

VAI TRÒ CỦA UNG BƯỚU NỘI KHOA TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG: THỰC TẾ HIỆN TẠI VÀ TRIỂN VỌNG TƯƠNG LAI

Võ Thị Ngọc Điệp⁽¹⁾, Nguyễn Hoàng Quý⁽²⁾

(1) Bệnh viện Ung bướu TP.HCM, (2) Đại học Y Dược TP.HCM

DOI: 10.46755/vjog.2018.1.692

Từ khóa: ung bướu nội khoa, ung thư biểu mô buồng trứng.
Keywords: medical oncology, epithelial ovarian cancer.

Tóm tắt

Ung thư biểu mô buồng trứng là một trong những ung thư gây tử vong ở nữ giới với chẩn đoán ban đầu thường ở giai đoạn đã tiến xa. Phẫu thuật giảm tổng khối u và hóa trị hỗ trợ bằng phác đồ kết hợp với Platin là tiêu chuẩn điều trị và cho thấy có hiệu quả. Hóa trị tăng nhiệt độ trong phúc mạc trong lúc mổ cho thấy cải thiện tiên lượng sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển ở những nghiên cứu mới đây. Đối với trường hợp bệnh tiến triển hoặc kháng trị với Platin, chỉ định sử dụng kháng yếu tố tăng sinh nội mạch (anti-VEGF) mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân. Trong bài tổng quan này, chúng tôi sẽ cập nhật vai trò của ung bướu nội khoa trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng dựa trên những cột mốc của các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tính đến năm 2018.

Từ khóa: ung bướu nội khoa, ung thư biểu mô buồng trứng.

Abstract

THE ROLE OF MEDICAL ONCOLOGY IN THE TREATMENT OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER: CURRENT STATUS AND FURTHER PERSPECTIVES

Epithelial ovarian cancer is one of the most deadly cancers in women with an initial diagnosis that is usually at an advanced stage. Cytoreductive surgery followed by platin based combination chemotherapy showed efficacy and standard of treatment. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy during surgery has shown an improvement in overall survival and recurrence-free survival in recent study. In patients with progression/recurrence diseases with platinum-resistance, administration of anti-VEGF is beneficial for patients. In this review, we will update the treatment of epithelial ovarian cancer based on the milestones of clinical trials until 2018.

Keywords: medical oncology, epithelial ovarian cancer.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):

Võ Thị Ngọc Điệp,
email: vtn.ngcdip@yahoo.com

Ngày nhận bài (received): 02/04/2018

Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
02/04/2018

Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 27/04/2018

1. Giới thiệu

Ung thư buồng trứng là một trong những nguyên nhân gây tử vong trong tất cả các loại ung thư ở nữ giới, thường gặp nhất là ung thư biểu mô buồng trứng. 25% bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng được chẩn đoán ở giai đoạn sớm có sống còn 5 năm khoảng từ 80 – 90%, đối với giai đoạn đã tiến xa có sống còn toàn bộ dưới 30% [1,2]. Phẫu thuật giảm tổng khối tế bào buồng và hóa trị hỗ trợ cho thấy vẫn là các phương pháp điều trị chuẩn hiện nay. Phác đồ hóa trị bằng bộ đôi Platin-Taxan qua đường tĩnh mạch cho thấy mang lại hiệu quả sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển cho bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng. Trong những năm gần đây, phác đồ Platin-Taxan tiếp tục được nghiên cứu dựa trên sự thay đổi khoảng cách giữa các đợt hóa trị (mỗi ba tuần so với hàng tuần), hay thay đổi đường truyền hóa trị (trong phúc mạc so với truyền tĩnh mạch thông thường) hoặc hóa trị tân hỗ trợ so với hỗ trợ.

Trong phần tổng quan y văn này, chúng tôi sẽ trình bày về vai trò của ung thư nội khoa, đặc biệt là hóa trị liệu toàn thân và các liệu pháp đích mới trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng vừa mới chẩn đoán thông qua cập nhật các nghiên cứu và phác đồ hiện nay trên thế giới theo những tình huống thường gặp trên lâm sàng khi bệnh nhân được chẩn đoán xác định thông qua giải phẫu mô bệnh học của một ung thư biểu mô buồng trứng.

