

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ HỖ TRỢ PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-CARBOPLATIN SAU PHẪU THUẬT CẮT BỎ HOÀN TOÀN TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Đặng Hoàng An¹, Phạm Như Hiệp¹
Phạm Nguyễn Tường¹, Phan Cảnh Duy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu kết quả hoá trị hỗ trợ hậu phẫu phác đồ Paclitaxel-Carboplatin (PC) trong điều trị ung thư (UT) phế quản phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIA, IIB và IIIA.

Phương pháp và đối tượng: Nghiên cứu can thiệp 53 bệnh nhân tại bệnh viện Trung ương Huế, từ 02/2011 đến 10/2012.

Kết quả: Tuổi trung bình 52,23. Tỷ lệ Nam: Nữ = 1,41: 1. Typ mô bệnh học: UT biểu mô tuyến 50,94%, UT tế bào vảy 18,86%, UT tế bào lớn 16,89%, NOS 13,20%. Giai đoạn IB là 26,41%, IIA là 37,73% và IIB là 26,41% và IIIA là 9,43%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 15,29 tháng (95% CI. 12,95 – 16,64). Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 11,28 tháng (95%, CI. 10,55 – 13,01) tháng). Thời gian tái phát trung bình là 13,97 tháng (95%, CI 11,9 – 16,0).

Từ khóa: hoá trị hỗ trợ hậu phẫu, ung thư phế quản phổi không tế bào nhỏ

ABSTRACT

EVALUATIVE RESULT ADJUVANT CHEMOTHERAPY POSTOPERATION PACLITAXEL- CARBOPLATIN FOR COMPLETELY RESECTION NON SMALL CELL LUNG CANCER

Dang Hoang An¹, Pham Nhu Hiep¹
Pham Nguyen Tuong¹, Phan Canh Duy¹

Objective: to evaluate the efficacy adjuvant chemotherapy postoperation Paclitaxel-Carboplatin the stage IIA, IIB and IIIA non small cell lung cancer at Hue hospital since 02/2011 to 10/2012

Method: Cohort study a total of 53 patient with non small- cell lung cancer.

Results: Medium age 52,23; Male: female = 1.41: 1. The histologic type of NSLC: adenocarcinoma 50,94%, squamous cell 18,86%, large cell 16,89%, NOS 13,20%. Diagnosed stage IB, IIA, IIB and IIIB are 26,41%, 37,73%, 26,41% and 9,43%. Medium survival OS 15,29 months (95% C.I. 12,95 – 16,64 months). Medium survival FDS 11,28 months (95%, CI. 10,55 – 13,01 months). Medium recurrent time 13,97 months (95%, CI 11,9 – 16,0 months)

Key words: adjuvant chemotherapy postoperation, non small cell lung cancer

1. TT Ung Bướu. Bệnh viện TW Huế

- 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. Phùng Phương
- Người phản hồi (corresponding author): Đặng Hoàng An
- Email: hoangan234@yahoo.com.vn. ĐT: 0903570220

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh ung thư gây tử vong cho nam giới cao nhất trên thế giới và ngày càng có xu hướng tăng nhanh. Ở Mỹ, năm 2006 ước tính có khoảng 174.470 trường hợp mới mắc và có khoảng 162.460 trường hợp tử vong do bệnh; năm 2008, có khoảng 215.020 mới mắc với 114.690 là nam và 100.330 là nữ. Năm 2007 ghi nhận trên toàn thế giới có khoảng 1,5 triệu trường hợp mới mắc và 1,35 triệu tử vong do bệnh. Trong số đó có khoảng 70% đến 75% là ung thư phổi không tế bào nhỏ (KTBN) [3].

