (iohexol) chiếm 15,30%. Cơ sở dữ liệu cũng đã ghi nhận báo cáo với các thuốc cản quang khác như Pamiray (iopamidol), Iopamiro (iopamidol), Visipaque (iodixanol) và Hexabrix (acid ioxaglic) [2].

Trong giai đoạn 2006-2017, rối loạn toàn thân được báo cáo nhiều nhất với tỷ trọng ngày càng tăng lên (từ 35,11% lên 43,89%), trong đó tần suất của phản ứng phản vệ/sốc phản vệ đã tăng từ 9,57% lên 24,83%. Rối loạn da và mô dưới da là ADR phổ biến thứ hai sau rối loạn toàn thân, chiếm từ 25,18% (2006-2011) đến 27,46% (2012-2017) tổng số báo cáo liên quan đến thuốc cản quang. Rối loạn tiêu hóa và rối loạn hô hấp lần lượt chiếm các vị trí tiếp theo. Cơ sở dữ liệu cũng ghi nhận một số phản ứng ít gặp khác như hạ calci huyết, tăng men gan, ù tai, ...

Để phòng ngừa các phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang, cần thận trọng khi sử dụng thuốc trên các đối tượng bệnh nhân có nguy cơ, đặc biệt đối với bệnh nhân nghi ngờ có bệnh lý thận. Bên cạnh đó, cần khai thác kỹ tiền sử dị ứng của bệnh nhân và luôn chuẩn bị trang thiết bị để sẵn sàng xử trí các phản ứng cấp tính.

Hiện nay có nhiều protocol dự phòng phản ứng có hại của thuốc cản quang sử dụng các thuốc chống dị ứng như corticoid, kháng histamin nhưng hiệu quả của chúng vẫn còn đang tranh cãi. Để giảm thiểu tác hại trên bệnh nhân thì việc xử trí kịp thời sốc phản vệ đóng vai trò rất quan trọng. Năm 2018, Hiệp hội Chẩn đoán hình ảnh niệu sinh dục châu Âu (ESUR) đã có cập nhật về hướng dẫn xử trí cho các trường hợp phản vệ với thuốc cản quang chứa iod (bảng 6) [1].

Bảng 6: Hướng dẫn xử trí sốc phản vệ của ESUR năm 2018

1. Gọi nhóm hồi sức
2. Làm thông thoáng đường thở nếu cần thiết
3. Nâng cao chân bệnh nhân nếu bị tụt huyết áp
4. Thở oxy (6-10 L/phút)
5. Tiêm bắp Adrenalin (Epinephrin) [1:1000], 0,5 ml (0,5mg) với người lớn, nhắc lại nếu cần. Đối với trẻ nhỏ từ 6-12 tuổi: 0,3 ml (0,3 mg), tiêm bắp. Đối với trẻ nhỏ dưới 6 tuổi: 0,15ml (0,15 mg), tiêm bắp.
6. Truyền dịch tĩnh mạch (ví dụ: dung dịch muối sinh lý, dung dịch Ringer Lactat).
7. Thuốc kháng histamin H1 (ví dụ: tiêm tĩnh mạch diphenhydramine (Dimedrol) 25-50mg)

Tại Việt Nam, Bộ Y tế cũng đã cập nhật phác đồ xử trí cấp cứu sốc phản vệ (Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017) với các biện pháp cơ bản là ngừng dùng thuốc, cho bệnh nhân nằm tại chỗ, tiêm bắp adrenalin dung dịch 1/1000 và các thuốc chống dị ứng đặc hiệu khác: thở oxy, bù nước, chất điện giải (nếu cần).

Như vậy, trong các năm trở lại đây, báo cáo ADR liên quan đến thuốc cản quang chứa iod, đặc biệt là các báo cáo nghiêm trọng có xu hướng tăng lên. Tín hiệu nguy cơ và mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc cản quang và phản ứng sốc phản vệ trên bệnh nhân đã được ghi nhận từ cơ sở dữ liệu của Việt Nam cũng như từ cơ sở dữ liệu của Tổ chức Y tế Thế giới. Do vậy, việc xây dựng và triển khai quy trình quản lý và sử dụng thuốc cản quang tại các cơ sở khám, chữa bệnh cũng như cập nhật hướng dẫn xử trí sốc phản vệ đóng vai trò quan trọng giúp giảm thiểu các tai biến liên quan đến thuốc cản quang trong thực hành.

Trong khi hiệu quả của việc dự phòng các ADR do thuốc cản quang vẫn chưa được chứng minh rõ ràng, cán bộ y tế cần chú ý khai thác tiền sử, thận trọng với các đối tượng có nguy cơ cao, đồng thời chuẩn bị sẵn sàng bộ cấp cứu sốc phản vệ cũng như kỹ năng xử trí sốc phản vệ trước khi sử dụng các thuốc này.



1. European Society of Urogenital Radiology (ESUR). ESUR guidelines on the safe use of iodinated contrast media (electronic version 10.0). Retrieved at 12th June 2018 from <http://www.esur-cm.org/index.php/en/>.

2. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/205>

3. <http://magazine.canhgiacduoc.org.vn/Magazine/Details/67>

4. [https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/iodinated-contrast-media-icm#:~:text=ICM%20are%20drugs%20containing%20iodine,computed%20tomography%20\(CT\)%20scans](https://www.fda.gov/drugs/information-drug-class/iodinated-contrast-media-icm#:~:text=ICM%20are%20drugs%20containing%20iodine,computed%20tomography%20(CT)%20scans).

THIẾU MÁU TRONG UNG THƯ

DS. Đặng Thị Thu Hiếu

1. THIẾU MÁU LÀ GÌ?



Thiếu máu là tình trạng giảm hemoglobin (HGB) trong máu của người bệnh so với người cùng giới, cùng lứa tuổi và cùng điều kiện sống, gây ra các biểu hiện thiếu oxy ở các mô và tổ chức của cơ thể.

Thiếu máu có thể do nhiều nguyên nhân như: mất máu, tan máu, giảm hoặc rối loạn sinh máu,... Bên cạnh đó, thiếu máu có thể do bệnh ung thư và nhiều phương pháp điều trị ung thư. Vì thế, điều trị các tác dụng phụ như thiếu máu là một phần quan trọng trong việc chăm sóc bệnh ung thư.

2. CÁC TRIỆU CHỨNG CỦA BỆNH THIẾU MÁU LÀ GÌ?

- Mệt mỏi
- Nhịp tim nhanh hoặc không đều
- Thỉnh thoảng đau ngực
- Khó thở hoặc ngất xỉu
- Nhứt đầu
- Mất ngủ, khó ngủ
- Khó giữ ấm
- Các vấn đề chảy máu
- Da, móng tay, môi, lưỡi hoặc lưỡi nhợt nhạt hơn bình thường



3. NGUYÊN NHÂN GÂY THIẾU MÁU Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ

Các tế bào hồng cầu được tạo ra trong tủy xương của cơ thể và erythropoietin - một loại hormone từ thận - sẽ cho cơ thể biết khi nào cần tạo ra nhiều tế bào hồng cầu hơn. Vì thế, khi tủy xương hoặc thận bị tổn thương có thể gây thiếu máu.

Thiếu máu có thể do ung thư, điều trị ung thư hoặc các tác dụng phụ liên quan.

Nguyên nhân phổ biến gây thiếu máu ở người bệnh ung thư bao gồm:

- **Hóa trị và các loại thuốc điều trị ung thư khác:** Hóa trị và các loại thuốc điều trị ung thư khác có thể làm tổn thương tủy xương. Tổn thương này thường không vĩnh viễn và tình trạng thiếu máu thường cải thiện sau khi kết thúc điều trị.
- **Xạ trị:** Xạ trị diện rộng trên cơ thể, hoặc một số khu vực như xương chậu, chân, ngực, bụng,... có thể làm tổn thương tủy xương.
- **Một số loại ung thư như:** Bệnh bạch cầu, u Lympho và đa u tủy xương,... làm tổn thương tủy xương. Ngoài ra, khi ung thư di căn đến xương hoặc tủy xương sẽ dẫn đến rối loạn các chức năng tạo máu của tủy xương.
- **Buồn nôn, nôn và chán ăn:** Buồn nôn, nôn và/ hoặc chán ăn có thể khiến bạn mất chất dinh dưỡng. Cơ thể cần các chất dinh dưỡng như sắt, vitamin B12 và axit folic để tạo ra hồng cầu.
- **Mất máu quá nhiều:** Điều này có thể xảy ra sau phẫu thuật hoặc khi khối u gây chảy máu bên trong cơ thể.

4. LÀM THẾ NÀO ĐỂ CHẨN ĐOÁN THIẾU MÁU?

Xét nghiệm công thức máu (CBC): HGB, hematocrit, thể tích trung bình khối hồng cầu (MCV), số lượng hồng cầu (RBC),..

Những bệnh nhân ung thư có thể được xét nghiệm CBC thường xuyên để theo dõi sức khỏe của họ. Ngoài bệnh thiếu máu, CBC còn tìm kiếm các vấn đề khác liên quan đến máu. Nếu kết quả cho thấy bạn bị thiếu máu, bạn có thể cần các xét nghiệm khác để tìm ra nguyên nhân.

