

BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN BẰNG CISPLATIN + IRINOTECAN TẠI KHOA PHỔI BV CHỢ RẪY

Lê Thuởng Vũ*, Trần Văn Ngọc*

TÓM TẮT

Cơ sở: Etoposide + cisplatin được coi là phác đồ chuẩn điều trị ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) giai đoạn lan tràn. Vai trò của irinotecan đối với loại ung thư ở giai đoạn này đang được nghiên cứu.

Mục tiêu: Nghiên cứu tính khả thi, hiệu quả và an toàn của phác đồ irinotecan + cisplatin trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn

Phương pháp và đối tượng: Tại một khoa Phổi, BV đa khoa tuyến cuối; 2 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn đã được điều trị bước đầu bằng cisplatin + irinotecan. Phác đồ sử dụng cisplatin 60mg/m² N1 và irinotecan 60mg/m² N1, N8 trong chu kỳ 21 ngày cho tới 6 chu kỳ.

Kết quả: Đáp ứng hoàn toàn theo WHO trong 1 trường hợp. Không tác dụng phụ nghiêm trọng.

Kết luận: Phác đồ khả thi, an toàn, hiệu quả cao vì vậy nhiều hứa hẹn cho ung thư phổi tế bào nhỏ và cần được nghiên cứu thêm.

ABSTRACT

PRELIMINARY RESULTS OF TREATING EXTENSIVE STAGE SMALL CELL LUNG CANCER BY CISPLATIN + IRINOTECAN AT THE PULMONARY MEDICINE DEPARTMENT, CHO RAY HOSPITAL
Le Thuong Vu, Tran Van Ngoc * Y Hoc TP. Ho Chi Minh * Vol. 11 – Supplement of No 1 - 2007: 173 – 177

Background: Etoposide + cisplatin was considered as standard regimen of chemotherapy for extensive stage small cell lung cancer, but recently the role of irinotecan+ cisplatin is evaluating in this context.

Objective: To study the feasibility, the safety and the effect of this regimen in Vietnamese extensive stage small cell lung cancer patients.

Material and Method: At a Pulmonary Department of a tertiary multi-specialty hospital, 2 advanced stage small cell lung cancer patients were treated first line by chemotherapy with cisplatin + irinotecan. The regimen was cisplatin 60mg/m² D1 và irinotecan 60mg/m² D1, D8 in a 21 day cycle until 6 cycles.

Results: Complete response was noticed with the first case. No severe adverse reaction noted.

Conclusion: This regimen is feasible, safe and with high efficacy; so it is promising for the treatment of extensive small cell lung cancer and needed to be evaluated further.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Chiếm 20% các ung thư phổi theo WHO^(4,10), ung thư phổi tế bào nhỏ chỉ chiếm tỷ lệ từ 3-8,5%^(1,9,12,14,15) tại miền Nam Việt Nam. Hóa trị có vai trò đặc biệt quan trọng trong ung thư phổi tế bào nhỏ vì kéo dài được sống còn⁶. Ngoài phác đồ chuẩn sử dụng cisplatin + etoposide^(4,10), các phác đồ hóa trị mới như cisplatin + irinotecan^(5,7), carboplatin + irinotecan⁽¹³⁾, topotecan⁽⁵⁾... luôn được đặc biệt quan tâm trong niềm hy vọng cải thiện hơn nữa tiên lượng của các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. So sánh cisplatin +

irinotecan và etoposide + cisplatin trên ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, Noda⁽⁶⁾ báo cáo một kết quả hết sức phấn khởi với việc phác đồ hóa trị mới làm gia tăng sống còn có ý nghĩa thống kê. Kết quả này không được tái lập trong nghiên cứu của Hanna^(3,8,11), đặt ra một giả thuyết về ảnh hưởng của chủng tộc (ví dụ người Nhật hoặc Á đông)^(5,11) trên hiệu quả điều trị. Các báo cáo tại Việt Nam trước nay không đề cập việc sử dụng irinotecan hóa trị cho ung thư phổi tế bào nhỏ^(1,9,12,15). Chúng tôi báo cáo kinh nghiệm bước đầu sử dụng thành công phác đồ cisplatin +

* Bộ môn Nội – Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

irinotecan trên 2 trường hợp lâm sàng ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Can thiệp, tiên cứu, mở thực hiện trên 2 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn chưa từng được điều trị hóa chất được theo dõi và điều trị từ 1/2006 đến 12/2006.

