

ĐÁNH GIÁ THỜI GIAN SỐNG THÊM TOÀN BỘ CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT ĐƯỢC HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ LIPOSOMAL DOXORUBICIN - CARBOPLATIN TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Thanh Đức¹✉, Nguyễn Thị Lan¹

¹Khoa Nội 5, Bệnh viện K, Hà Nội

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát được hóa trị phác đồ pegylated liposomal doxorubicin - carboplatin.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 62 bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum được điều trị phác đồ carboplatin kết hợp pegylated liposomal doxorubicin (CD) tại Bệnh viện K từ tháng 1/2015 đến tháng 1/2022.

Kết quả: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 40,2 tháng (KTC 95%: 35,9 - 46,1), trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 10,2 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không tiến triển có tương quan với mức độ nhạy platinum.

Kết luận: Phác đồ CD phù hợp về tính hiệu quả cho các bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum.

Từ khóa: Ung thư buồng trứng tái phát, nhạy platinum, CD.

ABSTRACT

EVALUATION OF OVERALL SURVIVAL RESULTS ON RECURRENT EPITHELIAL OVARIAN CANCER TREATED WITH CHEMOTHERAPY REGIMEN PEG LIPOSOMAL DOXORUBICIN - CARBOPLATIN AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Le Thanh Duc¹✉, Nguyen Thi Lan¹

Objectives: Evaluating the overall survival results of the patients with received pegylated liposomal doxorubicin plus carboplatin regimen on recurrent epithelial ovarian cancer.

Methods: Retrospective and prospective study with 62 patients treated with pegylated liposomal doxorubicin - carboplatin regimen for platinum - sensitive recurrent epithelial ovarian cancer at National Cancer Hospital from January 2015 to January 2022.

Results: Median overall survival (OS) was 40.2 month (CI 95%: 35.9 - 46.1), median duration of progression free survival was 10.2 weeks (95% CI: 5.4 - 15). Median overall survival, progression free survival were correlated with platinum sensitivity.

Conclusion: The combined pegylated liposomal doxorubicin - carboplatin is the appropriate regimen in term of efficacy on patients with platinum sensitive recurrent epithelial ovarian cancer.

Key word: Recurrent epithelial ovarian cancer, platinum-sensitive, CD.

Ngày nhận bài:

30/6/2022

Ngày chỉnh sửa:

1/8/2022

Chấp thuận đăng:

10/8/2022

Tác giả liên hệ:

Lê Thanh Đức

Email:

ducthanhle1972@gmail.com

SĐT: 0913034559

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) là ung thư thường gặp thứ 6 và là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 7 ở nữ [1]. Mặc dù đã được điều trị ban đầu bằng các liệu pháp như phẫu thuật, hóa trị, điều trị đích, nhưng đa số bệnh nhân sẽ tái phát trong vòng 3 năm đầu tiên và cần được điều trị tiếp [2, 3]. Những bệnh nhân có thời gian tái phát từ 6 tháng trở lên sau điều trị ban đầu với phác đồ hóa trị có platinum được gọi là nhóm nhạy platinum. Trong đó tái phát từ sau 6 đến 12 tháng gọi là nhạy platinum, nhóm tái phát trên 12 tháng gọi là nhạy platinum. Bệnh nhân tiến triển trong khi điều trị bước đầu hoặc tái phát dưới 6 tháng được xếp vào nhóm kháng platinum.

Điều trị UTBMBT tái phát còn gặp nhiều khó khăn. Nghiên cứu Phase II của Ferrero JM và CS trên 104 BN UTBT tái phát nhạy platinum được điều trị phác đồ CD cho kết quả rất đáng khích lệ với đáp ứng toàn bộ (OR) là 63%, và sống thêm toàn bộ (OS) đạt 32 tháng [4]. Phân tích tổng hợp CALYPSO của Pujade, - Lauraine E và CS trên 976 bệnh nhân, được thiết kế để đánh giá hiệu quả và sự an toàn của kết hợp liposomal doxorubicin (PLD) với carboplatin (CD) so với carboplatin và paclitaxel (CP) tiêu chuẩn ở những bệnh nhân UTBMBT tái phát còn nhạy cảm platinum. Với thời gian theo dõi trung bình là 22 tháng, PFS ở nhánh CD cao hơn về mặt thống kê so với nhánh CP (tỷ suất nguy cơ, 0,821, 95% CI, 0,72 đến 0,94, $P = 0,005$); trung bình PFS là 11,3 so với 9,4 tháng. Mặc dù dữ liệu cuối về OS là không hoàn chỉnh cho phân tích cuối cùng, nhưng tác giả đã báo cáo tổng cộng 334 ca tử vong [5].