Các ung thư phổi KTBN thường có độ ác tính cao, tiến triển nhanh và triệu chứng lâm sàng thường nghèo nàn; do đó bệnh nhân đến bệnh viện ở giai đoạn muộn (chiếm khoảng trên 70%) nhất là ở các nước nghèo. Tại các nước phát triển, điều trị hóa trị hỗ trợ đã được ứng dụng từ những năm 60s bằng Cyclophosphamide; cho đến cuối 1980 và đầu 1990 có sự khẳng định hiệu quả của Platinum trong điều trị UT phổi đã thay đổi đáng kể kết quả điều trị [5], [6]. Từ những năm 2000 đến nay, với sự phối hợp ghi nhận lợi ích của phác đồ Paclitaxel- platinum trong hóa trị điều trị UT phổi đã thúc đẩy nhiều thử nghiệm lâm sàng thực hiện trên bệnh nhân trong các liệu pháp tân bổ trợ và bổ trợ UT phổi. Qua nghiên cứu chúng tôi nhằm mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng.

2. Kết quả điều trị và độc tính của hóa trị dựa vào: thời gian sống thêm, độc tính cơ quan: tủy xương, gan, thận, tim...

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Gồm 53 bệnh nhân ung thư phổi KTBN bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 02/2011 đến tháng 12/2012.

Được điều trị tại đơn vị hoá chất Trung tâm Ung bướu Bệnh viện Trung ương Huế.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Điều trị lần đầu tại bệnh viện Huế.
- Chuẩn đoán xác định mô bệnh học sau mổ sinh thiết, sinh thiết xuyên thành ngực, qua nội soi khí – phế quản, phẫu thuật mở ngực sinh thiết UT phổi KTBS.

- Không mắc ung thư nào trước đây.
- Đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.
- Không thấy di căn xa tại thời điểm chẩn đoán.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Có ung thư khác kèm theo.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả tiền cứu

Thu thập hồ sơ dùng mẫu bệnh án soạn sẵn:

- Thăm khám bệnh nhân trên lâm sàng trong quá trình điều trị, tái khám đầy đủ theo định kỳ, ghi nhận số liệu tình trạng bệnh nhân.

- Ghi nhận đặc điểm mô học dựa vào kết quả giải phẫu bệnh sau mổ từ khoa và các khoa ngoại Lồng ngực – Tim mạch.

- Bước 1: Phẫu thuật cắt phổi: tiểu thùy, phân thùy, toàn bộ

- Bước 2: Điều trị hoá trị sau mổ tối thiểu là 04 đợt, kết thúc 06 đợt.

Phác đồ điều trị - Paclitaxel 175 mg / m² ngày 01

- Carboplatin AUC5-6 ngày 01

Liệu trình hoá trị lập lại sau 21-24 ngày

- Theo dõi các tác dụng phụ của hoá chất trong quá trình điều trị.

Xử lý số liệu

- Thông tin lâm sàng, mô bệnh học được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

- Khả năng sống thêm được ước tính theo phương pháp Kaplan – Mier.

- Sử dụng test Log-rank kiểm định sự khác biệt với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm giới

Bảng 1. Tỷ lệ mắc theo giới

Giới	n	%
Nữ	22	41,50
Nam	31	58,49
Tổng cộng	53	100

Tỷ lệ Nam : Nữ = 1,41 : 1

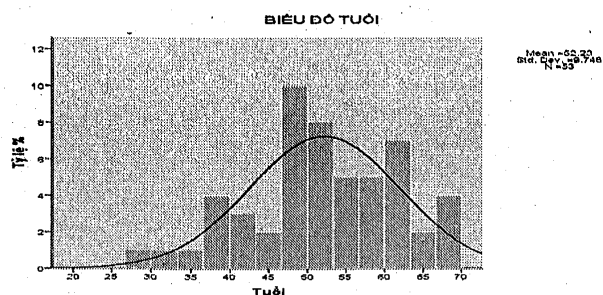
3.2. Đặc điểm tuổi

Bảng 2. Độ tuổi mắc bệnh

Độ tuổi	n	%
20-30	2	3,77
30-40	7	13,2
40-50	14	26,41
50-60	18	33,96
60-70	12	22,64
Tổng cộng	53	100

- Tình trạng mắc bệnh thấp nhất 27 và cao nhất 68 tuổi.

