

OUTCOMES OF PERIOPERATIVE AND ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH DOXORUBICIN AND CISPLATIN IN STAGE II PRIMARY OSTEOSARCOMA

Hoang Thu Trang*, Do Hung Kien, Do Cam Thanh, Tran Hai Nam, Hoang Thi Thuy Linh

Viet Nam National Cancer Hospital, campus 3 - 30 Cau Buou, Thanh Liet ward, Hanoi, Vietnam

Received: 27/08/2025

Revised: 16/10/2025; Accepted: 22/10/2025

ABSTRACT

Objective: To evaluate the outcomes of perioperative and adjuvant chemotherapy using the Doxorubicin-Cisplatin regimen in patients with stage II primary osteosarcoma.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study was conducted from January 1, 2018 to December 31, 2021 at National Cancer Hospital, campus 3. A total of 30 patients diagnosed with stage II osteosarcoma who completed three cycles of neoadjuvant chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin, followed by surgery and three additional cycles of adjuvant chemotherapy with the same regimen, were included in the study. Survival analysis using the Kaplan-Meier method was applied to estimate overall survival time.

Results: The proportion of patients achieving a good histological response ($\geq 90\%$) was 46.7%. A better histological response was positively correlated with improved survival outcomes, and the difference in estimated survival time between the two histological response groups was statistically significant ($p < 0.05$). Some adverse effects were observed, including hematologic toxicity in 33.3% of patients; rates of anemia and leukopenia were 26.7% and 16.7%, respectively.

Conclusion: The Doxorubicin and Cisplatin regimen is an effective option for both neoadjuvant and adjuvant treatment in patients with stage II primary osteosarcoma. A good histological response is an important prognostic factor. Further studies are needed to identify factors that can improve response rates and survival outcomes.

Keywords: Osteosarcoma, histological response, Doxorubicin, Cisplatin.

*Corresponding author

Email: thutranghoang86@gmail.com Phone: (+84) 985255860 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3644>

KẾT QUẢ HÓA TRỊ TIỀN PHẪU VÀ BỔ TRỢ PHÁC ĐỒ DOXORUBICIN VÀ CISPLATIN SARCOMA XƯƠNG NGUYÊN PHÁT GIAI ĐOẠN II

Hoàng Thu Trang*, Đỗ Hùng Kiên, Đỗ Cẩm Thanh, Trần Hải Nam, Hoàng Thị Thùy Linh

Bệnh viện K cơ sở 3 - 30 Cầu Bươu, phường Thanh Liệt, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 27/08/2025

Ngày chỉnh sửa: 16/10/2025; Ngày duyệt đăng: 22/10/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị hóa trị tiền phẫu và bổ trợ bằng phác đồ Doxorubicin-Cisplatin trên bệnh nhân sarcoma xương nguyên phát giai đoạn II.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện từ 1/1/2018-31/12/2021 tại Bệnh viện K cơ sở 3. 30 bệnh nhân chẩn đoán sarcoma xương giai đoạn II, điều trị đủ 3 chu kỳ hóa trị tiền phẫu Doxorubicin và Cisplatin, sau đó phẫu thuật và tiếp tục hóa trị bổ trợ 3 chu kỳ Doxorubicin và Cisplatin được lựa chọn vào nghiên cứu. Phân tích sống còn, Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng mô bệnh học ở mức tốt đạt 46,7%. Mức đáp ứng mô bệnh học tương quan thuận với tiên lượng sống sót, sự khác biệt về ước lượng thời gian sống sót giữa 2 nhóm đáp ứng mô bệnh học có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Một số tác dụng không mong muốn như độc tính huyết học (33,3%), tỷ lệ thiếu máu và hạ bạch cầu lần lượt là 26,7% và 16,7%.

Kết luận: Phác đồ Doxorubicin và Cisplatin là lựa chọn hiệu quả trong điều trị tiền phẫu và bổ trợ cho sarcoma xương nguyên phát giai đoạn II. Đáp ứng mô bệnh học tốt là yếu tố tiên lượng quan trọng. Cần nghiên cứu thêm các yếu tố cải thiện tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống còn.

