

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG TÁI PHÁT BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Lan^{1*}, Lê Thanh Đức¹

DOI: 10.38103/jcmhch.2021.74.8

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) là bệnh ác tính của tế bào biểu mô buồng trứng. Bệnh có tiên lượng xấu. Mặc dù điều trị ban đầu tối ưu, UTBMBT sẽ tái phát và cần được điều trị. Điều trị UTBMBT tái phát còn gặp nhiều khó khăn. Nghiên cứu này nhằm đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng UTBMBT tái phát kháng platinum và kết quả điều trị phác đồ paclitaxel nhóm bệnh nhân này.

Phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi đưa vào nghiên cứu 65 bệnh nhân được điều trị phác đồ paclitaxel cho ung thư biểu mô buồng trứng tái phát kháng platinum, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. Với phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Kết quả: Các vị trí tái phát thường gặp nhất là hạch (54,3%), phúc mạc (50%), gan (23,9%). Tăng CA125 ở thời điểm tái phát (77,8%) tỷ lệ đáp ứng chung là 22,5%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 62,5%. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển 26,1 tuần (CI 95%: 20,9 - 28,4). Độc tính trên hệ tạo huyết là giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 1,2. Độc tính trên gan 9,3% chủ yếu tăng men gan độ 1,2. Không có độc tính trên thận. Các tác dụng không mong muốn khác như rụng tóc độ 2: 2,7%, viêm miệng gặp ở 2,1% bệnh nhân, thần kinh cảm giác 15%, chỉ gặp ở độ 1. Có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và nồng độ CA 125.

Kết luận: Phác đồ paclitaxel sử dụng điều trị UTBMBT tái phát kháng platinum là phác đồ phù hợp về tính hiệu quả và an toàn cho các bệnh nhân UTBMBT đã trải qua phác đồ hóa trị trước đó.

Từ khóa: Ung thư buồng trứng tái phát, kháng platinum, paclitaxel.

ABSTRACT

OUTCOMES OF RECURRENT EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENTS TREATED WITH PACLITAXEL REGIMEN AT K HOSPITAL

Nguyen Thi Lan^{1*}, Le Thanh Duc¹

Introduction: Epithelial ovarian cancer is a malignant abnormality of the epithelial cell of the ovary. The disease has a poor prognosis. Despite optimal initial therapy, the majority of patients will relapse and require further treatment. Treatment of recurrent ovarian cancer is still challenging. This study aims to describe clinical and subclinical characteristics of patients with platinum - resistant relapsed ovarian carcinoma and evaluate the treatment results of the paclitaxel regimen on these patients.

¹Khoa nội 5, Bệnh viện K

- Ngày nhận bài (Received): 29/10/2021; Ngày phản biện (Revised): 17/11/2021;
- Ngày đăng bài (Accepted): 30/11/2021
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Lan
- Email: drlanbvk@gmail.com; SĐT: 0975453553

Methods: We enrolled 65 patients with platinum - resistant recurrent epithelial ovarian cancer treated with paclitaxel regimen, met the inclusion and exclusion criteria.

Results: The most common recurrent sites were lymph nodes (54.3%), peritoneum (50%), and liver (23.9%). CA125 increased at the time of recurrence (77.8%), the overall response rate was 22.5%. Disease control rates (including complete response, partial response, and stable disease) were achieved at 62.5%. Median progression - free survival was 26.1 weeks (95% CI: 20.9 - 28.4). Hematopoietic system toxicities include neutropenia of grade 1, 2. Hepatotoxicity occupied 9.3%, mainly liver enzymes elevation of grade 1, 2. No renal toxicity was observed. Other undesirable effects include hair loss of grade 2 (2.7%), stomatitis (2.1%), sensory nerve 15% but only grade 1. There was a relationship between treatment response and CA 125 levels.

Conclusion: The paclitaxel regimen used to treat platinum - resistant recurrent epithelial ovarian cancer is the appropriate regimen in terms of efficacy and safety. After several lines of chemotherapy regimens.

Keywords: Recurrent epithelial ovarian cancer, platinum - resistant, paclitaxel.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là ung thư thường gặp thứ 8 ở nữ. Mặc dù chỉ chiếm 5% các loại ung thư ở nữ giới nhưng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các ung thư phụ khoa ở các nước Âu - Mỹ [1, 2]. Tại Việt Nam, theo ghi nhận Globocan 2020, UTBT đứng thứ 19, Việt nam có khoảng 1404 trường hợp mới mắc và 923 ca tử vong mỗi năm. UTBT thường xuất hiện ở tuổi mãn kinh với trên 80% các trường hợp được chẩn đoán sau tuổi 50. Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) chiếm tới 80 - 90% các trường hợp UTBT [3].

