

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ DÀI HẠN HOÁ TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Đỗ Kim Quế¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: nhằm đánh giá khả năng dung nạp và kết quả trước mắt và kết quả dài hạn của hóa trị bổ trợ với các thuốc chống ung thư thể hệ mới trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Phương pháp: Toàn bộ bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ còn khả năng phẫu thuật được đưa vào nghiên cứu. Chẩn đoán giai đoạn trước mổ và sau phẫu thuật theo phân giai đoạn của AJCC năm 1997. Bệnh nhân được hóa trị với phác đồ Carboplatin phối hợp với Gemcitabine hoặc Paclitaxel 3 tuần sau phẫu thuật.

Toàn bộ bệnh nhân được theo dõi đánh giá khả năng dung nạp, tác dụng phụ của thuốc. Đánh giá thời gian sống thêm, thời gian sống thêm không bệnh, tỉ lệ sống thêm 4 năm, 5 năm.

Kết quả: Trong thời gian 9 năm từ tháng 3 năm 2003 tới tháng 3 năm 2012 chúng tôi đã áp dụng hóa trị bổ trợ cho 107 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ với các phác đồ có platinum. 94 trong số 107 trường hợp được dùng hết 4 chu kỳ theo phác đồ. Tỉ lệ giảm tiểu cầu là 14.1%, rụng tóc 58.3%, buồn nôn và nôn 27.3%, ngứa 15.3 %.

Thời gian sống thêm trung bình là 36 tháng, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 30.4 tháng. Tỉ lệ sống thêm 4 năm là 35.3% và 5 năm là 18.6%.

Kết luận: Hóa trị bổ trợ với Carboplatin phối hợp với Gemcitabine hay Paclitaxel là phương pháp điều trị có độ dung nạp tốt và kéo dài thời gian sống thêm cho những trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ còn khả năng phẫu thuật.

Từ khóa: Hóa trị bổ trợ, ung thư phổi không tế bào nhỏ.

ABSTRACT

ADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR NON SMALL CELL LUNG CANCER IN THONG NHAT HOSPITAL

Do Kim Que¹

The aims of this study are evaluate the tolerance and long term results of adjuvant chemotherapy with Gemcitabine or Paclitaxel combined carboplatin for resected NSCLC.

Material and Methods: During 9 years from March 2003 to March 2012 we treat for 107 patients who have resectable NSCLC with Gemcitabine or Paclitaxel combined carboplatin.

Evaluable 107 pts characteristics included median age: 56.4 (38-74) years, ECOG-PS: 1-2, male/female ratio: 2.6/1, stage IIB/IIIA is 18/54 and every patient have adequate organ functions. All of patients received

1. Bệnh viện Thống Nhất Tp HCM

- Ngày nhận bài (received): 20/7/2013; Ngày phản biện (revised): 25/7/2013

- Ngày đăng bài (accepted): 26/8/2013

- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp, TS. Nguyễn Đình Tùng

- Người phản hồi (corresponding author): PGS TS Đỗ Kim Quế

- Email: dokimque@gmail.com

one-hour IV infusion Gemcitabin 950 mg/m² or Paclitaxel 60 mg/m² weekly on day 1, 8, 15 and carboplatin AUC 4 on day 1. every 4 week for 4 cycles.

Results: Ninety-four of hundred and seven cases received completely regimen. 14.1% have thrombocytopenia, alopecsive in 58.3%, nause and vomitting in 26.3% and itching in 16.3%. 4 years and 5 years survival are 33.3% and 18.1%.

Conclusions: Adjuvant chemotherapy with Gemcitabine or Paclitaxel combined carboplatin is effective for resectable NSCLC.

Key words: adjuvant chemotherapy, non small cell lung cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những ung thư thường gặp nhất ở cả nam lẫn nữ và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư. Hiện nay tần suất ung thư phổi có khuynh hướng gia tăng tại các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Theo báo cáo của Ủy ban phòng chống ung thư quốc gia Việt Nam tỉ lệ ung thư phổi ở nam giới là 30,7/ 100.000 dân và 6,7/ 100.000 dân ở nữ giới. Theo số liệu của Globocan 2008, ước tính trên thế giới có khoảng 1.688.000 trường hợp ung thư mới phát hiện và có khoảng 1.378.400 trường hợp tử vong. Tại Mỹ trong năm 2011 có 226.160 trường hợp ung thư phổi mới phát hiện, và trên 180.340 trường hợp ung thư phổi đã bị tử vong [1], [3].

