

# NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐỘC TÍNH VÀ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA HÓA CHẤT BỔ TRỢ TRƯỚC PHẪU THUẬT VÀ/HOẶC XẠ TRỊ TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ LƯỠI PHẦN DI ĐỘNG GIAI ĐOẠN III, IV (Mo)

Lê Văn Quảng<sup>1</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nhận xét một số độc tính và tác dụng không mong muốn của hóa chất bổ trợ trước phẫu thuật và/ hoặc xạ trị trong điều trị ung thư lưỡi phần di động giai đoạn III, IV (Mo).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu, gồm 117 bệnh nhân ung thư lưỡi phần di động giai đoạn III, IV (Mo) được điều trị hóa chất phác đồ CF tại bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 2002 đến 2010. Các độc tính trên hệ huyết học, gan, thận và một số tác dụng không mong muốn khác được phân tích bao gồm: hạ bạch cầu, bạch cầu hạt, huyết sắc tố, tiểu cầu, độc tính trên gan thận, buồn nôn, nôn, rụng tóc, viêm miệng.

**Kết quả:** Độc tính hạ bạch cầu(BC) là 21,1%, trong đó hạ độ 1 và độ 2 là 20,2%; độ 3 là 0,9% và không có ở độ 4. Hạ bạch cầu hạt 28,2%, trong đó hạ độ 1 và độ 2 là 21,9%; độ 3 là 4,6% và độ 4 là 1,7%. Tỷ lệ hạ tiểu cầu là 14,8%, tỷ lệ hạ huyết sắc tố (HST) là cao nhất 60,9%, độc tính trên gan là 13,1%, trên thận chiếm tỷ lệ 3,1%. Buồn nôn 29,6%, nôn 24,5%, viêm miệng 15,4%, tiêu chảy 15,1%.

**Kết luận:** Qua phân tích các yếu tố độc tính của thuốc trên hệ tạo huyết, gan, thận chúng tôi thấy hạ huyết sắc tố chiếm tỷ lệ cao, tỷ lệ hạ bạch cầu là 21,1%; trong đó hạ bạch cầu hạt là 28,2%; tỷ lệ hạ HST là 60,9% Độc tính trên gan là 13,1%, độc tính trên thận chiếm tỷ lệ thấp.

**Từ khóa:** độc tính, tác dụng không mong muốn, hóa chất bổ trợ, ung thư lưỡi.

## ABSTRACT

### TO STUDY THE TOXICITY AND SIDE EFFECT OF THE NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH CISPLATIN - 5 FLOUROURACIL (CF) IN PATIENTS WITH STAGE III, IV (MO) MOBILE TONGUE CANCER

Le Van Quang<sup>1</sup>

**Objective:** To study the hematological toxicity and other toxicities in neoadjuvant regimen chemotherapy with CF of the patients with stage III, IV (Mo) mobile tongue cancer.

**Patients and method:** 117 patients with stage III, IV (Mo) mobile tongue cancer were included in analyzing the hematological toxicity and other toxicities after 3 cycle of the chemotherapy. Common acute toxicities

1. Bộ môn Ung thư - Đại học Y Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 15/6/2013; Ngày phản biện (revised): 15/7/2013;  
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013  
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; TS. Phạm Nguyễn Tường  
- Người phản hồi (Corresponding author): Lê Văn Quảng  
- Email: quanglevan72@yahoo.com

## Nhận xét một số độc tính và tác dụng không mong muốn của hóa chất ...

include the following : leucopenia, neutropenia, anemia, thrombocytopenia, liver toxic, kidney toxic, nausea, vomiting, mucous membrane ulceration, diarrhea.

**Results:** The hematological toxicity with leucopenia is 21,1%, neutropenia is 28,2%.

Thrombocytopenia is 14,8%. Hemoglobin decrease is 60,9%, liver toxic is 13,1%. Kidney toxic is low. Other toxicities as nausea (29,6%), vomiting (24,5%), mucous membrane ulceration (15,4%), diarrhea (15,1%).

**Conclusion:** The common toxicities were leucopenia, neutropenia, anemia, but these toxicities were acceptable and could be recovered after applying medical treatment.