5. BỆNH THIẾU MÁU ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ NHƯ THẾ NÀO?

Điều trị bệnh thiếu máu ở mỗi người dựa trên nguyên nhân gây bệnh và các triệu chứng người bệnh đang gặp phải. Các lựa chọn điều trị bao gồm:

5.1. Truyền máu

Nếu thiếu máu gây ra các triệu chứng hoặc nhiều vấn đề, bạn có thể cần truyền máu.

5.2. Thuốc

Nếu hóa trị gây thiếu máu, bác sĩ có thể kê đơn thuốc gọi là thuốc kích thích sinh hồng cầu (ESA). ESA là một dạng erythropoietin tổng hợp, giúp kích thích tủy xương tạo ra nhiều tế bào hồng cầu hơn.

ESA bao gồm epoetin alfa (Epogen, Procrit, Retacrit) và darbepoetin alfa (Aranesp). Chúng có tác dụng tốt như nhau trong điều trị bệnh thiếu máu do hóa trị, cũng như có khả năng gây ra tác dụng không mong muốn như nhau.

Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) và Hiệp hội Huyết học Hoa Kỳ (ASH) đã đưa ra những khuyến nghị sau về việc sử dụng epoetin và darbepoetin:

- **Khi nào nên sử dụng ESA:** ESA có thể được dùng để điều trị bệnh thiếu máu nếu bạn đang hồi phục sau hóa trị như một phương pháp điều trị để kiểm soát các triệu chứng ung thư. Hoặc nếu bạn có nguy cơ thấp mắc Hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS) ngay cả khi bạn không được hóa trị.
- **Khi nào không nên dùng ESA:** ESA không được khuyến cáo nếu bạn không được hóa trị hoặc nếu bạn đang được hóa trị để điều trị ung thư. Bạn cũng không nên dùng ESA nếu mức huyết sắc tố của bạn là 10 g/dL hoặc cao hơn.
- **ESA được dùng như thế nào:** ESA nên được dùng ở liều thấp nhất có thể. Mục tiêu là tăng nồng độ hemoglobin vừa đủ để tránh phải truyền máu. Bác sĩ có thể giảm liều khi đạt mục tiêu Hgb; hoặc nếu nồng độ hemoglobin tăng hơn 1 g/dL trong vòng 2 tuần. Nếu mức huyết sắc tố của bạn không tăng sau 6 đến 8 tuần, điều trị bằng ESA sẽ không hiệu quả. Bác sĩ của bạn nên ngừng điều trị.
- **Rủi ro của ESA:** ESA có những rủi ro nghiêm trọng về sức khỏe. Điều này bao gồm tăng nguy cơ tử vong và **đông máu**. Bệnh nhân và bác sĩ nên thảo luận với nhau về những rủi ro và lợi ích có thể có khi sử dụng ESA và so sánh chúng với việc truyền máu. Bệnh nhân và bác sĩ của bạn nên hết sức thận trọng khi sử dụng ESA nếu người bệnh có nguy cơ cao bị đông máu.

Các yếu tố nguy cơ phát triển huyết khối từ ESA bao gồm:

- Có huyết khối trước đó
- Có phẫu thuật lớn gần đây
- Nằm trên giường trong thời gian dài hoặc hạn chế hoạt động, chẳng hạn như nằm viện
- Một số loại hóa trị và liệu pháp hormone
- Một số phương pháp điều trị bệnh đa u tủy xương, đặc biệt là thalidomide (Thalomid) hoặc các loại thuốc tương tự

(Thông tin này dựa trên các khuyến nghị của ASCO và ASH về điều trị thiếu máu bằng ESA).

5.3. Bổ sung vitamin hoặc khoáng chất

Nếu thiếu chất dinh dưỡng gây thiếu máu, bác sĩ có thể kê đơn một hoặc nhiều chất bổ sung. Chúng bao gồm sắt, axit folic hoặc vitamin B12. Những chất bổ sung này thường được dùng bằng đường uống.

Nên cân nhắc việc ăn thực phẩm giàu chất sắt hoặc axit folic.

- Thực phẩm giàu chất sắt bao gồm: Thịt đỏ, các loại đậu, mơ khô, bông cải xanh, ngũ cốc,...



- Thực phẩm giàu axit folic bao gồm: Măng tây, bông cải xanh, rau chân vịt, đậu ngự, ngũ cốc,...



1. Quyết định 1832/QĐ-BYT ngày 01 tháng 7 năm 2022 của Bộ Y tế về việc ban hành tài liệu chuyên môn “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh lý huyết học”
2. <https://www.cancer.net/coping-with-cancer/physical-emotional-and-social-effects-cancer/managing-physical-side-effects/anemia>



LIỆU PHÁP VITAMIN C LIỀU CAO TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

DS. Đinh Vy Hạnh

TÓM TẮT:

Những năm gần đây, nghiên cứu về đặc điểm sinh lý, dược động học và kết quả từ các báo cáo tiền lâm sàng cho thấy rằng Vitamin C (Vit-C) liều cao có thể được sử dụng hiệu quả trong việc kiểm soát các loại khối u khác nhau. Kết quả chỉ ra rằng vit-C thể hiện tác động dược lý trên các quá trình tăng trưởng và phát triển khác nhau của tế bào ung thư. Trong bài viết này, chúng tôi sẽ bàn luận về khả năng chống ung thư, cũng như tiềm năng sử dụng Vit-C như một chất điều hòa biểu sinh và tăng cường liệu pháp miễn dịch. Chúng tôi cũng cung cấp một cái nhìn tổng quan ngắn gọn về hiện trạng của các hệ thống để loại bỏ các gốc tự do (Reactive Oxygen Species-ROS), đặc biệt là trong bối cảnh chúng làm tăng độc tính của Vit-C liều cao trong việc ức chế sự phát triển của ung thư. Mặc dù Vit-C thể hiện sự tiềm năng trong điều trị nhưng vẫn cần thêm các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Hơn nữa, các nghiên cứu sắp tới nên tập trung vào cách xác định nhóm bệnh nhân ung thư và phát triển chiến lược phối hợp Vit-C với các liệu pháp điều trị ung thư khác nhau.

GIỚI THIỆU:

Vit-C đóng vai trò quan trọng đối với một số chức năng sinh lý của cơ thể. Ngoài việc là một chất chống oxy hóa mạnh mẽ, nó còn giúp duy trì các cấu trúc và chức năng quan trọng của mô bằng cách bảo vệ các đại phân tử quan trọng như: protein, lipid và DNA khỏi quá trình oxy hóa. Vit-C cũng có chức năng như một yếu tố đồng hoạt hóa cho nhiều loại enzyme sinh tổng hợp có liên quan đến việc sản xuất hormone và sản xuất năng lượng trao đổi chất.

Trong một nghiên cứu gần đây, người ta đã chứng minh rằng Vit-C đóng vai trò then chốt trong việc kiểm soát quá trình phiên mã gen thông qua tác động của nó lên các yếu tố phiên mã và các enzyme biến đổi biểu sinh. Hơn nữa, sự thiếu hụt dinh dưỡng của Vit-C thường liên quan đến thiếu máu, chảy máu nướu răng, nhiễm trùng, bệnh Scorbut, xuất huyết mao mạch, làm chậm lành vết thương, tạo các mảng xơ vữa động mạch, thoái hóa cơ và rối loạn thần kinh. Vit-C thường được chỉ định trong phòng ngừa và điều trị một số bệnh lý như: đái tháo đường, xơ vữa động mạch, cảm cúm, đục thủy tinh thể, tăng nhãn áp, thoái hóa điểm vàng, đột quỵ, bệnh tim, COVID-19 và ung thư. Gần đây, các nhà nghiên cứu cũng bắt đầu xem xét chức năng của Vit-C trong việc phòng ngừa và điều trị nhiễm trùng và tăng cường miễn dịch. Trong bài viết này, chúng tôi xin được thảo luận về các vai trò của Vit-C trong việc kháng ung thư, điều hòa biểu sinh và tăng cường liệu pháp miễn dịch.

BỐI CẢNH LỊCH SỬ VÀ CƠ CHẾ ĐỀ XUẤT CỦA VIỆC SỬ DỤNG VITAMIN C LIỀU CAO TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Quan điểm cho rằng Vit-C có thể đóng một vai trò quan trọng trong việc ngăn ngừa ung thư lần đầu được Cameron và các đồng nghiệp đưa ra vào những năm 1970, khi cho rằng Vit-C liều cao có thể làm tăng tỉ lệ sống của các bệnh nhân mắc ung thư giai đoạn cuối. Trong cùng thập kỷ đó, Pauling và Cameron đã tiến hành những nghiên cứu đầu tiên và chứng minh được rằng việc cung cấp 10g Vit-C cho 100 bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối mỗi ngày sẽ mang lại kết quả khả quan hơn khi so sánh với 1.000 bệnh nhân ung thư được điều trị bằng phương pháp thông thường. Người ta chứng minh rằng 10% bệnh nhân được chỉ định bổ sung Vit-C liều cao kéo dài thời gian sống; trong khi đó, tỉ lệ này là 0% ở các bệnh nhân điều trị theo phác đồ truyền thống.

