

# CÁC ĐỘC TÍNH LIÊN QUAN HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III

Lê Tuấn Anh<sup>1</sup>, Trần Văn Phoi<sup>2</sup>, Cung Thị Tuyết Anh<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ các độc tính liên quan điều trị hóa xạ trị đồng thời của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn III.

**Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả, thực hiện trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Paclitaxel – Carboplatin hằng tuần và xạ trị 60Gy trong 30 phân liều tại Bệnh Viện Chợ Rẫy từ 3/2009 - 3/2012.

**Kết quả nghiên cứu:** Trong thời gian 3 năm từ 1/3/2009 đến 1/3/2012, có 60 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó carcinôm tế bào tuyến chiếm tỷ lệ 75%, ít gặp hơn là carcinôm phế quản phế nang (15%) và carcinôm tế bào gai (10%). Về điều trị, 93,3% bệnh nhân hoàn tất tổng liều xạ 60 Gy, 91,7% hoàn tất 6 chu kỳ hóa trị. Độc tính huyết học độ 3 gồm có giảm số lượng bạch cầu (11,7%), thiếu máu (3,3%) và giảm số lượng bạch cầu hạt (3,3%). Độc tính độ 3 thường gặp khác gồm có viêm thực quản (23,3%) và ho/ khó thở (6,6%).

**Kết luận:** Phác đồ điều trị có tính dung nạp cao và an toàn.

**Từ khóa:** Hóa xạ trị đồng thời, độc tính, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

## ABSTRACT

### CONCURRENT CHEMORADIATION - RELATED TOXICITIES IN STAGE III NON -SMALL CELL LUNG CANCER

Le Tuan Anh<sup>1</sup>, Tran Van Phoi<sup>2</sup>, Cung Thi Tuyet Anh<sup>2</sup>

**Objectives:** Evaluate treatment-related toxicities in stage III NSCLC patients who were treated with concurrent chemoradiation at Cho Ray hospital.

**Patients and methods:** Prospective study. Patients were treated with weekly Paclitaxel – Carboplatin combined concomitantly with radiotherapy of 60Gy in 30 fractions.

**Results:** In three year time from 1/3/2009 to 1/3/2012, there were 60 patients recruited to the study, including 75% of adenocarcinoma, 15% bronchioalveolar carcinoma and 10% of squamous cell carcinoma. For treatment, 93.3% patients completed full dose of radiotherapy and 91.7% patients completed 6 cycles of chemotherapy. Hematological toxicities in grade 3 consisted of leukopenia (11.7%), anemia (3.3%) and neutropenia (3.3%). Other common grade 3 toxicities included esophagitis (23.3%) and cough/dyspnea (6.6%).

**Conclusions:** This regimen was safe and high tolerable.

**Key words:** Concurrent chemoradiation, toxicities, non-small cell lung cancer.

1. Bệnh viện Chợ Rẫy  
2. Đại học Y Dược HCM

- Ngày nhận bài (received): 29/6/2013; 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 Tuấn Anh  
- Email: [ltadr@yahoo.com](mailto:ltadr@yahoo.com) ĐT: 0908012353

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi nguyên phát (UTPNP) là một vấn đề sức khỏe phổ biến trên toàn cầu. Tại Việt Nam, các kết quả ghi nhận ung thư quần thể cũng cho thấy UTPNP có xuất độ cao ở cả hai giới, ước tính mỗi năm có khoảng 20.000 ca UTPNP mới xuất hiện trên phạm vi cả nước [1]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 75-80% số bệnh nhân ung thư phổi. Đối với giai đoạn sớm (I và II), điều trị ngoại khoa có thể đạt tỷ lệ sống còn 5 năm đến 40%. Tuy nhiên, phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển tại chỗ tại vùng và có di căn xa với tỷ lệ sống còn 5 năm thay đổi từ 5 đến 20% tùy vào phương pháp điều trị. Phẫu thuật đóng vai trò hạn chế vì đa số các trường hợp không cắt bỏ triệt để được. Xạ trị đơn thuần là một lựa chọn điều trị cho UTPKTBN không phẫu thuật được với tỷ lệ sống còn 5 năm trong hầu hết các nghiên cứu là dưới 10% [4]. Diễn tiến di căn xa là thất bại điều trị thường gặp nhất, vì vậy phối hợp hóa xạ trị giúp tăng kiểm soát bệnh tại chỗ và điều trị di căn xa [2].