**Key words:** toxicity, side effect, neoadjuvant chemotherapy, tongue cancer.

### I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư lưỡi là u ác tính nguyên phát tại lưỡi và là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng khoang miệng, bệnh hay gặp ở nam giới. Ung thư lưỡi là bệnh có thể phát hiện và chẩn đoán sớm, nhưng thực tế tỷ lệ bệnh nhân đến viện ở giai đoạn muộn còn cao [1], [2]. Do đó cần phải phối hợp nhiều phương pháp điều trị nhằm nâng cao hiệu quả điều trị. Một trong những phương pháp đó là điều trị hoá chất hỗ trợ trước (hóa chất tân hỗ trợ). Mục đích của hóa chất hỗ trợ trước nhằm hạ thấp giai đoạn bệnh để nâng cao hiệu quả điều trị, nhưng bản thân nó cũng gây độc với các tế bào bình thường của cơ thể, đặc biệt là những tế bào có tốc độ phân chia nhanh. Độc tính của hoá chất và tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị là vấn đề mà các thầy thuốc nội khoa ung thư phải quan tâm [3].

Ở Việt Nam cho đến nay chưa có nghiên cứu về độc tính và tác dụng không mong muốn của hoá chất hỗ trợ trước bằng phác đồ CF (Cisplatin- 5 fluorouracil) trong ung thư lưỡi giai đoạn III, IV(M0). Mục tiêu: Nhận xét một số độc tính và tác dụng không mong muốn của hóa chất hỗ trợ trước phẫu thuật và/hoặc xạ trị bằng phác đồ Cisplatin- 5 fluorouracil trong điều trị ung thư lưỡi phần di động giai đoạn III, IV (Mo).

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng nghiên cứu:** Gồm 117 bệnh nhân ung thư lưỡi phần di động giai đoạn III,IV

(Mo) được điều trị hóa chất phác đồ CF tại bệnh viện K và Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ 2002 đến 2010

#### \* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- Các bệnh nhân ung thư lưỡi phần di động giai đoạn III, IV(M0) chưa được điều trị bằng các phương pháp khác trước đó

- Thể trạng chung còn tốt: Chỉ số Karnofsky > 60%

- Có chẩn đoán mô bệnh học tại u là ung thư biểu mô vảy

- Được điều trị hoá chất hỗ trợ trước phác đồ Cisplatin- 5 fluorouracil

#### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

\* **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu

\* **Các bước tiến hành**

- Thu thập thông tin vào các thời điểm khi bệnh nhân mới vào viện, sau một đợt hoá chất, sau hai đợt và sau ba đợt hoá chất

- Độc tính của hoá chất:

+ Phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của viện ung thư quốc gia Mỹ:

> Với tế bào máu: Bạch cầu, bạch cầu hạt, huyết sắc tố, tiểu cầu

> Với các cơ quan: Gan, thận

+ Một số tác dụng không mong muốn khác( theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới):

- Buồn nôn, nôn - Viêm miệng - Tiêu chảy - Rụng tóc

\* **Xử lý số liệu:** Mã hoá và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 15.0. Sử dụng phương pháp thống kê y học thông thường trong xử lý và phân tích kết quả.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận trong cả 3 chu kỳ hóa chất

Bảng 1. Độc tính trên hệ huyết học, gan, thận trong cả 3 chu kỳ hóa chất

	Số lần/ tổng chu kỳ	%
Hạ huyết sắc tố	214/351	60,9
Hạ bạch cầu	74/351	21,1
Hạ bạch cầu hạt	99/351	28,2
Hạ tiểu cầu	52/351	14,8
Tăng AST	46/351	13,1
Tăng Creatinin	11/351	3,1

Độc tính trên hệ huyết học: tỷ lệ hạ HST chiếm 60,9%; tỷ lệ BC là 21,1%; BC hạt là 28,2%; tỷ lệ hạ tiểu cầu 14,8%. Độc tính trên gan, thận: tỷ lệ tăng AST là 13,1%; Creatinin là 3,1%.

3.2. Độc tính trên hệ thống tạo máu theo từng chu kỳ điều trị

Bảng 2. Độc tính trên hệ thống tạo máu theo từng chu kỳ điều trị

	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV		Σ
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Huyết sắc tố</b>											
Đợt I	58	49,6	52	44,4	5	4,3	2	1,7	0	0	117
Đợt II	43	36,8	52	44,4	19	16,2	3	2,6	0	0	117
Đợt III	36	30,8	59	50,4	19	16,2	3	2,6	0	0	117
<b>Bạch cầu</b>											
Đợt I	92	78,6	18	15,4	6	5,1	1	0,9	0	0	117
Đợt II	85	72,6	24	20,5	7	6,0	1	0,9	0	0	117
Đợt III	100	85,5	11	9,4	5	4,3	1	0,9	0	0	117
<b>Bạch cầu hạt</b>											
Đợt I	81	69,2	16	13,7	12	10,3	7	6,0	1	0,9	117
Đợt II	77	65,8	20	17,1	11	9,4	6	5,1	3	2,6	117
Đợt III	94	80,3	7	6,0	11	9,4	3	2,6	2	1,7	117
<b>Tiểu cầu</b>											
Đợt I	100	85,5	16	13,7	1	0,9	0	0	0	0	117
Đợt II	98	83,8	19	16,2	0	0	0	0	0	0	117
Đợt III	101	86,3	16	13,7	0	0	0	0	0	0	117