Nghiên cứu trên các đối tượng bệnh nhân Nhật Bản mắc ung thư cổ tử cung của Murata và Morishige cũng giúp chứng minh cho quan điểm này. Thực tế cho thấy những bệnh nhân được chỉ định bổ sung 5-30g Vit-C mỗi ngày có thời gian sống cao hơn gấp 6 lần so với những người chỉ nhận được 4g Vit-C mỗi ngày. Khi so sánh với những người không được bổ sung Vit-C, người ta thấy rằng những người được bổ sung Vit-C có tỷ lệ sống sót cao hơn 15%. Tuy nhiên, thử nghiệm của Moertel và cộng sự lại chỉ ra rằng Vit-C liều cao ở mức 10 g mỗi ngày không mang lại lợi ích vượt trội khi so sánh với giả dược trong hai nghiên cứu khác nhau trên các bệnh nhân mắc ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn.

Giờ đây, những phát hiện mới ủng hộ quan điểm cho rằng tiêu thụ Vit-C liều cao có liên quan đến việc giảm nguy cơ ung thư khoang miệng, dạ dày, thực quản, tuyến tụy, cổ tử cung, vú, trực tràng và các bệnh ung thư không do nguyên nhân hormone. Hơn nữa, khi xét về các yếu tố nguy cơ trong ung thư, thực phẩm được xem xét là một trong những yếu tố quan trọng nhất. Một số Hội đồng và Ủy ban nghiên cứu độc lập đã đi đến kết luận rằng việc tiêu thụ nhiều trái cây và rau quả làm giảm nguy cơ phát triển các dạng ung thư khác nhau; và đặc biệt, người ta đã chứng minh rằng lượng Vit-C hấp thụ tỷ lệ nghịch với tỷ lệ tử vong. Ngược lại, việc tiêu thụ vitamin A, C và E, theo một nghiên cứu trên 34.000 phụ nữ sau mãn kinh, dường như không liên quan đến việc giảm nguy cơ phát triển ung thư vú. Ngoài ra, theo một số nghiên cứu, tiêm Vit-C tĩnh mạch đã được chứng minh là có lợi trong điều trị các khối u ác tính tiến triển. Nhiều cơ chế đã được đề xuất về vai trò của Vit-C trong điều trị và phòng ngừa ung thư, bao gồm cả cơ chế tăng cường hoạt động của hệ miễn dịch; kích thích tổng hợp collagen; ngăn ngừa di căn bằng cách ức chế phản ứng một số enzyme nhất định: ức chế virus gây khối u; hỗ trợ đẩy nhanh tốc độ lành vết thương sau phẫu thuật; cải thiện độ nhạy hóa trị; giảm độc tính của hóa trị liệu; và trung hòa một số chất gây ung thư.

Nhiều thử nghiệm đã chỉ ra rằng khi các tế bào khối u tiếp xúc với Vit-C liều cao, chúng sẽ bị ngừng tăng trưởng. Các báo cáo gần đây cũng chỉ ra rằng sử dụng Vit-C ức chế sự di căn, phát triển khối u và quá trình sản xuất cytokine liên quan đến viêm, đồng thời tăng cường tác động của phác đồ hóa trị liệu. Theo một số báo cáo, tiêm tĩnh mạch làm tăng nồng độ Vit-C lên hơn 70 lần so với dùng đường uống, và hiệu quả của liệu pháp này tỷ lệ nghịch với lượng Vit-C dư thừa. Vì nguyên nhân này, vẫn còn nhiều tranh cãi về phương pháp sử dụng, liều lượng và thời gian điều trị lý tưởng.

Dữ liệu dược động học từ các nghiên cứu gần đây đã chỉ ra một số cơ chế về quá trình điều hòa vận chuyển Vit-C cũng như tác động tiềm năng của chúng. Điều này đã làm tăng sự quan tâm đến việc xem xét lại khả năng sử dụng Vit-C trong việc ức chế sự phát triển của ung thư. Mặc dù thực tế là các quy trình trong các báo cáo này khác nhau, nhưng phần lớn nghiên cứu hiện tại về Vit-C và bệnh ung thư đều khám phá tác động của Vit-C liều cao đối với sự hình thành và phát triển của bệnh ung thư, cũng như đề xuất các cơ chế tiềm năng. Ngoài ra, các nghiên cứu cũng tập trung vào lợi ích và nguy cơ của tiêm tĩnh mạch liều cao Vitamin C trong điều trị ung thư. Trong thử nghiệm *in vitro*, liều dược lý của Vit-C từ 0,3–20 mmol/L, ưu tiên nhằm mục tiêu và tiêu diệt tế bào ung thư, so với nồng độ sinh lý thông thường của Vit-C là 0,1 mmol/L. Hiện tượng tiêu diệt khối u này là do đặc tính chống oxy hóa của Vit-C, ở nồng độ cao, tạo điều kiện cho sự hình thành hydro peroxide (H_2O_2). Tuy nhiên, việc xác định chính xác sự đóng góp của Vit-C vào kết quả lâm sàng là một thách thức vì bệnh nhân thường được điều trị bằng nhiều thuốc cùng một lúc. Kết quả là, mặc dù lợi ích điều trị của Vit-C liều cao trong việc ngăn ngừa hoặc phát triển ung thư chưa được xác định rõ ràng, nhưng có thể hỗ trợ nâng cao chất lượng cuộc sống, ngay cả trong giai đoạn tiến triển của bệnh.

GỐC TỰ DO (REACTIVE OXYGEN SPECIES-ROS)

Các dạng oxi hoạt động (reactive oxygen species – ROS) bao gồm các gốc tự do và một số phân tử đặc biệt mà trong cấu trúc có chứa nguyên tử oxi có khả năng tham gia phản ứng oxi hóa khử mạnh. Trong cơ thể, ROS là một sản phẩm chuyển hóa tự nhiên của quá trình trao đổi chất. Sản phẩm này có nhiều vai trò quan trọng trong dẫn truyền tín hiệu tế bào, cân bằng nội môi, chết tế bào theo chu trình (apoptosis) và có liên quan cả trong sự phát triển khối u.

ROS đóng vai trò điều tiết quan trọng trong các con đường trao đổi chất khác nhau; do đó, chúng liên tục được tạo ra và loại bỏ. Trong hoàn cảnh sinh lý bình thường, các tế bào kiểm soát nồng độ ROS thông qua cơ chế thoái giáng. Tuy nhiên, dưới áp lực oxy hóa, nồng độ ROS tăng lên có thể dẫn đến tổn thương DNA, protein và lipid, có khả năng dẫn đến hình thành ung thư. Tuy nhiên, hoạt động của ROS là cần thiết để loại trừ bệnh ung thư ở cấp độ phân tử. Vì những lý do này, các chiến lược nhằm tăng hoặc loại bỏ ROS đã được thiết lập.

CƠ CHẾ KHÁNG UNG THƯ CỦA VITAMIN C

Trong những năm gần đây, nhiều báo cáo thử nghiệm đã xác nhận rằng Vit-C liều thấp, ở mức milimol có thể tiêu diệt khối u *in vitro* và ngăn ngừa sự phát triển ung thư *in vivo*. Trên thực tế, Vit-C có thể tác động đến sự tiến triển của bệnh ung thư thông qua rất nhiều cơ chế.

Đầu tiên, các tế bào ung thư, do ty thể bị khiếm khuyết và sự phụ thuộc vào quá trình trao đổi chất tăng lên, trở nên nhạy cảm với quá trình stress oxy hóa hơn so với các tế bào cơ thể bình thường. Stress oxy hóa có ảnh hưởng đến sự phát triển của khối u thông qua ROS, bằng cách tăng cường sự phát triển của tế bào và làm tăng sự mất cân bằng di truyền. Tuy nhiên, việc dư thừa ROS cũng có thể tiêu diệt tế bào ung thư.

Nhiều kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng các khối u ác tính khác nhau phụ thuộc vào chất chống oxy hóa để tồn tại và do đó, các loại thuốc chống oxy hóa có thể được sử dụng trong trường hợp này. Tuy nhiên, các liệu pháp chống oxy hóa hiện có thường gây ra những tổn thương đáng kể, khiến việc sử dụng chúng thường xuyên trở nên khó khăn. Do đó, Vit-C liều cao có thể tránh được những vấn đề này bằng cách nhắm mục tiêu vào nhiều dấu hiệu khối u, đồng thời chứng minh không có độc tính.

VITAMIN C LIỀU CAO TĂNG CƯỜNG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH UNG THƯ

Nhiều khối u chống lại phản ứng miễn dịch bằng cách biểu hiện lượng lớn protein điểm kiểm soát (checkpoint protein), chẳng hạn như PD-1 và CTLA-4. Do đó, các loại thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch nhắm vào PD-1 hoặc PD-L1 và CTLA-4 đã được cấp phép để điều trị nhiều loại bệnh ung thư. Khi được sử dụng như phác đồ đơn trị liệu, những loại thuốc này làm tăng đáng kể tỷ lệ sống và tương đối an toàn. Tuy nhiên, thất bại điều trị xảy ra ở hơn một nửa số người được điều trị bằng các loại thuốc này dưới dạng đơn trị liệu.

Sự ức chế kết hợp CTLA-4 và PD-1 hiện đã được đề xuất để cải thiện tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ sống sót của bệnh nhân. Tuy nhiên, 50% bệnh nhân bị nhiễm độc cao hơn do chế độ điều trị.

Về vấn đề này, Vit-C liều cao đã được chứng minh là có tác dụng tăng cường liệu pháp miễn dịch ung thư trong một số nghiên cứu *in vivo* và *in vitro*. Theo đó, sự kết hợp giữa Vit-C liều cao (4 g/kg) với kháng thể kháng CTLA-4 (200 µg) và kháng PD-1 (250 µg) giúp làm thuyên giảm đáng kể khối u thông qua quá trình xâm nhập và kích hoạt tế bào T-CD8 và T-CD4, đặc biệt là tế bào T-CD8.