Đối với các nước phát triển, hóa trị UTBMBT tái phát nhạy platinum là phác đồ có hoặc không có bevacizumab. Trong điều kiện kinh tế ở nước ta việc tiếp cận với điều trị có bevacizumab còn nhiều hạn chế. Pegylated liposomal doxorubicin kết hợp carboplatin (CD) là một phác đồ hóa trị có hiệu quả trong điều trị UTBMBT tái phát nhạy platinum. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh vai trò ngày càng rõ ràng của phác đồ trên. Hiện nay phác đồ này đã được sử dụng rộng rãi tại bệnh viện K. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này mục tiêu: đánh giá kết quả thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum được hóa trị phác đồ CD.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 62 bệnh nhân UTBMBT tái phát nhạy platinum được điều trị bằng phác đồ CD từ tháng 1/2015 đến tháng 1/2022 tại Bệnh viện K thỏa mãn các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn chọn: Chẩn đoán mô bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng; Thời gian tái phát trên 6 tháng tính từ thời điểm kết thúc phác đồ hóa trị có platinum; Chẩn đoán tái phát di căn dựa vào chẩn đoán hình ảnh hoặc mô bệnh học hoặc tế bào học; Thể trạng theo ECOG 0 - 1; Chức năng gan thận, huyết học trước điều trị ở giới hạn cho phép điều trị; Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Di căn não hoặc màng não. Mắc các bệnh mãn tính khác có nguy cơ tử vong gần. Mắc ung thư thứ hai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. Với cỡ mẫu được tính theo ước tính một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 \times p \cdot q}{d^2}$$

Trong đó: n: cỡ mẫu tối thiểu cần đạt được trong nghiên cứu; p: tỷ lệ đáp ứng của nghiên cứu tương tự trước đó; q = 1 - p; d: Độ chính xác mong muốn. Z: Sai lầm loại 1 ở mức 1 - $\alpha/2$.

Với tỷ lệ đáp ứng ở các nghiên cứu Ferrero JM và CS với phác đồ CD trên bệnh nhân nhạy platinum khoảng 63% [4] ta có p = 0,63, q = 0,37. Với $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$. Đặt lực mẫu 88%, ta có d = 0,12.

Theo tính toán, cỡ mẫu nghiên cứu là 62 bệnh nhân.

2.3. Các bước tiến hành

Thu thập thông tin hành chính và thông tin giai đoạn bệnh ban đầu như: Tuổi, chỉ số toàn trạng, giai đoạn bệnh ban đầu, phương pháp điều trị trước đó; Thời gian tái phát; Phương pháp chẩn đoán: lâm sàng, mô bệnh học, chẩn đoán hình ảnh.

Quá trình điều trị: Bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn trên được hóa trị phác đồ pegylated liposomal doxorubicin 30 mg/m² và carboplatin AUC 5 truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 28 ngày. Sau mỗi 3 chu kỳ điều trị, bệnh nhân được đánh giá đáp ứng và ghi nhận thời gian bệnh tiến triển, tử vong.

Chỉ tiêu đánh giá: Thời gian sống thêm toàn bộ:

Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung thư...

Thời gian từ khi bắt đầu điều trị phác đồ cho tới khi bệnh nhân tử vong. Thời gian sống thêm không tiến triển: Thời gian từ khi bệnh nhân bắt đầu điều trị cho tới thời điểm xác định bệnh tiến triển hoặc bệnh nhân tử vong. Đánh giá đáp ứng điều trị: theo RECIST 1.1

2.4. Xử lý số liệu

Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu: Mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất. Ước tính với thời gian sống thêm sử dụng phương pháp Kaplan - Meier.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Thông tin về bệnh nhân được bảo đảm bí mật, phác đồ và quy trình đều do bác sỹ chuyên khoa của Bệnh viện K thực hiện theo hướng dẫn thực hành điều trị UTBMBT của Bộ y tế.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Có 62 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu có các đặc điểm.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn		
I	1	1,6
II	5	8,1
III	51	82,2
IV	5	8,1
Thời gian tái phát		
6 - 12 tháng	43	69,4
> 12 tháng	19	30,6
Vị trí tái phát di căn		
Phức mạc	23	37,1
Gan	15	24,2
Phổi	4	6,5
Hạch vùng	22	35,5
Tiểu khung	22	35,5
Khác1	2	3,2

