

ỨNG DỤNG PACLITAXEL PM - CARBOPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA

Trần Đình Thanh¹, Nguyễn Huy Dũng¹, Võ Trần Ái Trâm¹,
Nguyễn Thiện Nhân¹, Đinh Trọng Toàn¹, Chu Thị Hà¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Paclitaxel PM - carboplatin là một lựa chọn trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), Paxus PM là một paclitaxel không có Cremophor.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả của paclitaxel PM – carboplatin trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

Phương pháp: Hồi cứu mô tả.

Kết quả: Có 49 bệnh nhân (BN) từ tháng 10/2011 đến tháng 3/2012. Các đặc tính: Tuổi trung vị 60 tuổi (từ 38–79); Carcinôm tuyến: 93,9% và carcinôm tế bào gai: 6,1%; Đáp ứng toàn bộ là 46,8% (2,1% đáp ứng hoàn toàn và 44,7% đáp ứng một phần), 13 BN bệnh ổn định (22,7%) và 12 BN bệnh tiến triển (25,5%). Có 14 BN giảm bạch cầu độ 3 (29,8%), 2 BN sốt do giảm bạch cầu độ 2/3 (4,2%). viêm thần kinh ngoại biên độ 1/2 là 24 BN (60%) và 6 BN độ 3 (12,8%). Không có bệnh nhân tử vong do điều trị. Trung vị thời gian sống còn là 11,20 tháng. Sống còn 1 năm là 46,81%.

Kết luận: Phối hợp paclitaxel PM-carboplatin có hiệu quả có ý nghĩa, độc tính có thể chấp nhận và theo dõi được trong điều trị bước đầu UTPKTBN tiến xa hay di căn.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, paclitaxel PM.

ABSTRACT

APPLICATION PACLITAXEL PM (PAXUS PM) PLUS CARBOPLATIN IN PATIENTS OF ADVANCED OR METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

Tran Dinh Thanh¹, Nguyen Huy Dung¹, Vo Tran Ai Tram¹,
Nguyen Thien Nhan¹, Dinh Trong Toan¹, Chu Thi Ha¹.

Background: Paclitaxel carboplatin combination is an option of non-small cell lung cancer treatment (NSCLC), Paxus PM is a paclitaxel without Cremophor EL (CrEL).

Objective: To evaluate the results of paclitaxel PM - carboplatin combination therapy in patients with advanced NSCLC.

Methods: Retrospective observational study.

Results: 49 patients (pts) were enrolled from 10/2011 to 3/2012. Pts characteristics: median age 60 years (range 38–79); adenocarcinoma: 93,9% and squamous cell carcinoma: 6.1%. Overall response rate was 46.8% (2.1% complete response and 44.7% partial response), 13 pts had stable disease (22.7%) and 12pts had progressive disease (25.5%). The Grade (gr) 3 neutropenia occurred in 14 pts (29.8%), gr 2/3 neutropenic fever

1. BV. Phạm Ngọc Thạch

- Ngày nhận bài (received): 27/6/2013; Ngày phản biện (revised): 15/7/2013
- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp; TS. Nguyễn Đình Tùng
- Người phản hồi (corresponding author): Trần Đình Thanh
- Email: trandinhthanh55@gmail.com ĐT: 0903760437

in 2 pts (4.2%). Gr 1/2 sensory neuropathy occurred in 24 pts (60%) and gr 3 sensory neuropathy occurred in 6 pts (12.8%). Treatment related mortality was not occurred. Median survival time was 11.20 months. Overall survival after 1 year was 46.81%.

Conclusions: The combination of paclitaxel PM and carboplatin showed a significant activity with acceptable and manageable toxicities as first line treatment for patients with advanced or metastatic NSCLC.