Trong điều kiện nước ta, việc áp dụng hóa xạ trị đồng thời có nhiều thách thức do e ngại tác dụng phụ sẽ tăng đáng kể. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá bước đầu về độc tính và độ dung nạp của liệu pháp này, từ đó, tăng thêm lựa chọn trong điều trị UTPKTBN tại các cơ sở y tế của nước ta.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

**2.1. Đối tượng:** 60 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III tại khoa Ung Bướu, Bệnh viện Chợ Rẫy từ 3/2009 - 3/2012.

### *Tiêu chí chọn bệnh*

- UTPKTBN có bằng chứng mô học và tế bào học
- Sang thương có thể đo và đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST.
- Giai đoạn IIIA hoặc IIIB, dựa trên hình ảnh CT scan.

- Bệnh nhân trên 18 tuổi
- Chỉ số hoạt động cơ thể KPS từ 80 đến 100.
- Bệnh nhân chưa được điều trị trước đó.
- Số lượng bạch cầu  $>4.000/mm^3$ , tiểu cầu  $>100.000/mm^3$ , chức năng gan (AST, ALT và bilirubin)  $<1,5$  lần giới hạn trên bình thường, độ thanh thải creatinine  $>50$  mL/phút.
- Chức năng hô hấp: FEV1  $>0,8$  L.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

### *Tiêu chí loại trừ*

- Bệnh lý nội khoa nặng hoặc mắc các loại ung thư khác trong 5 năm gần đây.
- Bệnh nhân có di căn xa.
- Bệnh nhân có chống chỉ định với hóa trị.
- Bệnh nhân có thai và cho con bú.

**2.2. Phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp tiến cứu.

### **Phác đồ hoá xạ trị đồng thời:**

o Hóa trị: Paclitaxel,  $45mg/m^2$  truyền tĩnh mạch trong 1 giờ; theo sau với Carboplatin, AUC = 2 mg/ml.phút truyền tĩnh mạch trong 30 phút. Thực hiện hằng tuần trong 6 chu kỳ.

o Xạ trị 2 Gy mỗi ngày, 5 ngày một tuần, tổng liều 60 Gy. Xạ trị bắt đầu trong 24 giờ của ngày đầu hóa trị.

Các độc tính ghi nhận được xếp loại theo phân loại của National Cancer Institute phiên bản 2.0.

## III. KẾT QUẢ

Từ 1/3/2009 đến 1/3/2012. Trong 60 BN, Carcinôm tế bào tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất (75%), ít gặp hơn là carcinôm phế quản phế nang (15%) và carcinôm tế bào gai (10%). Nam giới chiếm 100% trong carcinôm tế bào gai. Trong hai nhóm còn lại, nam giới chiếm 2/3 và nữ chiếm 1/3. Bệnh nhân carcinôm tuyến có tuổi trung bình trẻ nhất và bệnh nhân carcinôm tế bào gai lớn tuổi nhất. Về giai đoạn bệnh, 34 bệnh nhân xếp giai đoạn IIIA và 26 bệnh nhân xếp giai đoạn IIIB.

