

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ PHÁC ĐỒ PACLITAXEL - CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB – IV

NGUYỄN VIỆT HÀ, ĐẶNG VĂN KHOA
Bệnh viện 74 trung ương

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel - Cisplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV tại khoa Ung bướu - Bệnh viện 74TW.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiến Nghiên cứu trên 45 bệnh nhân chẩn đoán là ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV được điều trị phác đồ Paclitaxel - Cisplatin. Đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm và tác dụng phụ của phác đồ.

Kết quả: Tuổi trung bình 58,9. Phác đồ dung nạp tốt, cải thiện thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng cuộc sống, kiểm soát được các triệu chứng. Đáp ứng toàn bộ là 33,3% (không có đáp ứng hoàn toàn). Thời gian sống thêm trung bình là 10,45 tháng. Tỷ lệ sống thêm 1 năm là 33,3%; sống thêm sau 2 năm là 6,7%. Tác dụng phụ ở mức chấp nhận được.

SUMMARY

Objectives: Evaluate the effectiveness of Paclitaxel-Cisplatin regimen in the treatment of non-small cell lung cancer of stage IIIB-IV at the Department of Oncology, 74 Central Hospital.

Methods: Prospective study of 45 patients were diagnosed non small cell lung cancer at stage IIIB-IV treated by Paclitaxel-Cisplatin treatment regimen. Assess response, survival and side effects of therapy.

Main results: The verageage 58.9. Regimen was well tolerated, increase survival, improved quality life, control of symptoms. Entire response was 33.3% (having no complete response). The average survival time was 10.45 months. The one - year survival rate was 33.3%, the two - year survival rate was 6.7%. Side effects was at an acceptable level.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là ung thư rất thường gặp trên thế giới là loại ung thư phổ biến nhất trên toàn cầu. Ung thư phổi gặp ở cả hai giới nam và nữ. Cho đến nay thuốc lá vẫn là nguy cơ ngoại sinh hàng đầu gây ra ung thư phổi. Ung thư phổi là loại ung thư có độ ác tính cao, tiến triển nhanh tiên lượng xấu. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới UTP được chia làm 2 nhóm chính là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) trong đó UTPKTBN chiếm 80 - 85%. Hoá chất là phương pháp thường áp dụng ở giai đoạn muộn. Paclitaxel là một Taxan có hiệu quả rõ rệt trong điều trị UTP không tế bào nhỏ giai đoạn muộn, khi dùng đơn độc hay phối hợp Cisplatin. Do những hiệu quả và tính an toàn đã được chứng

minh qua nhiều thử nghiệm lâm sàng, phác đồ Paclitaxel – Cisplatin đã trở thành một trong những phác đồ được sử dụng rộng rãi trên thế giới. UTP ở giai đoạn IIIB-IV là các giai đoạn muộn không còn chỉ định phẫu thuật, chỉ có thể áp dụng hoá trị liệu, xạ trị nhằm cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel-Cisplatin trong điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB-IV tại bệnh viện 74 TW (2009-2012).*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Địa điểm và thời gian nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện 74TW từ tháng 9/2009 đến tháng 9/2012

Đối tượng nghiên cứu. Gồm 45 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV được điều trị bằng hoá chất phác đồ Paclitaxel - Cisplatin.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chẩn đoán là UTP giai đoạn IIIB-IV. Chẩn đoán mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ. Kanofsky $\geq 70\%$. Không có chống chỉ định điều trị hoá chất. Điều trị tối thiểu 3 đợt hoá chất. Chấp nhận tham gia nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả tiến cứu

Các bước tiến hành.

Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.

Điều trị hoá chất phác đồ Paclitaxel – Cisplatin.

1. Paclitaxel 175 mg/m² da TM ngày 1

2. Cisplatin 80 mg/m² da TM ngày 1

Chu kỳ 21 ngày.