Key words: Non-small-cell lung cancer, paclitaxel PM.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hóa trị hai chất có platinum hiện vẫn là lựa chọn chuẩn trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa (IIIB-IV). Vai trò của paclitaxel đã được chứng minh có hiệu quả tốt ở phác đồ đơn chất hay phối hợp platinum trong điều trị UTPKTBN[1], [2], [3], [9], [10], [16]. Tuy nhiên, paclitaxel là chất không tan trong nước, nên được thêm CrEL để làm tăng tính hòa tan của thuốc và khi thêm CrEL người ta thấy tăng phản ứng nhạy cảm thuốc và tăng tác dụng phụ thần kinh ngoại biên làm tê tay và chân. Mặt khác, CrEL làm biến đổi động lực học của paclitaxel và paclitaxel phải được chuẩn bị hoặc là trong lọ thủy tinh nhỏ hoặc trong hệ thống truyền không có polyvinylchloride với trong bộ lọc để ngăn chất lắng cặn từ CrEL và dung môi [3], [12].

Với kỹ thuật Polymeric Micelle, phân tử paclitaxel PM có dạng nano và không có Cremophor El nên thuốc có thể dùng liều cao nhưng vẫn an toàn, độc tính thấp và nồng độ tập trung của paclitaxel PM ở mô bướu cao hơn 2,5-3 lần so với paclitaxel thông thường [3-9]. Nghiên cứu của Kim D.-W cho thấy paclitaxel PM với liều 230 mg/m² có hiệu quả tốt và ít độc tính so với phối hợp paclitaxel thông thường. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 37,7%, thời gian sống còn trung vị là 21,7 tháng, thời gian sống còn không bệnh tiến triển là 5,8 tháng [7].

Tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch trong những năm qua chúng tôi đã sử dụng phối hợp paclitaxel PM- carboplatin trong điều trị UTPKTBN tiến xa, với mục đích đánh giá hiệu quả của phối hợp này chúng tôi thực hiện đề tài: “Ứng dụng paclitaxel PM- carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa”.

Mục tiêu nghiên cứu: - Đánh giá độc tính của phác đồ với 2 nhóm bệnh trên và dưới 60 tuổi.

- Đánh giá kết quả điều trị 2 nhóm bệnh trên và dưới 60 tuổi qua tỷ lệ đáp ứng với hóa trị và thời gian sống còn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 49 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa được hoá trị paclitaxel PM-carboplatin tại khoa Ung Bướu Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch từ tháng 10 năm 2011 đến tháng 3 năm 2012. **Tiêu chuẩn chọn bệnh:** Bệnh nhân có xác định tế bào học hay giải phẫu bệnh là UTPKTBN giai đoạn IIIB và IV, tổn thương đo được trên phim Xquang hay phim CT lồng ngực, điều trị bước 1 paclitaxel PM-carboplatin.

2.2. Phương pháp: Hồi cứu mô tả.

Liều dùng: Paclitaxel PM (230mg/m²)/500ml NaCl 9% TTM 180 phút. Carboplatin AUC5/ 250 ml G 5% TTM 30-60 phút vào ngày 1 chu kỳ 21 ngày. Bệnh nhân được dùng trước hóa trị 30 phút: Dimedrol 10mg 5 ống (TB), Dexamethasone 20mg (TM chậm), Ondansetron 8 mg TM chậm, Cimetidine 300 mg (TM).

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm chung: có 49 BN (12 nữ, 37 nam); gồm 22 BN dưới 60 tuổi và 27 BN từ 60 tuổi trở lên. Tuổi nhỏ nhất: 38 tuổi, lớn nhất: 79 tuổi. Tuổi trung bình: 59,86 ± 1,47 tuổi.

Tình trạng hút thuốc: 19 BN (38,3%) không hút thuốc và 29BN (61,2%) có hút thuốc (thuốc lá, thuốc rê và thuốc lào), 77,8% (21/27) BN lớn tuổi có hút thuốc, trong khi đó người trẻ chỉ 40,9%(9/22). Bệnh nội khoa đi kèm ghi nhận 44,4% ở người lớn

tuổi (12/27) và 14,3% người trẻ (3/22). Trong đó có 46 BN (93, 9%) có chỉ số hoạt động cơ thể tốt (KPS ≥ 80 , chỉ có 3 bệnh nhân (6,1%) có chỉ số KPS 60-70) và phân bố khá đồng đều trong hai nhóm. Thời gian phát bệnh, phần lớn (77,6%) dưới 3 tháng (72,7% ở người trẻ và 81,5% ở người lớn tuổi). Loại mô học chiếm ưu thế là carcinôm tuyến 93,9% và phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn IV khi được chẩn

đoán (87,8%) chia đồng đều ở cả hai nhóm (bảng 1).

