

LIPOSOMAL DOXORUBICIN TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG KHÁNG PACLITAXEL-PLATIN

Nguyễn Văn Cầu¹, Phùng Phương¹

TÓM TẮT

Nhận xét 19 bệnh nhân ung thư buồng trứng tiến triển sau hóa trị paclitaxel-platin đã được điều trị bước 2 với liposomal doxorubicin.

Mục tiêu: Xác định hiệu quả và dung nạp của liposomal doxorubicin trong điều trị bước 2 ung thư buồng trứng tiến triển sau hóa trị bước 1 với paclitaxel-platin

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu 19 bệnh nhân ung thư buồng trứng tiến triển sau hóa trị bước 1 với paclitaxel-platin giai đoạn 02/2010 đến 06/2014.

Kết quả: Với mức liều liposomal doxorubicin 40mg/m² mỗi 3 tuần, độc tính hóa trị trên 90% ở mức độ 1 và 2. Tỷ lệ độ độc tính 3 rất thấp và tự hồi phục. Không có bệnh nhân bị sự cố tim mạch. Tỷ lệ đáp ứng khoảng 36%. Sống thêm trung bình khoảng 42 tháng.

Kết luận: Liposomal doxorubicin với liều 40mg/m² mỗi 3 tuần có hiệu quả cải thiện sống thêm không tiến triển và độc tính dung nạp tốt trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển sau hóa trị bước 1 với paclitaxel-platin.

Từ khóa: liposomal doxorubicin, ung thư buồng trứng

ABSTRACT

LIPOSOMAL DOXORUBICIN IN OVARIAN CANCER RESISTANCE PACLITAXEL-PLATIN

Nguyen Van Cau¹, Phung Phuong¹

19 patients with recurrent ovarian cancer after being treated with first line paclitaxel-platin continued receiving 40mg/m² liposomal doxorubicin each cycle for 6 cycles as a second line setting.

Objective: To determine the efficacy and tolerance of liposomal doxorubicin in second line setting for recurrent ovarian cancer treated first line with paclitaxel-platin.

Methods: From 02.2010 to 06.2014, 19 patients with recurrent ovarian cancer treated with paclitaxel-platin enrolled. The efficacy and toxicities were evaluated for patients received 40mg/m² liposomal doxorubicin each cycle for total 6 cycles.

Results: The objective response rate is 36% with the overall survival about 42 months. The toxicities are common in grades 1 and 2 and self-recovery. No patients had cardiovascular events.

Conclusion: Liposomal doxorubicin with the dose of 40mg/m² for recurrent ovarian cancer after first line treated with paclitaxel-platin is effective and toxicities is well tolerated.

Key words: liposomal doxorubicin, ovarian cancer

1. Bộ môn Ung Bướu, Trường Đại học Y Dược Huế, Đại học Huế

- Ngày nhận bài (received): 17/8/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014
- Người phản biện: PGS.TS. Phạm Như Hiệp, TS. Phạm Nguyên Tường
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Văn Cầu
- Email: nguyenvancau2009@gmail.com; ĐT: 0906501455

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là ung thư phổ biến thứ 7 ở phụ nữ Việt Nam và thường được chẩn đoán ở giai đoạn tiến xa [1]. Đa số ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô [2]. Ở giai đoạn tiến xa, tỷ lệ tái phát sau phẫu thuật là khá cao và đòi hỏi hóa trị hỗ trợ. Mặc dầu gần đây paclitaxel phối hợp với platin thường được sử dụng cho hóa trị bước 1, tuy nhiên tỷ lệ tái bệnh khá cao và đòi hỏi phải có điều trị thêm vào cho những trường hợp tái bệnh này. Mặc dầu những trường hợp tái bệnh vẫn còn nhạy với platin đặc biệt tái bệnh muộn sau 6 tháng tuy nhiên hiệu quả của việc sử dụng lại các hợp chất platin vẫn còn khiêm tốn. Các nhóm thuốc khác như ifosfamide, etoposide, topotecan và gemcitabine cho thấy có hoạt tính trong hóa trị bước 2 tuy nhiên dung nạp độc tính vẫn còn thấp và thuyên giảm bệnh kéo dài là không thường xuyên [3]. Vai trò của hóa trị liều cao với các cytokin và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đang được nghiên cứu tuy nhiên chỉ một số ít bệnh nhân đáp ứng đủ tất cả các tiêu chí để có thể chỉ định. Liposomal doxorubicin với công nghệ Nano gồm những tiểu phân liposome chứa doxorubin được bao bọc bên ngoài lớp polyethylene glycol đã tạo ra được những lợi thế về dược động học cũng như tăng thời gian bán hủy lên gấp nhiều lần so với doxorubicin nên hiệu quả cao nhưng độc tính dung nạp tốt hơn.