Từ khóa: Sarcoma xương, đáp ứng mô bệnh học, Doxorubicin, Cisplatin.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcoma xương nguyên phát là dạng ung thư xương ác tính phổ biến nhất, đặc biệt ở trẻ em và thanh thiếu niên. Sarcoma xương được phân loại rộng rãi thành 3 loại mô học khác nhau (nội tủy, bề mặt, ngoài xương), với các vị trí hay gặp là vùng đầu dưới xương đùi hoặc đầu trên xương chày. Sarcoma xương thường hay di căn theo đường máu, trong đó phổi là vị trí hay gặp nhất. Trong các trường hợp giai đoạn cuối, tỷ lệ di căn phổi 70-80% [1], trường hợp di căn xương khác thường có tiên lượng rất xấu [2], ít di căn tạng. Tại Hoa Kỳ, mỗi năm có khoảng 750-900 trường hợp sarcoma xương mới được phát hiện [3-4]. Tại Việt Nam, ung thư xương nguyên phát có tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi 1,7/100.000 dân, đứng hàng thứ 16 và chiếm 1,6% trong tổng số ung thư cả hai giới, sarcoma tạo xương chiếm khoảng 5% tổng số ung thư trẻ em [5].

Sự ra đời và cải tiến liên tục của các phác đồ hóa trị, đặc biệt là hóa trị bổ trợ và hóa trị tiền phẫu

kết hợp bổ trợ, đã góp phần đáng kể trong việc cải thiện tỷ lệ sống sót của bệnh nhân ung thư xương. Hiện nay có nhiều phác đồ tiền phẫu để lựa chọn, trong đó lựa chọn phác đồ Cisplatin và Doxorubicin tân bổ trợ trong sarcoma xương được khuyến cáo sử dụng tại các trung tâm không có khả năng thực hiện Methotrexate liều cao và/hoặc trên những bệnh nhân không đủ điều kiện dùng Methotrexate liều cao. Theo nghiên cứu của Trần Văn Công, hóa trị bổ trợ Doxorubicin và Cisplatin ở bệnh nhân sarcoma tạo xương sau phẫu thuật từ năm 2000-2009, kết quả thu được sống thêm 5 năm là 62,6% [5].

Hiện nay, các nghiên cứu tổng hợp kết quả hóa trị tiền phẫu và bổ trợ phác đồ Doxorubicin và Cisplatin trên bệnh nhân sarcoma tạo xương còn hạn chế, do đó nghiên cứu này được tiến hành nhằm đánh giá kết quả điều trị hóa trị tiền phẫu và bổ trợ bằng phác đồ Doxorubicin-Cisplatin trên bệnh nhân sarcoma xương nguyên phát giai đoạn II.

*Tác giả liên hệ

Email: thutranghoang86@gmail.com Điện thoại: (+84) 985255860 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD20.3644>

2. ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả cắt ngang, tiến cứu kết hợp hồi cứu.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu: Khoa Nội Nhi, Bệnh viện K cơ sở 3.

- Thời gian nghiên cứu: từ ngày 1/1/2018-31/12/2021.

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định sarcoma tạo xương giai đoạn II; đồng ý hóa trị Doxorubicin và Cisplatin từ tháng 1/2018 đến tháng 12/2021 và điều trị tiền phẫu đủ 3 chu kỳ.

- Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) Chẩn đoán khối u xương với giải phẫu bệnh là osteosarcoma; (2) Chẩn đoán giai đoạn II theo phân loại Enneking; (3) Đồng ý tham gia nghiên cứu; (4) Không suy thận, suy gan, rối loạn nhịp, rối loạn thông khí phổi; (5) Chưa điều trị hóa chất và xạ trị trước đó.

- Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Không điều trị đầy đủ theo phác đồ Doxorubicin-Cisplatin ít nhất đủ 3 chu kỳ tiền phẫu và phẫu thuật; (2) Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Cỡ mẫu và chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn trong thời gian nghiên cứu được lựa chọn. Tổng số có 30 bệnh nhân được lựa chọn.

2.5. Biến số, chỉ số nghiên cứu

- Nhóm biến số về đặc điểm đối tượng: giới, nhóm tuổi.

- Nhóm biến số đặc điểm bệnh tật: vị trí u, thời gian gia đình phát hiện, hình thức phẫu thuật, hoại tử trên mô bệnh học, tác dụng không mong muốn.

2.6. Kỹ thuật, công cụ thu thập số liệu

- Thu thập hồi cứu trên bệnh án và bệnh án điện tử trên phần mềm.

- Thu thập thống nhất bằng mẫu bệnh án nghiên cứu.