- Độ tuổi tập trung cao nhất 46- 53 tuổi chiếm 24,9 %.



Đồ thị 1: Tình trạng mắc bệnh theo tuổi

3.3. Phân loại giai đoạn bệnh

Bảng 3. Phân loại giai đoạn bệnh

Giai đoạn	n	%
I B	14	26,41
II A	20	37,73
II B	14	26,41
III A	5	9,43
Tổng số	53	100

- Các bệnh phẫu thuật tập trung chủ yếu giai đoạn IB đến IIB chiếm 90,57%.

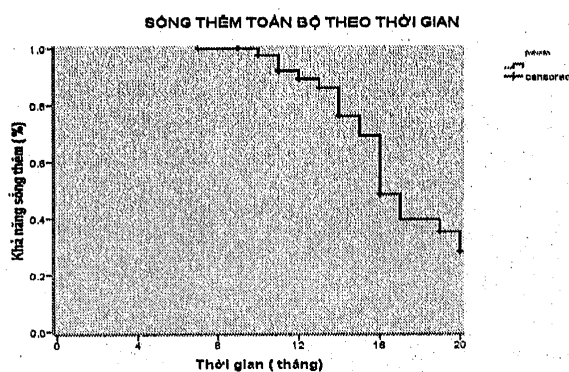
3.4. Phân loại mô bệnh học:

Bảng 4. Phân loại mô bệnh học

Mô bệnh học	n	%
UT kém biệt hóa	7	13,20
UTBM tuyến	27	50,94
UTBM vảy	10	18,86
UTBM TB lớn	9	16,89
Tổng cộng	53	100

- UT biểu mô tuyến chiếm cao nhất hơn 50,64%, tiếp sau là biểu mô vảy 18,86%.

3.5. Thời gian sống thêm



Đồ thị 2: Thời gian sống thêm toàn bộ sau 20 tháng (OS)

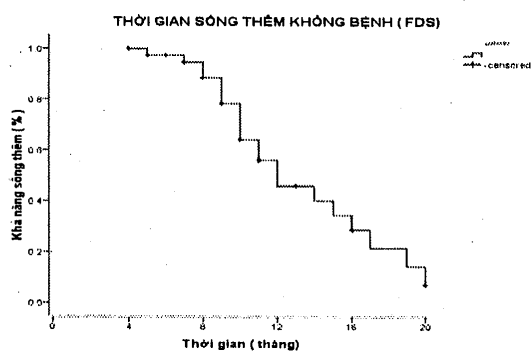
- Thời gian sống thêm trung bình là 15,29 tháng (95% C.I. 12,95 – 16,64 tháng)

Bảng 5: Thời gian sống thêm

Thời gian sống thêm	n	%
06 tháng	53	100
12 tháng	49	92,34
18 tháng	21	39,72

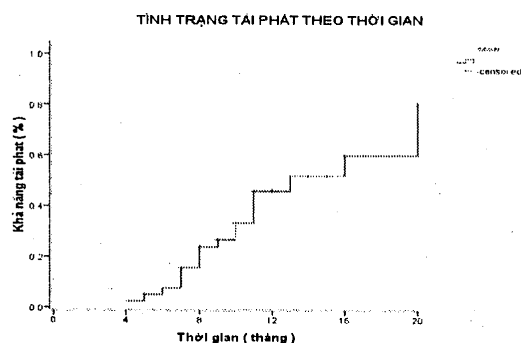
- Bệnh nhân tử vong sớm nhất là 07 tháng trong quá trình hoá trị đợt 04, do có dấu hiệu di căn não

Đánh giá kết quả hóa trị hỗ trợ phác đồ paclitaxel-carboplatin sau phẫu thuật ...



