

HÓA CHẤT LIỀU CAO VÀ CẤY GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG^(*)

Nguyễn Duy Thăng, Lê Sỹ Phương, Châu Khắc Tử
Bệnh viện Trung ương Huế

Từ khóa: Hóa trị liều cao, cấy ghép tế bào gốc, ung thư buồng trứng.
Key words: High-dose therapy, Stem cell transplantation, Ovarian cancer

Tóm tắt

Ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ tử vong hàng đầu trong ung thư phụ khoa, khoảng 80% bệnh nhân có đáp ứng trên nền platin. Phác đồ chuẩn hiện nay là paclitaxel kết hợp với carboplatin có tỷ lệ đáp ứng khoảng 75%. Do độc tính thần kinh và giảm tiểu cầu, các nỗ lực gia tăng thêm liều paclitaxel đang gây nhiều tranh cãi. Đường dùng trong khoang phúc mạc có cường độ liều được tăng lên gấp 20 lần.

Trong trường hợp tái phát và đề kháng thuốc, hóa trị liều cao trên nền Platinum cho thấy có sự cải thiện về thời gian sống còn trung bình nói chung. Đối với điều trị ban đầu bệnh lý tiến triển, phác đồ 6 chu kỳ đầu với liều thông thường cisplatin và cyclophosphamide, tiếp theo là liều cao cisplatin, carboplatin, etoposide cho tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn là 42%. Cách tiếp cận thứ hai là dùng ngay nhiều đợt hóa trị liều cao với sự hỗ trợ tế bào gốc cũng cho thấy kết quả khích lệ.

Với những tiến bộ về huyết học trong hỗ trợ tạo huyết, bao gồm sự phát triển của các yếu tố kích thích dòng tế bào (CSFs) và cấy ghép tế bào gốc máu ngoại vi cho phép tăng liều hóa chất so với điều trị cơ bản. Các nghiên cứu về hóa trị liều cao với carboplatin và paclitaxel được hỗ trợ bởi cấy ghép tế bào gốc tạo máu và các cytokine ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát hoặc ở giai đoạn muộn cho thấy có sự cải thiện rõ về tỷ lệ đáp ứng với điều trị lên đến 89% (SWOG 9106), thời gian trung bình sống còn tổng thể (OS) là 18 tháng và tỷ lệ sống còn lúc 60 tháng là 14%.

Từ khóa: Hóa trị liều cao, cấy ghép tế bào gốc, ung thư buồng trứng

Abstract

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY AND AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF OVARIAN CANCER

Ovarian cancer accounted leading mortality in gynecologic cancer, about 80% of patients having platinum-based response. Current

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Lê Sỹ Phương,
email: phuonglesy12@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 05/04/2016
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
20/04/2016
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 25/04/2016

^(*) Chuyên đề thuộc đề tài cấp nhà nước
ĐTĐL 2012-G/31 Nghiên cứu sử dụng tế
bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung
thư vú và ung thư buồng trứng.

conventional therapy with carboplatin and paclitaxel has the response rate of about 75%. Due to Neurotoxicity and thrombocytopenia, the efforts to further doses of paclitaxel are still controversial. The dose intensity with the use in peritoneal cavity was increased 20-fold.

In case of relapse and drug resistance, Platinum based high-dose chemotherapy showed an improvement in median overall survival. The protocol of 6 first cycles of cisplatin and cyclophosphamide with usual dose, and then followed by high-dose cisplatin, carboplatin, etoposide had the complete cure rate of 42%. The second approach with uses right of high-dose chemotherapies with stem cell support also showed encouraging results.

With the hematological advances in hematopoietic support, including the development of the Colony Stimulating Factors (CSFs) and transplantation of peripheral blood stem cells allows for increasing doses of chemotherapy higher than doses in the conventional treatment. The study of high-dose chemotherapy with carboplatin and paclitaxel is supported by transplanted hematopoietic stem cells and cytokines in patients with recurrent ovarian cancer, or in late stage showed a significant improvement for the rate of response to treatment, up to 89% (SWOG 9106), while the average overall survival (OS) was 18 months and the overallsurvival at 60 months was 14%.

Key words: High-dose therapy, Stem cell transplantation, Ovarian cancer

1. Hóa trị trong ung thư buồng trứng

Phẫu thuật giảm khối tiếp nối với hóa trị nền platin là điều trị chuẩn cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển. Tuy nhiên khoảng 70% bệnh nhân đến khám ở giai đoạn bệnh đã tiến triển và phẫu thuật cắt toàn bộ khối u thường khó hoặc không thể thực hiện. Vì vậy bất chấp ưu điểm của chiến lược điều trị này, phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn III hoặc IV theo FIGO sẽ tái phát bệnh, chất lượng cuộc sống thấp và cuối cùng chết khi bệnh tiến triển[4,5].

Ung thư buồng trứng là bệnh nhạy cảm với hóa trị và khoảng 80% bệnh nhân sẽ đáp ứng với hóa trị nền platin. Một số nghiên cứu gần đây đã thừa nhận hóa trị hỗ trợ trước mổ tiếp nối với phẫu thuật giảm khối cho phép phẫu thuật giảm khối tối ưu dễ dàng hơn, chất lượng sống tốt, thời gian sống và tiên lượng của bệnh nhân có vẻ khả quan hơn [6,7].