2. Chỉ định điều trị ung thư nội khoa

Chỉ định điều trị ung thư nội khoa trong ung thư biểu mô buồng trứng dựa trên các đặc điểm về giải phẫu bệnh loại tế bào, độ mô học và giai đoạn bệnh. Bệnh nhân có chỉ định hóa trị khi có một trong các đặc điểm sau:

- Giải phẫu bệnh là ung thư tế bào sáng.
- Độ ác tính mô học cao (Grade 3) bất kể giai đoạn bệnh.
- Bệnh nhân được chẩn đoán giai đoạn bệnh IC, IIA, IIB, IIIA, IIIB và IV.

Đặc biệt đáng lưu ý ở giai đoạn IIIB, IIIC và giai đoạn IV thì bệnh nhân có chỉ định sử dụng thuốc ức chế tăng sinh mạch nhóm bevacizumab.

2.1. Chỉ định hóa trị hỗ trợ sau mổ đối với ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn sớm

Ngoài các chỉ định hóa trị kể trên (giai đoạn I có độ mô học cao (Grade 3), giai đoạn IC, ung thư tế bào sáng) thì ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn sớm còn có chỉ định hóa trị trong tình huống lâm sàng cần phẫu thuật cấp cứu ở bệnh cảnh của nang buồng trứng vỡ hay xoắn buồng trứng. Chẩn đoán sau mổ là ung thư biểu mô buồng trứng nhưng không xác định rõ giai đoạn bệnh (giai đoạn IB hay IC). Trong trường hợp này bệnh nhân có chỉ định hóa trị hỗ trợ.

2.2. Chỉ định điều trị ung thư biểu mô buồng trứng không phẫu thuật được hoặc phẫu thuật nhưng không cắt buồng hoàn toàn

Trong trường hợp này bệnh nhân thường không phẫu thuật được khi ung thư đã lan rộng (thông thường là từ giai đoạn IIIC), hoặc chống chỉ định với phẫu thuật/gây mê, hoặc bệnh nhân được phẫu thuật nhưng không lấy được hoàn toàn u do tình trạng di căn ổ bụng lan rộng, cản trở việc cắt u. Trước tình huống này, bệnh nhân có chỉ định hóa trị tân hỗ trợ từ 3 đến 4 chu kỳ Carboplatin kết hợp với Paclitaxel, sau đó được đánh giá lại bằng khám lâm sàng, hình ảnh học và định lượng lại các dấu ấn sinh học của tế bào buồng. Sau khi đánh giá sẽ có 3 tình huống xảy ra:

- Bệnh nhân không thể phẫu thuật được (lớn tuổi, có bệnh kèm theo, không thuận lợi cho gây mê), và buồng không tiến triển: tiếp tục hóa trị thêm 3 chu kỳ và hội chẩn lại với phẫu thuật.
- Bệnh nhân không thể phẫu thuật được và buồng tiến triển: đổi phác đồ hóa trị bước 2 kết hợp với bevacizumab.
- Bệnh nhân có thể phẫu thuật được và cắt buồng hoàn toàn hoặc buồng còn tồn lưu sau phẫu thuật: tiếp tục hóa trị sau phẫu thuật

2.3. Chỉ định điều trị khi bệnh tiến triển

Tình huống lâm sàng của một ung thư biểu mô buồng trứng đã/đang hóa trị bước 1 có thể tiến triển/tái phát trong các khoảng thời gian sau:

- Bệnh tiến triển trong khi hóa trị, hoặc tiến triển dưới 6 tháng kể từ chu kỳ cuối cùng của phác đồ hóa trị có Platin. Trường hợp này bệnh nhân được gọi là kháng trị với Platin hay tái phát sớm. Chỉ

định điều trị trong trường hợp này là hóa trị bước 2 (Doxorubicin bọc liposôm hay Topotecan) kết hợp với bevacizumab (nếu trước đó chưa sử dụng).

