

# TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA HOÁ XẠ TRỊ TRÊN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN PHỔI GIAI ĐOẠN III BẰNG PHÁC ĐỒ CISPLATIN KẾT HỢP VỚI ETOPOSIDE HOẶC PEMETREXED

Nguyễn Thị Thái Hoà<sup>1</sup>, Trịnh Thế Cường<sup>2</sup>, Nguyễn Mai Lan<sup>3</sup>

## TÓM TẮT

Hoá xạ trị đồng thời là điều trị căn bản của ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được. Đối với ung thư biểu mô tuyến, phác đồ hoá trị thường được áp dụng trên thực tế lâm sàng tại Bệnh viện K là Etoposide – Cisplatin (EP) hoặc Pemetrexed – Cisplatin (PeC). Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá tác dụng không mong muốn của hoá xạ trị đồng thời với 2 phác đồ EP và PeC. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu đánh giá tác dụng không mong muốn của 50 bệnh nhân điều trị phác đồ Etoposide – Cisplatin (EP) và 31 bệnh nhân điều trị phác đồ Pemetrexed – Cisplatin (PeC) đồng thời với tia xạ 3D cho ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn III không mổ được. **Kết quả:** Tỷ lệ hạ huyết sắc tố, hạ bạch cầu trung tính và hạ tiểu cầu của phác đồ EP và PeC tương ứng là 76%, 84% và 28% và 51,6%, 41,9% và 12,9%. Tỷ lệ hạ huyết sắc tố và hạ bạch cầu trung tính của phác đồ PeC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với EP. Tỷ lệ viêm phổi, viêm thực quản và khô da của hai phác đồ lần lượt là 22%, 66% và 62% với EP và 16,1%, 48,4% và 45,1% với PeC. Tỷ lệ mệt mỏi của phác đồ PeC 51,6% thấp hơn có ý nghĩa so với phác đồ EP là 84%. **Kết luận:** Phác đồ PeC có tỷ lệ mệt mỏi, hạ huyết sắc tố, hạ bạch cầu trung tính thấp hơn có ý nghĩa so với phác đồ EP

**Từ khóa:** Ung thư biểu mô tuyến, ung thư phổi không tế bào nhỏ, tác dụng không mong muốn

## SUMMARY

### ADVERSE EFFECTS OF CHEMORADIATION THERAPY ON STAGE III ADENOCARCINOMA LUNG CANCER BY CISPLATIN IN COMBINATION WITH ETOPOSIDE OR PEMETREXED

Concurrent chemoradiotherapy is the primary treatment of inoperable stage III non-small cell lung cancer. For adenocarcinoma, the chemotherapy regimen commonly applied in clinical practice at K Hospital is Etoposide – Cisplatin (EP) or Pemetrexed – Cisplatin (PeC). The objective of the study was to evaluate the side effects of chemotherapy with 2 regimens EP and PeC concurrent with radiotherapy. **Subjects and methods:** Retrospective study to

evaluate side effects of 50 patients treated with Etoposide - Cisplatin (EP) regimen and 31 patients treated with Pemetrexed - Cisplatin (PeC) regimen concurrently with 3D radiation therapy for inoperable stage III adenocarcinoma of lung. **Results:** The rates of hemoglobinemia, neutropenia and thrombocytopenia of EP and PeC regimens were 76%, 84% and 28% and 51.6%, 41.9% and 12.9%, respectively. The rates of hemoglobinemia and neutropenia were statistically significantly lower with the PeC regimen than with EP. The rates of pneumonia, esophagitis and dry skin of the two regimens were 22%, 66% and 62% with EP and 16.1%, 48.4% and 45.1% with PeC, respectively. Fatigue rate of 51.6% PeC regimen was significantly lower than that of EP regimen of 84%. **Conclusion:** The PeC regimen had significantly lower rates of fatigue, hemoglobinemia, and neutropenia than the EP regimen.