3.2. Đặc điểm điều trị: Phần lớn hóa trị đơn thuần, một số ít được kết hợp xạ trị (7 bệnh nhân) với mục đích xạ trị giảm triệu chứng hay xạ não. Trong 22 trường hợp có tràn dịch màng phổi đi kèm, 06 bệnh nhân có lượng dịch nhiều và tái lập nhanh, được đặt ống dẫn lưu màng phổi làm đầy dính còn lại 16 trường hợp hóa trị hết dịch màng phổi.

Bảng 1: Đặc điểm chung

Đặc tính		Dưới 60 t		≥ 60 t		Tổng số		
		n	(%)	n	(%)	n	(%)	
Giới tính								
	Nữ	6	(27,3)	6	(22,2)	12	(24,5)	0,68
	Nam	16	(72,4)	21	(77,8)	37	(75,5)	
Bệnh kèm theo		3	(14,3)	12	(44,4)	15	(31,3)	0,03
Tình trạng hút thuốc								
	Không hút	13	(59,1)	6	(22,2)	19	(38,8)	0,02
	Có hút	8	(40,9)	21	(77,8)	29	(61,2)	
KPS								
	90-10	16	(72,7)	16	(59,3)	32	(65,3)	0,61
	80	5	(22,7)	9	(33,3)	14	(28,6)	
	60-70	1	(4,5)	2	(7,4)	05	(6,1)	
Khởi phát								
	< 3 tháng	16	(72,7)	22	(81,5)	38	(77,6)	
	3-6 tháng	4	(18,2)	2	(7,4)	06	(12,2)	
	> 6tháng	2	(9,1)	3	(11,1)	05	(10,2)	
Giải phẫu bệnh								
	Car. Tuyến	21	(95,5)	25	(92,6)	46	(93,9)	
	Car tế bào gai	1	(4,5)	2	(7,4)	3	(6,1)	
Giai đoạn								
	III B	3	(13,6)	3	(11,1)	6	(12,2)	
	IV	19	(86,4)	24	(88,9)	43	(87,8)	

3.3. Kết quả điều trị

Tổng số chu kỳ hóa trị là 240 chu kỳ, ít nhất 1 chu kỳ, nhiều nhất 6 chu kỳ. Hai trường hợp dùng 1 chu kỳ (1 trên 60 tuổi và 1 dưới 60 tuổi) không muốn tiếp tục hóa trị chuyển điều trị ở y học dân tộc nên không đánh giá.

Bảng 3: Đáp ứng hóa trị bước 1

Lứa tuổi	<60t	≥ 60t	Tổng số	
Đáp ứng khách quan	n (%)			
Bệnh không đổi	6 (28,6)	7 (26,9)	13 (27,7)	$\chi^2=0,69$; df = 2 ; p=0,7
Đáp ứng một phần	10(47,6)	11 (42,3)	21 (44,7)	
Đáp ứng hoàn toàn	/	1 (3,8)	1 (2,1)	
Bệnh tiến triển	5 (23,8)	7 (26,9)	12 (25,5)	
Đáp ứng chủ quan				
Có đáp ứng	16 (76,2)	19 (73,1)	35(74,5)	$\chi^2=0,06$; df = 1; p=0,81
Bệnh tiến triển	5 (23,8)	7 (26,9)	12 (25,5)	

Đánh giá đáp ứng hóa trị (bảng 3): Đáp ứng chủ quan 74,5% (35 bệnh nhân). Đáp ứng khách quan: 46,8% (đáp ứng một phần 44,7% và đáp ứng hoàn toàn 2,1%).

3.4. Độc tính hóa trị:

Độc tính huyết học (bảng 4) ghi nhận chủ yếu giảm bạch cầu hạt mức độ một và hai, có 29,8 % (14BN) ở mức độ 3 chỉ cần trì hoãn 1 tuần bệnh hồi phục. Thiếu máu cũng xảy ra ở mức độ một và hai, không ghi nhận trường hợp nào độc tính huyết học ở mức độ 4.