Mặc dù phẫu thuật hiện nay vẫn là phương pháp điều trị chính trong ung thư phổi, tuy nhiên đa số các trường hợp ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn muộn không còn chỉ định điều trị phẫu thuật triệt để. Theo Socinski tại Mỹ hơn 40% các trường hợp ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn IV đã có di căn xa, 40 – 70 % những trường hợp ung thư phổi ở giai đoạn I – III sau điều trị phẫu thuật và/ hoặc xạ trị tại chỗ xuất hiện di căn xa [19].

Các nghiên cứu gần đây đã chứng minh hóa trị hỗ trợ sẽ cải thiện kết quả dài hạn cho những trường hợp ung thư phổi ở giai đoạn đã có di căn hạch. Tuy nhiên hóa trị hỗ trợ sau mổ cho những trường hợp ung thư phổi giai đoạn sớm vẫn còn được bàn cãi [1], [2], [7], [8]. Các nghiên cứu trong nước về ung thư phổi nguyên phát đã được thực hiện khá nhiều, tuy nhiên các nghiên cứu lâm sàng về hiệu quả của hóa trị cũng như các nghiên cứu về hóa trị hỗ trợ trong ung thư phổi nguyên phát còn ít. Mục tiêu nghiên cứu của chúng tôi nhằm đánh giá khả

năng dung nạp cũng như lợi ích của hóa trị trong điều trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ còn khả năng điều trị phẫu thuật.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: 107 bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ được hóa trị hỗ trợ tại bệnh viện Thống Nhất trong thời gian từ tháng 3/2003 tới tháng 3/2012.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

Ung thư phổi đã có chẩn đoán giải phẫu bệnh lý.

PS ECOG: 1 - 2

Bạch cầu hạt > 1500 /ul

Tiểu cầu > 100,000 / ul

2.2. Phương pháp: Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt dọc.

Đánh giá bệnh nhân trước điều trị: (bảng theo dõi)

- Đánh giá thể trạng bệnh nhân dựa theo thang điểm PS ECOG của Nhóm nghiên cứu ung thư miền Đông (Performance Status of Eastern Corporation Oncology Group)

- 0: Người khỏe mạnh bình thường
- 1: Hoạt động bình thường, không thể làm việc gắng sức.
- 2: Hoạt động bình thường nhưng cần có sự gắng sức.
- 3: Tự chăm sóc nhưng không thể làm các hoạt động gắng sức, cần nghỉ ngơi trên 50% thời gian.
- 4: Không thể tự chăm sóc vệ sinh cá nhân.

- Xét nghiệm sinh hóa:

- Chức năng thận
- Men gan

- CEA.
- Xét nghiệm huyết học:
 - Hồng cầu
 - Huyết sắc tố
 - Bạch cầu hạt
 - Tiểu cầu.
- Chẩn đoán hình ảnh học:
 - X quang phổi thẳng, CT scan trước điều trị và sau 4 chu kỳ.

- Chẩn đoán giải phẫu bệnh:
 - Nội soi phế quản, khối u trong mô.
- Giai đoạn trước mổ và sau mổ ở những trường hợp có được điều trị phẫu thuật.

○ Dựa trên kết quả CT scan ngực có cản quang, nội soi phế quản hoặc đánh giá trong mổ và kết quả giải phẫu bệnh sau mổ.

○ Đánh giá giai đoạn ung thư phổi theo phân giai đoạn năm 1997 của Ủy ban chống ung thư Hoa Kỳ (AJCC) và liên hiệp chống ung thư quốc tế (UICC).

Phác đồ: Dùng 3 – 4 chu kỳ,

Hóa trị bắt đầu sau phẫu thuật từ 3 – 6 tuần.

Mỗi chu kỳ dùng:

- Paclitaxel 70-80mg / m² da dùng hàng tuần N1, N8, N15. Lặp lại mỗi 4 tuần.

- Carboplatin 180-200 mg / m² da dùng mỗi 4 tuần vào ngày 1.

Hoặc:

- Gemcitabin 1000 mg / m² da dùng hàng tuần N1, N8, N 15. Lặp lại mỗi 4 tuần.

- Carboplatin 180-200 mg / m² da dùng mỗi 4 tuần vào ngày 1.

Đánh giá bệnh nhân sau mỗi chu kỳ: (bảng theo dõi)

- Các triệu chứng lâm sàng.
- Xét nghiệm sinh hóa, huyết học
- Chẩn đoán hình ảnh học

Đánh giá kết quả:

- Độ dung nạp thuốc:

- Các tác dụng phụ:

- Rụng tóc.
- Chán ăn.