Mục tiêu:

1. Xác định hiệu quả của liposomal doxorubicin trong ung thư buồng trứng tái phát
2. Đánh giá dung nạp hóa trị liposomal doxorubicin

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn nhận bệnh:

- Tuổi từ 18 đến 70
- Mô bệnh học là ung thư biểu mô buồng trứng

- Tiến triển sau ít nhất 2 chu kỳ hóa trị bước 1 với Paclitaxel và Platinum

- Chỉ số hoạt động thể lực ECOG 0-1
- Kỳ vọng sống thêm > 2 tháng
- Số lượng bạch cầu đa nhân trung tính > 1500/ μ l, số lượng tiểu cầu > 100.000/ μ l và hemoglobin > 8.0g/dl

- Trên 4 tuần kể từ chu kỳ hóa trị gần nhất
- Phân suất tổng máu thất trái > 50% theo phương pháp siêu âm tim

- Không có bệnh mạn tính đe dọa
- Không có thai

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Kế hoạch điều trị:

Lúc nhận vào, bệnh nhân được chỉ định chụp cắt lớp vi tính bụng chậu để đánh giá mức độ lan rộng của bệnh. Hóa trị một thuốc liposomal doxorubicin liều 40mg/m² hòa trong 250ml dung dịch dextrose 5% chuyển tĩnh mạch 1 giờ và lặp lại chu kỳ sau mỗi 3 tuần.

Tất cả bệnh nhân đều được dự phòng tăng phản ứng trước hóa trị với 20mg dexamethason tĩnh mạch, ranitidine 50mg TM và diphenhydramine 50mg tiêm bắp.

Trước mỗi chu kỳ hóa trị, tất cả bệnh nhân đều được đánh giá đáp ứng và độc tính bằng các phương pháp lâm sàng và cận lâm sàng. Chụp cắt lớp vi tính được chỉ định mỗi 2 chu kỳ cho tất cả các bệnh nhân.

Đánh giá hoạt động thể lực theo tiêu chuẩn của ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

Phân giai đoạn bệnh trước hóa trị theo FIGO dựa trên chụp cắt lớp phối hợp với siêu âm và chụp Xquang thông thường.

Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 2010.

Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn của WHO.

2.2.2. Phân tích thống kê: Sử dụng thống kê thông thường và phần mềm SPSS 18.0 để vẽ đường cong sống thêm toàn bộ và sống không tiến triển.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