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tình trạng phẫu thuật khi tái phát		
Có phẫu thuật	30	48,3
Không phẫu thuật	32	51,7
Tổn thương đích trước ĐT		
Còn tồn thương	23	37,1
Không còn tổn thương	39	62,9

Chú thích: 1: 1 bệnh nhân di căn hạch thượng đòn, 1 bệnh nhân di căn hạch trung thất.

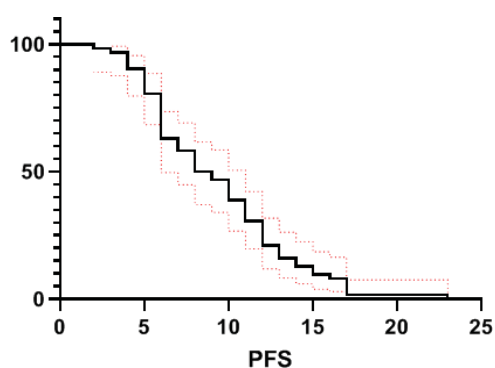
3.2. Đánh giá đáp ứng ở bệnh nhân còn tồn thương

Trong số 62 bệnh nhân nghiên cứu có 30 bệnh nhân được phẫu thuật, trong nhóm này có 7 bệnh nhân có tổn thương đích trước hóa trị, như vậy có 39 bệnh nhân còn tồn thương đích. Nhóm bệnh nhân này được đánh giá đáp ứng hóa trị phác đồ CD. Có 2 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, chiếm 5,1%, 16 bệnh nhân đáp ứng một phần, chiếm 41,0%, tỷ lệ đáp ứng chung là 46,1%. Có 10 bệnh nhân chiếm 25,7% bệnh giữ nguyên, 28,2% bệnh tiến triển, tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) là 72%.

Bảng 2: Đáp ứng điều trị bệnh nhân còn tồn thương đo được trước điều trị

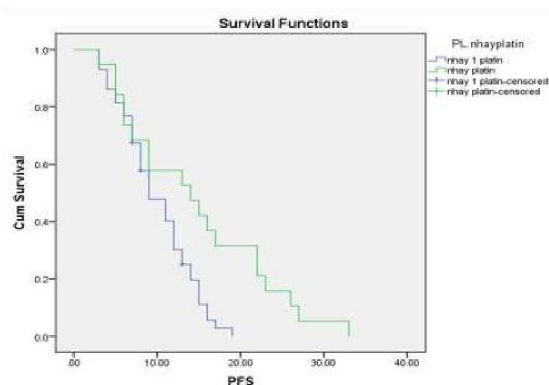
Đáp ứng	Bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn	2	5,1
Một phần	16	41,0
Bệnh giữ nguyên	10	25,7
Tiến triển	11	28,2
Tổng	39	100,0

3.3. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển (PFS)



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không tiến triển

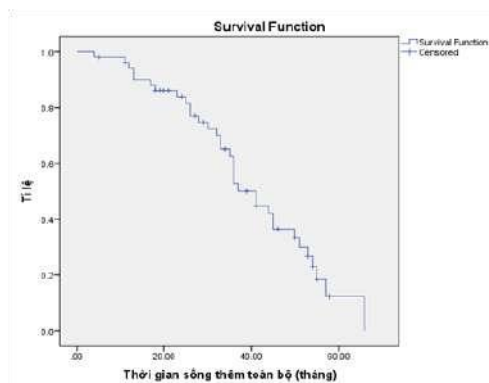
PFS trung bình $10,2 \pm 4,8$ tháng.