Bảng 4: Độc tính hệ tạo huyết

Độc tính huyết học		Khoảng tuổi (n, %)		Tổng
		<60t	≥ 60t	
Giảm tiểu cầu	Độ 1 &2	0 (0,0)	1 (10,7)	1
	Độ 3 &4	0	0	
Giảm bạch cầu hạt	Độ 1 &2	13 (59,1)	17 (63,0)	30
	Độ 3	7 (25,9)	7 (31,8)	14
Giảm Hồng cầu	Độ 1 &2	10 (45,5)	11 (40,7)	21
	Độ 3	0	1 (3,7)	1

Các độc tính ngoài hệ tạo huyết nhìn chung cũng ghi nhận chủ yếu ở mức độ 1-2, một số ít mức độ 3 nhưng không đáng kể, nổi bật là các triệu chứng: rụng tóc, nôn buồn nôn và tê tay do viêm thần kinh ngoại biên.

Bảng 5: Độc tính ngoài huyết học

Độc tính	Độ (n = 47) (National Cancer Institute - Common Toxicity Criteria)							
	1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Rụng tóc	10	21,3	35	74,5	2	4,3	/	
Ngứa, nổi ban	7	14,9	2	4,2	0	0	/	
Đau cơ	12	25,5	11	23,4	3	6,4	/	
Nôn, buồn nôn	20	42,6	14	29,8	1	2,1	/	
Tiêu chảy	8	17,0	4	8,5	1	2,1	/	
Chán ăn	15	31,9	10	21,3	1	2,1	/	
Tê thần kinh ngoại biên	19	40,4	5	10,6	6	12,8	/	
Tăng nhạy cảm thuốc	1	2,1	1	2,1	0	0	/	

3.5. Thời gian sống còn:

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 11,20 tháng (95% CI, 7,44 -14,96). Sống còn 1 năm: 46,81% (22bn). Trung vị thời gian sống còn nhóm lớn tuổi là 9,60 tháng (95% CI, 3,48- 15,72), nhóm trẻ là 12,40 tháng (95% CI, 8,02- 16,78). (Biểu đồ 1 và 2).

Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển toàn nhóm là 3,07 tháng (95% CI, 2,21- 3,93). Trung vị sống còn không bệnh tiến triển ở nhóm trẻ: 3,03 tháng (95% CI, 0,00 – 6,09); nhóm lớn tuổi: 3,07 tháng (95% CI, 0,75 - 5,39). (biểu đồ 3 và 4).

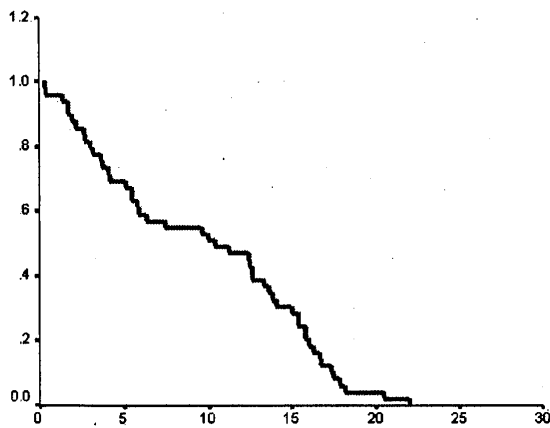
IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung: Theo các báo cáo trong nước, tuổi mắc bệnh UTP trung bình là 60 tuổi, nam nhiều hơn nữ (1,8- 5,5 lần) có hơn 70% bệnh

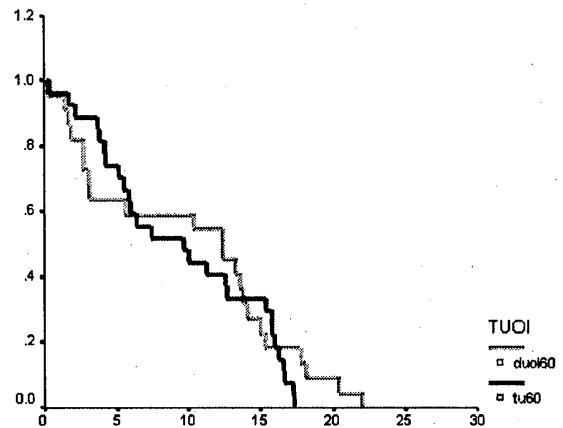
nhân đã từng hút thuốc lá [1], [2]. Trong nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự và phân bố hai nhóm tuổi trên và dưới 60 t (27/22) cân đối, phần lớn bệnh nhân có KPS ≥ 80 (93,9%). Ở nhóm lớn tuổi có tới 44,4 % có bệnh đi kèm cùng với tình trạng hút thuốc lá 77,8 % khác biệt có ý nghĩa với nhóm trẻ (14,3 % và 40,9%) $p < 0,05$.