Mặc dù ung thư biểu mô buồng trứng đáp ứng tốt với điều trị hóa chất, hầu hết bệnh nhân cuối cùng cũng không chịu nổi và tử vong vì bệnh tái phát và kháng thuốc. Bệnh sẽ không được chữa khỏi ở gần 40% trong vòng 2 năm và 20% khác trong vòng 2-5 năm tiếp theo, chỉ khoảng 20% sẽ kéo dài thời gian sống sót > 5 năm [6].

Phác đồ chuẩn trước đây dùng Cisplatin phối hợp Cyclophosphamide. Cách đây hơn 15 năm, phác đồ mới bao gồm Paclitaxel phối hợp cisplatin đã được đưa vào sử dụng và hiện nay đã trở thành phác đồ chuẩn cho ung thư biểu mô buồng trứng vì tính ưu việt hơn hẳn của nó so với phác đồ cũ. Sự phối hợp liều cơ bản giữa paclitaxel và carboplatin có hiệu quả đáng kể trong điều trị với tỷ lệ đáp ứng 75% và 62% đối với ung thư buồng trứng tiến triển và ung thư phổi tế bào nhỏ di căn. Độc tính hạn chế liều của phác đồ điều trị này là suy tủy, ngay cả với việc hỗ trợ với các cytokine tạo máu như filgrastim (yếu tố kích thích dòng bạch cầu hạt). Các độc tính không thuộc tạo máu nói chung nhẹ, vì vậy việc tăng dần liều có thể kết hợp với cấy ghép tế bào gốc tạo máu nhằm phục hồi tủy [5].

Mặc dù đã có nhiều nỗ lực để cải thiện các phương pháp điều trị trong ung thư buồng trứng giai đoạn tiến triển, tỉ lệ sống 5 năm vẫn không thay đổi, từ 5 -20%. Cuối cùng, đa số bệnh nhân chết do kháng thuốc.

2. Liều lượng điều trị và hóa trị liều cao

Hóa trị liều cao cho bệnh ung thư buồng trứng đang sử dụng ngày càng nhiều và đã được ghi

nhận [8,9]. Mặc dù chưa hoàn tất đánh giá thử nghiệm giai đoạn III, những nỗ lực đáng kể để xác định các nhóm bệnh nhân có thể được hưởng lợi từ liệu pháp này đã dẫn đến việc mở ra một số thử nghiệm giai đoạn III. Một nghiên cứu ở Mỹ tiến hành so sánh việc cấy ghép đơn độc với liệu pháp thông thường như điều trị nâng đỡ cho bệnh nhân với sự đáp ứng tiến triển của bệnh giai đoạn III, IV. Với sự hiếm có của khối u tế bào mầm và tế bào đệm cùng tỷ lệ cao được điều trị bằng liệu pháp thông thường, không tồn tại đáng kể kinh nghiệm điều trị liều cao với các thể ung thư buồng trứng.

Trong điều trị lâm sàng, khi tăng liều thì các thuốc có tác dụng làm tăng khả năng tiêu diệt khối u, các thuốc này cũng có tác dụng tương hỗ khi được dùng phối hợp [10,11,12,13,14]. Trong thí nghiệm, một vài thuốc ít hiệu quả lâm sàng ở liều thông thường lại có hoạt tính khi dùng ở liều cao, tiêu biểu như mitoxantrone [10]. Nồng độ đạt được khi dùng liều thông thường cơ bản không diệt được tế bào kháng platinum, tuy nhiên, ở liều cao, hoạt động kháng u là có ý nghĩa. Liều đáp ứng với paclitaxel là bằng chứng cho một vài nhóm nghiên cứu sử dụng paclitaxel liều cao trong phác đồ phối hợp cấy ghép tế bào gốc tạo máu. Liều dung nạp tối đa là 775 mg/m² trong 24h.

Do giới hạn số thuốc có hiệu quả trên lâm sàng trong bệnh ung thư buồng trứng, kết quả in vitro cho thấy một liều đáp ứng thuận lợi, và thực tế là hầu như các thuốc điều trị ít nhất có thể tăng liều lên gấp đôi so với liều chuẩn. Khi điều trị bệnh tái phát, liều gấp đôi của cisplatin và carboplatin cũng gây độc thần kinh và giảm tiểu cầu mà không đem lại nhiều lợi ích lâm sàng [15,16]. Dựa trên những nguyên cứu đó, các kết luận cho rằng điều trị liều cao không có giá trị hoặc quá độc. Thực tế, cải thiện lâm sàng trong đáp ứng và kết cục đến chủ yếu từ việc cung cấp liều thông thường paclitaxel trong điều trị ban đầu. So với phác đồ cyclophosphamide/ platinum, thời gian sống trung bình trong phác đồ dựa trên paclitaxel ở bệnh nặng giai đoạn III, IV hiện nay là 3 năm so với 2 năm [17]. Các nỗ lực gia tăng liều paclitaxel gây nhiều tranh cãi. Độc tính và chi phí gây nhiều cản trở đến thói quen dùng paclitaxel liều cao thông thường trong thực hành lâm sàng.