Tương tự như vậy, sau khi bổ sung Vit-C liều cao (1,5 M) với kháng thể kháng PD1 (200 µg) trong mô hình chuột ung thư hạch, liệu pháp Vit-C liều cao đã cải thiện khả năng nhận biết miễn dịch của khối u và dẫn đến tăng cường đại thực bào và hoạt động của tế bào T, điều này không thấy được khi chỉ điều trị bằng thuốc kháng PD1. Những phát hiện này chỉ ra rằng phối hợp Vit-C liều cao và kháng thể kháng PD-L1 có thể mang lại tác động hiệp đồng để loại bỏ các tế bào khối u.

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG VỀ VITAMIN-C LIỀU CAO TRONG LIỆU PHÁP ĐIỀU TRỊ UNG THƯ

Trong nhiều thập kỷ qua, đã có sự gia tăng số lượng các thử nghiệm lâm sàng giai đoạn I/II và các báo cáo trường hợp đánh giá tính an toàn và hiệu quả của Vit-C liều cao, dưới dạng đơn trị liệu hoặc kết hợp với xạ trị và các liệu pháp hóa trị truyền thống khác cho các loại ung thư khác nhau, ví dụ như ung thư buồng trứng, não, tuyến tiền liệt và phổi.

Wang và cộng sự phát hiện ra rằng, trong một nghiên cứu lâm sàng giai đoạn I trên bệnh nhân ung thư dạ dày và ung thư đại trực tràng di căn, liều cao Vit-C tiêm tĩnh mạch (1000 mg/ngày) kết hợp với các thuốc chống ung thư khác (mFOLFOX6 hoặc FOLFIRI) đã chứng minh cải thiện hiệu quả cũng như giảm thiểu tác dụng phụ của phác đồ; từ đó, cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Một nghiên cứu khác báo cáo việc sử dụng bổ sung Vit-C đường uống (1000 mg/ngày) kết hợp với xạ trị hóa học bổ trợ mới (40 Gy, cisplatin) trong điều trị ung thư biểu mô tuyến thực quản (EC). Sau khi được bổ sung trước bằng Vit-C bằng đường uống, hoạt động của NF- κ B và các cytokine đã được kích hoạt trong mô ung thư.

Một nghiên cứu bổ sung kiểm tra tác động phối hợp Vit-C đường tĩnh mạch (1000 mg/ngày) và hóa trị liệu (Gemcitabine, carboplatin) đối với bệnh ung thư vú bộ ba âm tính (TNBC) đã phát hiện ra rằng một số trường hợp thuyên giảm hoàn toàn, trong khi các trường hợp khác thuyên giảm một phần, và bệnh ổn định sau khi điều trị, khi so sánh với nhóm đối chứng. Tần suất tác dụng phụ ở nhóm điều trị thấp hơn đáng kể so với nhóm đối chứng, cho thấy Vit-C có thể có tác động cải thiện tiên lượng của bệnh nhân mắc TNBC tiến triển.

Một báo cáo khác đánh giá hiệu quả của phối hợp thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch và tiêm tĩnh mạch Vit-C (25.000–50.000 m/ngày) đối với kết quả hóa trị liệu ở bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC). Các bệnh nhân được chia thành hai nhóm: những người được điều trị bằng Vit-C tiêm tĩnh mạch bên cạnh hóa trị liệu tiêu chuẩn và những người chỉ dùng hóa trị liệu.

Nghiên cứu cho thấy thời gian sống sót trung bình của nhóm can thiệp là 44,2 tháng, trong khi của nhóm đối chứng là 17 tháng. Những dữ liệu này cho thấy rằng việc kết hợp liệu pháp kiểm hóa và liệu pháp Vit-C tiêm tĩnh mạch có thể cải thiện kết quả ở bệnh nhân SCLC được hóa trị liệu.

KẾT LUẬN VÀ TRIỂN VỌNG TRONG TƯƠNG LAI

Bất kể thực tế là axit ascorbic đã được chứng minh là có đặc tính chống ung thư trong hơn 50 năm, hầu hết các cơ chế đằng sau hoạt động này vẫn còn là một bí ẩn. Tuy nhiên, những kết quả mới đã nâng cao kiến thức về vai trò và cơ chế sinh lý đằng sau hoạt động chống ung thư của Vit-C; tiền đề cho việc ứng dụng Vit-C trong điều trị ung thư.

Vit-C liều cao đã cho thấy nhiều hứa hẹn trong việc cải thiện hiệu quả của liệu pháp miễn dịch ung thư, đặc biệt khi kết hợp với thuốc ức chế điểm kiểm soát, thông qua kích hoạt hệ thống miễn dịch và làm nhạy cảm của tế bào ung thư với liệu pháp, trong nhiều nghiên cứu in vivo và in vitro. Tuy nhiên, cho đến nay, chưa có thử nghiệm lâm sàng nào sử dụng chiến lược thiết yếu này, đòi hỏi phải có những nghiên cứu bổ sung. Trên thực tế, điều quan trọng là phải điều tra xem liệu Vit-C liều cao, ngoài chức năng kích hoạt tế bào miễn dịch, còn có thể được sử dụng để giảm thiểu độc tính của phác đồ hay không. Ngoài ra, nghiên cứu trong tương lai nên tập trung vào việc xác định liều kết hợp chính xác có khả năng hiệu quả, ít nguy hiểm hơn và khả thi để sử dụng trong điều trị bệnh nhân mắc nhiều loại ung thư ác tính.

Hơn nữa, vẫn còn nhiều tranh cãi về lợi ích của việc dùng đường tiêm so với đường uống; từ đó, cần có nhiều thử nghiệm lâm sàng hơn để xác định đường dùng tối ưu của Vit-C liều cao.

Cuối cùng, Vit-C liều cao có thể trở thành một trong những lựa chọn điều trị quan trọng trong cuộc chiến chống lại bệnh ung thư do tính phổ biến rộng rãi trong tự nhiên, độc tính tối thiểu và chi phí thấp.



Mussa A, Mohd Idris RA, Ahmed N, Ahmad S, Murtadha AH, Tengku Din TADAA, Yean CY, Wan Abdul Rahman WF, Mat Lazim N, Uskoković V, et al. High-Dose Vitamin C for Cancer Therapy. *Pharmaceuticals*. 2022; 15(6):711. <https://doi.org/10.3390/ph15060711>

TỔNG QUAN VỀ NÔN VÀ BUỒN NÔN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ



DS. Bùi Vi Na

TỔNG QUAN:

Phòng ngừa và kiểm soát nôn và buồn nôn (N&B) là vấn đề cần thiết trong điều trị ung thư cho bệnh nhân. N&B do hóa trị gây ra là một trong những tác dụng phụ cấp tính phổ biến và đáng lo ngại nhất trong điều trị ung thư. Nó xảy ra ở 80% bệnh nhân và có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. N&B có thể dẫn đến những vấn đề sau:

- Rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng
- Suy dinh dưỡng và chán ăn
- Tình trạng thể chất và tinh thần bệnh nhân xấu đi
- Rách thực quản

NGUYÊN NHÂN VÀ YẾU TỐ NGUY CƠ

Mặc dù hầu hết bệnh nhân được hóa trị đều có nguy cơ nôn và buồn nôn (N&B), nhưng thời gian khởi phát, mức độ nghiêm trọng, tác nhân và thời gian xảy ra đều khác nhau; chủ yếu liên quan đến: vị trí khối u, các tác nhân hóa trị được sử dụng và phối nhiễm phóng xạ.

Yếu tố nguy cơ liên quan đến bệnh nhân:

- Tỷ lệ mắc và mức độ nghiêm trọng của N&B trong các đợt hóa trị trước. Những bệnh nhân kiểm soát N&B kém trong các chu kỳ hóa trị trước
- Tiền sử sử dụng rượu mãn tính
- Tuổi
- Giới tính
- Tiền sử ốm nghén hoặc nôn khi mang thai

Nguyên nhân bổ sung

- Mất cân bằng nước và điện giải, tăng canxi máu, giảm thể tích
- Nhiễm trùng huyết hoặc nhiễm trùng máu
- Táo bón
- Sử dụng thuốc opioid

PHÂN LOẠI

- N & B xảy ra trước điều trị
- N & B cấp tính
- N & B muộn
- N & B trong giai đoạn ung thư tiến triển

NGUYÊN NHÂN NÔN VÀ BUỒN NÔN DO HÓA TRỊ CẤP TÍNH HOẶC MUỘN

Nôn và buồn nôn cấp tính

Tỷ lệ mắc bệnh N&B cấp tính với hóa trị liệu có nguy cơ trung bình hoặc cao, dao động từ 30 - 90%. Các yếu tố nguy cơ bao gồm:

- Nguy cơ gây nôn của thuốc
- Liều lượng sử dụng
- Phác đồ điều trị
- Phối hợp thuốc trong hóa trị