- Bệnh tiến triển sau khi ngưng Platin trên 6 tháng. Trường hợp này được gọi là tái phát muộn nhưng còn nhạy với điều trị Platin. Các phác đồ có thể sử dụng theo khuyến cáo là Carboplatin-Paclitaxel, Carboplatin-Gemcitabine, Carboplatin và Doxorubicin bọc liposôm, có thể kết hợp với bevacizumab (nếu trước đó chưa sử dụng).

3. Kế hoạch điều trị

3.1. Phác đồ hóa trị

Carboplatin kết hợp Paclitaxel.

Cơ sở của việc lựa chọn nhóm Platin-Paclitaxel là điều trị chuẩn trong ung thư buồng trứng dựa trên hai nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III GOG111 và EORTC-NCIC OV10. Nghiên cứu so sánh giữa hai nhóm bệnh nhân hóa trị với phác đồ Cisplatin-Cyclophosphamide và Cisplatin-Paclitaxel. Nhóm bệnh nhân hóa trị bằng Cisplatin-Paclitaxel cho thấy cải thiện sống không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ so với nhóm điều trị bằng Cisplatin-Cyclophosphamide [3]. Đặc biệt, nếu thay Cisplatin bằng Carboplatin trong phác đồ kết hợp với Paclitaxel, thì hiệu quả tương đương nhưng độc tính hóa trị sẽ thấp hơn khi sử dụng phác đồ có Carboplatin, điều này được chứng minh qua nghiên cứu pha III của Ozols và cộng sự. Liều sử dụng của Carboplatin (AUC 5-6) và Paclitaxel (175 mg/m²) mỗi 3 tuần với 6 chu kỳ. Hiện tại không có bằng chứng cho thấy bệnh nhân cải thiện tiên lượng nếu hóa trị hơn 6 chu kỳ.

Tuy nhiên lại có những bệnh nhân dị ứng hoặc không dung nạp được với Paclitaxel. Trong trường hợp này lựa chọn thay thế Paclitaxel bằng Doxorubicin bọc liposôm sẽ được xem xét dựa trên nghiên cứu MITO-2 cho thấy hiệu quả tương đương so với dùng Paclitaxel [4].

Trên thực tế lâm sàng, có những bệnh nhân không dung nạp được hóa trị, kể cả khi đã thay thế Paclitaxel. Trong tình huống này, lựa chọn đơn hóa trị bằng Carboplatin được chỉ định dựa trên nghiên cứu của ICON 3 (International Collaborative Ovarian Neoplasm) [5]. Tính đến thời điểm này, thì

không có chỉ định thêm bất kỳ một nhóm hóa chất độc tế bào thứ 3 nào vào trong phác đồ hóa trị ung thư biểu mô buồng trứng.

3.2. Thay đổi lịch hóa trị

Tùy từng tình huống cụ thể trên bệnh nhân mà có thể thay đổi lịch hóa trị với bộ đôi Carboplatin và Paclitaxel mỗi 3 tuần bằng Paclitaxel hàng tuần và Carboplatin mỗi 3 tuần. Cơ sở của thay đổi lịch hóa trị hàng tuần dựa trên giả thuyết của nhóm nghiên cứu Norton-Simon nhằm mục đích làm giảm những dòng tế bào kháng thuốc hồi phục giữa các chu kỳ. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã tiến hành cho thấy không có sự khác biệt với phác đồ mỗi 3 tuần, ngược lại còn gây độc tính nhiều hơn trên hệ huyết học. Ngoài ra thì việc di chuyển hàng tuần điều trị ngoại trú để hóa trị và giá thành cũng là một trong những điểm hạn chế của việc thay đổi lịch hóa trị cho dù cơ sở của giả thuyết đặt ra có tính hợp lý cao.

3.3. Thay đổi đường truyền hóa chất

Hóa trị trong phúc mạc so với hóa trị bằng truyền tĩnh mạch

Thay đổi đường truyền hóa chất trong phúc mạc thay vì truyền tĩnh mạch được đưa ra dựa trên cơ sở ung thư biểu mô buồng trứng có đặc điểm gieo rắc phúc mạc. Tuy nhiên dựa trên chứng cứ lâm sàng của nghiên cứu GOG172 cho thấy hóa trị trong phúc mạc làm tăng độc tính, phương pháp thực hiện phức tạp và đòi hỏi kinh nghiệm của người làm, mặc dù sống còn toàn bộ của hóa trị trong phúc mạc cao hơn 16 tháng so với hóa trị bằng đường tĩnh mạch cùng phác đồ Carboplatin-Paclitaxel (66 tháng so với 50 tháng). Chỉ định hóa trị trong phúc mạc vẫn đang còn nhiều tranh cãi [6].