Hạ HST đợt I chủ yếu gặp ở độ 1 và độ 2; độ 3 gặp 2 trường hợp chiếm 1,7%; Đợt II và đợt III hạ HST độ 3 là 2,6%; không có BN nào ở độ 4. Hạ BC độ 3 ở đợt I, đợt II và đợt III đều gặp với tỷ lệ thấp (0,9%); không có trường hợp nào ở độ 4. Hạ BC hạt độ 3 đợt I, đợt II và đợt III gặp với tỷ lệ tương ứng là 6%; 5,1% và 2,6%. Hạ BC hạt độ 4 đợt I, II, III tương ứng là 0,9%; 2,6% và 1,7%. Không ghi nhận được trường hợp nào hạ TC độ 3 và độ 4 qua các chu kỳ hoá chất.

### 3.3. Độc tính trên gan, thận theo từng chu kỳ điều trị

Bảng 3. Độc tính trên gan, thận theo từng chu kỳ điều trị

	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV		Σ
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>AST</b>											
Đợt I	91	77,8	25	21,4	1	0,9	0	0	0	0	117
Đợt II	104	88,9	13	11,1	0	0	0	0	0	0	117
Đợt III	110	94	7	6	0	0	0	0	0	0	117
<b>Creatinin</b>											
Đợt I	114	97,4	3	2,6	0	0	0	0	0	0	117
Đợt II	114	97,4	3	2,6	0	0	0	0	0	0	117
Đợt III	112	95,7	5	4,3	0	0	0	0	0	0	117

Tăng AST chỉ gặp ở độ 1 trong đợt I với tỷ lệ 0,9%. Đa số tăng ở mức độ 1: đợt I (21,4%), đợt II (11,1%), đợt III (6%). Không có trường hợp nào tăng Creatinin ở độ 2, độ 3 và độ 4. Tăng Creatinin gặp ở độ 1 qua các đợt là: đợt I (2,6%), đợt II (2,6%), đợt III (4,3%).

### 3.4. Số ngày nghỉ và lý do chậm điều trị chu kỳ tiếp theo

Bảng 4. Số ngày nghỉ và lý do chậm điều trị chu kỳ tiếp theo

Số bệnh nhân	Sau đợt I		Sau đợt II		Sau đợt III	
	n	%	n	%	n	%
Số ngày nghỉ						
≤ 10	17	73,9	25	92,6	21	100
> 10	6	26,1	2	7,4	0	0
<b>Lí do nghỉ:</b>						
- Hạ huyết sắc tố	7	30,4	10	37	10	47,6
- Hạ bạch cầu	7	30,4	8	29,6	6	28,6
- Hạ bạch cầu hạt	8	34,8	9	33,4	5	23,8
- Tăng AST và/hoặc ALT	1	0,4	0	0	0	0
- Tăng Creatinin máu	0	0	0	0	0	0

Sau đợt I có 23 BN nghỉ chiếm 19,6% (23/117 BN), đợt 2 có 27/117 BN chiếm 23,1%, đợt 3 có 21/117 BN chiếm 17,9%.

### 3.5. Các tác dụng không mong muốn khác

Bảng 5. Phân bố các tác dụng phụ trong cả 3 đợt điều trị

	Số lần / Σ chu kỳ	%
Buồn nôn	104/351	29,6
Nôn	86/351	24,5
Viêm miệng	54/351	15,4
Tiêu chảy	70/351	19,9

Tỷ lệ BN buồn nôn hay gặp với tỷ lệ là 29,6%; nôn là 24,5%; Tỷ lệ viêm miệng và tiêu chảy gặp với tỷ lệ thấp, tương ứng là 15,5% và 19,9%