Thời gian khởi phát theo Vũ Văn Vũ [2] ghi nhận dưới ba tháng chiếm 73,2%, nghiên cứu chúng tôi cũng tương tự với 81,5% ở nhóm lớn tuổi và 72,7 % ở nhóm nhỏ tuổi.

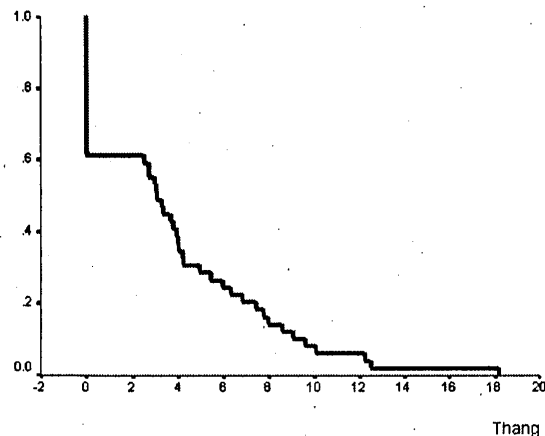
Giải phẫu bệnh trong nghiên cứu này carcinôm tuyến chiếm nhiều nhất (> 92%) cũng tương tự trong cả hai nhóm tuổi và cùng nhận định với các tác giả trong nước vào những năm gần đây, tuy có tỉ lệ cao hơn [1], [2].



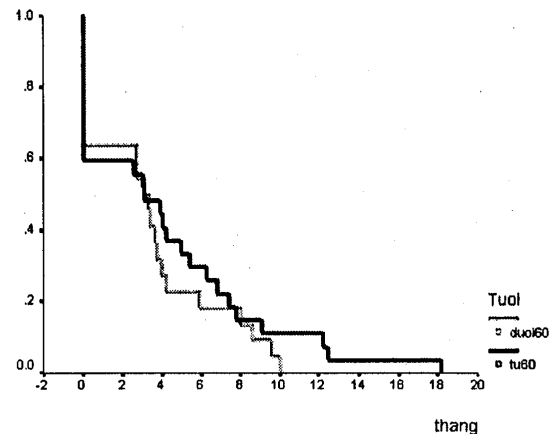
Biểu đồ 1: Thời gian sống còn



Biểu đồ 2: Sống còn theo tuổi



Biểu đồ 3: Sống còn không bệnh tiến triển



Biểu đồ 4: Sống còn không bệnh tiến triển theo tuổi

4.2. Điều trị

Trong nghiên cứu chúng tôi có 85,7% bệnh nhân được hóa trị đơn thuần, phối hợp hóa với xạ trị có 7 bệnh nhân (14,3%): phân bố đều trong cả hai nhóm tuổi với mục đích xạ giảm đau và chống chèn ép. Không có trường hợp nào hóa xạ đồng thời. Trong 22 bệnh nhân có tràn dịch màng phổi ác tính, 06 bệnh nhân phải đặt ống dẫn lưu và thực hiện xơ hóa màng phổi (27,3%).

Hóa trị ở người lớn tuổi cũng như người trẻ theo các tác giả Suresh S [17], Vũ Văn Vũ [2] kết quả điều trị, thời gian sống còn và độc tính hóa trị tương tự nhau. Trong nghiên cứu chúng tôi ghi nhận đáp ứng chủ quan 74,5% (35 BN), đáp ứng khách quan: 46,8% (đáp ứng một phần 44,7% và đáp ứng hoàn toàn 2,1%) và sự đáp ứng cũng tương tự trong cả hai nhóm tuổi.