Bảng 1: Nguy cơ nôn cấp tính và muộn khi dùng thuốc hóa trị

Nguy cơ cao (>90%)	Nguy cơ trung bình (30 – 90%)	Nguy cơ thấp (10 –30%)	Nguy cơ tối thiểu (<10%)
Dùng đường tiêm truyền (IV)			
• Cisplatin • Dactinomycin • Cyclophosphamide ($\geq 1.500 \text{ mg/m}^2$) • Dacarbazine	• Doxorubicin • Cytarabine ($>1.000 \text{ mg/m}^2$) • Daunorubicin • Cyclophosphamide ($<1.500 \text{ mg/m}^2$) • Ifosfamid • Epirubicin • Irinotecan • Oxaliplatin • Carboplatin • Bendamustine	• Docetaxel • Paclitaxel • Bortezomib • Cytarabine ($<1.000 \text{ mg/m}^2$) • Cetuximab • Etoposide • Methotrexat • Pertuzumab • Paclitaxel • Atezolizumab • Bortezomib • Gemcitabin • Fluorouracil • Pemetrexed • Trastuzumab	• Bevacizumab • Bleomycin • Trastuzumab • Rituximab • Vincristin • Pembrolizumab
Dùng đường uống (PO)			
	• Imatinib • Vinorelbine • Ceritinib • Vinorelbine • Temozolomide	• Nilotinib • Pazopanib • Nilotinib • Everolimus • Capecitabin • Lenalidomide • Thalidomide	• Hydroxyurea • Gefitinib • Hydroxyurea • Sorafenib

Nôn và buồn nôn muộn

Xảy ra hơn 24h sau khi dùng hóa trị. N&B muộn có thể liên quan đến cisplatin, cyclophosphamide và các loại thuốc khác (doxorubicin & ifosfamide) được dùng ở liều cao trong 2 ngày liên tiếp nhau.

PHÒNG NGỪA VÀ QUẢN LÝ BUỒN NÔN VÀ NÔN CẤP TÍNH HOẶC MUỘN

Bảng 2: Khuyến nghị về thuốc chống nôn theo loại nguy cơ gây nôn

Nguy cơ gây nôn	Hướng dẫn của ASCO	Hướng dẫn của MASCC	Nguyên tắc NCCN
Nguy cơ cao (>90%)	Phối hợp 4 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ , dexamethasone và olanzapine điều trị trước hóa trị	Phối hợp 3 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ và dexamethasone điều trị trước hóa trị	Phối hợp 3 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ và dexamethasone trước hóa trị
Nguy cơ trung bình (30%–90%)	Dùng dexamethasone vào ngày 2–3	Dùng dexamethasone vào ngày 2–3	Phối hợp 3 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ và dexamethasone trước hóa trị. Sau đó dùng dexamethasone (8 mg) vào ngày 2–3
Nguy cơ thấp (10%–30%)	Liều duy nhất thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃ hoặc dexamethasone (8 mg)	Liều duy nhất thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃ hoặc dexamethasone	Liều duy nhất thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃ hoặc dexamethasone (8–12 mg) hoặc metoclopramide (10–20 mg)
Nguy cơ tối thiểu (<10%)	Không khuyến cáo điều trị dự phòng		

5-HT₃ = 5-hydroxytryptamine-3; NK-1 = Neurokinin-1; AUC = diện tích dưới đường cong;

ASCO = Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ;

MASCC = Hiệp hội chăm sóc hỗ trợ bệnh ung thư đa quốc gia;

NCCN = Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia;

Nôn và buồn nôn muộn

Xảy ra hơn 24h sau khi dùng hóa trị. N&B muộn có thể liên quan đến cisplatin, cyclophosphamide và các loại thuốc khác (doxorubicin & ifosfamide) được dùng ở liều cao trong 2 ngày liên tiếp nhau.

PHÒNG NGỪA VÀ QUẢN LÝ BUỒN NÔN VÀ NÔN CẤP TÍNH HOẶC MUỘN

Bảng 2: Khuyến nghị về thuốc chống nôn theo loại nguy cơ gây nôn

Nguy cơ gây nôn	Hướng dẫn của ASCO	Hướng dẫn của MASCC	Nguyên tắc NCCN
Nguy cơ cao (>90%)	Phối hợp 4 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ , dexamethasone và olanzapine điều trị trước hóa trị	Phối hợp 3 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ và dexamethasone điều trị trước hóa trị	Phối hợp 3 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ và dexamethasone trước hóa trị
Nguy cơ trung bình (30%–90%)	Dùng dexamethasone vào ngày 2–3	Dùng dexamethasone vào ngày 2–3	Phối hợp 3 thuốc: đối kháng NK-1, đối kháng thụ thể 5-HT ₃ và dexamethasone trước hóa trị. Sau đó dùng dexamethasone (8 mg) vào ngày 2–3
Nguy cơ thấp (10%–30%)	Liều duy nhất thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃ hoặc dexamethasone (8 mg)	Liều duy nhất thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃ hoặc dexamethasone	Liều duy nhất thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃ hoặc dexamethasone (8–12 mg) hoặc metoclopramide (10–20 mg)
Nguy cơ tối thiểu (<10%)	Không khuyến cáo điều trị dự phòng		

5-HT₃ = 5-hydroxytryptamine-3; NK-1 = Neurokinin-1; AUC = diện tích dưới đường cong;

ASCO = Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ;

MASCC = Hiệp hội chăm sóc hỗ trợ bệnh ung thư đa quốc gia;

NCCN = Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia;

Bảng 3. Phòng ngừa nôn và buồn nôn cấp tính hoặc muộn khi dùng thuốc hóa trị

Danh mục thuốc	Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Lưu ý
Corticosteroid	Dexamet hason	12–20 mg tiền hóa trị khi có nguy cơ nôn cao, tiếp theo là 8 mg 1–2 lần/ngày trong 3 ngày	PO, IV	Kết hợp với thuốc đối kháng thụ thể 5-HT ₃
		8 mg tiền hóa trị khi có nguy cơ nôn trung bình, tiếp theo là 8 mg/ngày trong 2 ngày		
	Methylpre dnisolone	0,5–1 mg/kg 30" và 4 - 8h sau hóa trị	PO, IV	Tối đa 4 mg/kg/ngày; có thể dùng dưới dạng liệu pháp tiền hóa trị
Thuốc đối kháng Dopamine: phenothiazine	Clorprom azin	10–25 mg PO mỗi 4–6h	PO, IM	Kéo dài khoảng QT
		25–50 mg IM mỗi 3–4h		
Thuốc đối kháng Dopamine: thay thế benzamid	Metoclopr amide	Phòng ngừa : 1–2 mg/kg IV x1 liều tiền hóa trị; sau đó x2 liều mỗi 2h; sau đó x3 liều mỗi 3h	PO, IM, IV	Dùng trước diphenhydram ine để ngăn ngừa EPS (liều cao; BN <30 tuổi)
		Điều trị : 10–40 mg PO mỗi 4–6h; đến 0,5 mg/kg PO mỗi 6h		Tăng làm rỗng dạ dày

Danh mục thuốc	Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Lưu ý
Thuốc đối kháng thụ thể serotonin (5-HT ₃)	Ondansetron	0,15 mg/kg IV 30" trước hóa trị; sau đó có thể lặp lại sau 4 - 8h ; tối đa: 16 mg/24h	PO, IV	Liều > 16 mg không được khuyến cáo do kéo dài QTc. Các nghiên cứu cho thấy 8 mg IV tương đương với liều lớn hơn
		24 mg PO 30" trước hóa trị khi có nguy cơ nôn cao		
		8 mg PO 30" tiền hóa trị khi có nguy cơ nôn trung bình , tiếp theo là 8 mg sau 8h và 8 mg PO mỗi 12h trong 1-2 ngày		
	Granisetron	1-2 mg PO hoặc 10 µg/kg lên đến 1 mg IV trong vòng 1 giờ sau hóa trị	IV, PO, bôi, SQ	Miếng dán xuyên da áp dụng liệu pháp tiền hóa trị 24h; có thể được giữ nguyên 1 tuần
		3,1 mg/24h SQ		Dùng trước diphenhydramine để ngăn ngừa EPS (liều cao; BN <30 tuổi)
		10 mg SQ ≥30" tiền hóa trị		Tăng làm rỗng dạ dày
Thuốc đối kháng Dopamine: butyrophenone	Haloperidol	0,5-5 mg mỗi 24h chia làm nhiều lần	PO, IV, IM	Kéo dài khoảng QT; chủ yếu dùng để điều trị

Danh mục thuốc	Thuốc	Liều lượng	Đường dùng	Lưu ý
Thuốc benzodiazepin	Lorazepam	0,5–2 mg mỗi 6h	PO, IV SL, IM	
Thuốc đối kháng chất P (thuốc đối kháng thụ thể NK-1)	Rolapitant	180mg trước hóa trị ngày 1	PO, IV	Các liều phải cách nhau ≥ 14 ngày Tiêm tĩnh mạch có thể gây ra phản ứng phản vệ
Dược liệu	Gừng	0,5–2 g/ngày tiền hóa trị		

5-HT3 = 5-hydroxytryptamine-3; NK-1 = Neurokinin-1; EPS = triệu chứng ngoại tháp; IM = tiêm bắp; IV = tiêm tĩnh mạch; ; PO = miệng; PR = trực tràng; SL = ngậm dưới lưỡi; SQ = qua da