## Các độc tính liên quan hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi ...

*Bảng 1. Tuổi, giới và loại giải phẫu bệnh*

Giới	Nam		Nữ		Tổng cộng	
	n	Tuổi TB (năm)	n	Tuổi TB (năm)	n	Tuổi TB (năm)
Carcinôm tb gai	6	62,8	0	0	6	62,8
Carcinôm tuyến	30	57,6	15	54,8	45	56,7
Carcinôm PQPN	6	61,7	3	59	9	60,8
<b>Tổng cộng</b>	<b>42</b>	<b>58,9</b>	<b>18</b>	<b>55,5</b>	<b>60</b>	<b>58</b>

*Bảng 2. Giai đoạn bệnh, mô học và giới của bệnh nhân*

Giai đoạn	Giới	Car. Tb gai n=6 (100%)	Car. Tuyến n=45 (100%)	Car. PQPN n=9 (100%)	Tổng cộng n=60 (100%)
IIIA (n= 34)	Nam	4 (66,7)	15 (33,3)	5 (55,5)	24 (40)
	Nữ	0 (0)	8 (17,8)	2 (22,2)	10 (16,7)
IIIB (n=26)	Nam	2 (33,3)	15 (33,3)	1 (11,1)	18 (30)
	Nữ	0 (0)	7 (15,5)	1 (11,1)	8 (13,3)

**Đặc điểm điều trị:** Về xạ trị, 56 bệnh nhân (93,3%) hoàn tất tổng liều xạ 60 Gy, 2 bệnh nhân (3,3%) nhận 50 Gy, 1 bệnh nhân (1,7%) nhận 56 Gy và 1 bệnh nhân (1,7%) nhận 54 Gy. Về hóa trị, 55 bệnh nhân (91,7%) hoàn tất đầy đủ 6 chu kỳ hóa trị, 5 bệnh nhân (8,3%) ngưng hóa trị ở chu kỳ thứ 5.

### Tác dụng ngoại ý

*Bảng 3. Độc tính liên quan huyết học theo phân loại của Viện Ung thư Hoa Kỳ (NCI 2.0)*

Độc tính	Độ 0 n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Giảm HC	23 (38,3)	27 (45)	8 (13,3)	2 (3,3)	0 (0)
Giảm BC	21 (35)	19 (31,7)	13 (21,6)	6 (10)	1 (1,7)
Giảm BCDN	37 (61,7)	14 (23,3)	7 (11,7)	1 (1,7)	1 (1,7)
Giảm TC	55 (91,7)	3 (5)	2 (3,3)	0 (0)	0 (0)
Tăng men gan	37 (61,7)	18 (30)	5 (8,3)	0 (0)	0 (0)
Tăng creatinine	48 (80)	12 (20)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

*Bảng 4. Độc tính ngoài huyết học theo phân loại của Viện Ung thư Hoa Kỳ (NCI 2.0)*

Độc tính	Độ 0 n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Buồn nôn/ Nôn	37 (61,7)	6 (10)	16 (26,7)	1 (1,7)	0 (0)
Mệt mỏi/ chán ăn	12 (20)	12 (20)	22 (36,7)	13 (21,7)	1 (1,7)
Rụng tóc	35 (58,3)	11 (18,3)	14 (23,3)	0 (0)	0 (0)
Viêm da	31 (51,7)	7 (11,7)	20 (33,3)	2 (3,3)	0 (0)
Sụt cân	36 (60)	20 (33,3)	4 (6,7)	0 (0)	0 (0)
Ho/ khó thở	33 (55)	9 (15)	16 (26,7)	2 (3,3)	2 (3,3)
Viêm thực quản	20 (33,3)	3 (5)	23 (38,3)	13 (21,7)	1 (1,7)

## IV. BÀN LUẬN

Độc tính huyết học ở mọi phân độ gồm có giảm số lượng bạch cầu (65%), thiếu máu (61,7%) và giảm số lượng bạch cầu hạt (38,3%). Giảm số lượng tiểu cầu (8,3%) tương đối hiếm gặp với 3 bệnh nhân xếp độ 1 và 2 bệnh nhân xếp độ 2. Ngoài ra, độc tính ở gan không thường xảy ra với 30% trường hợp

độ 1 và 8,3% ở độ 2. Suy chức năng thận thường nhẹ và ít gặp ở 12 bệnh nhân (20%) xếp độ 1. Độc tính không liên quan huyết học thường gặp hơn, bao gồm mệt mỏi, chán ăn (80%), viêm thực quản (66,7%), viêm da (48,3%), rụng tóc (41,7%), sụt cân (40%) và buồn nôn/ nôn (28,3%).