Hóa trị tăng nhiệt trong phúc mạc (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) trong lúc phẫu thuật.

Một nghiên cứu vừa được công bố vào tháng 1 năm 2018 của tác giả van Driel và cộng sự về hiệu quả của hóa trị tăng nhiệt trong phúc mạc trong lúc phẫu thuật đối với những bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng tiến xa. Nghiên cứu đa trung tâm, pha III, phân bố ngẫu nhiên ở 245 bệnh nhân đã hóa trị tân hỗ trợ với Carboplatin và Paclitaxel 3 chu kỳ. Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật để làm giảm tế bào bướu, hoặc kết hợp với hóa trị tăng nhiệt độ trong phúc mạc

trong lúc phẫu thuật bằng Cisplatin (100 mg/m²), hoặc không hóa trị trong lúc mổ. Tất cả các bệnh nhân sau mổ được tiếp tục hóa trị thêm 3 chu kỳ bằng bộ đôi Carboplatin-Paclitaxel và theo dõi sống còn toàn bộ. Kết quả của nghiên cứu cho thấy ở nhóm hóa trị trong lúc mổ có sống còn không bệnh tái phát là 14,2 tháng so với 10,7 tháng ở nhóm không hóa trị trong lúc mổ, và sống còn toàn bộ là 45,7 tháng so với 33,9 tháng ở nhóm không hóa trị trong lúc mổ. Hóa trị trong lúc mổ hứa hẹn sẽ được phê duyệt và đưa vào phác đồ chuẩn trong thời gian sắp tới nhằm mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân (7).

3.4. Điều trị bằng kháng yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (anti-VEGF)

Điều trị bước một

Vai trò của điều trị hỗ trợ - duy trì của ức chế tăng sinh mạch bằng bevacizumab được chứng minh thông qua các thử nghiệm lâm sàng pha III GOG-218 trên 1873 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn III-IV có bướu tồn lưu sau phẫu thuật giảm tổng khối bướu và trong nghiên cứu pha III ICON-7 trên 1528 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn sớm nguy cơ cao. Trong cả hai nghiên cứu này, kết quả cho thấy vai trò của bevacizumab trong điều trị bước một và điều trị duy trì cho đến khi bệnh tiến triển đã mang lại lợi ích cho bệnh nhân [8]. Tuy nhiên giá thành của thuốc sẽ là điểm hạn chế nếu sử dụng lâu dài.

Điều trị khi bệnh tái phát – tiến triển

Kết hợp điều trị với kháng yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu bằng bevacizumab cho thấy có hiệu quả trong các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng và đã được khuyến cáo điều trị trong ung thư biểu mô buồng trứng tiến triển, trong nhóm tiến triển nhạy với Platin tái phát muộn và đặc biệt trong cả nhóm tiến triển kháng trị với Platin tái phát sớm [9].

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III OCEANS trên nhóm bệnh nhân tái phát nhạy với Platin cho thấy khi bevacizumab khi kết hợp với hóa trị (Gemcitabine - Carboplatin) sẽ mang lại sống còn không bệnh tiến triển hơn so với hóa trị đơn thuần không sử dụng bevacizumab. Trung vị sống còn toàn bộ lần lượt là 12,4 tháng và 8,4 tháng lần lượt ở nhóm có hoặc không kết hợp với bevacizumab [10]. Ngoài ra trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng pha III AURELIA trên nhóm bệnh

nhân tiến triển kháng trị với platin, đã cho thấy sống còn không bệnh tiến triển ở nhóm hóa trị kết hợp với bevacizumab là 6,7 tháng cao hơn so với nhóm hóa trị đơn thuần là 3,4 tháng [11]. Bevacizumab đã được đưa vào sử dụng trong vài năm trở lại đây tại Việt Nam và bước đầu cho thấy hiệu quả trên bệnh nhân. Các nghiên cứu trong nước sẽ tiếp tục được tiến hành nhằm so sánh hiệu quả với các phác đồ trên thế giới.