QUẢN LÝ NÔN VÀ BUỒN NÔN KHÔNG DÙNG THUỐC

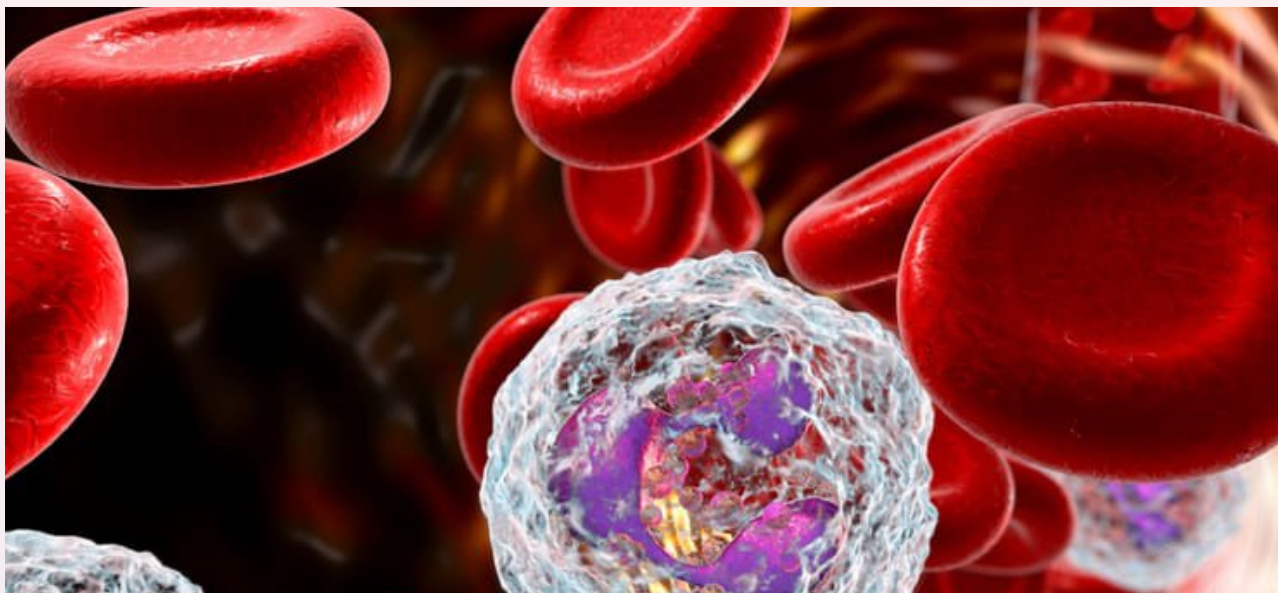
Các chiến lược không dùng thuốc được sử dụng để kiểm soát buồn nôn và nôn bao gồm:

- Thay đổi chế độ ăn uống
- Châm cứu, bấm huyệt đạo
- Thư giãn cơ
- Uống thuốc chống nôn trước bữa ăn để có tác dụng trong và sau bữa ăn



Supportive, P. D. Q., & Board, P. C. E. (2023). Nausea and Vomiting Related to Cancer Treatment (PDQ®). In PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US).

TÌNH TRẠNG HIỆN TẠI VÀ TRIỂN VỌNG TIỀM NĂNG CỦA YẾU TỐ KÍCH THÍCH TẠO DÒNG BẠCH CẦU HẠT (G-CSF).



DS. Đỗ Văn Khoa

GIỚI THIỆU

Yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt (Granulocyte colony-stimulating factor: G-CSF), là một loại protein kích thích sự phát triển của tế bào máu mới, được Malcolm Moore và Karl Welte phân lập từ tế bào người vào năm 1984. Nó hình thành cơ sở cho filgrastim, một trong những loại thuốc quan trọng nhất trong điều trị ung thư.

G-CSF VÀ ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

Trong giảm bạch cầu do hóa trị, lượng bạch cầu hạt dự trữ trong tủy xương bị giảm. G-CSF ngoại sinh có thể đẩy nhanh quá trình tăng sinh và biệt hóa của các tế bào sinh sản (progenitor cells), từ đó giúp đẩy nhanh quá trình hình thành bạch cầu trung tính.

Filgrastim không glycosyl hóa lần đầu tiên được sản xuất bởi Amgen và sau đó được các công ty khác sản xuất dưới dạng thuốc tương đương sinh học. Phiên bản glycosyl hóa, lenograstim, đã được phê duyệt ở Châu Âu vào năm 1993. Chúng được loại bỏ *in vivo* bằng cách bài tiết qua thận, thoái hóa thông qua thụ thể G-CSF hoặc huyết thanh elastase. Thời gian bán hủy trong huyết thanh của filgrastim là 3,5 giờ, với nồng độ 10 ng/ml trong 8–16 giờ.

G-CSF TÁC DỤNG KÉO DÀI

Để kéo dài thời gian bán hủy, filgrastim được kết hợp với polyethylene glycol (pegfilgrastim, lipegfilgrastim) để ngăn chặn sự bài tiết qua thận.

GIẢM BẠCH CẦU SAU HÓA TRỊ

Giảm bạch cầu do hóa trị liệu có thể gây ra các biến chứng như sốt giảm bạch cầu hoặc các bệnh nhiễm trùng khác, có thể đe dọa đến tính mạng. Các phương án ngăn ngừa những biến chứng này như giãn chu kỳ hoặc giảm liều có thể làm giảm hiệu quả của hóa trị. Do đó, việc rút ngắn thời gian và mức độ giảm bạch cầu trung tính là những ứng dụng đầu tiên của G-CSF.

Một phân tích tổng hợp cập nhật được công bố vào năm 2018 cho thấy khả năng sống sót tốt hơn đáng kể ở những bệnh nhân được hỗ trợ G-CSF ban đầu so với những bệnh nhân không được hỗ trợ (tỷ lệ tử vong RR 0,92; KTC 95% 0,90–0,95; giảm nguy cơ tuyệt đối 3,3% ;KTC 95% 4,2–2,4).

G-CSF có thể cải thiện các biến chứng giảm bạch cầu trung tính và tiên lượng bệnh nhân được hóa trị. Vì vậy, câu hỏi đặt ra là khi nào nên sử dụng G-CSF trong phác đồ hóa trị. Qua nhiều năm, người ta kết luận rằng những bệnh nhân có nguy cơ sốt giảm bạch cầu trung tính từ 20% trở lên trong tất cả các phác đồ sẽ được hưởng lợi đáng kể từ việc điều trị dự phòng bằng G-CSF.

Cần lưu ý rằng việc sử dụng thêm kháng thể đơn dòng trong phác đồ hóa trị có thể làm tăng nguy cơ sốt do giảm bạch cầu. Đặc biệt là rituximab, một kháng thể đơn dòng kháng CD20 được sử dụng chủ yếu trong điều trị ung thư máu ác tính. Tuy nhiên, các yếu tố rủi ro của từng bệnh nhân cũng phải được xem xét, chẳng hạn như nếu phác đồ điều trị có nguy cơ sốt giảm bạch cầu là 10–20% thì nguy cơ của từng bệnh nhân có thể tăng lên > 20% và cần được chỉ định điều trị dự phòng bằng G-CSF.

G-CSF VÀ COVID-19

Nguy cơ mắc Covid-19 tăng lên đáng kể đối với những bệnh nhân ung thư ác tính và giảm bạch cầu. Do đó, ASCO (Hiệp hội Ung thư Lâm sàng Hoa Kỳ) [58], Mạng lưới Ung thư Toàn diện Quốc gia (NCCN) [59] và ESMO (Hiệp hội Ung thư Châu Âu) [60] khuyến nghị như sau:

Chỉ định kích bạch cầu khi:

- Nguy cơ sốt giảm bạch cầu > 10%
- Nguy cơ sốt giảm bạch cầu < 10% đối với những bệnh nhân có bệnh mắc kèm hoặc bệnh nhân cao tuổi.

Đối với bệnh nhân đang điều trị Covid-19 thì nên tránh chỉ định G-CSF vì có khả năng làm tệ hơn diễn tiến lâm sàng. Vì tổn thương phổi ở Covid-19 là kết quả của phản ứng tăng viêm của hệ miễn dịch trong đó có liên quan đến bạch cầu trung tính, do đó nên tránh dùng G-CSF trong trường hợp này. Tuy nhiên, vấn đề này không nên dẫn đến việc bỏ qua việc điều trị dự phòng thường quy sau hóa trị bằng G-CSF ở bệnh nhân âm tính với Covid-19.

THỜI GIAN SỬ DỤNG VÀ THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ

Trong nhiều năm, người ta đã biết rằng nguy cơ tái nhập viện do giảm bạch cầu trung tính hoặc nhiễm trùng sẽ giảm sau khi điều trị dự phòng bằng filgrastim ở những bệnh nhân mắc U lympho không Hodgkin và ung thư vú, và có thể cả ở những người mắc bệnh ung thư phổi. Bệnh nhân được điều trị dự phòng bằng G-CSF ít nhất 7 ngày có nguy cơ nhập viện thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân có ít ngày điều trị hơn.

Trên thực tế, thời gian điều trị bằng filgrastim ngắn hơn rất nhiều; từ đó dẫn đến không đảm bảo về hiệu quả lâm sàng. G-CSF nên được chỉ định sau khi hóa trị 1 ngày nhưng không quá 3-4 ngày và cho đến khi bạch cầu trung tính gần trở về mức bình thường.

Tuy nhiên, vấn đề này có thể được giải quyết bằng cách sử dụng G-CSF tác dụng kéo dài. Các loại thuốc filgrastim pegylated hóa này nên được tiêm không quá 24 giờ nhưng không muộn hơn 3 ngày sau khi kết thúc hóa trị liệu.