- Dị ứng
- Nôn ói, tiêu chảy.
- Đau nhức cơ,
- Đau khớp.
- Viêm gan.
- Suy tủy
- Giảm liều / ngưng thuốc do tác dụng phụ/ suy tủy/suy gan.
- Hiệu quả lâm sàng:
 - Kết quả XN tumor maker.
 - Thời gian có biểu hiện tái phát.
 - Thời gian sống thêm.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi và giới: Có 71 nam và 36 nữ

Tuổi trung bình: 56,5 (43 - 83)

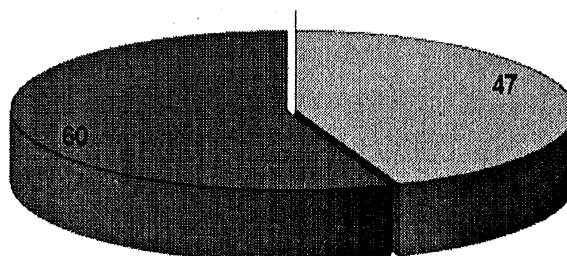
Bảng 1: Đặc điểm mô học

Đặc điểm giải phẫu bệnh	n	%
Ung thư tế bào lớn	8	7,5
Ung thư biểu mô tế bào vảy	25	25,2
Ung thư biểu mô tuyến	72	67,3

Bảng 2: Chẩn đoán giai đoạn ung thư phổi

Giai đoạn	n	%
IA - IB	0	0
IIA	7	6.5
IIB	26	24.3
IIIA	74	69.2

3.2. Phác đồ hoá trị



□ Gemcitabin+Carboplatin

■ Paclitaxel+Carboplatin

Các tác dụng ngoại ý:

Bảng 3: Tần suất tác dụng ngoại ý chung

<i>Tác dụng ngoại ý</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Giảm bạch cầu hạt độ 3-4	12	11.2
Giảm tiểu cầu độ 3-4	10	9.4
Thiếu máu độ 3-4	14	13.1
Buồn nôn, nôn	21	19.6
Rụng tóc	45	42.1
Ngứa	14	13.1
Mất ngủ	18	16.8

Bảng 4: Tần suất tác dụng ngoại ý của nhóm dùng Gemcitabine và Carboplatin

<i>Tác dụng ngoại ý</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Giảm bạch cầu hạt độ 3,4	9	19.1
Giảm tiểu cầu độ 3,4	8	17.0
Thiếu máu độ 3,4	9	19.1
Buồn nôn, nôn	7	14.9
Rụng tóc	12	25.5
Ngứa	9	19.1
Mất ngủ	10	21.3

Bảng 5: Tần suất tác dụng ngoại ý của nhóm dùng Paclitaxel và Carboplatin

<i>Tác dụng ngoại ý</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
Giảm bạch cầu hạt độ 3,4	3	5.0
Giảm tiểu cầu độ 3,4	2	3.3
Thiếu máu độ 3,4	5	8.3
Buồn nôn, nôn	14	23.3
Rụng tóc	33	55.0
Ngứa	5	8.3
Mất ngủ	8	13.3

Bảng 6: Kết quả dài hạn

<i>Thời gian sống thêm</i>	<i>Gem+Carbo</i>	<i>Pacli+Carbo</i>	<i>chung</i>
	<i>n</i>	<i>n</i>	<i>n</i>
1 năm	44/47	52/60	96/107

2 năm	38/43	40/50	78/93
3 năm	30/36	30/38	60/80
4 năm	23/30	22/28	45/62
5 năm	10/23	13/22	23/52

IV. BÀN LUẬN

Ung thư phổi là một bệnh lý khá thường gặp, trong thời gian 9 năm qua tại bệnh viện chúng tôi đã nhận điều trị cho 283 trường hợp ung thư phổi. Phần lớn các trường hợp đều được phát hiện ở giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 70% các trường hợp ung thư phổi ở giai đoạn III và IV.

Cho tới nay phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị chủ yếu tuy nhiên đối với những trường hợp ung thư phổi ở giai đoạn tiến triển thì vai trò của hóa trị trở nên vô cùng quan trọng.

Theo Manali Patel và cộng sự [13], hoá trị hỗ trợ cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn sớm sau khi phẫu thuật cho kết quả tốt hơn. Các phác đồ ưu tiên sử dụng là Cisplatin phối hợp Vinorelbin. Các phác đồ thay thế có thể là Cisplatin phối hợp với pemetrexed hoặc Docetaxel hoặc Gemcitabin.

Chhatwani và cộng sự [5] cho rằng hoá trị hỗ trợ cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn II và III cải thiện tỉ lệ sống thêm 5 năm từ 5,3% với HR là 0,89. Tuy nhiên với ung thư phổi ở giai đoạn IB chưa thấy có lợi ích rõ ràng và cần có những nghiên cứu thêm.