Một dạng khác của liều tăng cường sẽ là thêm

thuốc với độc tính không chồng chéo ở liều thông thường của mỗi loại. Sự kết hợp của 3 thuốc hiệu quả nhất cho bệnh này – paclitaxel, cyclophosphamide và cisplatin đã được kiểm nghiệm trong một số nghiên cứu [18]. Kohn và cộng sự đã tìm thấy một tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn khá cao khi kết hợp thuốc và thời gian sống vượt dự kiến so với dùng paclitaxel và cisplatin đơn độc.

3. Trị liệu trong phúc mạc

Có lẽ bằng chứng lâm sàng hấp dẫn nhất để khám phá điều trị liều cao một cách hệ thống với tế bào gốc là giá trị lâm sàng của trị liệu trong khoang phúc mạc [19,20,21,22,23]. Thử nghiệm lâm sàng cho những bệnh nhân tái phát với platinum là thuốc chủ yếu. Trong khoang phúc mạc, cường độ liều được tăng lên gấp 20 lần và đạt được nồng độ trong huyết thanh tương đương điều trị platinum đường tiêu. Hiệu quả lâm sàng của nó bị giới hạn ở những bệnh nhân có khối u nhỏ (dưới 0,5cm), khu trú trong khoang phúc mạc và đáp ứng với điều trị platinum toàn thân mà không gây dính đáng kể. Vì nguyên do này, chỉ 1/3 bệnh nhân được dự đoán phù hợp điều trị. Tuy nhiên, với những bệnh nhân còn sót tổ chức vi thể sau điều trị cơ bản ban đầu, khi dùng platinum đường phúc mạc có tỷ lệ thuyên giảm hoàn toàn 41% so với chỉ 5% ở những bệnh nhân có khối u hơn 1cm theo nghiên cứu từ Trung tâm Ung thư Memorial Sloan – Kettering [23]. Lợi ích có cả trên bệnh tái phát nên được lưu ý với nhóm bệnh nhân nhạy cảm với platinum. Cũng theo các quan sát thử nghiệm hóa trị liều cao hệ thống, bệnh nhân kháng platinum không đạt tỷ lệ thoái triển hoàn toàn đáng kể.

4. Hóa trị liều cao trong tái phát bệnh và đề kháng thuốc

Lựa chọn liều thông thường phải được xem xét ở những bệnh nhân điều trị liều thông thường thất bại khi so sánh với hóa trị liều cao. Những bệnh nhân có bệnh tiến triển hay tái phát sau đáp ứng ban đầu với liều thông thường được coi là không chữa khỏi với hóa trị thông thường; ngoại trừ, một số ít bệnh nhân phù hợp với liệu pháp đường phúc mạc [5]. Thời gian sống trung bình của nhóm này khi điều trị dựa trên platinum là 10 - 12 tháng [24,25,26,27]. Những bệnh nhân này hiếm khi đáp ứng với cisplatin và carboplatin (5%-15%). Ngược

lại, những bệnh nhân tái phát sau thuyên giảm 6 tháng hoặc hơn có thời gian sống trung bình từ 16 - 20 tháng tùy thuộc thời gian thuyên giảm đầu tiên thì tỷ lệ đáp ứng với trị liệu platinum là 35% - 50%, và lần nữa tùy thuộc vào thời gian thuyên giảm ban đầu, được xem là nhạy cảm với platinum.

Một loạt các thuốc và liệu pháp mới mang lại đáp ứng ngắn hạn ở một số ít bệnh nhân. Topotecan [28], etoposide uống [29], doxorubicin [30], và paclitaxel [31] mặc dù không có hiệu quả đáng kể hơn các thuốc cũ như hexamethylmelamine [32] và ifosfamide [33] nhưng ít độc tính hơn hẳn. Tỷ lệ đáp ứng từ 15% đến 35%, kéo dài trung bình 3-4 tháng và thời gian sống trung bình là tương đương các loại thuốc được báo cáo trước đó. Với nhóm bệnh nhân nhạy cảm platinum, chưa có thuốc mới vượt trội để thay thế platinum. Tuy nhiên, việc đưa vào tuần tự những thuốc mới với sự đa dạng các cơ chế hoạt động khác nhau có thể cải thiện sự sống cho bệnh nhân đang trải qua đợt tái phát đầu tiên. Bối liệu trình tối ưu của các thuốc mới là chưa rõ, hầu hết các chuyên gia khuyên nên tiếp tục điều trị vô thời hạn đối với bệnh nhân có đáp ứng, trừ khi bị ngăn cản bởi độc tính.