2.7. Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập, quản lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả được sử dụng để chỉ ra tần số, tỷ lệ % cũng như giá trị trung bình, độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$). Phân tích sống còn được áp dụng để ước lượng thời gian sống thêm; $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.8. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của gia đình bệnh nhân và bệnh nhân. Phương pháp thu thập số liệu không gây ảnh hưởng đến sức khỏe của đối tượng nghiên cứu. Mọi thông tin của bệnh nhân được mã hóa và chỉ dùng cho mục đích nghiên cứu.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm thông tin của đối tượng nghiên cứu (n = 30)

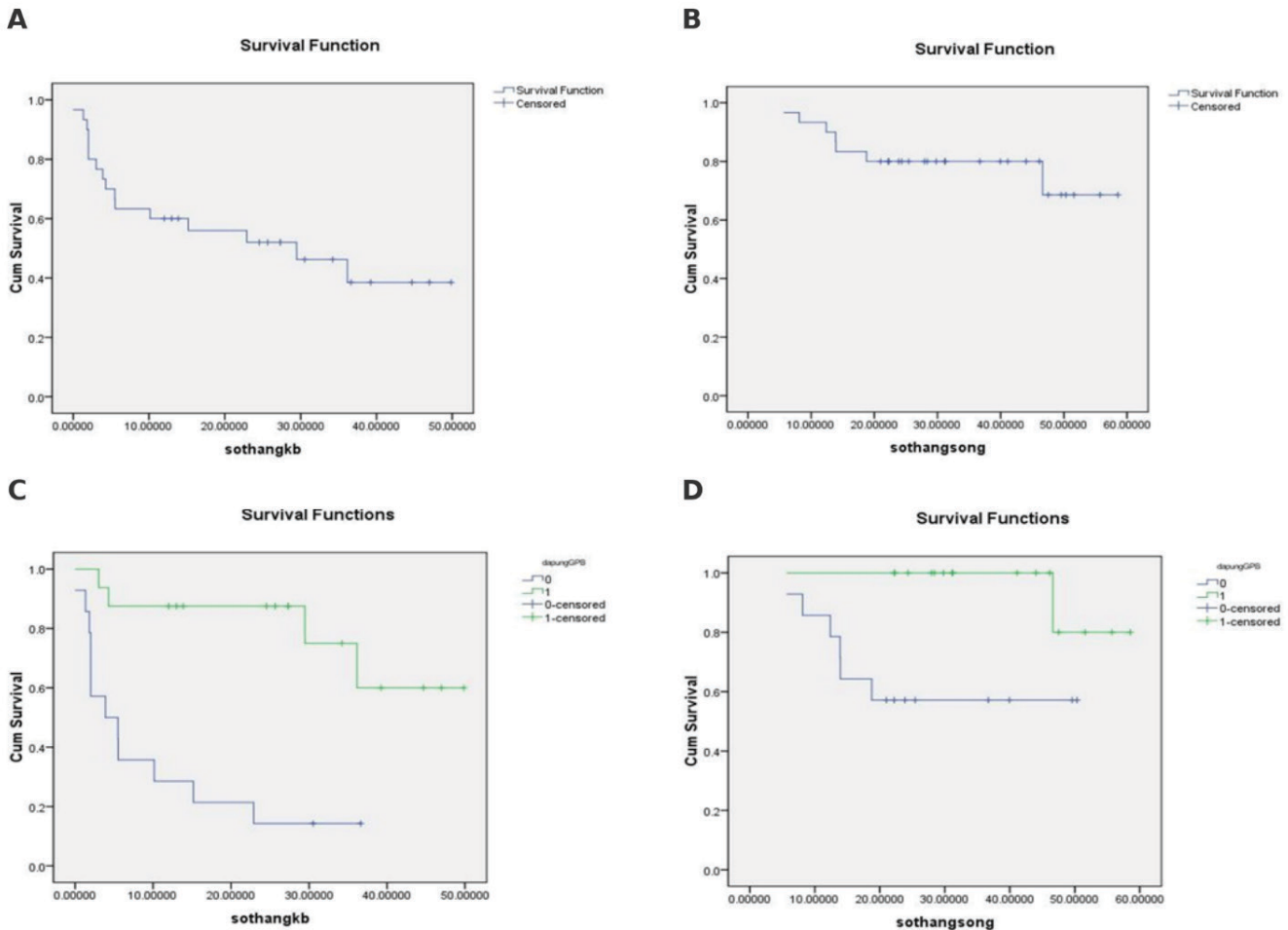
Đặc điểm nghiên cứu		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)	p
Giới	Nam	18	60,0	0,36
	Nữ	12	40,0	
Nhóm tuổi	9-20	20	66,7	< 0,01
	21-30	6	20,0	
	31-40	2	6,7	
	41-50	2	6,7	
Vị trí u	Đầu dưới xương đùi	22	73,3	< 0,01
	Đầu trên xương cánh tay	2	6,7	
	Đầu trên xương chày	4	13,3	
	Đầu trên xương mác	1	3,3	
	Bên trái	14	46,7	0,72
	Bên phải	16	53,3	
Thời gian gia đình phát hiện trước vào viện	< 1 tháng	4	13,6	0,26
	1 tháng	8	26,7	
	2 tháng	8	26,7	
	3 tháng	8	26,7	
	6 tháng	2	6,7	
Phẫu thuật	Cắt cụt	16	53,3	0,86
	Bảo tồn	14	46,7	
Hoại tử u trên mô bệnh học (tỷ lệ đáp ứng hóa trị tiền phẫu)	Tốt ($\geq 90\%$)	14	46,7	0,72
	Kém ($< 90\%$)	16	53,3	