Đối với UTBMBT tái phát, bệnh nhân được phân loại thành hai nhóm chính dựa vào thời gian tái phát từ khi kết thúc điều trị. Những bệnh nhân có thời gian tái phát dưới 6 tháng sau điều trị ban đầu với hóa trị có platinum được gọi là nhóm “kháng platinum”. Có một số lựa chọn điều trị tích cực dành cho bệnh nhân kháng platinum và phương pháp điều trị lý tưởng vẫn chưa được biết đến. Điều trị đơn chất tuần tự ưu tiên hơn là điều trị kết hợp [4]. Do đó, lựa chọn ưu tiên là paclitaxel đơn chất như là phương pháp điều trị đầu tay cho những bệnh nhân kháng platinum.

Paclitaxel là một phác đồ hóa trị có hiệu quả trong điều trị ung thư buồng trứng tái phát kháng platinum. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã chứng minh vai trò ngày càng rõ ràng của phác đồ trên. Nghiên cứu của L. Ezcúrdia và cộng sự trên 37 bệnh nhân UTBMBT tái phát kháng platinum cho

kết quả tỷ lệ đáp ứng 51,3% và PFS là 10 tháng [4]. Thử nghiệm lâm sàng pha II với paclitaxel hàng tuần 80 mg/m² da trong ung thư biểu mô buồng trứng kháng platinum và paclitaxel cho kết quả tỷ lệ đáp ứng là 20,9% với tác dụng không mong muốn nghiêm trọng hiếm gặp [5]. Hiện nay phác đồ này đã được sử dụng rộng rãi tại bệnh viện K. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với hai mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng khi bệnh tái phát ở nhóm kháng platinum và đánh giá kết quả điều trị phác đồ paclitaxel ở các bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Chúng tôi đưa vào nghiên cứu 65 bệnh nhân được điều trị phác đồ CD cho ung thư UTBMBT tái phát kháng platinum thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn lựa chọn: (1) Bệnh nhân nữ, 18 < tuổi < 70, Điểm toàn trạng PS = 0 - 1. (2) Có chẩn đoán mô bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng tại bệnh viện K. (3) Thời gian tái phát trước 6 tháng tính từ thời điểm kết thúc phác đồ hóa trị có platinum trước đó. (4) Xét nghiệm đánh giá chức năng gan thận, huyết học trước điều trị ở giới hạn cho phép điều trị, bệnh nhân được điều trị paclitaxel 80mg/m² da, hàng tuần.

Bệnh viện Trung ương Huế

Tiêu chuẩn loại trừ: (1) Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú. (2) Chẩn đoán có di căn não hoặc màng não. (3) Bệnh nhân mắc các bệnh mãn tính khác có nguy cơ tử vong gần. (3) Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: tháng 1/2020 đến tháng 07/2021 tại Bệnh viện K, Hà Nội.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: mô tả lâm sàng.