Biểu đồ 2: Liên quan PFS với mức độ nhay platinum

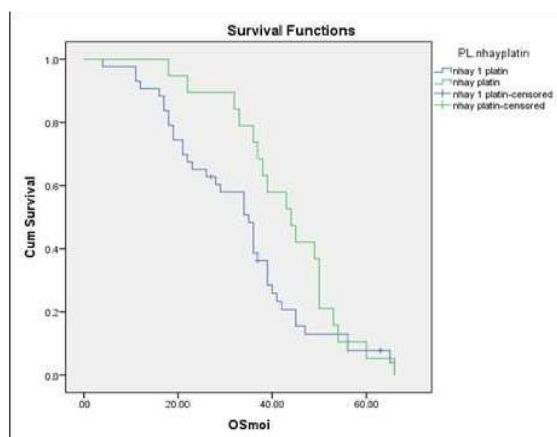
Thời gian sống thêm không tiến triển nhóm nhay platinum một phần là $9,0 \pm 4,5$ tháng, nhóm nhay platinum là $13,1 \pm 4,1$ tháng với $p = 0,038$

3.4. Đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm toàn bộ

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $40,2 \pm 3,5$ tháng. Thời gian ngắn nhất 4 tháng, thời gian dài nhất 66 tháng. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 41,0 tháng (KTC 95% 35,9 - 46,1). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1 năm, 3 năm lần lượt là 94,1%, 52,6%



Biểu đồ 4: Liên quan OS với độ nhay platinum

OS nhóm nhay platinum một phần là $36,2 \pm 5,1$ tháng, nhóm nhay platinum là $50,1 \pm 4,6$ tháng với $p = 0,031$

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, PLD là một hóa chất phối hợp có hiệu quả với carboplatin trong điều trị bệnh nhân UTBMBT tái phát nhay platinum. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 40,2 tháng, đây là kết quả rất đáng khích lệ trong bối cảnh điều trị UTBMBT tái phát còn gặp nhiều khó khăn. Nghiên cứu ICON4/AGO - OVAR trên 802 bệnh nhân UTBMBT tái phát nhay platinum được hóa trị phác đồ paclitaxel kết hợp carboplatin với thời gian theo dõi trung bình 42 tháng cho kết quả OS 29 tháng [7]. Nghiên cứu J Pfisterer là nghiên cứu pha III trên bệnh nhân UTBMBT tái phát nhay platinum được phân ngẫu nhiên làm 2 nhóm, một nhóm hóa trị phác đồ carboplatin phối hợp với gemcitabin, một nhóm carboplatin đơn trị, mục tiêu chính của nghiên cứu là PFS, mục tiêu phụ là OS, kết quả cho OS ở nhóm điều trị paclitaxel kết hợp carboplatin là 18 tháng [8]. Phân tích tổng hợp CALYPSO là nghiên cứu phase III, ngẫu nhiên, đa trung tâm, của Pujade - Lauraine E và CS trên 976 bệnh nhân, được thiết kế để kiểm tra tính hiệu quả và sự an toàn của kết hợp liposomal doxorubicin (PLD) với carboplatin (CD) so với carboplatin chuẩn và paclitaxel (CP) tiêu chuẩn ở những bệnh nhân UTBT tái phát còn nhay cảm platinum với thời gian theo dõi trung bình 22 tháng, OS ở nhóm điều trị với phác đồ CD là 33 tháng [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả OS cao hơn ở các nghiên cứu trên có thể do bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là tái phát lần thứ nhất, chỉ có 3 bệnh nhân tái phát lần thứ hai. Và khoảng thời gian không platinum trên 12 tháng là 43 bệnh nhân chiếm 69%. Khoảng thời gian không platinum có giá trị tiên đoán về thời gian sống còn toàn bộ, PFS và đáp ứng điều trị của bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát, thời gian này càng dài tiên lượng bệnh càng tốt cả về OS và PFS. AGO DESKTOP III là nghiên cứu pha III trên 407 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát nhay cảm platinum tái phát lần đầu, phân nhóm ngẫu nhiên có kiểm soát đánh giá kết quả phẫu thuật lấy u tối đa, sau đó được hóa trị phác đồ có platinum, kết quả trung vị OS cao hơn 7,7 tháng ở nhóm được phẫu thuật với $p < 0.001$ (53,7

tháng ở nhóm được phẫu thuật, 46,0 tháng ở nhóm không được phẫu thuật [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 30 bệnh nhân được phẫu thuật. Có thể đây cũng là lý do OS trong nghiên cứu của chúng tôi cải thiện hơn so với OS ở các nghiên cứu hóa trị kết hợp có carboplatin khác.