5. Hóa trị liệu cao củng cố sau điều trị có thuyên giảm trước đó

Sau 6 đợt hóa trị và đạt sự thuyên giảm ban đầu, việc kéo dài thêm liệu pháp thông thường với các thuốc và liều tương tự không cải thiện tỷ lệ thời gian sống không bệnh (PFS) hay thời gian sống toàn bộ (OS) cho bệnh nhân ung thư buồng trứng [34,35]. Vấn đề phẫu thuật giảm khối lần II sau khi hoàn tất hóa trị ban đầu vẫn còn tiếp tục tranh cãi. Hóa trị liệu cao khu trú hay liệu pháp đường phúc mạc có thể có giá trị cho một vài trường hợp. Với phương pháp điều trị tốt nhất hiện nay, bệnh nhân ở giai đoạn III tối ưu có thời gian PFS và OS lần lượt từ 20-26 và 42-50 tháng, và những người có giai đoạn III hoặc IV cận tối ưu có thời gian PFS và OS từ 16 đến 18 và 30 đến 36 tháng [17,20,21]. Liệu pháp tối ưu, platinum tĩnh mạch hoặc trong phúc mạc và paclitaxel, và cyclophosphamide. Các thử nghiệm về điều trị duy trì với các thuốc mới, bao gồm paclitaxel, đang được tiến hành.

6. Hóa trị liệu cao để điều trị ban đầu bệnh lý tiến triển

Bệnh nhân giai đoạn I, II có tiên lượng sống dài với điều trị thông thường và vì thế không xét đến cấy ghép tế bào gốc. Đối với bệnh tiến triển, điều trị ban đầu tối ưu bao gồm paclitaxel và dẫn xuất của platinum [17]. Các kết quả của thử nghiệm so sánh đầu tiên từ McGuire và cộng sự [17] cho thấy sự cải thiện cả PFS và OS là 5 tháng và 12 tháng đối với nhóm bệnh không tối ưu điều trị bằng cisplatin và paclitaxel so với cisplatin và cyclophosphamide.

Thử nghiệm tiến cứu tại Mỹ cho nhóm bệnh tương tự so sánh giữa cùng phác đồ cisplatin và paclitaxel đó với các thuốc đơn độc khác [36]. Thời gian sống trung bình của nhóm kết hợp 2 thuốc là 38 tháng trong thử nghiệm đầu và 29 tháng ở đợt sau. Một thử nghiệm kiểm định so sánh paclitaxel và cisplatin với cyclophosphamide và cisplatin, được tiến hành bởi một công ty đa quốc gia và cũng đã chứng minh ưu thế sống còn đối với sự phối hợp paclitaxel [37].

Kiểm soát tốt nhất cho bệnh lý giai đoạn III tối ưu có vẻ như là cisplatin phúc mạc và cyclophosphamide tĩnh mạch hay paclitaxel và cisplatin tiêm [20]; hoặc là sự phối hợp platinum phúc mạc và carboplatin, paclitaxel tĩnh mạch [21] dựa trên 2 nghiên cứu đã hoàn tất. Trong thử nghiệm đầu, bổ sung cyclophosphamide tĩnh mạch bên cạnh cisplatin tiêm hay phúc mạc được so sánh. Thời gian OS của nhóm liệu pháp phúc mạc là 49 tháng so với 41 tháng của cisplatin tĩnh mạch ($p < 0,02$). Trong thử nghiệm sau, paclitaxel và cisplatin tĩnh mạch được so với 2 chu kỳ carboplatin tĩnh mạch, tiếp sau là 6 đợt cisplatin phúc mạc và paclitaxel tĩnh mạch. Mặc dù sống còn không khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm, nhưng rõ ràng, nhóm áp dụng liệu pháp phúc mạc có thời gian sống trung bình 52 tháng, báo cáo tốt nhất đến nay cho bệnh giai đoạn III tối ưu.

Giải pháp cấy ghép được xem xét thích hợp từ thời kỳ đầu của bệnh để đối phó với việc kháng thuốc từ cả chu kỳ đầu tiên hóa trị liệu thông thường và liều tăng cường có thể vượt ngoài liều bị đề kháng. Đến nay, hai chiến lược thử nghiệm là sử dụng phác đồ liều cao đơn độc sau một đợt ngắn điều trị mô đầu thông thường và đa chu kỳ của liệu pháp liều cao hỗ trợ với ghép tế bào gốc

tạo máu. Cả hai đều theo dõi bởi một phẫu thuật nội soi thám sát lại để đánh giá đáp ứng.

Phần đông trong số các thử nghiệm nhỏ sử dụng tiếp cận ban đầu [38,39,40,41] là khá điển hình cho hầu hết các thử nghiệm khác [34]. Benedetti-Panici điều trị 35 bệnh nhân với 24 chu kỳ cisplatin và cyclophosphamide liều thường, tiếp theo là liều cao cisplatin, carboplatin, etoposide (n = 20) hoặc carboplatin, etoposide, và melphalan (n = 15). Trong số 24 liệu trình đã hoàn tất, tỷ lệ khỏi bệnh hoàn toàn (CR) là 42%.

Cách tiếp cận thứ hai là nhiều đợt hóa trị liều cao với sự hỗ trợ tế bào gốc [42,43,44,45,46]. Nói chung, liều lượng thuốc là khoảng gấp đôi liều chuẩn của các thuốc đã dùng, nhưng sự tiếp nối nhanh chóng trong một số cuộc thử nghiệm như vậy làm tổng liều dùng mỗi tuần là khoảng 45 lần cao hơn so với các phương pháp thông thường.