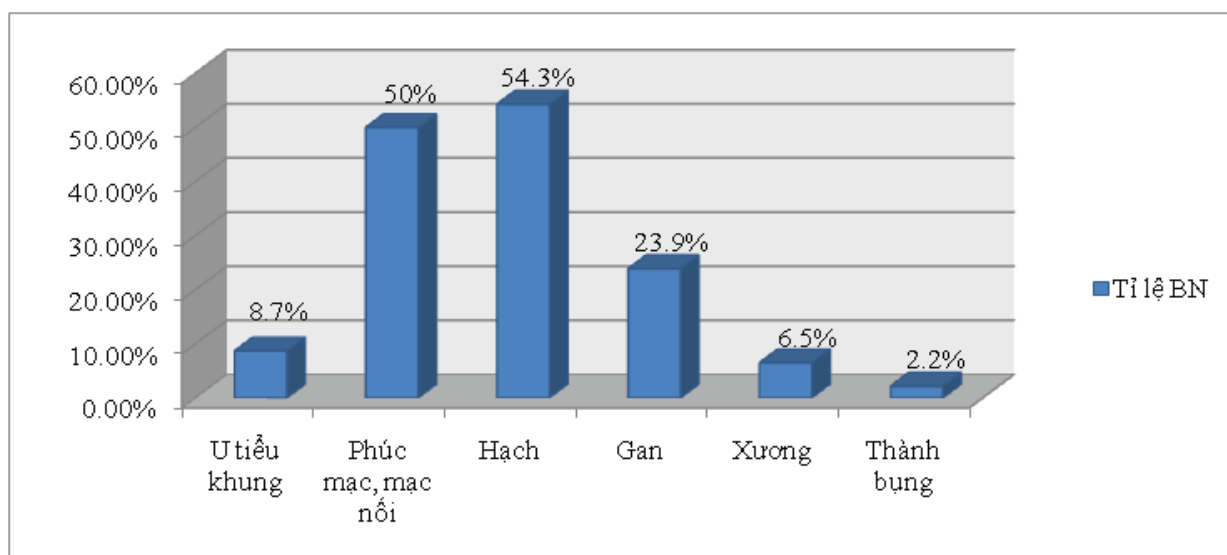
Cỡ mẫu và chọn mẫu nghiên cứu

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

Với tỷ lệ đáp ứng ở các nghiên cứu trước ở phác đồ nghiên cứu trên bệnh nhân còn nhạy cảm platinum khoảng 21%. Từ công thức $n = 42$. Trong quá trình lựa chọn bệnh nhân chúng tôi lựa chọn 65 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn đưa vào nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khi tái phát di căn



Biểu đồ 1: Các vị trí tái phát di căn

Trong nghiên cứu các vị trí tái phát tại hạch, phúc mạc mạc nối, gan là các vị trí thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ tương ứng là 54,3%, 50% và 23,9%.

Bảng 1: Chỉ số CA 125 sau điều trị (U/mL)

Giá trị	Số lượng	Tỷ lệ %
Giảm so trước điều trị	27	42,5
Không giảm	38	57,5
Tổng	65	100

Kết quả cho thấy có 42,5% số bệnh nhân có nồng độ CA125 giảm so với trước điều trị.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Liên quan giữa đáp ứng với nồng độ CA125

Loại tế bào ung thư		Đáp ứng điều trị		Tổng
		Có	Không	
Nồng độ CA125 sau điều trị	Giảm	40	13	53
	Không giảm	4	8	12
Tổng		44	21	65

Các bệnh nhân đáp ứng với điều trị có nồng độ

Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng...

CA 125 giảm. Có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ CA 125 và đáp ứng điều trị.

Bảng 3: Số tuần điều trị

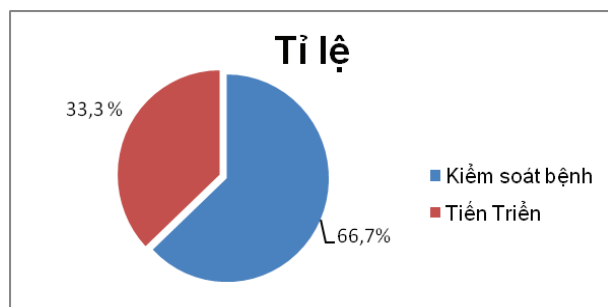
Số tuần điều trị	Tuần
Tổng số tuần	1696
Trung bình	26,1
Giá trị nhỏ nhất	12
Giá trị lớn nhất	42

Tổng số tuần ĐT 1696, Số CK trung bình: 26,1; ĐT ít nhất 12 tuần, nhiều nhất 42 tuần

Bảng 4: Đáp ứng điều trị

(thời điểm xác định bệnh tiến triển hoặc tử vong)

Đáp ứng	(n)	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	26	41
Bệnh giữ nguyên	17	25,7
Tiến triển	22	28,3
Tổng	65	100

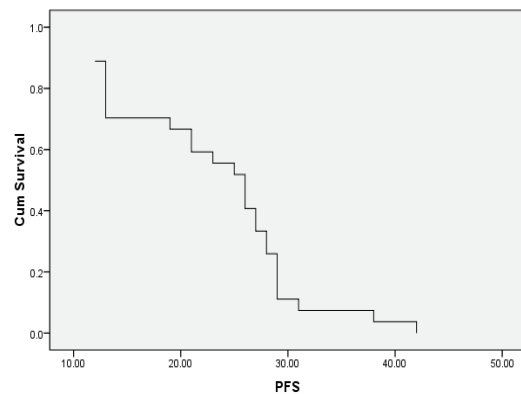


Biểu đồ 2: Tỷ lệ kiểm soát bệnh

33,3% bệnh tiến triển, tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) là 66,7%.

Đánh giá thời gian sống không tiến triển (PFS): Thời gian từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh tiến triển hoặc tử vong.