**Keywords:** Adenocarcinoma, non-small cell lung cancer, unwanted effects

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm tỷ lệ khoảng 80-85% các loại ung thư phổi, bao gồm 3 loại chính là ung thư biểu mô tuyến, ung thư biểu mô vảy, ung thư biểu mô tế bào lớn. Tại Việt Nam, giai đoạn III, IV chiếm tỷ lệ cao. Đối với UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, điều trị tia xạ kết hợp với hoá chất là lựa chọn căn bản và phổ biến. Qua phân tích tổng hợp so sánh hóa xạ trị đồng thời và hóa xạ trị tuần tự trong UTPKTBN tiến triển tại chỗ của Auperin và cộng sự (2010) đã chỉ ra lợi ích đáng kể của hóa xạ trị đồng thời so với hóa xạ trị tuần tự với lợi ích tuyệt đối thời gian sống thêm là 5,7% (từ 18,1% lên 23,8%) sau 3 năm và 4,5% sau 5 năm [1]. Thử nghiệm pha III của RTOG 9410 (2011) cho thấy thời gian sống thêm 5 năm của phác đồ hóa xạ đồng thời cao hơn có ý nghĩa thống kê so với hóa xạ tuần tự (15% và 16% ở hai nhánh đồng thời so với 10% ở nhánh hóa xạ tuần tự) [2]. Vì vậy, hóa xạ trị đồng thời được xem là liệu pháp điều trị chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được. Tuy nhiên, việc điều trị kết hợp cũng mang đến nhiều tác dụng không mong muốn hơn so với tia xạ đơn thuần [3]. Đặc biệt hoá xạ trị đồng thời cũng có thể làm tăng tỷ lệ viêm thực quản độ 3-4 so với hoá xạ tuần tự (từ 4% lên 18%,  $p < 0,0001$ ) [1]. Các phác đồ hoá trị khác nhau khi kết hợp đồng thời với xạ trị có thể cũng

<sup>1</sup>Bệnh viện K,

<sup>2</sup>Bệnh viện E,

<sup>3</sup>Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hoà

Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 26.7.2022

Ngày phản biện khoa học: 20.9.2022

Ngày duyệt bài: 26.9.2022

khác nhau về tỷ lệ xảy ra các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết. Nghiên cứu ngẫu nhiên pha III thực hiện trên 191 bệnh nhân, so sánh phác đồ EP với phác đồ PC kết hợp đồng thời xạ trị lồng ngực cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III. Kết quả, tỷ lệ sống thêm 3 năm ở nhánh EP cao hơn nhánh PC (41,1% so với 26%). Trung vị thời gian sống thêm là 23,3 tháng ở nhánh EP so với 20,7 tháng ở nhánh PC. Tỷ lệ viêm thực quản  $\geq$  độ 3 cao hơn ở nhánh EP (20% so với 6,3%). Tỷ lệ viêm phổi  $\geq$  độ 2 cao hơn ở nhóm PC (33,3% so với 18,9%). Tuy nhiên độc tính trên hệ huyết học ở hai nhánh đều cao [4]. Nghiên cứu PROCLAIM, một nghiên cứu ngẫu nhiên III thực hiện trên 598 bệnh nhân, so sánh phác đồ pemetrexed-cisplatin (PeC) với EP phổi hợp đồng thời xạ trị lồng ngực cho bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn III. Kết thúc nghiên cứu, thời gian sống thêm toàn bộ không khác biệt ở nhánh điều trị PeC so với nhánh điều trị EP (26,8 tháng so với 25 tháng). Tuy nhiên, tác dụng không mong muốn độ 3-4 thấp hơn ở nhánh PeC so với EP (64% so với 76,8%), đặc biệt là tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học. Vì vậy, HXTĐT với phác đồ PeC là một tiêu chuẩn mới điều trị bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn III [5]. Để đánh giá độc tính của hoá xạ trị với các phác đồ hoá trị khác nhau chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: "Đánh giá tác dụng không mong muốn của hoá xạ trị đồng thời với 2 phác đồ Cisplatin kết hợp với Etoposide và Pemetrexed cho ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn III".