Một kinh nghiệm lớn theo báo cáo của Fennelly và cộng sự từ Trung tâm ung thư Memorial Sloan-Kettering [42,43] về điều trị ban đầu 27 bệnh nhân giai đoạn I / II với liều leo thang của 4 chu kỳ cyclophosphamide liều cao tiếp đến 4 chu kỳ carboplatin với tế bào gốc có trung bình PFS là hơn 15 tháng. Họ điều trị tiếp 16 bệnh nhân với 2 đợt liều cao paclitaxel và cyclophosphamide rồi đến 4 chu kỳ carboplatin và cyclophosphamide với tế bào gốc thu được sau 2 chu kỳ đầu hóa trị. Trong 13 cas có nội soi second-look thì 5 trường hợp âm tính và đều thuộc giai đoạn III tối ưu.

7. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Việc sử dụng các tế bào gốc tạo máu tự thân dù được xem như là tự ghép nhưng thực chất đây là 1 biện pháp hỗ trợ tủy xương, khắc phục biến chứng suy tủy, là hậu quả không mong muốn do tác dụng của hóa trị liều cao. Ngược lại ở các bệnh nhân bạch cầu cấp và một số bệnh máu khác, khi ghép tế bào gốc tạo máu người ta sử dụng các phác đồ điều kiện hóa để tiêu diệt tối đa các tế bào bệnh lý ở tủy xương nhằm diệt tủy và chuẩn bị để tiếp nhận các tế bào gốc tạo máu không bệnh lý từ chính bản thân (tự ghép) hoặc từ người cho khác (dị ghép).

Tế bào gốc tạo máu tự thân có thể thu hoạch từ tủy xương hoặc từ máu ngoại vi sau khi được huy động bằng hóa trị hoặc sử dụng yếu tố kích thích tạo máu (G-CSF) đơn thuần hoặc kết hợp cả hai.

Ngày nay nhờ những máy tách tế bào và sử dụng các chất huy động tế bào gốc, việc thu thập các tế bào gốc này chủ yếu là ở ngoại vi bởi vì ghép tế bào gốc máu ngoại vi có những thuận lợi hơn so với ghép tủy như:

- + Dễ dàng thu thập (không cần phải gây mê để lấy tủy)

- + Thời gian hồi phục các bạch cầu và tiểu cầu nhanh hơn nên giảm bớt nhu cầu truyền các chế phẩm máu, giảm sử dụng kháng sinh và rút ngắn thời gian nằm viện, do đó giảm chi phí điều trị.

8. Hóa trị liều cao và cấy ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

Việc áp dụng điều trị liều cao trong quá trình điều trị bệnh thì khối u ít có khả năng sẽ tạo ra tác dụng đề kháng với thuốc. Để tiếp tục đánh giá hiệu quả điều trị liều cao, SWOG đã bắt đầu một giai đoạn II nghiên cứu cho ung thư buồng trứng giai đoạn III / IV, kích thước lên đến 3 cm sau cảm ứng một cisplatin, carboplatin (SWOG 9106). Bệnh nhân sẽ được chọn ngẫu nhiên để nhận được một trong hai phác đồ điều trị với liều cao: Cyclophosphamide, cisplatin, và thiotepa hoặc cyclophosphamide, carboplatin, và mitoxantrone kết hợp với ghép tủy xương tự thân. Cuộc thử nghiệm bước đầu là một nghiên cứu tiền khả thi để đánh giá liệu các phác đồ có khả năng đưa vào ứng dụng trong điều trị [13]. Stiff P, Bayer R, M Camarda (1995) thử nghiệm giai đoạn II liều cao mitoxantrone, carboplatin, và cyclophosphamide với ghép tủy xương tự thân ở ung thư biểu mô buồng trứng tái phát. Tỷ lệ đáp ứng với điều trị lên đến 89% so với 47% (P = 0,06) trong hoá trị đơn thuần. Có duy nhất một trường hợp tử vong (3,3%) do Aspergillus viêm phổi. Gian sống trung bình cho tất cả 30 bệnh nhân là 29 tháng, và 3 năm 23% [47]. Lotz JP, Bouleuc C, André T, Touboul E, C Macovei, Hannoun L (1996) đã tiến hành thử nghiệm để đánh giá độc tính và hiệu quả của hóa trị liệu liều cao ifosfamide, carboplatin, và teniposide với cấy ghép tủy xương tự thân cho thấy tỷ lệ đáp ứng tổng thể là 56%, thời gian trung bình sống sót tổng thể (OS) là 18 tháng và tỷ lệ sống sót lúc 60 tháng là 14% [48]. Stiff PJ, J Veum-Stone (2000) ,trong một nghiên cứu đa trung tâm trên 421 bệnh nhân được hoá trị liều cao kết hợp với ghép tế bào gốc tự thân giữa năm 1989 và 1996 . Tỷ lệ sống sót 2 năm không tái phát là 12%

(CI, 9% đến 16%), và tỷ lệ sống sót chung sau 2 năm là 35% (CI, 30% đến 41%) [49]. Schilder RJ, Brady MF, Spriggs D, Shea T(2003) đánh giá hiệu quả và an toàn của chu kỳ carboplatin và paclitaxel liều cao được hỗ trợ bởi các tế bào gốc tạo máu và các cytokine, ở những bệnh nhân trước đây đã được điều trị với giảm khối trong ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn III. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn bệnh lý là 12,5% (95% CI: 0,3-52,7%). Độc tính huyết học là nghiêm trọng nhưng được kiểm soát. 11 trong số 45 chu kỳ (24,4%) bệnh nhân nhập viện với tình trạng mất nước và giảm bạch cầu trung tính, sốt, tiêu chảy, ngứa xiu, khó thở và đau thứ phát [50].