Đánh giá hiệu quả điều trị và tác dụng phụ: Đánh giá đáp ứng với điều trị hoá chất dựa trên tiêu chuẩn của WHO (Bao gồm đáp ứng cơ năng và đáp ứng thực thể). Đánh giá thời gian sống thêm. Đánh giá tác dụng phụ: phân độ độc tính dựa trên tiêu chuẩn của WHO (Gồm 5 độ từ 0-4).

Phân tích và xử lý số liệu bằng các thuật toán thống kê y học.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tuổi - giới tính của bệnh nhân.

Tuổi	Giới		Tổng số
	Nam	Nữ	
<40	1	0	1 (2,2%)
40 – 49	4	0	4 (8,9%)

50 – 59	12	3	15 (33,3%)
60 – 69	16	6	22 (48,9%)
>70	3	0	3 (6,7%)
Tổng số	36 (80%)	9 (20%)	45 (100%)

Nhận xét: Tuổi trung bình: 58,9±6,4. Tỷ lệ nhóm trên 40 tuổi chiếm 97,8%, nhóm tuổi mắc nhiều nhất là 50-69 chiếm 82,2%. Tỷ lệ nam/nữ : 9/1

Đáp ứng điều trị.

Bảng 2. Đáp ứng cơ năng.

Triệu chứng	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
Ho kéo dài	37	82,2	15	33,3	<0,05
Đau ngực	35	77,7	7	15,6	
Ho ra máu	8	17,8	2	4,4	
Đau khớp	15	33,3	7	15,6	
Khó thở	12	26,7	4	8,8	
Sút cân >5%	22	48,9	10	22,2	

Bảng 3. Đáp ứng thực thể.

Đáp ứng	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng một phần	15	33,3
Bệnh ổn định	20	44,4
Tiến triển	10	22,2
Tổng	45	100%

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần chiếm 33,3%; bệnh ổn định chiếm 44,4%.

Bảng 4. Đáp ứng điều trị theo chỉ số Karnofsky.

Karnofsky	Karnofsky trước điều trị		Karnofsky sau điều trị		p
	n	Tỷ lệ%	n	Tỷ lệ%	
70 - 80%	16	35,6	7	15,6	<0,05
<80 - 90%	27	60	24	53,3	>0,05
> 90%	2	4,4	14	31,1	<0,05

Nhận xét: Không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần chiếm 33,3%; bệnh ổn định chiếm 44,4%.

Bảng 5. Thời gian sống thêm.

<6 tháng	6-12 tháng	Sống thêm 1 năm	Sống thêm 2 năm	Thời gian sống thêm trung bình
8(17,8%)	19(42,2%)	15(33,3%)	3(6,7%)	10,45±1,2

Bảng 6: Thời gian sống thêm theo giai đoạn bệnh.

Giai đoạn bệnh	Số BN	Thời gian sống thêm trung bình (tháng)
IIIB	23 (51,1%)	14,5
IV	22 (48,9%)	7,1
		P < 0,05

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân ở giai đoạn IIIB cao hơn giai đoạn IV. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,05.

Bảng 7: Thời gian sống thêm theo đáp ứng.

Đáp ứng	Số BN	Thời gian sống thêm trung bình (tháng)
Có đáp ứng	15	16,1
Không đáp ứng	30	7,0
		P < 0,05

Nhận xét: Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm bệnh nhân đáp ứng với điều trị cao hơn nhóm không đáp ứng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p < 0,01.

Bảng 9: Tác dụng phụ của hóa chất trên hệ tạo huyết.

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết.	Độ độc tính									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm bạch cầu	35	77,8	4	8,9	3	6,7	2	4,4	1	2,2
Giảm bạch cầu hạt	36	80	3	6,7	2	4,4	3	6,7	1	2,2
Giảm huyết sắc tố	24	22,2	11	24	7	15,6	3	6,7	0	0
Giảm tiểu cầu	45	100	0	4	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu ở độ 1. Giảm bạch cầu gặp 22,2% nhưng thường nhẹ chủ yếu độ 1,2; có 3 trường hợp giảm bạch cầu độ 3,4 (6,6%).

Giảm huyết sắc tố nhẹ chủ yếu gặp độ 1,2. Không có trường hợp nào giảm tiểu cầu.