Phần lớn đối tượng nghiên cứu có độ tuổi từ 9-20 tuổi (66,7%), và có vị trí u ở đầu dưới xương đùi (73,3%), tiếp đó là đầu trên xương chày (13,3%). Tỷ lệ u bên phải cao hơn bên trái (53,3% và 46,7%). 100% bệnh nhân đều đáp ứng, trong đó đáp ứng tốt chiếm 46,7% còn lại là đáp ứng kém.

Bảng 2. Mối liên quan giữa đáp ứng mô bệnh học và thời gian sống

Thời gian sống	Đáp ứng kém	Đáp ứng tốt	p
Không bệnh (tháng)	10,4 ± 6,7	39,5 ± 8,7	0,002
Toàn bộ (tháng)	34,0 ± 10,2	56,2 ± 4,2	0,012

Ước lượng thời gian sống của nhóm đáp ứng tốt cao hơn so với nhóm đáp ứng kém ở cả nhóm ước lượng sống không bệnh và toàn bộ, sự khác biệt có ý nghĩa ($p < 0,05$).

**Biểu đồ 1. Kaplan-Meier về thời gian sống không biến cố và thời gian sống toàn bộ**

Ghi chú: A: Ước lượng thời gian sống thêm không bệnh; B: Ước lượng thời gian sống toàn bộ; C: Mức đáp ứng mô bệnh học và thời gian sống không bệnh; D: Mức đáp ứng mô bệnh học và thời gian sống toàn bộ (0: đáp ứng tốt, 1: đáp ứng kém).

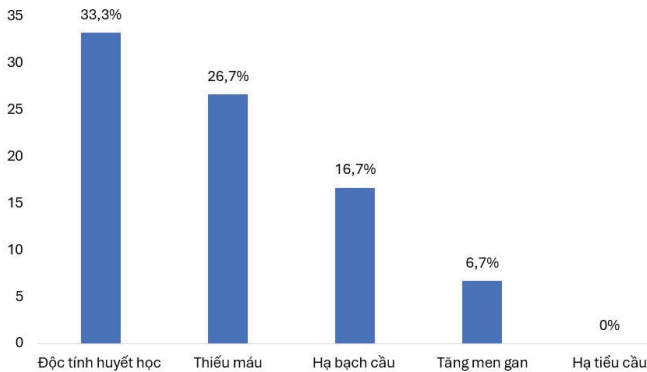
Biểu đồ Kaplan-Meier cho thấy sự khác biệt rõ rệt về thời gian sống không biến cố và thời gian sống toàn bộ giữa các nhóm bệnh nhân dựa trên mức độ đáp ứng mô bệnh học. Nhìn chung, nhóm có đáp ứng mô bệnh học tốt đạt được thời gian sống kéo dài hơn đáng kể so với nhóm đáp ứng kém. Sự phân tách rõ giữa các đường cong sống cho thấy đáp ứng mô bệnh học là một yếu tố tiên lượng quan trọng, có giá trị trong việc dự đoán kết cục điều trị ở bệnh nhân.