Theo các báo cáo tỉ lệ đáp ứng chung với hóa trị (các thuốc mới) ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa dao động từ 23% - 48%, trung vị sống còn 7,3-10,9 tháng, sống còn 1 năm từ 31% - 52% [2], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]. Một nghiên cứu pha II [7] với 69 bệnh nhân dùng paclitaxel-PM / cisplatin cho tỉ lệ đáp ứng 37,7%, Kim. C và cs với 36 bệnh nhân điều trị paclitaxel carboplatin cho tỉ lệ đáp ứng 43,3% [6]. Trong nghiên cứu chúng tôi trung vị sống còn 11,20 tháng (95% CI, 7.34 -14.96). Tỉ lệ sống còn 1 năm là 46,81% (22 BN) cũng tương tự như các tác giả khác, khi khảo sát theo nhóm tuổi, trung vị thời gian sống còn toàn bộ ở nhóm lớn tuổi là 9,60 tháng và ở nhóm nhỏ tuổi là 12,40 tháng, có vẻ người trẻ có thời gian sống còn tốt hơn người lớn tuổi, nhưng qua biểu đồ sống còn thì không có sự khác biệt. Nhìn chung, chúng tôi có cảm giác phối hợp paclitaxel-PM với carboplatin có ưu thế hơn so với paclitaxel-PM với cisplatin, tuy nhiên cần phải nghiên cứu lớn hơn.

4.3. Độc tính hóa trị

Độc tính huyết học: Theo tác giả Kim DW ghi nhận khi phối hợp paclitaxel PM cisplatin độc tính

giảm bạch cầu độ 3 và 4 là 29% và 17,4%, giảm hồng cầu độ 4: 2,9%. Trong phối hợp Paclitaxel-carboplatin nhiều tác giả khác ghi nhận độc tính giảm tiểu cầu đáng chú ý dao động từ 14%- 50%, giảm bạch cầu hạt 27%-51,3% [2], [9], [10], [11], [12], [13], [14], [15], [16], [17]. Kim C ghi nhận giảm bạch cầu độ 4 (36,7%) và giảm hồng cầu độ 3 là 16%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự giảm bạch cầu độ 3 là 29,8%, không có độ 4 và giảm hồng cầu độ 3 là 2,1%. Khi đánh giá mức độ độc tính huyết học chúng tôi phân theo nhóm tuổi cũng không ghi nhận sự khác biệt giữa 2 nhóm trên và dưới 60 tuổi.

Độc tính ngoài huyết học: Trong nghiên cứu này ghi nhận chủ yếu mức độ 1&2, đáng chú ý là tình trạng nôn ói, rụng tóc là thường gặp tuy nhiên dễ khắc phục. Triệu chứng tê tay chân do viêm thần kinh ngoại biên là triệu chứng người bệnh thường chú ý, chúng tôi ghi nhận mức độ 1,2, 3 theo thứ tự là 40,4 %, 10,6% và 12,8% (toàn bộ là 63,9%) cũng tương tự như Kim DW [7] ghi nhận độ 1&2 là 57,8%, độ 3 là 13% (toàn bộ: 60,9%), trong nghiên cứu của Kim C [6] ghi nhận độc tính viêm thần kinh ngoại biên độ 1&2 là 43% và 5 bệnh nhân lớn tuổi (13,9%) mức độ 3 (50% bệnh nhân lớn tuổi) như vậy với liều cao paclitaxel PM tỉ lệ viêm thần kinh ngoại biên thấp. Ghi nhận 02 trường hợp tăng men gan mức độ 3 đều có tuổi trên 60t và có tiền căn cao huyết áp đang điều trị, hóa trị được trì hoãn 2 tuần, bệnh nhân hồi phục và điều trị tiếp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi ghi nhận phối hợp paclitaxel PM với carboplatin có hiệu quả trong điều trị UTPKTBN tiến xa ngay cả những bệnh nhân lớn tuổi. Tỉ lệ đáp ứng tương đối cao 46,8%. Độc tính hệ tạo huyết thường gặp là giảm bạch cầu hạt độ 3. Tỷ lệ độc tính ngoài hệ tạo huyết tương đối thấp, chấp nhận được, cần chú ý viêm thần kinh ngoại vi. Với liều dùng paclitaxel-PM cao 230mg/m² nhưng không tăng độc tính ngay cả ở bệnh nhân cao tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 17 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin độc giả liên hệ với tác giả