Với sự hỗ trợ của những tiến bộ về huyết học cho phép tăng liều hóa chất so với điều trị hỗ trợ cơ bản. Hóa trị liều cao kết hợp với truyền tế bào gốc tạo máu được nghiên cứu như một liệu trình hóa trị cơ bản ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát. Có hai nghiên cứu pha II được tiến hành tại Mỹ, đánh giá hiệu quả của liệu trình hóa trị liều cao. Aghajanian và cộng sự đã công bố một nghiên cứu ban đầu trên 56 bệnh nhân được điều trị với hóa trị liều cao có hỗ trợ truyền tế bào gốc tạo máu ngoại vi. Họ đều sử dụng 3 chu kỳ liều cao carboplatin và một chu kỳ liều cao melphalan. Đáp ứng tối ưu trên 12/22 bệnh nhân (55%) [51,52].

Mất hai thập kỉ để nghiên cứu tăng liều hóa chất trong điều trị ung thư buồng trứng đã nói lên rằng cần phải có các nghiên cứu ngẫu nhiên sớm để xác định và đánh giá phương pháp điều trị mới.

Theo kinh điển, hóa trị liều cao bao gồm một đơn liều để củng cố và liều giải bằng truyền lại tế bào tủy xương. Những tiến bộ trong hỗ trợ tạo huyết, bao gồm sự phát triển của các yếu tố kích thích dòng tế bào (CSFs) và tế bào gốc máu ngoại vi đã giúp giảm độc tính, sự phức tạp và sự tiêu phí của việc điều trị. Những công cụ mới này cho phép bệnh nhân được điều trị nhiều đợt hóa trị liều cao ban đầu. Dữ liệu tiền lâm sàng cho thấy hóa trị lặp lại bằng một liều ngắn xen kẽ giúp cải thiện tính hiệu quả và các chỉ số điều trị so với điều trị đơn độc. Hơn nữa, đa số các khối u có những phần nhỏ tương đối phát triển kém, thuận lợi cho phác đồ hóa trị liều cao với các đợt lặp lại.

Các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên sau này cho thấy lợi ích của liều cao platinum so với liều cơ bản. Sự phát triển của một phác đồ điều trị đáp ứng tốt và an toàn với sử dụng đa liều hóa trị liều cao có hỗ trợ tế bào gốc sẽ được so sánh với điều trị cơ bản. Hơn nữa, ứng dụng này xây dựng một khuôn khổ để đưa ra các nhân tố mới trong điều trị kết hợp. Hóa trị liều cao với hỗ trợ tế bào tạo máu tự thân có thể dẫn đến sự thuyên giảm bệnh lâu dài và giúp điều trị ung thư buồng trứng.

Nói tóm lại, cho đến nay mặc dù đã có nhiều tiến bộ trong các lĩnh vực về y học kể cả phân tử, điều trị ung thư buồng trứng vẫn còn là vấn đề khó khăn. Nhiều phác đồ mới đã được đưa ra nghiên cứu nhằm kéo dài cuộc sống cho bệnh nhân, nhất là ở các giai đoạn bệnh tiến triển.