Bảng 3. Đặc điểm tình trạng bệnh nhân (n = 30)

Đặc điểm khảo sát		Khởi bệnh		Bệnh tiến triển		p
		n	%	n	%	
Nhóm tuổi	≤ 20 tuổi (n = 20)	9	45,0	11	55,0	0,1
	> 20 tuổi (n = 10)	5	50,0	5	50,0	
Đáp ứng mô bệnh học	Tốt (n = 16)	12	75,0	4	25,0	0,001
	Kém (n = 14)	2	14,3	12	85,7	
Phẫu thuật	Bảo tồn (n = 14)	8	57,1	6	42,9	0,28
	Cắt cắt (n = 16)	6	37,5	10	62,5	

Kết quả cho thấy đáp ứng mô bệnh học có mối liên quan thống kê có ý nghĩa với tình trạng bệnh nhân

sau điều trị ($p = 0,001$). Cụ thể, 75% bệnh nhân có đáp ứng mô bệnh học tốt đạt được tình trạng khỏi bệnh, so với chỉ 14,3% ở nhóm đáp ứng kém. Ngược lại, không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi ($p = 0,1$) và cách thức phẫu thuật ($p = 0,28$) với tình trạng bệnh nhân, mặc dù tỷ lệ khỏi bệnh ở nhóm bệnh nhân được bảo tồn chi (57,1%) cao hơn so với nhóm cắt cụt (37,5%).



Biểu đồ 2. Một số tác dụng không mong muốn đối tượng gặp phải

Một số tác dụng không mong muốn mà đối tượng nghiên cứu đã gặp phải như độc tính huyết học (33,3%), thiếu máu (26,7%), tiếp đến là hạ bạch cầu (16,7%) và tăng men gan (6,7%).

4. BÀN LUẬN

Một nghiên cứu cắt ngang tiến cứu kết hợp hồi cứu được thực hiện tại Bệnh viện K cơ sở 3 trong 4 năm (1/1/2018-31/12/2021) với tổng số 30 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu. Kết quả nghiên cứu cho thấy hiệu quả điều trị bằng phác đồ hóa trị phối hợp Doxorubicin và Cisplatin trong sarcoma xương nguyên phát giai đoạn II có sự khác biệt rõ rệt giữa các nhóm bệnh nhân, đặc biệt liên quan đến mức độ đáp ứng mô bệnh học.

Đầu tiên, hầu hết đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm tuổi từ 9-20 tuổi (66,7%). Điều này phù hợp với đặc điểm dịch tễ của sarcoma xương nguyên phát, vốn là bệnh lý ác tính thường gặp ở lứa tuổi thanh thiếu niên, giai đoạn xương đang phát triển mạnh. Ngoài ra, vị trí u phổ biến nhất là đầu dưới xương đùi (73,3%), phù hợp với các nghiên cứu trước đó cho thấy vị trí này là một trong những vị trí hay gặp nhất của sarcoma xương [7].

Về mức độ đáp ứng mô bệnh học sau hóa trị tiền phẫu, 46,7% bệnh nhân đạt đáp ứng tốt ($\geq 90\%$ hoại tử mô u). Kết quả này tương đương với các nghiên cứu quốc tế khi sử dụng phác đồ tương tự [7]. Đặc biệt, đáp ứng mô bệnh học tốt có mối liên quan chặt chẽ với kết cục điều trị. Cụ thể, thời gian sống không bệnh trung bình của nhóm đáp ứng tốt là $39,5 \pm 8,7$ tháng, so với $10,4 \pm 6,7$ tháng ở nhóm đáp ứng kém ($p = 0,002$). Tương tự, thời gian sống toàn bộ của nhóm đáp ứng tốt cao hơn rõ rệt ($56,2 \pm 4,2$ tháng so với $34,0 \pm 10,2$ tháng; $p = 0,012$). Phân tích Kaplan-

Meier cho thấy sự phân tách rõ ràng giữa các đường cong sống, nhấn mạnh vai trò tiên lượng mạnh mẽ của đáp ứng mô bệnh học.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, 75% bệnh nhân trong nhóm đáp ứng tốt đạt tình trạng khỏi bệnh, trong khi con số này ở nhóm đáp ứng kém chỉ là 14,3%. Điều này cho thấy, giá trị của đáp ứng mô bệnh học như một chỉ báo quan trọng trong đánh giá hiệu quả điều trị, kết quả này tương đương với nghiên cứu của Furkan Erdoğan và cộng sự [6]. Trong khi đó, yếu tố tuổi và loại hình phẫu thuật (bảo tồn hay cắt cụt) không cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê với kết cục khỏi bệnh, dù xu hướng vẫn cho thấy lợi thế nhẹ của nhóm được bảo tồn chi.