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng hình ảnh học gợi ý và kết quả giải phẫu bệnh xác nhận ung thư phổi tế bào nhỏ. Ung thư phổi tế bào nhỏ được gọi là lan tràn khi sang thương u không khu trú trong lồng ngực trong một trường xạ trị (đánh giá mức độ lan rộng u bằng X quang ngực, CT scan ngực và sọ não, nội soi phế quản, siêu âm bụng, xạ hình xương). Các bệnh nhân được giải thích rõ về tác dụng phụ, hiệu quả, phí tổn cũng như phác đồ trị liệu. Tất cả bệnh nhân đều tự nguyện tham gia nghiên cứu.

Hóa trị được chống chỉ định ở các bệnh nhân trên 80 tuổi và/hoặc KPS < 50% hay PS của WHO > 2. Hóa trị còn chống chỉ định trên các bệnh nhân suy gan, suy thận, suy hô hấp tiến triển, nhiễm trùng chưa kiểm soát, có thai.

Phác đồ điều trị:^(1,3,2,5,6,11,7) cisplatine 60mg/m² N1 và irinotecan 60mg/m² ngày 1, ngày 8 với chu kỳ 21 ngày. Irinotecan ngày 8 sẽ được hoãn lại 1 tuần nếu BC trung tính < 1500, hoặc TC < 100 000 hoặc bệnh nhân còn tiêu chảy. Hóa trị N1 sẽ được dời lại 1 tuần nếu bạch cầu < 4000/mm³; neutrophil < 2000/mm³; TC < 100 000/mm³. Liệu hóa trị irinotecan sẽ được giảm đi 10mg/m² nếu có độc tính huyết học độ 4 (tiệt lập bạch cầu có sốt, giảm tiểu cầu cần phải truyền tiểu cầu) hoặc tiêu chảy độ 2 hoặc 3. Hóa trị sẽ được ngưng lại trên bệnh nhân tiêu chảy độ 4.

Hóa trị được thực hiện nội trú, trong một khu cách ly riêng. Giữa các lần vô thuốc trong cùng một đợt hóa trị, các bệnh nhân có thể được điều trị ngoại trú. Trong quá trình điều trị, các bệnh nhân được khám và đánh giá trước mỗi lần hoá trị bao gồm: tổng trạng chung, tình trạng nhiễm trùng, tình trạng các biến chứng nếu có, công thức máu, chức năng gan thận (tính clearance creatinine theo Crockoft), X quang phổi. Hoá trị

sẽ được ngưng lại nếu có bằng chứng bệnh tiến triển rõ ràng. Lượng giá kết quả điều trị được thực hiện sau mỗi 3 chu kỳ với CT scan lồng ngực và/hoặc CT sọ, siêu âm bụng. Các thay đổi sau hoá trị được lượng giá theo WHO^(13,1): đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh không đổi/ổn định và tiến triển. Sau mỗi lần lượng giá, bệnh nhân sẽ được xem xét lại hiệu quả điều trị và quyết định hoá trị tiếp hay thay đổi phương thức điều trị phụ thuộc vào bệnh cảnh cụ thể. Sau mỗi lần hoá trị, bệnh nhân được theo dõi sát công thức máu N15. Kết quả CTM được báo cho bác sĩ điều trị và tùy kết quả mà bệnh nhân được chỉ định theo dõi sát nhiệt độ tại nhà hay nhập viện trong trường hợp có tiệt lập bạch cầu kèm sốt hay giảm tiểu cầu nghiêm trọng. Chúng tôi không sử dụng thuốc GM-CSF thường quy cho các trường hợp giảm bạch cầu sau hoá trị không kèm sốt mà thông thường có khả năng tự hồi phục. Theo dõi và phân độ nặng các tác dụng phụ theo WHO^(4,10).

KẾT QUẢ

Chúng tôi trình bày 2 bệnh nhân dưới đây.

Trường hợp 1

Vũ thị Tr. Nữ 63 tuổi. Không hút thuốc. Karnofsky PS 80. Bệnh cảnh lâm sàng ho, khó thở kèm thâm nhiễm phổi phải được tuyến trước điều trị thử lao không giảm. X quang phổi xẹp hoàn toàn phổi phải (T3). Nội soi có khối sùi bít gần hoàn toàn phế quản gốc phải, kết quả sinh thiết phát hiện carcinome phế quản tế bào nhỏ. CT scanner hạch rốn phổi và trung thất cùng bên (N2). Xạ hình xương di căn xương sườn 8 cung sau T (M1). Khởi đầu điều trị tháng 1/2006 đến 7/2006 gồm đủ 6 chu kỳ. Tháng 2/2006 bệnh nhân khạc ra một mẫu mô mật độ chắc và X quang nghi nhận mất hình ảnh xẹp phổi. Đánh giá sau hóa trị bằng CT scanner ngực, bụng và sọ não; xạ hình xương, nội soi phế quản sinh thiết: đáp ứng hoàn toàn. Ba tháng sau ngừng hóa trị, PET scanner không tái phát. Bệnh nhân từ chối xạ trị lồng ngực tiếp diễn cũng như xạ trị não dự phòng. Tác dụng phụ: tiêu chảy nhẹ (độ 1), giảm bạch cầu độ 2, ói nhẹ (độ 1).