Đồ thị 3 : Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

- Thời gian sống trung bình không bệnh là 11,28 tháng (95%, CI. 10,55 – 13,01 tháng)



Đồ thị 4: Tình trạng tái phát theo thời gian

- Thời gian tái phát trung bình là 13,976 tháng (95%, CI 11,9 – 16,05)

3.6. Độc tính hóa trị: theo phân Viện Ung thư Hoa Kỳ (NCI phiên bản 2.0)

Bảng 6. Độc tính liên quan huyết học

Độc tính	Độ 0 n (%)	Độ 1 Số BN (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Giảm HC	25(47,17)	10(18,86)	13(24,53)	2(3,77)	3(5,66)
Giảm BC	17(32,07)	13(24,53)	10(18,86)	8(15,09)	5(9,43)
Giảm BCDN	20(37,73)	12(22,64)	9(16,98)	9(16,98)	5(9,43)
Giảm TC	31(58,49)	15(28,30)	3(5,66)	4(7,54)	0(0)

Bảng 7. Độc tính ngoài huyết học

Độc tính	Độ 0 n (%)	Độ 1 Số BN (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Buồn nôn/ Nôn	3(5,66)	3(5,66)	37(69,81)	8(15,1)	2(3,77)
Mệt mỏi/ chán ăn	0(0)	11(20,75)	28(52,83)	14(26,41)	0(0)
Đau nhức cơ/ tê đầu chi	0(0)	0(0)	11(20,75)	30(56,60)	12(22,64)
Sụt cân	6(11,32)	13(24,52)	19(35,84)	12(22,64)	3(5,66)
Ho/ khó thở	36(67,92)	11(20,75)	6(11,32)	0(0)	0(0)
Suy tim	43(81,13)	6(11,32)	3(5,66)	1(1,88)	0(0)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi và giới

- Theo báo cáo của

Tô Kiều Dũng (2004) tuổi hay gặp là 40-50, Hoàng

Trọng Tùng (2006) là 51-59 tuổi , Bùi Quang Huy (2008) 50-59 tuổi [4].

Colby tỉ lệ mắc tăng theo tuổi hay gặp > 40 tuổi, nhóm tuổi mắc cao 50-59 tuổi. Theo Syed Huq

(2008) tỉ lệ mắc tăng cao ở hai giới sau tuổi 38 và giảm dần sau tuổi 70, đặc biệt mắc cao tuổi 42-48. Kết quả nghiên cứu của Anh (BLT) năm 2003 tuổi mắc trung bình 61.

Nghiên cứu chúng tôi thấy rằng tuổi mắc trung bình $53,67 \pm 10,103$, $52,23 \pm 9,746$, độ tuổi mắc cao từ 46 đến 64 tuổi; mắc cao nhất độ tuổi 46-53 chiếm tỉ lệ 24,9%.

Nghiên cứu của Bùi Quang Huy (2008) [4] tỉ lệ mắc bệnh Nam: Nữ là 4:1. Ghi nhận tại bệnh viện K (2004) là 3:1; có tỉ lệ chênh lệch giới cao so với kết quả nghiên cứu tại Nhật năm 2011 của Shinsuke Saisho là 1,67 : 1 [13] và kết quả ghi nhận tại Mỹ năm 2008 tỉ lệ này không có sự khác biệt cao với Nam : Nữ là 1,7:1, có lẽ do thói quen sử dụng thuốc là nữ giới của quốc gia này cao so với Việt Nam, Theo kết quả ghi nhận của chúng tôi Nam:Nữ là 1,41: 1. Không có khác biệt so với các nước phát triển.

4.2. Mô bệnh học

Theo báo cáo của Hoàng Thị Quý (2008) UTBM tuyến chiếm 87,3%, UT BM vảy chiếm 6,93%, UTBM khác là 6,34%; Ghi nhận của Fadlo (2000) UT BM tuyến chiếm khoảng 40%, UT BM vảy chiếm khoảng 30% và UT BM tế bào lớn chiếm khoảng 10 - 15% [9].