Survival Function



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm không tiến triển

Có 41/65 bệnh nhân còn sống bệnh không tiến triển tại thời điểm kết thúc nghiên cứu chiếm 62,5%. Trong nghiên cứu thời gian không tiến triển ngắn nhất 12 tuần, dài nhất 42 tuần. Thời gian sống không tiến triển 26,1 tuần. (CI 95%: 20,9 - 28,4).

3.3. Độc tính của phác đồ

Bảng 5: Một số độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính	Số tuần điều trị (n = 1696) (%)	BN (n = 65) (%)
Bạch cầu hạt		
Không giảm	1392 (82,1)	39 (59,6)
Hạ độ 1 - 2	304 (18,8)	26 (40,4)
Hạ độ 3 - 4	0	0
Tiểu cầu		
Không giảm	1592 (93,9)	51 (79)
Hạ độ 1 - 2	104 (6,1)	14 (23)
Hạ độ 3 - 4	0	0
Thiếu máu		
Không thiếu máu	1037 (61,2)	35 (56,4)
Thiếu máu trước ĐT	419 (38,8)	10 (16,1)
Thiếu máu độ 1 - 2	659 (35,9)	20 (45,5)
Thiếu máu độ 3 - 4	0	0

Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1,2;0% độ 3,4. Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1 là 33,3%, độ 2 là 3,7%, 0% giảm tiểu cầu độ 3 - 4.

Bảng 6: Một số độc tính ngoài hệ tạo huyết

Độc tính	Số tuần điều trị (n = 1696) (%)	Số BN (n = 65) (%)
Men gan		
Không tăng	1578 (93,1)	49 (75)
Tăng độ 1 - 2	391 (6,9)	16 (25)
Tăng độ 3 - 4	0	0
Creatinin		
Không tăng	1696 (100)	65 (100)
Tăng độ 1 - 2, 3, 4	0 (0)	0 (0)
TK ngoại vi		
Độ 0	1673 (85)	47 (72,5)
Độ 1 - 2	296 (15)	18 (27,5)
Độ 3 - 4	0 (0)	0 (0)

Tác dụng không mong muốn trên thần kinh ngoại vi độ 1(15%), không gặp độ 3,4 trên gan gặp với tỷ lệ 18,5%, trong đó chỉ quan sát thấy độc tính độ 1, 2 không có trường hợp nào tăng men gan độ 3, 4.

IV. BÀN LUẬN

Vị trí tái phát: Các vị trí tái phát thường gặp nhất là: Hạch, phúc mạc mạc nối, gan, chiếm tỷ lệ tương ứng là 54,3%, 50% và 23,9%. Trong một nghiên cứu đa trung tâm của Pháp do tác giả Amate P và cộng sự (2013) ghi nhận chủ yếu tái phát tại tiểu khung, 40% giới hạn ở phúc mạc, 12% di căn hạch ổ bụng, di căn xa chiếm tỷ lệ 8% [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ tái phát cao tại phúc mạc, mạc nối, di căn hạch và di căn gan, tỷ lệ di căn xa cao hơn so với nghiên cứu trên.

Nồng độ CA125 ở thời điểm tái phát, tiến triển: Trong nghiên cứu của chúng tôi bệnh nhân có tăng CA 125 tại thời điểm phát hiện tái phát, tiến triển chiếm 77,5%, 9 bệnh nhân có chỉ số CA 125 trong giới hạn bình thường chiếm 22,5%.

Kết quả cho thấy số bệnh nhân có nồng độ CA 125 huyết thanh giảm sau khi bệnh nhân được điều trị hóa chất là 42,5%, 57,5% số bệnh nhân có nồng độ CA 125 không giảm so với trước điều trị, kết quả này phù hợp khi nghiên cứu cũng có tới 37,1% số bệnh nhân tiến triển sau điều trị.

Dựa trên kết quả nghiên cứu cho thấy các bệnh nhân đáp ứng với điều trị có nồng độ CA125 sau điều trị giảm so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê với $P < 0,001$. Như vậy có sự tương quan chặt chẽ giữa nồng độ CA125 và đáp ứng điều trị, CA 125 có thể được sử dụng như một dấu hiệu đại diện của đáp ứng điều trị thay vì chỉ dựa vào chẩn đoán hình ảnh.

Đánh giá thời gian đánh giá đáp ứng tại thời điểm xác định bệnh tiến triển hoặc tử vong.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân nào đạt được đáp ứng hoàn toàn tuy nhiên có 15 bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm 22,5%, 26 bệnh nhân bệnh giữ nguyên chiếm 40%, còn lại 37,5% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 62,5%.