Theo Wakelee [22], Hoá trị hỗ trợ cho ung thư phổi với khối u nguyên phát lớn hơn 4 cm làm tăng tỉ lệ sống thêm 5 năm 5%. Còn với trường hợp khối u nhỏ hơn 3 cm thì hoá trị hỗ trợ không làm giảm tỉ lệ tái phát. Hoá trị hỗ trợ cho bệnh nhân trên 70 tuổi không có sự khác biệt so với bệnh nhân dưới 70 tuổi. Tuy nhiên với bệnh nhân trên 80 tuổi thì nguy cơ của hoá trị tăng rõ rệt và cần cân nhắc khi chỉ định hoá trị hỗ trợ.

Chúng tôi áp dụng 2 phác đồ hóa trị cho ung thư phổi là Paclitaxel + Carboplatin dùng mỗi 3 tuần hay Gemcitabin + Carboplatin dùng hàng tuần.

Theo phần lớn các nghiên cứu gần đây trong hoá trị ung thư phổi không phải tế bào nhỏ cho thấy

phác đồ phối hợp có platinum và một thuốc chống ung thư thể hệ mới cho tỉ lệ đáp ứng cao.

Về mức độ dung nạp thuốc chúng tôi nhận thấy tất cả các trường hợp của chúng tôi đều chấp nhận điều trị tới chu kỳ cuối cùng theo phác đồ.

Các tác dụng phụ thường gặp là:

Rụng tóc: 33/60 trường hợp sử dụng Paclitaxel có hiện tượng rụng tóc nặng. Qua thời gian theo dõi có tất cả các trường hợp này tóc mọc lại sau khi chấm dứt đợt điều trị 2 tháng. Buồn nôn và nôn là những tác dụng phụ khá thường gặp với tỉ lệ 19,6% các trường hợp. Các tác dụng trên hệ tạo máu không đáng kể, chúng tôi chỉ gặp 10 trường hợp chiếm 9,4% giảm tiểu cầu độ 3 - 4, tỉ lệ giảm tiểu cầu hay gặp hơn ở bệnh nhân sử dụng phác đồ Gemcitabin phối hợp với Carboplatin 17,3% so với 3,3% ở nhóm bệnh nhân dùng Paclitaxel phối hợp với carboplatin. Có 2 trường hợp tiểu cầu còn 20.000 sau 2 lần điều trị Gemcitabin và carboplatin ở chu kỳ đầu, tuy nhiên sau khi ngưng thuốc 1 tuần tiểu cầu trở lại bình thường và tiếp tục dùng thuốc hết 4 chu kỳ.

14 trường hợp chiếm tỉ lệ 13,1% có hồng cầu giảm dưới 2 triệu/mm³ phải truyền máu trong giai đoạn đang hoá trị. 6 trường hợp cần truyền máu sau khi chấm dứt 4 chu kỳ hoá trị 2 tháng.

Ngứa thường gặp ở chu kỳ đầu trong điều trị với Gemcitabin, tuy nhiên sau khi dùng kháng histamin thì không gặp ở các chu kỳ sau. Triệu chứng này ít thấy ghi nhận trong các nghiên cứu trong và ngoài

nước khác.

Thời gian sống thêm 3 năm và 5 năm trong nghiên cứu này của chúng tôi lần lượt là 56,1% và 21,5%, đây là kết quả rất khả quan.

Chúng tôi đánh giá đáp ứng dựa trên kết quả CT scan, theo Mac Manus (thì tỉ lệ đáp ứng sẽ chính xác hơn và cao hơn nếu đánh giá dựa trên PET, tuy nhiên phương tiện này còn đắt tiền và không phải trung tâm nào cũng thực hiện được [11].

Trong nghiên cứu của mình với 74 bệnh nhân Mac Manus ghi nhận tỉ lệ có đáp ứng trên CT scan là 64% so với PET là 84%. Và tỉ lệ không đáp ứng và bệnh tiến triển là 27% trên CT scan so với PET chỉ còn 17% [11].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 107 trường hợp hóa trị bổ trợ ung thư phổi với các thuốc chống ung thư thể hệ mới chúng tôi rút ra một số kết luận:

- Hóa trị với thuốc chống ung thư thể hệ mới có độ dung nạp cao. Tỉ lệ phải chỉnh liều hoặc ngưng thuốc thấp.

- Tỉ lệ tác dụng phụ thấp dưới 20% và có thể điều chỉnh tốt với các thuốc thông thường. Phác đồ Gemcitabin phối hợp với Carboplatin có tần suất bị tác dụng huyết học cao hơn so với phác đồ Paclitaxel phối hợp với Carboplatin.

- Thời gian sống thêm không bệnh và tỉ lệ sống thêm 3 năm, 5 năm là 56,1 và 21,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 22 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin đọc giả liên hệ với tác giả