3.6. Các tác dụng không mong muốn theo từng chu kỳ

Bảng 6. Phân bố các tác dụng phụ khác theo từng chu kỳ điều trị

Tác dụng phụ	ĐỘ 0		ĐỘ I		ĐỘ II		ĐỘ III		ĐỘ IV		Σ
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
<b>Buôn nôn</b>											
Đợt I	69	59	40	34,2	7	6,0	1	0,9	0	0	117
Đợt II	81	69,2	31	26,5	5	4,3	0	0	0	0	117
Đợt III	97	82,9	15	12,8	5	4,3	0	0	0	0	117
<b>Nôn</b>											
Đợt I	74	63,2	39	33,3	4	3,4	0	0	0	0	117
Đợt II	92	78,6	22	18,8	3	2,6	0	0	0	0	117
Đợt III	99	84,6	16	13,7	2	1,7	0	0	0	0	117
<b>Viêm miệng</b>											
Đợt I	95	81,2	21	17,9	1	0,9	0	0	0	0	117
Đợt II	100	85,5	17	14,5	0	0	0	0	0	0	117
Đợt III	102	87,2	15	12,8	0	0	0	0	0	0	117
<b>Tiêu chảy</b>											
Đợt I	87	74,4	21	17,9	9	7,7	0	0	0	0	117
Đợt II	92	78,6	18	15,4	7	6,0	0	0	0	0	117
Đợt III	102	87,2	14	12	1	0,9	0	0	0	0	117

Tỷ lệ buồn nôn sau các chu kỳ hoá chất chủ yếu gặp ở độ 1 và độ 2 (41,1% ở chu kỳ I; 30,8% ở chu kỳ II; 27,1% ở chu kỳ III); trong cả 3 chu kỳ chỉ gặp 0,9% ở độ 3; không có trường hợp nào ở độ 4. Tỷ lệ nôn sau các chu kỳ hoá chất gặp chủ yếu ở độ 1 và độ 2 (36,7% ở chu kỳ I; 21,4% ở chu kỳ II; 15,4% ở chu kỳ III); không có trường hợp nào ở độ 3 và độ 4. Tỷ lệ viêm miệng ở độ 1 (18,8% ở chu kỳ I; 14,5% ở chu kỳ II; 12,8% ở chu kỳ III); có 1 trường hợp ở độ 2; không có trường hợp nào ở độ 3 và độ 4. Tỷ lệ BN bị tiêu chảy ở độ 1 và độ 2 (25,6% ở chu kỳ I; 21,4% ở chu kỳ II; 12,9% ở chu kỳ III); có 1 BN tiêu chảy độ 3; không có trường hợp nào ở độ 4.

IV. BÀN LUẬN

Hóa chất có tác dụng giảm thể tích khối u, ngăn chặn sự phát triển của tế bào ung thư, nhưng bản thân nó cũng gây độc với các tế bào bình thường của

co thể, đặc biệt là những tế bào có tốc độ phân chia nhanh như tế bào niêm mạc đường tiêu hóa, tóc, hồng cầu, bạch cầu. Độc tính của hóa chất trong quá trình điều trị là vấn đề mà các thầy thuốc nội khoa ung thư phải quan tâm, một trong những biến chứng đáng lo ngại nhất là biến chứng hạ bạch cầu hạt làm giảm sức đề kháng của cơ thể gây ra tình trạng nhiễm khuẩn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trước điều trị các bệnh nhân đều có số lượng bạch cầu và bạch cầu hạt trong giới hạn bình thường nhưng trong quá trình điều trị thuốc hóa chất Cisplatin và 5FU có 21,1% số bệnh nhân bị hạ bạch cầu, trong đó hạ độ 1 và độ 2 là 20,2%; độ 3 là 0,9%; không có trường hợp nào ở độ 4. Hạ bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ 28,2%, trong đó độ 1 và độ 2 là 21,9%; độ 3 là 4,6% và độ 4 là 1,7%.

Hạ tiểu cầu cũng là yếu tố cần quan tâm, tính chung cả 3 chu kỳ có 14,8% số bệnh nhân hạ tiểu

cầu độ 1, 2; không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu độ 3, 4. Tỷ lệ hạ tiểu cầu tăng dần qua các chu kỳ điều trị, tuy nhiên không có sự khác biệt giữa tỷ lệ hạ tiểu cầu giữa các chu kỳ có ý nghĩa thống kê.

Nói đến độc tính trên hạ huyết học không thể không nói tới yếu tố huyết sắc tố, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân bị hạ HST chiếm tỷ lệ cao nhất 60,9% trong đó hạ độ 1 và độ 2 là 58,9%, hạ độ 3 là 2,8% và không có trường hợp nào hạ độ 4. Những lý do có thể dẫn tới tình trạng hạ HST trong quá trình điều trị như sự tích lũy liều sau mỗi chu kỳ, dinh dưỡng bị ảnh hưởng hoặc do chảy máu rỉ rả tại u.