TÁC DỤNG PHỤ CỦA ĐIỀU TRỊ DỰ PHÒNG G-CSF

Khoảng 10–30% bệnh nhân điều trị bằng pegfilgrastim báo cáo về các tác dụng phụ như đau xương, khớp và cơ; và hầu hết đều có thể điều trị tốt bằng thuốc NSAID.

Một số tác dụng phụ khác được ghi nhận, bao gồm: Các phản ứng quá mẫn như phát ban, nổi mề đay, phù mạch, khó thở, ban đỏ, đỏ bừng và hạ huyết áp....

CẢI THIẾN CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG VÀ GIÁ TRỊ XÃ HỘI

Bằng cách ngăn ngừa các biến chứng, điều trị dự phòng G-CSF giúp nâng cao chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Việc chỉ định G-CSF sẽ làm giảm khả năng người bệnh phải nhập viện hoặc tử vong vì sốt giảm bạch cầu (FN), bị giảm liều hóa trị và phải dùng thuốc kháng sinh,....

G-CSF VÀ XẠ TRỊ

Trước đây, việc điều trị dự phòng bằng G-CSF không được khuyến khích trong quá trình hóa xạ trị đồng thời. Một nghiên cứu ngẫu nhiên cũ hơn cho thấy sự gia tăng đáng kể về tình trạng giảm tiểu cầu mức độ 3 - 4 và số ca tử vong do nhiễm độc phổi tăng cao khi sử dụng G-CSF trong quá trình hóa trị đồng thời ở trung thất trong kỹ thuật hai chiều thông thường. Trong xạ trị phù hợp ba chiều hiện đại, sử dụng G-CSF đồng thời với hóa trị liệu sẽ không làm tăng nguy cơ nhiễm độc phổi nhưng làm tăng nguy cơ giảm tiểu cầu.

ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN SỐT GIẢM BẠCH CẦU TRUNG TÍNH

Theo khuyến nghị của ASCO và NCCN, đối với bệnh nhân sốt giảm bạch cầu trung tính, không nên chỉ định G-CSF mà thay vào đó nên điều trị bằng kháng sinh.

Tuy nhiên, G-CSF được chỉ định cho những bệnh nhân chưa được dự phòng trước đó, những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị kháng sinh đầy đủ hoặc nhiễm trùng nặng đe dọa đến tính mạng.

G-CSF cũng nên được chỉ định ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc các biến chứng liên quan đến nhiễm trùng hoặc các yếu tố khác như nhiễm trùng huyết, trên 65 tuổi, số lượng bạch cầu trung tính giảm tuyệt đối.

Nếu xuất hiện sốt xảy ra khi dùng G-CSF tác dụng ngắn hàng ngày thì nên tiếp tục điều trị cho đến khi bạch cầu trung tính phục hồi. Nếu đã chỉ định pegfilgrastim trước đó thì không cần phải tiêm lại trừ khi tình trạng giảm bạch cầu trung tính đã kéo dài (trên 12–14 ngày), vì pegfilgrastim ít có tác dụng sau khoảng thời gian này.

KẾT LUẬN

Dự phòng giảm bạch cầu trung tính bằng G-CSF sau hóa trị là liệu pháp hỗ trợ thiết yếu giúp giảm các biến chứng giảm bạch cầu trung tính và cải thiện khả năng sống sót cũng như chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

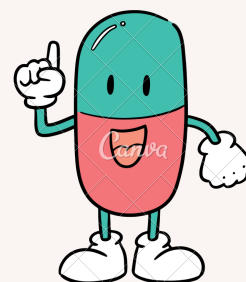


<https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-022-07103-5>

**BREAKING
NEWS**

ĐIỂM TIN

MỘT SỐ PHẢN ỨNG LIÊN QUAN ĐẾN TIÊM TRUYỀN CẦN LƯU Ý



Trung tâm Theo dõi phản ứng có hại (CARM) của New Zealand đã tiếp nhận báo cáo về trường hợp bệnh nhân xuất hiện mẩn đỏ và ngứa sau tiêm truyền vancomycin. Biểu hiện lâm sàng của phản ứng nghiêm trọng tiêm truyền vancomycin trên bệnh nhân này (trước đây còn gọi là 'Hội chứng người đỏ') có thể tương tự phản ứng phản vệ. Sau đây là một vài ví dụ về các thuốc có thể gây ra phản ứng liên quan đến tiêm truyền.

PHẢN ỨNG LIÊN QUAN ĐẾN TIÊM TRUYỀN LÀ GÌ?

Phản ứng tiêm truyền là các biến cố bất lợi nghiêm trọng tiềm ẩn của các thuốc dùng qua đường tĩnh mạch do các nguyên nhân cơ bản khác nhau.

Phản ứng tiêm truyền có thể là phản ứng dị ứng hoặc giả dị ứng.

- Dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn có thể được phân loại theo cơ chế thành 4 typ. Phản vệ là biểu hiện nghiêm trọng nhất của phản ứng dị ứng qua trung gian miễn dịch IgE (quá mẫn typ I).
- Giả dị ứng hoặc phản ứng quá mẫn không qua trung gian miễn dịch là những phản ứng hiếm gặp, khó dự đoán. Cơ chế gây ra hầu hết các phản ứng giả dị ứng vẫn chưa rõ ràng. Trong phản ứng tiêm truyền vancomycin, tế bào mast được hoạt hóa không qua IgE, gây ra biểu hiện lâm sàng tương tự phản ứng dị ứng qua trung gian miễn dịch IgE.

Dị ứng và giả dị ứng rất khó phân biệt trên lâm sàng. Tuy nhiên cả hai loại phản ứng này đều nguy hiểm đến tính mạng. Nếu phát hiện các dấu hiệu hoặc triệu chứng của phản vệ, cần ngừng truyền thuốc ngay lập tức và tiến hành các biện pháp xử trí thích hợp.

Các thuốc có nguy cơ gây phản ứng tiêm truyền nên được sử dụng ở các đơn vị có có nhân lực được đào tạo và sẵn sàng các thiết bị hồi sức cấp cứu.

VÍ DỤ VỀ PHẢN ỨNG TIÊM TRUYỀN THUỐC

Vancomycin, sắt tiêm tĩnh mạch và kháng thể đơn dòng là một vài ví dụ về các thuốc có liên quan đến phản ứng tiêm truyền.

VANCOMYCIN

Tiêm truyền nhanh vancomycin có thể gây phản ứng giả dị ứng.

Để hạn chế nguy cơ phản ứng bất lợi, cần tiêm truyền vancomycin với tốc độ không quá 500 mg/giờ ở nồng độ thích hợp.

Các triệu chứng của phản ứng tiêm truyền vancomycin có thể bao gồm hạ huyết áp, đỏ bừng mặt, ban da, mề đay, ngứa, đau và co thắt cơ ở ngực và lưng. Các triệu chứng giảm khi ngừng truyền, khác biệt với phản vệ.

Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của phản ứng, có thể tiếp tục truyền với tốc độ chậm sau khi các triệu chứng thuyên giảm. Theo dõi chặt chẽ tình trạng bệnh nhân để đề phòng tai biến.

SẮT TIÊM TRUYỀN TĨNH MẠCH

Khi truyền tĩnh mạch sắt polymaltose cần bắt đầu với tốc độ chậm và giám sát tình trạng bệnh nhân. Tăng tốc độ truyền nếu dung nạp thuốc tốt. Thời gian truyền khoảng 5 giờ.

Sắt carboxymaltose có thể tiêm tĩnh mạch chậm không pha loãng hoặc pha loãng để truyền tĩnh mạch. Với liều 500–1000mg, thời gian truyền tối thiểu là 15 phút.

Theo dõi tình trạng bệnh nhân trong và sau khi dùng thuốc. Cần ngưng truyền thuốc ngay khi xảy ra phản ứng liên quan đến tiêm truyền và tiến hành xử trí thích hợp.

Các phản ứng nhẹ liên quan đến truyền tĩnh mạch sắt có thể bao gồm ngứa, đỏ bừng mặt, cảm giác nóng, tức ngực nhẹ, tăng huyết áp hoặc đau lưng/khớp. Phản ứng có thể liên quan đến tốc độ truyền hơn là phản ứng dị ứng. Sau khi các triệu chứng thuyên giảm, có thể tiếp tục truyền với tốc độ chậm hơn tùy thuộc tình trạng lâm sàng. Các phản ứng dị ứng nghiêm trọng hoặc phản vệ hiếm khi xảy ra khi tiêm truyền tĩnh mạch sắt.

KHÁNG THỂ ĐƠN DÒNG

Các phản ứng liên quan đến truyền dịch có thể xảy ra trong quá trình tiêm truyền các kháng thể đơn dòng.

Rituximab là một kháng thể đơn dòng có tỷ lệ xảy ra phản ứng tiêm truyền giả dị ứng cao. Để hạn chế nguy cơ, bệnh nhân cần được sử dụng thuốc dự phòng trước đó và bắt đầu truyền rituximab với tốc độ chậm (tham khảo thông tin sản phẩm và hướng dẫn lâm sàng về thuốc dự phòng). Những bệnh nhân tăng bạch cầu có nguy cơ cao gặp các phản ứng tiêm truyền nghiêm trọng.

Các triệu chứng của phản ứng tiêm truyền rituximab có thể bao gồm sốt, ớn lạnh, rét run, hạ huyết áp, nổi mề đay, phù mạch và cơn bão cytokin. Các triệu chứng giảm khi ngừng truyền. Cần dựa trên mức độ nghiêm trọng và tính chất của phản ứng để cân nhắc ngừng thuốc.