BÀN LUẬN.

Tuổi và giới.

Tuổi luôn là yếu tố quan trọng trong hầu hết các nghiên cứu về ung thư, tuổi phản ánh quá trình tích lũy thời gian tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư, đặc biệt trong ung thư biểu mô. Trong các nghiên cứu về ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng thường gặp là sau 40 tuổi. Theo Hoàng Đình Chân (2004) lứa tuổi mắc UTP là 40 - 59 chiếm tỷ lệ 56,4%; Hoàng Trọng Tùng (2006) tuổi hay gặp 50 - 59 chiếm tỷ lệ 51,2%; Lê Thu Hà (2009) tuổi hay gặp 50 - 59 chiếm tỷ lệ 48,9%. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi hay gặp nhất từ 60 - 69 chiếm tỷ lệ 48,9%. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 58,9 thấp hơn so với các tác giả nước ngoài khác như Belani (65 tuổi), Schiller (63 tuổi). Tại Việt Nam trước năm 1994 tỷ lệ mắc của nam/nữ vào khoảng 8/1, theo Phan Lê Thắng (2001) là 4/1, theo Hoàng Đình Chân (2004) là 5,76 lần. Theo Lê Thu Hà (2009) là 6/1. Theo nghiên cứu này tỷ lệ nam/nữ là 9/1, tuy nhiên tỷ lệ này không mang tính dịch tễ vì chỉ được nghiên cứu trên một nhóm đối tượng bệnh nhân giai đoạn IIIB - IV điều trị một loại hoá chất.

Triệu chứng lâm sàng.

Bệnh nhân đến với chúng tôi thường có các biểu hiện về hô hấp trong đó ho kéo dài chiếm 82,2%; đau ngực chiếm 77,7%. Kết quả cũng tương tự như của các tác giả khác như Lê Thu Hà (2009) là 80% và 77,8%. Triệu chứng sút cân gặp ở 48,9% bệnh nhân, tỷ lệ này ở các nghiên cứu của Nguyễn Minh Hương (2005) là 47,6%; Lê Thu Hà (2009) là 57,8%. Tình trạng toàn thân được chúng tôi tổng kết qua chỉ số Karnofsky trước khi đưa vào điều trị với biến thiên 80 -90 % cao nhất chiếm 60 %

Kết quả điều trị.

Đáp ứng cơ năng. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đáp ứng cơ năng (giảm triệu chứng lâm sàng) là 77,8% (trong đó đáp ứng hoàn toàn là 26,7%, giảm một phần triệu chứng là 51,1%; tỷ lệ này cũng tương tự như tác giả Lê Thu Hà là 77,7%; thấp hơn của tác giả Vũ Văn Vũ (85%) có lẽ do bệnh nhân của chúng tôi ở giai đoạn IV, có chỉ số KPS < 80% nhiều hơn.

Đáp ứng thực thể. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có bệnh nhân nào đạt hiệu quả đáp

ứng hoàn toàn nhưng tỷ lệ đáp ứng chung của chúng tôi tương đối cao 33,3% gần tương đương với các nghiên cứu của Vũ Văn Vũ (2004) là 35%. Bellani (ASCO - 2004) là 32%, Lillenbaum (2002) ASCO là 30%, Johnson là 27%, Bonomi(2002) là 28%. Các nghiên cứu này có sự tương đương về tỷ lệ giai đoạn III và giai đoạn IV với nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Gatzemeier (2000) cho tỷ lệ đáp ứng là 26%, nghiên cứu của Giaccone(1998) cho tỷ lệ đáp ứng đến 41%. Những bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị phần lớn là xuất hiện thêm các di căn mới, đó cũng là nguyên nhân chính khiến phải ngừng điều trị chứ không phải tác dụng phụ của điều trị. Nghiên cứu một số bệnh nhân có đáp ứng một phần sau 3 chu kỳ sau điều trị đến chu kỳ thứ 5,6 lại tiến triển, chúng tôi cho rằng có thể do hiện tượng kháng thuốc của nhóm bệnh nhân này.