Độc tính trên gan và thận cũng là một trong các yếu tố ảnh hưởng đến liệu trình điều trị, các hóa chất được dùng trong nghiên cứu chuyển hóa chủ yếu ở gan và thải trừ qua thận nên có khả năng gây độc cho các cơ quan này. Trong nghiên cứu, sau đợt 1 tỷ lệ tăng AST là 21,4%, sau đợt 2 tỷ lệ tăng AST độ 1 là 11,1% và sau 3 đợt là 6%. Tính chung cho cả 3 chu kỳ thì tỷ lệ tăng AST là 13,1%. Tỷ lệ tăng creatinin tính chung cả 3 chu kỳ là 3,1% ở độ 1; không có bệnh nhân nào ở độ 2,3,4.

Vì lý do hạ HST, hạ bạch cầu, bạch cầu hạt hoặc men gan tăng mà một số bệnh nhân bị gián đoạn trong quá trình điều trị. Số ngày nghỉ thấp nhất là 4

ngày, nhiều nhất là 14 ngày, số ngày nghỉ trung bình là 7 ngày. Sau khi bệnh nhân nghỉ một tuần nếu xét nghiệm máu trở về bình thường bệnh nhân sẽ được điều trị chu kỳ tiếp theo.

Hầu hết các hóa chất đều có tác dụng không mong muốn nên khi điều trị cho bệnh nhân các thầy thuốc lâm sàng thường dùng thuốc để dự phòng và kiểm soát các tác dụng phụ này, với việc sử dụng thuốc hợp lý sẽ giảm thiểu mệt mỏi, suy sụp về thể chất, tinh thần của bệnh nhân hoặc các biến chứng nguy hiểm khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là buồn nôn 29,6%, nôn 24,5% và chủ yếu ở độ 1 và độ 2. Tỷ lệ viêm miệng độ 1 và độ 2 là 15,4%; tỷ lệ bệnh nhân tiêu chảy độ 1 và độ 2 là 15,1%.

### V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu các yếu tố độc tính của thuốc trên hệ tạo huyết, gan, thận chúng tôi thấy hạ HST chiếm tỷ lệ 60,9%, tỷ lệ hạ BC là 21,1% trong đó tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 28,2%; hạ tiểu cầu là 14,8%. Độc tính trên gan là 13,1%, độc tính trên thận chiếm tỷ lệ là 3,1%.

Tác dụng phụ không mong muốn là nôn, buồn nôn, viêm miệng, tiêu chảy và ở mức độ nhẹ ít ảnh hưởng tới chất lượng sống của bệnh nhân.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Đức Lợi (2002), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố tiên lượng bệnh ung thư lưỡi điều trị tại bệnh viện K", *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú các bệnh viện*, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. Phạm Tuấn (1987), "Điều trị ung thư lưỡi giai đoạn muộn bằng hoá chất động mạch kết hợp với tia xạ", *Tóm tắt công trình nghiên cứu khoa học ung thư*, Bộ Y tế, tr. 135-136.
3. Vũ Văn Vũ và cộng sự (2004), "Hoá trị ung thư đầu cổ", *Ung bướu học nội khoa*, Nhà xuất bản y học, tr. 207-223.
4. American Cancer Society (2004), "Country-specific prevalence and incidence statistics for Tongue Cancer using extrapolations to estimated populations and diagnosis rates", *Cancer Facts and Figures*, American Cancer Society.
5. Grau J, Jopsep Domingo et al (2002), "Neoadjuvant chemotherapy as organ preservation strategy in cancer of the oral cavity", ASCO Annual Meeting.
6. Domenge C, Hill C, Lefebvre J.L, et al (2000), "Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy in oropharyngeal carcinoma". *Br J Cancer* 83(12), pp. 1594-1598.
7. Rooney M, Kish J, Jacobs J, et al. (1985) "Improved complete response rate and survival in advanced head and neck cancer after three-course induction therapy with 120-hour 5-FU infusion and cisplatin", *Cancer*, 55, pp. 1123.
8. Zorat P.L, Paccagnella A, Cavaniglia G, et al (2004) "Randomized phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in head and neck cancer: 10-year follow-up", *J Natl Cancer Inst*, 96, pp. 1714.