Về mặt an toàn, các tác dụng phụ chủ yếu ghi nhận là độc tính huyết học (33,3%) và thiếu máu (26,7%). Đây là các biến cố thường gặp với phác đồ hóa trị chứa Doxorubicin và Cisplatin, cho thấy nghiên cứu không ghi nhận biến chứng nghiêm trọng ngoài dự kiến.

Kết quả nghiên cứu phù hợp với nhiều báo cáo quốc tế như EOI-3, EURAMOS-1, trong đó thời gian sống thêm bệnh không tiến triển dao động từ 40-50%, thời gian sống toàn bộ từ 60-70%. Đáp ứng mô bệnh học là yếu tố tiên lượng rõ rệt cho cả thời gian sống toàn bộ và thời gian sống thêm không bệnh. Phác đồ EOI tuy không bao gồm Methotrexate liều cao, nhưng vẫn đem lại hiệu quả khả quan trong điều kiện hạn chế kỹ thuật, đặc biệt tại các cơ sở không có điều kiện theo dõi sức khỏe bệnh nhân sau khi tiêm thuốc Methotrexate chuyên sâu.

Tỷ lệ cắt cụt chi vẫn cao (53,3%) phản ánh sự phát hiện bệnh còn muộn, hoặc hạn chế về phương tiện tạo hình. Trong tương lai, việc cá thể hóa điều trị dựa trên đáp ứng mô học, sinh học phân tử và kết hợp phác đồ mới (như Regorafenib, Ifosfamide, liệu pháp đích) sẽ là hướng đi quan trọng.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy đáp ứng mô bệnh học sau hóa trị tiền phẫu là yếu tố tiên lượng quan trọng cho kết cục sống còn ở bệnh nhân sarcoma xương nguyên phát giai đoạn II. Phác đồ Doxorubicin-Cisplatin cho thấy hiệu quả ở một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân, đặc biệt ở nhóm trẻ tuổi, và có thể tiếp tục là lựa chọn trong điều trị phối hợp với phẫu thuật. Những bệnh nhân không đạt được đáp ứng mô học tốt cần được xem xét các chiến lược điều trị bổ sung hoặc cá thể hóa phác đồ hóa trị.

6. TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Bacci G, Briccoli A, Rocca M, Ferrari S, Donati D et al. Neoadjuvant chemotherapy for osteosarcoma of the extremities with metastases at presentation: recent experience at the Rizzoli institute in 57

- patients treated with Cisplatin, Doxorubicin and a high dose of Methotrexate and Ifosfamide. *Annals of Oncology*, 2003, 14 (7): 1126-1134.
- [2] Bacci G, Longhi A, Bertoni F, Bacchini P, Ruggeri P, Versari M, Picci P. Primary high-grade osteosarcoma: comparison between preadolescent and older patients. *Journal Pediatric Hematol Oncol*, 2005, 27 (3): 129-134.
- [3] Trần Văn Công, Phạm Duy Hiển. Nhận xét kết quả điều trị phối hợp hóa chất, phẫu thuật bệnh ung thư tạo xương tại Bệnh viện K (2000-2002). *Tạp chí Y học thực hành*, 2003, 494 (51): 103-107.
- [4] Trần Văn Công, Trần Thị Hưng, Vũ Quang Toàn, Phạm Duy Hiển. Đánh giá độ độc tính của phác đồ Doxorubicin, Cisplatin hỗ trợ sau phẫu thuật bệnh sarcoma xương dài tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học thực hành*, 2004, 12 (500): 111-116.
- [5] Trần Văn Công. Nghiên cứu điều trị sarcoma tạo xương giai đoạn II bằng phẫu thuật và hóa chất phác đồ Doxorubicin, Cisplatin tại Bệnh viện K. Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2009.
- [6] Furkan Erdoğan, Hikmet Çinka et al. Analysis of prognostic factors and histopathological response to neoadjuvant chemotherapy in osteosarcoma. *Joint Diseases and Related Surgery*, 2023, 34 (1): 196-206.
- [7] Bramwell V.H, Steward W.P, Nooij M et al. Neoadjuvant chemotherapy with Doxorubicin and Cisplatin in malignant fibrous histiocytoma of bone: A European Osteosarcoma Intergroup study. *Journal Clinical Oncology*, 1999, 17 (10): 3260-9.