Thử nghiệm giai đoạn II đối với paclitaxel hàng tuần (80 mg/m²) trong ung thư buồng trứng và ung thư phúc mạc nguyên phát và kháng paclitaxel cho kết quả tỷ lệ đáp ứng là 20,9% và tác dụng không mong muốn hiếm gặp [5], tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu này

Một thử nghiệm tiền cứu đánh giá paclitaxel hàng tuần trên 48 bệnh nhân kháng platinum đã báo cáo tỷ lệ đáp ứng 21%. Bệnh ổn định được thấy ở 46% [7]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với kết quả ngoài nước đã được báo cáo.

Nghiên cứu Ezcudia L và cộng sự có tỷ lệ đáp ứng là 51,3% [4], cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi 22,5%.

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự các nghiên cứu trên về tỉ lệ kiểm soát bệnh.

Thời gian sống bệnh không tiến triển được tính từ thời điểm điều trị với phác đồ đến thời điểm xác định bệnh tiến triển hoặc tử vong.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian bệnh không tiến triển ngắn nhất 12 tuần, dài nhất 42 tuần. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển 26,1 tuần (CI 95%: 20,9 - 28,4).

Nghiên cứu tại vương quốc Anh trên 155 bệnh nhân cho kết quả trung vị thời gian sống thêm không

tiến triển là 244 ngày(34,8 tuần) [8] cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi, do cỡ mẫu của chúng tôi còn nhỏ nên có thể có sự khác biệt này.

Một nghiên cứu Ezcurdia L và cộng sự trên 38 BN UTBT tái phát kháng platinum kết quả thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) 10 tháng [4].

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá được thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) 26,1 tuần và cho thấy kết quả thấp hơn kết quả của nghiên cứu của Eire và Ezcurdia L và cộng sự (PFS) 10 tháng. Mặc dù vậy do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ hơn và thời gian nghiên cứu chưa dài nên có sự khác biệt giữa các kết quả trên.

Các độc tính chủ yếu ảnh hưởng đến giới hạn liều dùng là giảm số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt.

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết thường gặp nhất là trên thần kinh ngoại vi nhưng chủ yếu độ 1, không có trường hợp nào phải dừng điều trị do độc tính này, trên gan, làm giảm chức năng gan, tác dụng không mong muốn khiến bệnh nhân buồn nôn và/hoặc nôn được kiểm soát rất tốt trong nghiên cứu này. Các tác dụng không mong muốn khác gặp ít hơn, với mức độ nhẹ hơn so với một số phác đồ hóa chất khác, có thể hồi phục và dung nạp được. Kết quả này cho thấy tính an toàn của phác đồ nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ paclitaxel sử dụng điều trị UTBMBT tái phát kháng platinum là phác đồ phù hợp về tính hiệu quả và an toàn cho các bệnh nhân UTBMBT đã trải qua phác đồ hóa trị trước đó.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Diệu. Sổ tay điều trị nội khoa ung thư. Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội. 2014;168-173.
2. Trần Văn Thuấn, Bùi Diệu. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Trường Đại học Y Hà Nội; 2007;339-351.
3. Heintz A, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the fallopian tube. Journal of epidemiology and biostatistics. 2001;1(6):89-103.
4. Ezcurdia L, Jovtis SL, Mickiewicz E et al. Paclitaxel in platinum - resistant ovarian cancer patients. Argentine multicenter taxol group. Seminars in oncology.1997;5(24):15-53.
5. Markman M, Blessing J, Rubin SC et al. Phase ii trial of weekly paclitaxel (80 mg/m²) in platinum and paclitaxel - resistant ovarian and primary peritoneal cancers: a gynecologic oncology group study. Gynecologic oncology. 2006;3(101):436-440.
6. Amate P, Huchon C, Dessapt AL et al. Ovarian cancer: sites of recurrence. International Journal of Gynecologic Cancer. 2013; 9.
7. Seewaldt VL, Greer BE, Cain JM et al. Paclitaxel (taxol) treatment for refractory ovarian cancer: phase II clinical trial. American journal of obstetrics and gynecology 1994; 5(170): 1666-1671.
8. Gore M, Levy V, Rustin G et al. Paclitaxel (taxol) in relapsed and refractory ovarian cancer: the uk and eire experience. British journal of cancer. 1995;4(72):1016-1019.