Cần phân biệt phản vệ do rituximab với các phản ứng tiêm truyền khác.



<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2429/Medsafe-phan-ung-tiem-truyen-can-luu-y.htm>

ĐÁNH GIÁ VỀ NGUY CƠ TIỀM ẨN VỀ THIẾU MÁU BẤT SẢN CỦA KEYTRUDA (PEMBROLIZUMAB) VÀ TECENTRIQ (ATEZOLIZUMAB)



Dựa trên các thông tin an toàn nhận từ nhà sản xuất và các tài liệu y văn, Bộ Y Tế Canada đã đánh giá và chỉ ra nguy cơ tiềm ẩn thiếu máu bất sản khi sử dụng Keytruda, Tecentriq và các thuốc khác trong cùng nhóm ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI). Bộ Y tế Canada đang làm việc với các công ty sản xuất để cập nhật nguy cơ thiếu máu bất sản trong thông tin sản phẩm của thuốc chứa Keytruda, Tecentriq và nhóm ICI.

Keytruda (pembrolizumab) và Tecentriq (atezolizumab) là các thuốc thuộc nhóm ức chế điểm kiểm soát miễn dịch (ICI), với tác dụng hỗ trợ kiểm soát sự phát triển tế bào ung thư, đang được dùng trong điều trị nhiều loại ung thư khác nhau. Ngoài ra, còn có các thuốc khác cùng nhóm ICI như Bavencio (avelumab), Imfinzi (durvalumab), Jemperli (dostarlimab), Libtayo (cemiplimab), Opdivo (nivolumab) and Yervoy (ipilimumab). (Trong đó, hiện ở Việt Nam, có thuốc Imfinzi (durvalumab) đã được cấp SĐK).

Năm 2021, Bộ Y Tế Canada đã hoàn thành đánh giá an toàn và chỉ ra có thể có sự liên quan giữa sử dụng Opdivo (nivolumab) (đơn độc hoặc kết hợp với Yervoy (ipilimumab)) và nguy cơ thiếu máu tán huyết tự miễn, thiếu máu bất sản, hội chứng giải phóng cytokin và hội chứng ly giải khối u. Các thông tin này sau đó đã được cập nhật trong tờ thông tin của 2 sản phẩm này tại Canada.

Năm 2023, sau khi nhận được thông tin an toàn từ nhà sản xuất và các tài liệu y văn, Bộ Y Tế Canada đánh giá nguy cơ tiềm ẩn của thiếu máu bất sản với việc dùng Keytruda và Tecentriq.

KẾT QUẢ ĐÁNH GIÁ AN TOÀN:

Bộ Y Tế Canada đã tiến hành rà soát dữ liệu được ghi nhận trong Cơ sở dữ liệu Cảnh giác Dược Canada, Cơ sở dữ liệu phản ứng có hại của thuốc của Tổ chức y tế thế giới (WHO) và trong các tài liệu y văn. Kết quả như sau

- 12 trường hợp thiếu máu bất sản có sử dụng Keytruda được đánh giá, bao gồm 1 người Canada và 11 ca là người nước khác, với 1 ca được đánh giá có nhiều khả năng liên quan đến thuốc, 9 ca (gồm cả trường hợp người Canada) có thể liên quan, 1 ca không liên quan và 1 ca không thể đánh giá.
- 2 trường hợp thiếu máu bất sản có dùng Tecentriq đều không xảy ra ở Canada. Đánh giá cho thấy cả 2 ca đều có thể liên quan đến thuốc.
- 9 bài báo khoa học về thiếu máu bất sản ở bệnh nhân dùng Keytruda và Tecentriq. Các bằng chứng này tiếp tục bổ sung bằng chứng về mối quan hệ giữa nguy cơ thiếu máu bất sản và việc sử dụng Keytruda và Tecentriq.

Dựa trên bằng chứng sẵn có, bao gồm cơ chế sinh học của nhóm thuốc ICI gây ra thiếu máu bất sản và các đánh giá về Opdivo và Yervoy trước đó, Bộ Y tế Canada đã kết luận nhóm thuốc ICI có nguy cơ gây thiếu máu bất sản cho bệnh nhân.

KHUYẾN CÁO DÀNH CHO NHÂN VIÊN Y TẾ:

- Có thể có mối liên quan giữa việc dùng Keytruda, Tecentriq và các thuốc cùng nhóm ICI với nguy cơ thiếu máu bất sản.
- Bộ Y Tế Canada đang làm việc với các công ty sản xuất để cập nhật thông tin sản phẩm chứa Keytruda, Tecentriq và các thuốc thuộc nhóm ICI.
- Khuyến khích nhân viên y tế và bệnh nhân báo cáo bất kỳ tác dụng không mong muốn nào khi sử dụng Keytruda, Tecentriq và các sản phẩm y tế khác tới Trung tâm Cảnh giác Dược.



<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2416/Health-Canada-nguy-co-thieu-mau-bat-san-cua-Keytruda-va-Tecentriq.htm>



HỘI CHỨNG HỦY HOẠI ỐNG DẪN MẬT - BIẾN CHỨNG TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC

HỘI CHỨNG HỦY HOẠI ỐNG DẪN MẬT LÀ GÌ?

Ống mật có chức năng vận chuyển mật từ gan và túi mật đến ruột non, nơi mật ly giải chất béo từ thức ăn. Hội chứng hủy hoại ống dẫn mật (vanishing bile duct syndrome - VBDS) được đặc trưng bởi sự phá hủy dần dần và hủy hoại ống mật (giảm số lượng ống dẫn mật) trong gan, làm chậm dòng chảy hoặc tắc nghẽn mật (ứ mật). VBDS có thể dẫn đến tắc nghẽn hệ thống ống mật (tắc nghẽn đường mật), tổn thương gan vĩnh viễn và có thể chẩn đoán được bằng sinh thiết gan.

Hiện nay, chưa rõ cơ chế chính xác của VBDS, tuy nhiên hội chứng này có thể được gây ra bởi các rối loạn qua trung gian miễn dịch, ung thư, nhiễm trùng và thuốc. Cơ chế giả định của VBDS là rối loạn chức năng miễn dịch qua trung gian tế bào T dẫn đến sự chết tế bào đường mật theo chương trình.

VBDS - BIẾN CHỨNG TỔN THƯƠNG GAN DO THUỐC

Hội chứng hủy hoại ống dẫn mật là một biến chứng tổn thương gan do thuốc hiếm gặp nhưng nghiêm trọng. Kháng sinh là nhóm thuốc được báo cáo phổ biến nhất liên quan đến VBDS. Một số nhóm thuốc và thuốc khác cũng được ghi nhận liên quan đến hội chứng này. Bảng dưới đây liệt kê một số nhóm thuốc và thuốc thường được báo cáo nhất liên quan đến VBDS.

Bảng 1: Một số nhóm thuốc và các thuốc thường được báo cáo nhất liên quan đến hội chứng hủy hoại ống dẫn mật

Nhóm thuốc	Hoạt chất
Penicillin	Amoxicillin, amoxicillin + acid clavulanic
Fluoroquinolon	Ciprofloxacin, moxifloxacin
Sulfonamid	Co-trimoxazol (trimethoprim + sulfamethoxazol)
Macrolid	Azithromycin

Nhóm thuốc	Hoạt chất
Thuốc chống co giật	Carbamazepin, lamotrigin
Thuốc thấp khớp	Allopurinol
Thuốc chống ung thư	Temozolomid
Thuốc kháng viêm không steroid (NSAID)	Ibuprofen

Các dấu hiệu và triệu chứng của VBDS được ghi nhận xuất hiện trong khoảng từ 1-6 tháng sau khi bắt đầu dùng các thuốc trên. Một số bệnh nhân có thể không xuất hiện triệu chứng lâm sàng và chỉ được phát hiện VBDS lần đầu qua các chỉ số xét nghiệm bất thường. Một số bệnh nhân có thể gặp các triệu chứng của ứ mật, như ngứa dai dẳng, mệt mỏi và vàng da. Ngoài ra, bệnh nhân ứ mật mạn tính có thể có u vàng ở da (tổn thương da do lắng đọng lipid dưới da), rối loạn lipid máu và thiếu hụt các vitamin tan trong dầu (vitamin A, D, E, K).

Bệnh nhân mắc VBDS thường có kết quả xét nghiệm chức năng gan bất thường gợi ý tình trạng ứ mật (tăng phosphatase kiềm huyết thanh, tăng bilirubin toàn phần và gamma-glutamyl transpeptidase).

Do đây là một hội chứng hiếm gặp, hiện nay không có phương pháp điều trị chuẩn cho VBDS. Xử trí VBDS bằng các biện pháp hỗ trợ, đồng thời theo dõi diễn tiến bệnh và các biến chứng của ứ mật mạn tính. Việc điều trị VBDS nên có sự tham gia của bác sĩ chuyên khoa gan mật. VBDS có thể cải thiện bằng cách điều trị nguyên nhân hoặc ngừng dùng thuốc gây tác dụng không mong muốn này.



http://

<http://canhgiacduoc.org.vn/CanhGiacDuoc/DiemTin/2416/Health-Canada-nguy-co-thieu-mau-bat-san-cua-Keytruda-va-Tecentriq.htm>