Các dữ liệu này đã khẳng định tính ưu việt về mặt

độc tính liên quan điều trị đối với phác đồ Paclitaxel hàng tuần liều thấp ( $45\text{mg}/\text{m}^2$ ) so với các phác đồ có phối hợp tân hỗ trợ/ hóa trị cứng cổ với Paclitaxel liều cao hơn. Trong nghiên cứu của Belani, giảm bạch cầu và tiểu cầu độ 3/4 xảy ra ở 26% hóa xạ trị đồng thời với cùng phác đồ nghiên cứu và 12% ở bệnh nhân hóa trị cứng cổ [3]. Theo nghiên cứu CALGB 39801, 40% bệnh nhân có độc tính độ 4 khi kết hợp với hóa trị dẫn đầu so với 26% ở bệnh nhân hóa xạ trị đơn thuần [6].

Độc tính liên quan xạ trị như khó nuốt, ho hoặc khó thở hay gặp hơn. Khó nuốt/ nuốt đau độ 3/4 do viêm thực quản xảy ra ở 23,3% trường hợp. Độc tính ho/ khó thở độ 3 chỉ gặp trong 3,3%

trường hợp. Nói chung, tỉ lệ độc tính viêm thực quản thay đổi trong các nghiên cứu với phác đồ tương tự. Huber và cộng sự báo cáo tỷ lệ viêm thực quản độ 3 chỉ trong 12,8% [5]. Trong khi đó, nghiên cứu CALGB 39801 cho thấy tỉ lệ viêm thực quản và khó thở độ 3 lần lượt là 32% và 14% [6]. Ở Nhật, Yamamoto ghi nhận viêm thực quản độ 2 trở lên là 33,3% [7].

### V. KẾT LUẬN

Phác đồ hóa trị Paclitaxel – Carboplatin hàng tuần phối hợp đồng thời với xạ trị bước đầu cho thấy có tính dung nạp tốt và an toàn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gatzemeier UK, Hossfeld DK và Love RR (1995), người dịch: Nguyễn Mạnh Quốc, Nguyễn Chấn Hùng, Phó Đức Mẫn, Phạm Thăng Long, “Ung thư phổi”, trong *Cẩm nang Ung bướu học lâm sàng*, Love RR chủ biên, UICC, xuất bản lần thứ sáu, bản dịch NXB Y học, chi nhánh TP Hồ Chí Minh, tr. 405-425.
2. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. (2010), “Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer”, *J Clin Oncol*, 28(13), pp. 2181-2190.
3. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. (2005), “Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol”, *J Clin Oncol*, 23, pp. 5883.
4. Davies A, et al. (2002), “Current and future therapeutic approaches in locally advanced (Stage III) non-small cell lung cancer”, *Seminars in Oncology*, 3 (Supplement 2), pp. 10-16.
5. Huber RM, Flentje M, Schmidt M, et al. (2006) “Simultaneous chemoradiotherapy compared with radiotherapy alone after induction chemotherapy in inoperable stage IIIA or IIIB2 non-small cell lung cancer: Study CTRT 99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group”, *J Clin Oncol*, 24, pp. 4397.
6. Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, et al. (2007) “Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III Non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B”. *J Clin Oncol*, 25, pp. 1698.
7. Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al. (2010) “Phase III study comparing second- and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer: West Japan Thoracic Oncology Group WJTOG0105”, *J Clin Oncol.*, 28(23), pp. 3739-3745.