Thời gian sống thêm.

Bệnh sử tự nhiên của ung thư phổi giai đoạn di căn lan tràn (giai đoạn III, IV) có tiên lượng rất xấu. Thời gian sống trung bình 4 tháng và chỉ 5-10% số bệnh nhân có thể sống đến 1 năm nếu không được điều trị. Hóa trị có platin từ năm 1990 cho thấy có cải thiện thời gian sống. Sự xuất hiện các Taxan đã được các nhà nghiên cứu chứng minh hoạt tính khi sử dụng đơn chất và phác đồ kết hợp các Taxan và platin cũng được chứng minh ưu thế trên lâm sàng với tính dung nạp và chất lượng sống tốt hơn. Thời gian sống thêm sẽ tăng lên 8-11 tháng và trên 30% bệnh nhân sống thêm 1 năm nếu điều trị hoá chất có Platin đặc biệt là phác đồ phối hợp Platin với các thuốc mới. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống thêm sau một năm là 33,3%; sau 2 năm là 6,7%. Thời gian sống thêm trung bình trong các nghiên cứu sử dụng phác đồ Paclitaxel – Cisplatin dao động từ 6,1-11,2 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi là 10,45±1,2 tháng, của tác giả Lê Thu Hà (2009) là 10,65±1,6 tháng. Thời gian sống thêm trong các nghiên cứu của Giaccone(1998) là 9,7 tháng, Bonomi (2002) là 9,5 tháng. Theo nghiên cứu này thời gian sống thêm giảm dần từ 33,3% tại thời điểm sau 1 năm xuống còn 6,7% sau 2 năm, không có bệnh nhân nào sống tới năm thứ 3. Tỷ lệ sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi là 33,3% phù hợp với các tác giả Gatzemeier (2000) là 30%; Schiller (2002) là 31%; Meerbeeck(2001) là 35,5%. Nghiên cứu của tác giả Giaccone(1998) có tỷ lệ cao hơn 43% có lẽ do bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu có PS cao.

Các yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm.

Yếu tố đáp ứng: Trong nghiên cứu của chúng tôi những bệnh nhân có đáp ứng với hoá trị có thời gian sống thêm trung bình cao hơn hẳn nhóm bệnh nhân không có đáp ứng (16,1 và 7,0 tháng), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Dễ dàng hiểu được vì những bệnh nhân đáp ứng với hoá trị tổn thương sẽ thu nhỏ, kéo dài thời gian dẫn tới tiến triển bệnh cũng như giảm ảnh hưởng của bệnh tới toàn bộ cơ thể nên thời gian sống thêm kéo dài hơn.

Yếu tố giai đoạn: Thời gian sống thêm trung bình ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB (14,5 tháng) cao hơn ở nhóm giai đoạn IV (7,1 tháng) sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê với $p<0,01$. Điều này cũng hợp lý vì ở giai đoạn III chưa có di căn xa, biểu hiện bệnh ít hơn, ảnh hưởng đến toàn trạng không nhiều như khi đã có di căn, nhất là các trường hợp có đáp ứng điều trị sẽ kéo dài thời gian ổn định bệnh, giảm các triệu chứng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Một số tác dụng phụ của phác đồ.

Độc tính là vấn đề luôn phải đối mặt trong điều trị hoá chất, đặc biệt ở các bệnh nhân giai đoạn IIIB-IV vì lúc này bệnh nhân có thể trạng kém, nhạy cảm hơn với các tác dụng phụ của hoá trị. Vai trò của hoá chất trong điều trị UTP giai đoạn tiến xa là điều trị triệu chứng và nâng cao chất lượng cuộc sống là chính. Việc kéo dài thời gian sống thêm không chỉ phụ thuộc vào đáp ứng thuốc của bệnh nhân mà còn phụ thuộc vào khả năng chịu đựng được các tác dụng phụ của hoá chất.