Trường hợp 2

Trần thị Ch. Nữ 66 tuổi. Không hút thuốc. Karnofsky PS 70. Bệnh cảnh lâm sàng ho, đau ngực phải vùng đáy ngực khoảng liên sườn 4-8 từ đường nách sau đến đường trung đòn phải. X quang phổi, CT scanner ngực: u phổi phải trên 3cm (T2), tràn dịch màng phổi phải, hạch rốn phổi và trung thất cùng bên (N2). Nội soi phế quản và sinh thiết không giúp chẩn đoán xác định. Sinh thiết xuyên ngực: carcinome phế quản tế bào nhỏ. Xạ hình xương di căn các xương sườn 6,7, 8 tương ứng vị trí đau trên lâm sàng (M1). Khởi đầu điều trị tháng 9/2006 đến 12/2006 gồm 3 chu kỳ. Lâm sàng hết hoàn toàn ho và đau ngực. X quang phổi mất toàn bộ hình ảnh u và tràn dịch màng phổi phải. Tác dụng phụ: giảm bạch cầu độ 2, giảm tiểu cầu độ 1, ói độ 2.

BÀN LUẬN

Dân số nghiên cứu

Hai bệnh nhân nghiên cứu đều là nữ, không hút thuốc lá, thang hoạt động Karnofsky tương ứng WHO 0-1, tuổi không trên 70, không có di căn não và số lượng thương tổn di căn xa ít (bệnh nhân 1 là một thương tổn di căn duy nhất trên xương sườn, bệnh nhân 2 là di căn nhiều xương sườn). Vậy, có thể nói hai bệnh nhân chúng tôi có nhiều yếu tố tiên lượng tốt từ đầu⁽²⁾.

Tính khả thi

Trong cùng khoảng thời gian nghiên cứu, chúng tôi có 4 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ. Cả 4 bệnh nhân đều không có chống chỉ định của hóa trị sử dụng irinotecan. Hai bệnh nhân còn lại được chọn lựa carboplatine + etoposide vì có nhu cầu điều trị theo bảo hiểm y tế. Hai bệnh nhân này việc lựa chọn tự do hơn do không có khó khăn về tài chính. Có thể nói, vấn đề tài chính đã giới hạn một phần việc lựa chọn bệnh nhân nghĩa là tính khả thi của phác đồ.

Tính hiệu quả

Về *đáp ứng khách quan*, bệnh nhân 1 (VTT) đủ thời gian để đánh giá có *đáp ứng hoàn toàn* được chứng minh, bệnh nhân 2 (TTC) *đáp ứng lâm sàng cực tốt* và cải thiện ngoạn mục trên X quang dự

đoán kết quả chung cuộc tốt. Hiện tại lượng giá lâm sàng là bệnh *đáp ứng hoàn toàn* nhưng chưa có cận lâm sàng cuối đợt để chứng minh. Với 2 bệnh nhân *đáp ứng cực tốt*, kết quả này có vẻ tốt hơn tỷ lệ *đáp ứng thông thường* trên ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn là 67%, nhưng số liệu còn quá ít để đưa đến kết luận. *Đáp ứng chủ quan* rất tốt với sự giảm ho, giảm khó thở, giảm đau và ngưng sử dụng thuốc giảm đau. Cả hai bn đều cho rằng chất lượng cuộc sống được cải thiện, tuy nhiên không phân định được do hoá trị hoặc do điều trị nâng đỡ tích cực kèm theo do không có nhóm chứng. *Thời gian sống thêm* của UTPTBN là 1,5 tháng tăng lên 8-9 tháng với hóa trị, 2 bệnh nhân này chưa có bệnh nhân nào tử vong nên chưa kết luận được gì về sống còn.