Khi phân tích mối tương quan giữa OS và khoảng thời gian không platinum, OS ở nhóm nhạy platinum cao hơn nhóm nhạy một phần platinum ($50,1 \pm 4,6$ so với $36,2 \pm 5,1$), sự liên quan này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,031$. Điều này cũng phù hợp với các yếu tố tiên lượng trong ung thư biểu mô buồng trứng tái phát.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trung vị thời gian sống thêm không tiến triển 10,2 tháng. Ung thư biểu mô buồng trứng tái phát nhìn chung có tiên lượng xấu. Các phác đồ điều trị cho thời gian đáp ứng không dài, mục tiêu điều trị trong giai đoạn này chủ yếu làm chậm sự phát triển của bệnh đồng thời hạn chế tác dụng phụ không mong muốn của hóa trị. Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá được thời gian sống thêm không tiến triển và cho thấy kết quả thấp hơn trong nghiên cứu CALYPSO nhưng cao hơn nghiên cứu khác do số bệnh nhân được lựa chọn phẫu thuật và các đặc điểm khi bệnh tái phát ở các nghiên cứu khác nhau nên có sự chênh lệch này.

Qua biểu đồ 2 cho thấy trung vị thời gian sống thêm không tiến triển nhóm nhạy platinum một phần thấp hơn nhóm nhạy platinum (9 tháng so với 13 tháng) với $p = 0,038$. Khoảng thời gian không platinum tương quan với thời gian sống thêm không tiến triển (PFS), sống còn toàn bộ (OS) và đáp ứng với điều trị tiếp theo [9]. Thời gian điều trị không platinum là yếu tố tiên lượng quan trọng trong ung thư biểu mô buồng trứng, Khoảng thời gian không platinum có giá trị tiên đoán về thời gian sống còn toàn bộ, PFS và đáp ứng điều trị của bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát, thời gian này càng dài tiên lượng bệnh càng tốt cả về OS và PFS [10]. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trước.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu tiến hành trên 62 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tái phát nhạy platinum được điều trị phác đồ liposomal doxorubicin kết hợp với carboplatin tại Bệnh viện K từ tháng 01/2015 đến tháng 1/2022 cho thấy: trung vị OS là

40,2 tháng, trung vị PFS là 10,2 tháng và có mối tương quan với khoảng thời gian không platinum. Qua nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu ngoài nước cho thấy phác đồ CD là phác đồ phù hợp về tính hiệu quả trong điều trị UTBMBT tái phát nhạy platinum.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet - Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015; 65(2): 87-108.
2. PICCART, Martin J et al. Long - term follow - up confirms a survival advantage of the paclitaxel - cisplatin regimen over the cyclophosphamide - cisplatin combination in advanced ovarian cancer. International Journal of Gynecologic Cancer. 2003; 13(2): 121-125.
3. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G et al. WJ Hoskins CA Perez RC Young Epithelial ovarian cancer Principles and Practice of Gynecologic Oncology 919 - 922,2005 ed 4 Philadelphia, PA Lippincott Williams & Wilkins
4. Amate P, Huchon C, Dessapt AL et al. Ovarian cancer: sites of recurrence. Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc. 2013; 23(9): 1590-1596
5. Wagner U, Marth C, Largillier R et al. Final overall survival results of phase III GCIG CALYPSO trial of pegylated liposomal doxorubicin and carboplatin vs paclitaxel and carboplatin in platinum - sensitive ovarian cancer patients. Br J Cancer. 2012; 107(4): 588-591.
6. Harter P, Sehouli J, Vergote I et al. Randomized Trial of Cytoreductive Surgery for Relapsed Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2021;385(23): 2123-2131.
7. The ICON and AGO collaborators. Paclitaxel plus platinum - based chemotherapy versus conventional platinum - based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO - OVAR - 2.2 trial. The Lancet. 2003; 361: 2099-2106.
8. Pfisterer J, Plante M, Vergote I et al. Gemcitabine plus carboplatin compared with carboplatin in patients with platinum - sensitive recurrent ovarian cancer: an intergroup trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. Journal of Clinical Oncology. 2006; 24(29): 4699-4707.
9. Benedetti PP, De Vivo A, Bellati F. Secondary cytoreductive surgery in patients with platinum - sensitive recurrent ovarian cancer. Ann Surg Oncol. 2007;14(3):1136.
10. Champer M, Huang Y, Hou JY et al. Adherence to treatment recommendations and outcomes for women with ovarian cancer at first recurrence. Gynecol Oncol. 2017;148(1): 19-27.