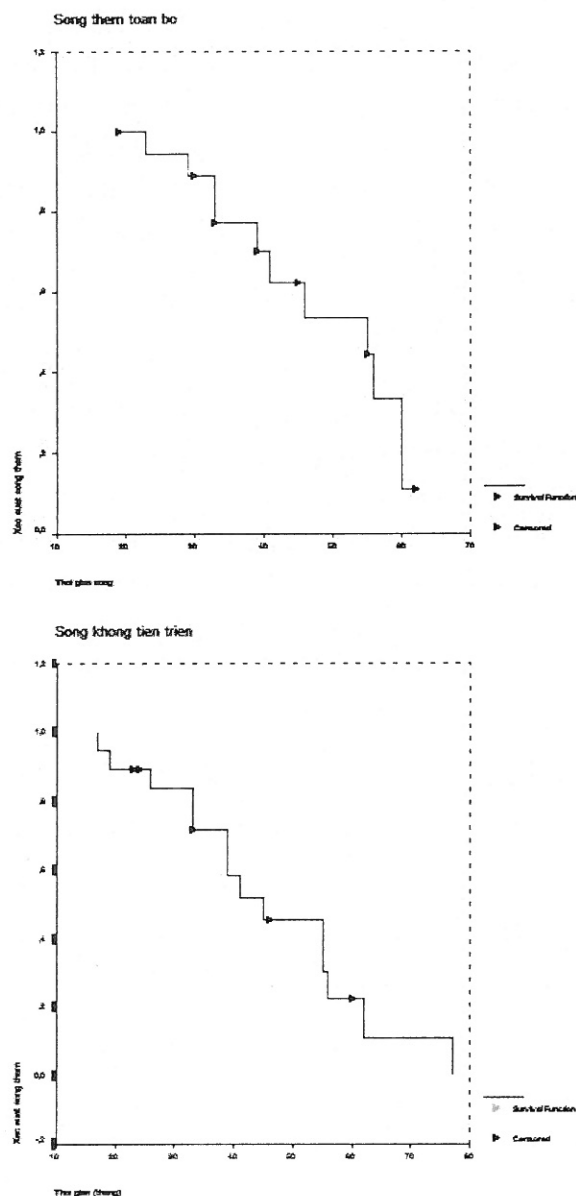
Đặc điểm	Số bệnh nhân (n=19)
Tuổi	
Trung bình	52
Khoảng tuổi	(36 – 70)
Chỉ số ECOG	
0	5
1	11
2	3
Giai đoạn FIGO	
I	0
II	3
III	12
IV	4
Mô bệnh học	
Thanh dịch	9
Dạng nội mạc	4
Tế bào sáng	2
Dạng nhầy	3
Độ mô học	
I	3
II	9
III	7
Độ biệt hóa	
Tốt	5
Trung bình	8
Kém	6
Vị trí khối u	
Trông khung chậu	8
Lan đến ổ bụng	7
Di căn xa	4
Các chu kỳ hóa trị đã nhận	
2	4
3	5
4	10

Trong khoảng thời gian từ 02/2010 đến 06/2014, có 19 bệnh nhân ung thư buồng trứng được nhận vào nghiên cứu. Tất cả 19 bệnh nhân đều có khả năng đánh giá đáp ứng điều trị và đánh giá độc tính. Đặc điểm bệnh nhân đã được mô tả tóm tắt ở bảng 1. Tuổi trung bình là 52 và đa số có chỉ số hoạt động thể lực ECOG 0-2. Giai đoạn bệnh theo FIGO phổ biến nhất là giai đoạn III và 2 loại mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư biểu mô thể thanh dịch và ung thư biểu mô dạng nội mạc. Độ ác tính của mô học thường gặp là độ II và III. Tất cả bệnh nhân đều đã nhận 2 đến 4 chu kỳ hóa trị bước 1 với paclitaxel và carboplatin. 79% bệnh nhân có khối u tiến triển tại vùng chậu và bụng, 21% đã có di căn xa. Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng khách quan là 36% (95% CI, 15-60%)

Bảng 2. Độc tính quan sát thấy trên 19 bệnh nhân

Độc tính	Mức độc tính theo WHO				
	0	1	2	3	4
Thiếu máu	15	4	0	0	0
Giảm bạch cầu	4	7	5	3	0
Giảm tiểu cầu	17	1	1	0	0
Buồn nôn/nôn	6	9	3	1	0
Viêm miệng	8	9	2	0	0
Hội chứng bàn tay chân	14	5	0	0	0
Sự cố tim mạch	19	0	0	0	0
Dị ứng	14	0	0	0	0

Về mặt động tính, đa số không có độc tính hoặc độc tính giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, buồn nôn/nôn vừa, viêm miệng và hội chứng bàn tay chân chỉ ở mức độ 1 và 2 và tất cả đều tự hồi phục trong vòng 2 tuần. Có 3 trường hợp (15,7%) giảm bạch cầu độ 3 nhưng đều tự hồi phục sau 2 tuần với kháng sinh đường uống dự phòng sốt giảm bạch cầu mà không sử dụng thuốc nhóm GCS-F. Điều ghi nhận là không có bệnh nhân nào bị sự cố tim mạch, dị ứng và không có trường hợp nào cần phải chuyển máu.



Bảng 1. Sống thêm toàn bộ và sống không tiến triển

IV. BÀN LUẬN

Liposomal doxorubicin là một thuốc có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển sau hóa trị bước 1 với hóa chất paclitaxel và carboplatin với tỷ lệ đáp ứng từ 10 đến 38% [4]. Trong một số nghiên cứu đã được báo cáo, liều thuốc liposomal thay đổi từ 40mg/m² mỗi 4 tuần, 50mg/m² mỗi 4 tuần. Tuy nhiên, trước đây chúng tôi đã cố gắng với liều liposomal doxorubicin 50mg/m² mỗi 4 tuần nhưng bệnh nhân không thể dung nạp với liều này và phải trì hoãn điều trị.