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt với các nghiên cứu của Vũ Văn Vũ (1999) [7] tương ứng là 48,4%, 26%, 8,5% là UTBM tuyến chiếm 50,94%, UTBM vảy chiếm 18,86% và UTBM tế bào lớn chiếm 16,89% và thể kém biệt hóa chiếm 13,20%.

4.3. Triệu chứng lâm sàng

Bệnh nhân đến với chúng tôi thường có các biểu hiện hô hấp chiếm 94,34%; chỉ có 02 BN tình cờ khám sức khỏe phát hiện chiếm 3,77%. Đau tức ngực là triệu chứng gây khó chịu nhất có ở 35 BN chiếm tỉ lệ 66,04%; kết quả thấp hơn với kết quả của Tô Kiều Dũng (2004) là 79,6% và Lê Thu Hà (2008) là 78,4% [3]. Ho khạc máu là dấu hiệu thường thoáng qua; do số lượng ít lẫn trong đờm. Không có bệnh nhân có khó thở trước khi xem xét phẫu thuật.

Triệu chứng sốt nhẹ và sút cân nhanh trong vòng 01 tháng gặp ở 21(39,62%) bệnh nhân; không khác biệt so với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Minh Hương (2005) là 47,6% và Hoàng Trọng Tùng (2006) là 40% [2].

Từ các triệu chứng lâm sàng phối hợp cận lâm sàng chúng tôi xếp loại giai đoạn bệnh tương ứng theo giai đoạn IB, IIA, IIB và IIIA là 26,41%, 37,73%, 24,41% và 9,34%.

4.4. Kết quả điều trị

4.4.1. Thời gian sống toàn bộ (OS)

Theo các 07 báo cáo thử nghiệm từ năm 2006 đến 2008, nghiên cứu trên các bệnh nhân điều trị hỗ trợ sau mổ bằng phác đồ hai thuốc có platinum ghi nhận tỉ lệ sống còn tăng lên trong khoảng 05% trong 05 năm. Theo IALT (International Adjuvant Lung Cancer Collaborative Group) năm 2006 trên 437 BN giai đoạn IB - IIIA xác định tăng thời gian sống còn lên 4.1%, thử nghiệm JBR.10 (2008) ở 344 BN xác nhận thời gian này là 15% ở giai đoạn IB và II (T3N0). Theo nghiên cứu CALGB 9633 (2004) trên 344 BN đã phẫu thuật và điều trị hỗ trợ PC được theo dõi 57 tháng ghi nhận cải thiện sống còn toàn bộ sau 02 năm là 2%(43,8 vs 41,2) và 05 năm là 5% (12.4 vs 7,8), chỉ số nguy cơ HR=0.87; giảm 13% tử vong do bệnh. Nghiên cứu chúng tôi trong thời gian 20 tháng ghi nhận phối hợp phác đồ PC cho thời gian sống trung bình toàn bộ là 15,29 tháng (95% CI 12,92 – 16,64), với tỉ lệ sống tương ứng 06 tháng, 12 tháng và 18 tháng là 100%, 92,34% và 39,72%. Từ đó, thấy rằng kết quả chúng tôi khác biệt không đáng kể so với nghiên cứu trước đây.

4.4.2. Thời gian sống không bệnh (PFS)

Hầu hết các báo cáo ghi nhận từ các thử nghiệm tại Nhật 2011 cho thấy thời gian bệnh không tiến triển trung bình là trên 19, 7 tháng [12], tại Đài Loan (2012) là 14,67 tháng với việc ứng dụng điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật giai đoạn IA đến IIIA bằng xạ hóa phối hợp hoặc xạ trị. Trong các ghi nhận tại châu Âu CALGB9633 (2004) thấy điều trị PC hỗ trợ cho thời gian bệnh không tiến triển rất cao đến 24.36 tháng. Trong khi đó, ghi nhận chúng tôi thời gian

này là 11,28 tháng (95%, CI. 10,55 – 13,01 tháng) thấp hơn so với các nước; có thể do khả năng phẫu thuật và vết hạch của chúng ta còn hạn chế so với một số nước phát triển.