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1 Đặc điểm bệnh nhân

**Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân**

Đặc điểm	Dưới nhóm	Phác đồ EP		Phác đồ PeC	
		N	%	N	%
Tuổi	<60	36	72	18	58,1
	$\geq$ 60	14	28	13	41,9
Giới	Nam	42	84	21	83,9
	Nữ	8	16	5	16,1
Giai đoạn	IIIA	22	44	5	16,1
	IIIB	18	36	16	51,6
	IIIC	10	20	10	32,2
Thể trạng	PS0	38	76	15	48,4
	PS1	12	24	16	51,6
<b>Tổng</b>		<b>50</b>	<b>100</b>	<b>31</b>	<b>100</b>

#### 2.4 Độc tính trên hệ tạo huyết

**Bảng 3.2. Độc tính huyết học của phác đồ EP**

Độc tính	Mọi độ n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Hạ HST	38 (76)	36 (72)	2 (4)	0 (0)	0 (0)

### II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1 Đối tượng nghiên cứu.** Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được, điều trị hoá xạ trị tại bệnh viện K từ 1/2017 – 6/2020.

#### Tiêu chuẩn chọn:

- Chẩn đoán ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn IIIA không còn khả năng phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật, giai đoạn IIIB, IIIC (AJCC/UICC 8).

- Tuổi từ trên 18 đến dưới 75 tuổi.  
- Thể trạng chung tốt: PS từ 0-1 theo phân loại ECOG.

- Điều trị phác đồ EP hoặc PeC kết hợp đồng thời với xạ trị 3D

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

#### 2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu

- Chọn mẫu thuận tiện

- Phác đồ hoá trị, một trong 2 phác đồ sau:

**Phác đồ 1:** Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> da, truyền tĩnh mạch ngày 1, 8, 29, 36; Etoposide 50mg/m<sup>2</sup> da, truyền tĩnh mạch ngày 1-5, 29-33.

**Phác đồ 2:** Pemetrexed 500mg/m<sup>2</sup>, cisplatin 75mg/m<sup>2</sup> da, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kì 21ngày

- Xạ trị trong nghiên cứu: xạ 3D

- Đánh giá tác dụng không mong muốn: Dựa trên thăm khám bệnh nhân trong quá trình điều trị, xét nghiệm đánh giá độc tính trên hệ tạo huyết, chức năng gan, thận trước mỗi đợt hoá trị. Đánh giá theo tiêu chuẩn CTCAE 3.0

**2.3 Phân tích số liệu.** Số liệu thu thập được xử lý và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Phân tích, so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng test  $\chi^2$ , các trường hợp có tần số nhỏ hơn 5 sử dụng test Fisher's Exact Test.

Hạ BCTT	42 (84)	19 (38)	14 (28)	8 (16)	1 (2)
Hạ tiểu cầu	14 (28)	11 (22)	1 (2)	1 (2)	1 (2)

**Bảng 3.3. Độ tính huyết học của phác đồ PeC**

Độc tính	Mọi độ n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Hạ HST	16 (51,6)	16 (51,6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hạ BCTT	13 (41,9)	6 (19,4)	3 (9,7)	2 (6,5)	2 (6,5)
Hạ tiểu cầu	4 (12,9)	4 (12,9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

**Bảng 3.4. So sánh độc tính huyết học 2 phác đồ**

Phác đồ	Hạ HST n (%)	p	Hạ BCTT n (%)	p	Hạ TC n (%)	p
EP	38 (76)	0,024	42 (84)	<0,0001	14 (28)	0,112
PeC	16 (51,6)		13 (41,9)		4 (12,9)	

**Nhận xét:** Phác đồ PeC giảm có ý nghĩa thống kê độc tính hạ huyết sắc tố và hạ bạch cầu trung tính so với phác đồ EP

**2.5 Độc tính ngoài hệ tạo huyết**

**Bảng 3.5. Độc tính ngoài hệ tạo huyết phác đồ PeC**

Độc tính	Mọi độ n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Tăng GOT/GPT	3(9,7)	3(9,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tăng creatinin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Viêm phổi	5 (16,1)	4 (12,9)	1 (3,2)	0 (0)	0 (0)
Viêm thực quản	15 (48,4)	12 (38,7)	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)
Khô da	14 (45,1)	12 (38,7)	2 (6,5)	0 (0)	0 (0)
Nôn/ buồn nôn	16 (51,6)	13 (41,9)	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)
Mệt	16 (51,6)	13 (41,9)	3 (9,7)	0 (0)	0 (0)