Ngoài ra, theo các nghiên cứu với liều thấp hơn 40mg/m², chúng tôi nhận thấy hầu như tất cả bệnh nhân đều không có biểu hiện của độc tính. Vậy, theo nguyên lý hóa trị là cần tính toán một liều thuốc hợp lý với khoảng cách giữa các chu kỳ hóa trị ngắn hơn ngay lúc tế bào bình thường hồi phục sau chu kỳ hóa trị thì sẽ làm tăng hoạt tính độc tế bào và làm tăng đáp ứng nếu bệnh nhân dung nạp được với liều thuốc này như vậy thời gian sống thêm và chất lượng sống cũng sẽ được nâng lên ngay cả đối với hóa trị triệu chứng. Trong nghiên cứu này với liều liposomal doxorubicin 40mg/m² thấp hơn được cho theo liệu trình chuẩn mỗi 3 tuần. Trong số 19 bệnh nhân nghiên cứu, có 7 bệnh nhân (36%) đạt được đáp ứng khách quan. Tất cả các đáp ứng khách quan được xác nhận thông qua chụp cắt lớp. Mặc dầu số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu này là nhỏ nhưng tỷ lệ đáp ứng lên đến 36% là rất có ý nghĩa và phù hợp với nghiên cứu của tác giả Gehan [5], tuy nhiên những nghiên cứu ngẫu nhiên cần được tiếp tục thực hiện để so sánh với các mức liều khác.

Các độc tính phổ biến chỉ ở mức độ 1 và 2 bao gồm giảm bạch cầu, giảm tiểu cầu, buồn nôn và nôn và viêm miệng. Một trường hợp giảm bạch cầu độ 3 tự hồi phục sau 2 tuần. Không có độc tính độ 4 cũng như không có sự cố tim mạch và dị ứng trong nghiên cứu này. Liposomal doxorubicin đã cho thấy có hiệu quả trong vài nghiên cứu trước đây [6], [7]. Lần đầu tiên doxorubicin đơn chất hay kết hợp với cisplatin và cyclophosphamide được áp dụng trong điều trị bước một ung thư buồng trứng đã cho thấy có hoạt tính trong ung thư buồng trứng tuy nhiên độc tính cao đã hạn chế sử dụng các phối hợp này [8], [9].

V. KẾT LUẬN

Liposomal với liều 40mg/m² mỗi 3 tuần có hiệu quả cải thiện sống thêm không tiến triển và độc tính dung nạp tốt trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển sau hóa trị bước 1 với paclitaxel và platin. Nghiên cứu cần tiếp tục với số lượng bệnh nhân lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Chấn Hùng (2004), *Ung thư học nội khoa*, NXB Y học, tr. 18 – 19.
2. Trần Thị Ngọc Mai (2005), *Hóa trị ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa*, Luận án tốt nghiệp chuyên khoa II, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 39-59.
3. Vermorken JB, Eisenhauer EA et al, *Prognostic features of importance for phase II studies in platinum-pretreated ovarian cancer patients*.
4. Parkin DM, Pisvani P et al, *Global cancer statistic*
5. Gehan EA (1961), The determination of the number of patients required in a preliminary and follow-up trial of a new chemotherapeutic agent, *J Chronic Dis*, 13, pp. 346- 353.
6. Stebling J, Gaya A (2002), Liposomal doxorubicin in recurrent ovarian carcinoma, *Cancer Treatment Rev*, 28, pp. 121- 125.
7. Maluf FC, Spriggs D (2002), Anthracyclines in the treatment of gynecologic malignancies, *Gynecol Oncol*, 85, pp. 18- 31.
8. Omura GA, Bundy BN et al (1989), Randomized trial of cyclophosphamide and cisplatin with or without doxorubicin in ovarian carcinoma: A gynecologic Oncologic Group Study, *J Clin Oncol*, 7, pp. 457-465
9. A Hern RP et al (1995), Impact of doxorubicin on survival in advanced ovarian cancer, *J Clin Oncol*, 13, pp. 726- 732.