4.4.3. Thời gian tái phát

Theo ghi nhận tại hầu hết các trung tâm điều trị thấy rằng; khả năng tái phát trong vòng 02 năm đầu rất cao có thể lên đến 85%. Diễn tiến lâm sàng yêu cầu khám và theo dõi sát cho hầu hết các bệnh nhân trong vòng 03 tháng. Theo ghi nhận Maria Bonomi (2011) cho thấy tái phát ở bệnh nhân có điều trị hỗ trợ trung bình 22,05 tháng [11], Kết quả ghi nhận Gary M. Strauss (2008) cho thấy thời gian tái phát bệnh nhân ở 334 BN trung bình 18,93 tháng với thời gian theo dõi trong 05 năm. Trên biểu đồ chúng tôi ghi nhận độ dốc cao trong khoảng 08 đến 12 tháng; với thời gian theo dõi trong 20 tháng ghi nhận thời gian tái phát chúng tôi là 13,97 tháng (95%, CI 11,9 – 16,05) [10].

4.4.4. Độc tính hóa trị

Trong quá trình hoá trị với phác đồ Carboplatin phối hợp Paclitaxel chúng tôi ghi nhận độc tính trên hệ tạo huyết là đáng được lưu ý với mức độ suy giảm hồng cầu và bạch cầu toàn bộ ở mức độ 1, 2 chiếm 43,39%; trong khi đó suy tủy độ III, IV khá cao chiếm 9,43%. Tình trạng giảm bạch cầu đa nhân trung tính gặp ở 62,26%. Tình trạng suy tủy này có thể khắc phục nhờ điều trị các thuốc nâng bạch cầu hạt và truyền các chế phẩm máu. Tuy nhiên, độc

tính suy giảm hệ tạo huyết đã làm kéo dài thời gian trong các chu trình hoá trị; không có trường hợp nào giảm nghiêm trọng dòng tiểu cầu gây xuất huyết.

Đáng lưu ý trong tác dụng phụ các bệnh nhân gặp vấn đề về đau môi và tê bì đầu chi chiếm 100% BN với 79,24% có mức độ 3 và 4; dấu hiệu này kéo dài sau khi ngừng hóa trị 4-7 tháng có khoảng 5 trường hợp kéo dài gây mất cảm giác nông hai chi dưới.

Bệnh nhân cũng thường do ăn uống kém : mệt mỏi do tác động của hóa trị, nôn và buồn nôn...nên việc tăng cường dinh dưỡng cho bệnh nhân qua đường tiêu hoá và mạch máu rất cần được lưu ý.

Các độc tính khác ngoài hệ tạo máu như nôn, đau nhức đầu chi, viêm gan, rụng tóc... không có sự khác biệt so với các phác đồ khác và không xảy ra nghiêm trọng.

V. KẾT LUẬN

1. Trong thời gian 20 tháng cho thấy phối hợp phác đồ Paclitaxel-Carboplatin cho thời gian sống thêm trung bình toàn bộ là 15,29 tháng, với tỷ lệ sống tương ứng 6-12-18 tháng là 100%, 92,34% và 39,72%. Thời gian tái phát là 13,97 tháng.

2. Không có trường hợp nào giảm nghiêm trọng dòng tiểu cầu gây xuất huyết, tình trạng giảm bạch cầu đa phân trung tính gặp ở 62,26% nhưng có thể khắc phục bằng thuốc kích tủy và các chế phẩm của máu. Các biến chứng phần lớn xảy ra không nghiêm trọng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Có 13 tài liệu tham khảo, nếu có nhu cầu xin độc giả liên hệ với tác giả