**Bảng 3.6. Độc tính ngoài hệ tạo huyết phác đồ EP**

Độc tính	Mọi độ n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Tăng GOT/GPT	3(9,7)	3(9,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Tăng creatinin	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Viêm phổi	11 (22)	9 (18)	2 (4)	0 (0)	0 (0)
Viêm thực quản	33 (66)	28 (56)	4 (8)	1 (2)	0 (2)
Khô da	31 (62)	25 (50)	5 (10)	1 (2)	0 (2)
Nôn/ buồn nôn	36 (72)	30 (60)	6 (12)	0 (0)	0 (0)
Mệt	42 (84)	37 (74)	5 (10)	0 (0)	0 (0)

**Bảng 3.7. So sánh độc tính ngoài hệ tạo huyết 2 phác đồ**

Phác đồ	Viêm phổi n (%)	p	Viêm TQ n (%)	p	Khô da n (%)	p	Nôn/ buồn nôn n (%)	p	Mệt	p
EP	11 (22)	0,519	33 (66)	0,117	31 (62)	0,138	36 (72)	0,063	42 (84)	0,002
PeC	5 (16,1)		15 (48,4)		14 (45,1)		16 (51,6)		16 (51,6)	

**Nhận xét:** Phác đồ PeC giảm có ý nghĩa tác dụng không mong muốn mệt mỏi so với phác đồ EP. Tỷ lệ các tác dụng không mong muốn như viêm phổi, viêm thực quản, viêm da, nôn/buồn nôn đều thấp hơn so với phác đồ EP nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**IV. BÀN LUẬN**

Tác dụng không mong muốn của hoá xạ trị đồng thời bao gồm cả những tác dụng phụ của xạ trị và của hoá trị. Với những tiến bộ của xạ trị trong thời gian gần đây các tác dụng phụ do xạ trị ngày càng được hạn chế, bệnh nhân dễ dàng dung nạp hơn với điều trị. Theo các nghiên cứu điều trị hoá xạ trị ung thư phổi giai đoạn III, các tác dụng không mong muốn do xạ trị hay gặp nhất là viêm phổi, viêm thực quản, khô da [1,2,4,5]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho

thấy đây là những tác dụng phụ thường gặp. Nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ EP, tỷ lệ viêm phổi, viêm thực quản và khô da lần lượt là 22%, 66% và 62%. Nhóm bệnh nhân điều trị PeC, các tỷ lệ này lần lượt là 16,1%, 48,4% và 45,1%. Trong nghiên cứu PROCLAIM, các tỷ lệ này đều thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, do phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu này sử dụng xạ điều biến liều IMRT. Như vậy, rõ ràng là kỹ thuật xạ tiên tiến đã giảm đáng kể các tác dụng không mong muốn của điều trị tia xạ lồng