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết. Trong nghiên cứu của chúng tôi gặp 21,9% trường hợp có giảm bạch cầu, trong đó có một trường hợp giảm bạch cầu độ 4 nhưng không có sốt, điều trị bằng thuốc kích bạch cầu, kháng sinh dự phòng đến ngày thứ 5 bạch cầu trở về bình thường, bệnh nhân này tiếp tục điều trị đến đợt thứ 6 không phải giảm liều, không có trường hợp nào giảm tiểu cầu, kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu khác, tác giả Bellani (ECOG 1599) cũng không ghi nhận trường hợp nào giảm tiểu cầu. Giảm huyết sắc tố trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 45,7% chủ yếu độ 1,2. Giảm huyết sắc tố không phải chỉ do tác dụng phụ của hoá chất mà còn do bệnh nhân thiếu dinh dưỡng do đó cũng đặt ra vấn đề chăm sóc dinh dưỡng cho bệnh nhân điều trị hoá chất là hết sức cần thiết. Nói chung tác dụng phụ trên hệ tạo huyết thường rất nhẹ và có khả năng hồi phục nhanh.

Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết. Rụng tóc là tác dụng phụ gặp nhiều nhất (100%) chủ yếu là rụng tóc độ 3,4. Rụng tóc không có ảnh hưởng đến toàn trạng của bệnh nhân nhưng gây phiền toái về mặt thẩm mỹ. Tiếp đến là đau cơ khớp chiếm tỷ lệ khá cao(22,2%) thường đau 2 khớp gối nặng hơn ở những bệnh nhân có hội chứng Pierre – Marie. Các trường hợp đau khớp đều hết sau 4 – 5 ngày dùng điều trị hóa chất. Tất cả các trường hợp này đều đáp ứng rất tốt với thuốc giảm đau chống viêm. Tác dụng phụ này cũng thấy trong nghiên cứu của tác giả Bellani (61%), Lê Thu Hà (23,4%). Trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp tăng men gan độ 2 trong một chu kỳ hoá chất tuy nhiên chỉ số này trở lại bình thường sau 5 ngày điều trị. Nôn và buồn nôn gặp ở mức độ nhẹ không ảnh hưởng đến sinh hoạt (tất cả các bệnh nhân đều được dùng thuốc chống nôn trước truyền). Không có bệnh nhân nào bị sốc phản vệ hay dị ứng. Có 3 bệnh nhân bị rối loạn tiêu hóa, 2 trường hợp bị nhẹ, 1 trường hợp do hạ bạch cầu độ 4 nhưng ngưng ngay khi bạch cầu lên bình thường (3 ngày).

KẾT LUẬN

Paclitaxel – Cisplatin là sự phối hợp khá ưu việt với những lợi ích đã được chứng minh như cải thiện thời gian sống thêm, cải thiện chất lượng cuộc sống, kiểm

soát các triệu chứng, khả năng dung nạp tốt. Đó cũng là lý do phác đồ này được áp dụng khá rộng rãi trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức. Ung thư phổi. Hóa chất điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học 2003 tr 64 – 74.
2. Lê Thu Hà. Đánh giá hiệu quả phác đồ Paclitaxel – Carboplatin trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB – IV tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Tạp chí Ung thư học Việt Nam số 1 – 2010 tr 268 -275.
3. Ngô Quý Châu. Ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học Hà Nội 2008.
4. Bùi Công Toàn – Hoàng Đình Chân. Bệnh ung thư phổi. Nhà xuất bản Y học Hà Nội 2008.

5. Nguyễn Bá Đức. Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học Hà Nội 2007, tr 176 – 187.

6. Hiệp hội quốc tế chống ung thư (UICC). Cẩm nang ung bướu học lâm sàng. Nhà xuất bản Y học 1995.

7. Bùi Xuân Tám. Bệnh hô hấp. Nhà xuất bản Y học tr 777 – 879.

8. Bellani CP, Lee IS, Socinski (2005) "Randomized phase III trial comparing Cisplatin – Etoposid to Cisplatin – Paclitaxel in advanced or metastatic non small cell lung cancer", Ann Oncol 16(7), 1069 – 1075.

9. NCCN(2011) "Small cell lung cancer", Clinical practice guideline in oncology – V1.