Kết quả này tuy tốt nhưng còn sơ khởi và rất khó so sánh với những nghiên cứu trong nước trước đây. Chúng tôi từng báo cáo 3 trường hợp ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn điều trị bằng etoposide có kết quả xấu hơn nhưng 3 trường hợp này có nhiều yếu tố tiên lượng xấu hơn hẳn. Trong thời gian nghiên cứu, hai bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn được điều trị bằng carboplatine + etoposide, cũng có *đáp ứng ngoạn mục* (bệnh nhân nữ C, KPS 80% *đáp ứng hoàn toàn* trên lâm sàng và X quang phổi sau 5 chu kỳ; bệnh nhân nam B, KPS 70% *đáp ứng một phần* sau 3 chu kỳ); chứng tỏ chưa có sự khác biệt thực sự nào được ghi nhận giữa irinotecan và etoposide. Vũ Văn Vũ báo cáo đa số các bệnh nhân hóa trị tại TTUB TP Hồ Chí Minh là hóa trị cho K phổi tế bào nhỏ, nhưng không có trường hợp nào được dùng irinotecan (thời điểm này thuốc chưa được cung cấp trên thị trường).

Các nghiên cứu pha III trên thế giới cũng cho những kết quả không đồng nhất. Noda⁷ thực hiện nghiên cứu dưới sự bảo trợ của công ty dược, trên hơn 160 bệnh nhân ở hai cánh, nhưng liều cisplatin lại khác biệt giữa hai cánh (thấp hơn ở nhóm irinotecan) dẫn đến việc bị nhiều chỉ trích. Hanna^(3,8,11) mới đây báo cáo một nghiên cứu phân bố ngẫu nhiên, với số lượng bệnh nhân lớn hơn 350 bệnh nhân, trên người da trắng, liều cisplatin của hai nhóm tương đương (60mg/m²)

không thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê về sống còn. Cần các nghiên cứu lớn hơn với cỡ mẫu bao gồm nhiều chủng tộc để có thể đi đến kết luận cuối cùng về câu hỏi này.

Tính an toàn

Đa số các tác dụng phụ đều dung nạp được. Giảm bạch cầu độ 2: 2/9 chu kỳ; độ 3/4: không. Giảm tiểu cầu mức 1: 1/9 chu kỳ. Ói mức 1-2 (lần lượt bệnh nhân 1 và bệnh nhân 2) tương ứng việc dùng liều cisplatin không cao. Tiêu chảy nhẹ (độ 1) 1/9 chu kỳ. Không có tác dụng phụ độ 3-4. Theo y văn tỷ lệ biến chứng nặng độ 3-4 là giảm BC đa nhân trung tính 36%, giảm BC có sốt 4%, thiếu máu 5%, giảm tiểu cầu 4%, ói mửa 12% và tiêu chảy 21%⁽¹¹⁾. Các tác dụng phụ huyết học cũng như tiêu hóa ít xảy ra có thể vì 2 bệnh nhân nghiên cứu có thể trạng tốt và nhiều yếu tố tiên lượng tốt chứ không khẳng định tỷ lệ tai biến thấp ở nhóm nghiên cứu.

Giới hạn của nghiên cứu

Số lượng bệnh nhân còn quá thấp. Không phân bố ngẫu nhiên để so sánh 2 nhóm cisplatin + irinotecan và carboplatine + etoposide. Thời gian theo dõi chưa dài nên chưa đưa ra được trung vị thời gian sống thêm, thời gian đến tiến triển bệnh.

KẾT LUẬN

Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn là một bệnh lý có tiên lượng xấu nhưng từ khi có hóa trị thời gian sống còn đã được kéo dài đáng kể. Hai bệnh nhân của chúng tôi đáp ứng rất tốt với irinotecan cho thấy phác đồ hóa trị sử dụng irinotecan là hiệu quả, khả thi, an toàn và vì vậy rất hứa hẹn. Ngoài etoposide sử dụng chung với muối platinum được coi là trị liệu chuẩn cho hóa trị, các bệnh nhân còn có thể hưởng lợi từ một thuốc hóa trị mới irinotecan tuy không đem lại sự cải thiện có ý nghĩa về thời gian sống còn nhưng có kiểu tác dụng phụ khác khiến có thể giúp lựa chọn phù hợp cho từng bệnh nhân. Chính vì vậy, irinotecan sử dụng cho UTPTBN có thể là mục tiêu cho những đề tài nghiên cứu tiếp theo. Cuối cùng, hóa trị chưa phải là một trị liệu không đặc hiệu, không giúp chữa lành cho ung thư tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn; vì vậy có