ngược. Mặc dù đây là tác dụng không mong muốn của xạ trị nhưng với các phác đồ hoá trị khác nhau tỷ lệ xảy ra các độc tính này cũng thay đổi. Theo tác giả Lê Thị Yến, bệnh nhân điều trị phác đồ Paclitaxel – Carboplatin (PC) đồng thời với tia xạ thì tỷ lệ viêm phổi là 42,8%, viêm thực quản và viêm da là 51,4% [6]. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm phổi, viêm thực quản, khô da đều có xu hướng giảm hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ PeC so với ở nhóm điều trị EP, nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương tự kết quả của nghiên cứu PROCLAIM [5]. Cả hai phác đồ trong nghiên cứu đều có kết hợp với Cisplatin. Tuy vậy, tác dụng phụ trên thận đều không xảy ra ở cả hai nhóm. Tỷ lệ nôn và buồn nôn ở nhóm EP là 72%, cao hơn so với nhóm PeC (51,6%), nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Mệt là tác dụng phụ rất thường gặp của hoá xạ trị đồng thời. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân mệt ở nhóm dùng phác đồ PeC là 51,6%, giảm có ý nghĩa thống kê so với phác đồ EP (84%) với  $p=0,02$ . Nhận định này hết sức quan trọng khi áp dụng vào thực tế, lựa chọn phác đồ hoá chất thích hợp với thể trạng bệnh nhân. Các tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết ở trong nghiên cứu của chúng tôi gặp hạ huyết sắc tố, hạ bạch cầu trung tính và hạ tiểu cầu. Tỷ lệ gặp 3 tác dụng phụ này đối với phác đồ EP là 76%, 84% và 28%. Hạ huyết sắc tố và hạ tiểu cầu chủ yếu gặp ở độ 1 và 2, nhưng hạ bạch cầu trung tính độ 3 gặp với tỷ lệ là 16%, có 1 bệnh nhân hạ độ 4. Ở nhóm bệnh nhân dùng phác đồ PeC, tỷ lệ hạ huyết sắc tố, hạ bạch cầu trung tính và hạ tiểu cầu tương ứng là 51,6%, 41,9% và 12,9%; các độc tính thường ở độ 1-2; hạ bạch cầu trung tính độ 3 chiếm tỷ lệ thấp (6,5%), có 2 bệnh nhân hạ bạch cầu độ 4. So sánh giữa hai phác đồ chúng tôi thấy độc tính huyết học của phác đồ PeC thấp hơn, đặc biệt giảm tỷ lệ hạ huyết sắc tố và bạch cầu trung tính so với phác đồ EP có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu PROCLAIM, tỷ lệ hạ bạch cầu của phác đồ PeC là 24,4% giảm có ý nghĩa thống kê so với 44,5% của phác đồ EP. Bên cạnh đó, các độc tính độ 3-4 của phác đồ PeC cũng giảm hơn đáng kể so với phác đồ EP (64,0% so với 76,8%,  $p=0,001$ ), cho thấy PeC là phác đồ dung nạp tốt hơn EP khi kết hợp đồng thời với tia xạ.

## V. KẾT LUẬN

Sau khi nghiên cứu ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn III điều trị bằng hoá xạ trị đồng thời tại

Bệnh viện K chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Tỷ lệ hạ huyết sắc tố, hạ bạch cầu trung tính và hạ tiểu cầu của phác đồ EP và PeC tương ứng là 76%, 84% và 28% và 51,6%, 41,9% và 12,9%
- Tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3-4 của phác đồ EP và PeC tương ứng là 18% và 13%
- Tỷ lệ hạ huyết sắc tố và hạ bạch cầu trung tính của phác đồ PeC thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với EP
- Tỷ lệ viêm phổi, viêm thực quản và khô da của hai phác đồ lần lượt là 22%, 66% và 62% với EP và 16,1%, 48,4% và 45,1% với PeC
- Tỷ lệ mệt mỏi của phác đồ PeC 51,6% thấp hơn có ý nghĩa so với phác đồ EP là 84%
- Tỷ lệ nôn và buồn nôn ở EP là 72%, PeC là 51,6%
- Tăng men gan dưới 10 % và không có bệnh nhân nào suy thận ở cả hai nhóm

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aupérin A, Le Pécoux C, Rolland E, et al.** Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2181-2190. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543
2. **Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al.** Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non-Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst.* 2011;103(19):1452-1460. doi:10.1093/jnci/djr325
3. **M. Nazim Abbas, Adeola Ayoola, Sunita Padman, et al (2019)** Survival and late toxicities following concurrent chemo-radiotherapy for locally advanced stage III non-small cell lung cancer: findings of a 10-year Australian single centre experience with long term clinical follow up. *J Thorac Dis* 2019;11(10):4241-4248 | <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.09.56>
4. **Liang J, Bi N, Wu S, et al.** Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol.* 2017;28(4):777-783. doi:10.1093/annonc/mdx009
5. **Senan S, Brade A, Wang L, et al.** PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(9):953-962. doi:10.1200/JCO.2015.64.8824
6. **Lê Thị Yến (2019).** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel-carboplatin trong ung thư phổi không tế bào Lê Thị Yến. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel-carboplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB. Luận văn Tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.2019.