Tài liệu tham khảo

1. Kuhn W, Rutke S, Spa'the K, Schmalfeldt B, Flörack G, von Hundelshausen B, Pachyn D, Ulm K, Graeff H. (2001). Neoadjuvant chemotherapy followed by tumor debulking prolongs survival for patients with poor prognosis in International Federation of Gynecology and Obstetrics Stage IIIC ovarian carcinoma. *Cancer*, 92: 2585.
2. Allan Covens, M.D., Mark Carey, M.D (2002), "First-Line Chemotherapy for Newly Diagnosed Post operative Patients with Stage II, III, or IV Epithelial Ovarian Cancer", *Gynecologic Oncology* 85, pp: 71-80
3. Bertucci F, Viens P, Delpero JR, Bardou VJ, Faucher C, Houvenaeghel G, Maraninchi D(2000). High-dose melphalan-based chemotherapy and autologous stem cell transplantation after second look laparotomy in patients with chemosensitive advanced ovarian carcinoma: long-term results. *SO Bone Marrow Transplant*;26(1):61. 112
4. GIOVANNI D. ALETTI, MD (2007), "Current Management Strategies for Ovarian Cancer", *Mayo Clin Proc*. 2007;82(6):751-770
5. Kayikçioğlu F. et al (2001). Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *International Journal of Gynecological Cancer*, 11: 466 - 470.251.
6. Russell J. Schilder, Steven Johnson (1999), "Phase I Trial of Multiple Cycles of High-Dose Chemotherapy Supported by Autologous Peripheral-Blood Stem Cells" *J Clin Oncol* 17:2198-2207.
7. Raymond E, Hanauske A, Faivre S, et al. Effects of prolonged versus short-term exposure paclitaxel (Taxol) on human tumor colonyforming units. *Anticancer Drugs* 1997;8:379-385.
8. Kotz KW, Schilder RJ. High-dose chemotherapy and hematopoietic progenitor cell support for patients with epithelial ovarian cancer. *Semin Oncol* 1995;22:250-262.
9. Fennelly D. The role of high-dose chemotherapy in the management of advanced ovarian cancer. *Curr Opin Oncol* 1996;8:415-425.
10. Alberts DS, Young L, Mason N, Salmon SE. in vitro evaluation of anticancer drugs against ovarian cancer at concentrations achievable by intraperitoneal administration. *Semin Oncol* 1985;12(Suppl 4):38-42.
11. Andrews PA, Velurug S, Mann SC, et al. Cis-diamminedichloroplatinum (II) accumulation in sensitive and resistant ovarian carcinoma cells. *Cancer Res* 1988;48:68-73.
12. Behrens BC, Hamilton TC, Masuda H, et al. Characterization of a cisdiamine dichloroplatinum (II)-resistant human ovarian cancer cell line and its use in

evaluation of platinum analogs. *Cancer Res* 1987;47:414-418.

13. Teicher B, Holden SA, Jones SM, Eder JP, Herman TS. Influence of scheduling in two-day combinations of alkylating agents in vivo. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;25:161-166.

14. Lidor YJ, Shpall EJ, Peters WP, Bast RC. Synergistic cytotoxicity of different alkylating agents for epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 1991;49:704-707.

15. Ozols RF, Ostchego Y, Myers CE, Young RC. High-dose cisplatin in hypertonic saline in refractory ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1985;3:1246-1250.

16. Ozols RF, Ostchega Y, Curt G, Young RC. High-dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:197-201.

17. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;334:16.

18. Kohn EC, Sarosy GA, Davis P, et al. A pilot study of cyclophosphamide, paclitaxel and cisplatin with granulocyte colony stimulating factor for newly diagnosed ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 1996;62:181-191.

19. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:356-360.

20. Alberts DS, Liu PY, Hannig EV, et al. Phase III study of intraperitoneal cisplatin and intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin and iv cyclophosphamide in patients with optimal stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-1955.

21. Markman M, Bundy B, Benda J, et al. Randomized phase 3 study of intravenous (IV) cisplatin (CIS)/paclitaxel (PAC) versus moderately high dose IV carboplatin (CARB) followed by IV PAC and intraperitoneal (IP) CIS in optimal residual ovarian cancer (OC): an intergroup trial (GOG, SWOP, ECG). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998;17:361a.

22. Lopez JA, Krikorian JG, Reich S, et al. Clinical pharmacology of intraperitoneal cisplatin. *Gynecol Oncol* 1985;20:1-9.

23. Markman M, Reichman B, Hakes T, et al. Responses to second-line cisplatin-based intraperitoneal therapy in ovarian cancer: influence of a prior response to intravenous cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:1801-1805.

24. Fennelly D, Schneider J, Spriggs D, et al. Dose escalation of paclitaxel with high dose cyclophosphamide with analysis of progenitor cell mobilization and hematologic support of advanced ovarian cancer patients receiving rapidly sequenced high-dose carboplatin/cyclophosphamide courses. *J Clin Oncol* 1995;13:1160-1166.

25. Seltzer V, Vogl S, Kaplan B. Recurrent ovarian carcinoma: retreatment using combination chemotherapy including cis-diaminedichloroplatinum in patients previously responding to this agent. *Gynecol Oncol* 1985;21:167-176.

26. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: A multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol* 1997;8:963-968.

27. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-393.

28. Ten Bokkel Huinik W, Gore M, Carmichael J, et al. Topotecan vs paclitaxel for the treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1997;15:2183-2193.

29. Rose PG, Blessing JA, Mayer AR, Homesley HD. Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1998;16:405-410.

30. Muggia FM, Hainsworth JD, Jeffers S, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in refractory ovarian cancer: Antitumor activity and toxicity modification by liposomal encapsulation. *J Clin Oncol* 1997;15:987-993.

31. Thigpen JT, Blessing JA, Ball H, et al. Phase II trial of paclitaxel in patients with progressive ovarian carcinomas after platinum based chemotherapy. A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 1994;12:1748-1753.

32. Vergote I, Himmelman A, Frankendal B, et al. Hexamethylmelamine as second line therapy in platinum-resistant ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992;47:282-286.

33. Markman M, Hakes T, Reichman B, et al. Ifosfamide and mesna in previously treated advanced epithelial ovarian cancer: Activity in platinum-resistant disease. *J Clin Oncol* 1992;10:243-248.