3.5. Đích nhắm ức chế phân tử PARP

Olaparib là phân tử ức chế PARP đầu tiên được chỉ định trong ung thư buồng trứng có tình trạng đột biến gen BRCA kèm theo. Khảo sát đột biến BRCA có thể được thực hiện ngay lúc chẩn đoán hoặc khi bệnh tái phát với tỉ lệ đột biến chiếm khoảng 19 – 31 % ở ung thư buồng trứng. Trong trường hợp này, điều trị bằng ức chế PARP cho thấy cải thiện sống còn không bệnh tiến triển là 8,4 tháng so với dùng giả dược là 4,8 tháng trong nghiên cứu của Ledermann năm 2012 [12].

4. Kết luận

Cùng với sự phát triển của sinh học phân tử trong chẩn đoán thì điều trị ung thư biểu mô buồng trứng đã có những thay đổi trong những năm gần đây đặc biệt là các đích nhắm trên phân tử PARP hay kháng yếu tố tăng sinh nội mạc (anti-VEGF). Tuy nhiên, phẫu thuật và theo sau bằng hóa trị bộ đôi Platin vẫn là những nền tảng không thể thay thế trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng tùy thuộc vào từng tình huống cụ thể. Ngoài ra thì hóa trị tăng nhiệt độ trong phúc mạc trong lúc phẫu thuật đã cho thấy mang lại lợi ích cho bệnh nhân trong thử nghiệm lâm sàng pha III trong những công bố gần đây.

Trong kỷ nguyên của việc điều trị y khoa chính xác thì cá thể hóa điều trị bệnh nhân ung thư buồng trứng không chỉ dựa trên giải phẫu bệnh, loại tế bào, độ mô học hay giai đoạn bệnh mà còn dựa vào yếu tố sinh học phân tử và cả hoàn cảnh cụ thể từng bệnh nhân về kinh tế và xã hội. Phối hợp điều trị ung bướu nội khoa kết hợp với các chuyên khoa khác như phẫu thuật phụ khoa, giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh và sản khoa sẽ mang lại lợi ích cho bệnh nhân ung thư buồng trứng nói riêng và bệnh nhân ung thư nói chung.

Tài liệu tham khảo

1. Collinson F, Qian W, Fossati R, Lissoni A, Williams C, Parmar M, et al. Optimal treatment of early-stage ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2014 Jun;25(6):1165–71.
2. Singapore Cancer Network (SCAN) Gynaecological Cancers Systemic Therapy Workgroup. Singapore Cancer Network (SCAN) Guidelines for Front-Line Systemic Therapy of Newly Diagnosed Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Ann Acad Med Singapore*. 2015 Oct;44(10):421–33.
3. Swart AMC, Parmar MKB, Harper P, Colombo N, Torri V. The European Canadian Intergroup trial (OV10 trial) and the US Gynaecologic Oncology Group trial (GOG 111). *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2004 Aug;14(4):697; author reply 698.
4. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G, Savarese A, Sorio R, Breda E, et al. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2011 Sep 20;29(27):3628–35.
5. International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2002 Aug 17;360(9332):505–15.
6. Monk BJ, Chan JK. Is intraperitoneal chemotherapy still an acceptable option in primary adjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer? *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017 Nov 1;28(suppl_8):viii40–viii45.
7. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 18;378(3):230–40.
8. Rossi L, Verrico M, Zaccarelli E, Papa A, Colonna M, Strudel M, et al. Bevacizumab in ovarian cancer: A critical review of phase III studies. *Oncotarget*. 2016 Nov 11;8(7):12389–405.
9. Francis J, Coakley N, Elit L, Mackay H. Systemic therapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2017 Dec;24(6):e540–6.
10. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer [Internet]. [cited 2018 Mar 6]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3646321/>
11. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1302–8.
12. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382–92.