34. Kristensen GB, Trope C. Epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1997;349:113-117.

35. NIH consensus conference. Ovarian cancer: screening, treatment and followup. NIH consensus development on ovarian cancer. *JAMA* 1995;273:491-497.

36. Muggia FM, Brally PS, Brady MF, et al. Phase III of cisplatin (P) or paclitaxel

(T) versus their combination in suboptimal stage III and IV epithelial ovarian cancer (EOC): gynecologic oncology study group (GOG) study #132. *Proceed Am Soc Clin Oncol* 1997;16:352a.

37. Piccart MJ, Bertelsen K, Stuart G, et al. Is cisplatin/paclitaxel (PT) the standard in first-line treatment of advanced ovarian cancer (OvCa)? the EORTC/CCCG, NOCOVA, NCIC and Scottish intergroup experience. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:352a.

38. Rubella J, Henriquez I, et al. High dose combination of carboplatin (CBDCA) and etoposide (VP16) followed by peripheral blood stem cell (PBSC) transplantation in the treatment of ovarian carcinoma. *Proc Am Assoc Cancer Res* 1991;32:172.

39. Benedetti-Painca P, Gregg S, Scambia G, et al. Very high dose chemotherapy (VHDC) with autologous peripheral stem cell (APSC) as hematologic support (HS) in previously untreated advanced ovarian cancer (AOC). *Proc Soc Gynecol Oncol* 1995:30.

40. Mencichella G, Pereli L, Foddae, et al. Autologous blood stem cell harvesting and transplantation in patients with advanced ovarian cancer. *Br J Haematol* 1991;79:444-450.

41. Palmer PA, Schwartzberg L, Birch R, West W, Weaver CH. High dose melphalan ± mitoxantrone with peripheral blood progenitor cell support as a component of initial treatment of patients with advanced ovarian cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14:991.

42. Fennelly D, Weisseheit C, Schneider J, et al. Simultaneous dose escalation and schedule intensification of carboplatin-based chemotherapy using peripheral blood progenitor cells and filgrastim: a phase I trial. *Cancer Res* 1994;54:6137-6142.

43. Shea T, Graham M, Steagall A, et al. Multiple cycles of high dose taxol plus carboplatin with GCSF and peripheral blood progenitor cell (PBPC) support. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1994;14:395.

44. Fennelly D, Schneider J, Spriggs D, et al. Dose escalation of paclitaxel with high dose cyclophosphamide with analysis of progenitor cell mobilization and hematologic support of advanced ovarian cancer patients receiving rapidly sequenced high-dose carboplatin/cyclophosphamide courses. *J Clin Oncol* 1995;13:1160-1166.

45. Wendt H, Birkmann J, Eckart-Schaefer K, et al. Sequential cycles of high-dose chemotherapy supported by GCSF (filgrastim) mobilized peripheral blood progenitor cells (PBPC) in advanced ovarian cancer. A phase I/II dose escalation study for carboplatin. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1997;16:92a.

46. Schilder RJ, Shea TC. Multiple cycles of high dose chemotherapy for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:349-355.

47. Stiff P, Bayer R, Camarda M, Tan S, Dolan J, Potkul R, Loufi S, Kinch L, Sosman J, Peace D (1995). A phase II trial of high-dose mitoxantrone, carboplatin, and cyclophosphamide with autologous bone marrow rescue for recurrent epithelial ovarian carcinoma: analysis of risk factors for clinical outcome. *SO Gynecol Oncol*;57(3):278

48. Lotz JP, Bouleuc C, André T, Touboul E, Macovei C, Hannoun L, Lefranc JP, Houry S, Uzan S, Izrael V (1996). Tandem high-dose chemotherapy with ifosfamide, carboplatin, and teniposide with autologous bone marrow transplantation for the treatment of poor prognosis common epithelial ovarian carcinoma. *SO Cancer*;77(12):2550.

49. Stiff PJ, Veum-Stone J, Lazarus HM, Ayash L, Edwards JR, Keating A, Klein JP, Oblon DJ, Shea TC, Thomé S, Horowitz MM, (2000). High-dose chemotherapy and autologous stem-cell transplantation for ovarian cancer: an autologous blood and marrow transplant registry report. *SO Ann Intern Med*;133(7):504

50. Schilder RJ, Brady MF, Spriggs D, Shea T (2003). Pilot evaluation of high-dose carboplatin and paclitaxel followed by high-dose melphalan supported by peripheral blood stem cells in previously untreated advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *SO Gynecol Oncol*;88(1):3:117

51. Donato ML, Aleman A, Champlin RE, Saliba RM, Wharton JT, Burke TW, Bodurka DC, Bevers MW, Levenback CF, Wolf JK, Bast RC, Freedman RS, Ippoliti C, Brewer M, Gajewski JL, Gershenson D, (2004)M, Analysis of 96 patients with advanced ovarian carcinoma treated with high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *SO Bone Marrow transplant*; 33(12):1219. 118

52. AllanCovens,M.D., MarkCarey,M.D (2002), "First-Line Chemotherapy of Newly Diagnosed Post operative Patients with StageII,III, or IV Epithelial Ovarian Cancer", *GynecologicOncology* 85, pp: 71-80.