lẽ sẽ cần bổ sung hay thay thế bằng những trị liệu tương lai hiệu quả và an toàn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Au Nguyệt Diệu, Nguyễn Đình Tuấn, Nguyễn Sào Trung, Nguyễn Văn Thành, Nguyễn Văn Thái, Nguyễn Quốc Dũng, Hoàng thị Thanh Phương, Lê Văn Xuân. Đặc điểm giải phẫu bệnh – lâm sàng của ung thư phổi nguyên phát. Y học TP Hồ Chí Minh, phụ bản chuyên đề ung bướu học, tập 2 số 3. 1999.
2. Gregory M.M. Videtic, Larry W. Stitt, A. Rashid Dar, Walter I. Kocha, Anna T. Tomiak, Pauline T. Truong, Mark D. Vincent, and Edward W. Yu. Continued Cigarette Smoking by Patients Receiving Concurrent Chemoradiotherapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Is Associated With Decreased Survival. J Clin Oncol 21:1544-1549. © 2003
3. Hanna NH, Einhorn L, Sandler A, et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin (IP) with etoposide/cisplatin (EP) in patients (pts) with previously untreated, extensive-stage (ES) small cell lung cancer (SCLC). Proc Am Soc Clin Oncol. 2005;23:622s. Abstract LBA7004.
4. Housset B. Cancer pulmonaire. In Abre'ge' de Pneumologie, Housset B (ed), Paris, Masson 1999.
5. Karen Kelly, MD. New Chemotherapy Agents for Small Cell Lung Cancer. CHEST 2000; 117:156–162S
6. Kazumasa Noda, Yutaka Nishiwaki, Masaaki Kawahara, Shunichi Negoro, Takahiko Sugiura, Akira Yokoyama, Masahiro Fukuoka, Kiyoshi Mori, Koshiro Watanabe, Tomohide Tamura, Seiichiro Yamamoto, Nagahiro Saijo the Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small-Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med., Jan 2002; 346: 85 - 91.
7. Kudoh S, Fujiwara Y, Takada Y, Yamamoto H, Kinoshita A, Ariyoshi Y, Furuse K, and Fukuoka M. Phase II study of irinotecan combined with cisplatin in patients with previously untreated small-cell lung cancer. West Japan Lung Cancer Group. J. Clin. Oncol., Mar 1998; 16: 1068 - 1074
8. Langer C, Hanna NH, Einhorn L, et al. Randomized, phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated, extensive-stage, small-cell lung cancer (SCLC). Lung Cancer. 2005;49(suppl2):S53. Abstract O-156.
9. Lê Thượng Vũ, Nguyễn Xuân Bích Huyền, Trần văn Ngọc, Nguyễn thị Tân Xuân, Đặng Vũ Thông, Đặng thị Kiều Trinh. Kết quả điều trị ung thư phổi bằng hóa chất tại khoa Phổi lâu 8B1P Bv Chợ Rẫy trong hai năm rưỡi (6/2002-11/2004). Y HỌC TP HỒ CHÍ MINH 2006 tập 10 Phụ bản của số 1 trang 55
10. Milleron B. Cancer bronchique. Paris, Laboratoires Sandoz, 1995.
11. Nasser H, Bunn PA., Langer C, Einhorn L, Guthrie T, Beck T, Ansari R, Ellis P, Byrne M, Morrison M, Hariharan S, Wang B and Sandler A. Randomized Phase III Trial Comparing Irinotecan/Cisplatin With Etoposide/Cisplatin in Patients With Previously Untreated Extensive-Stage Disease Small-Cell Lung Cancer. J. Clin. Oncol., May 2006; 24: 2038 - 2043
12. Nguyễn Chấn Hùng, Nguyễn Mạnh Quốc, Phó Đức Mẫn, Nguyễn Quốc Trực. Kết quả ghi nhận ung thư quăn thể tại TP Hồ Chí Minh năm 1997. Y học TP Hồ Chí Minh. Phụ bản chuyên đề ung bướu học tập 2 số 3 1998.
13. Schmitel A., von Weikersthal L F., Sebastian M., Martus P., Schulze K., Hortig P., Reeb M., Thiel E., and Keilholz U. A

- randomized phase II trial of irinotecan plus carboplatin versus etoposide plus carboplatin treatment in patients with extended disease small-cell lung cancer. *Ann. Onc.*, Apr 2006; 17: 663 - 667
14. Võ Tuấn. Ung thư phổi nguyên phát: dịch tể học, chẩn đoán và điều trị. *Y học TP HCM 2000 Tập 4 phụ bản của số 4 trang 261*
15. Vũ Văn Vũ, Đặng Thanh Hồng, Nguyễn Minh Khang, Trần thị Ngọc Mai, Trần Quang Thuận, Nguyễn Mạnh Quốc, Nguyễn Tuấn Khôi, Lê thị Nhiều, Võ thị Ngọc Diệp. Hoá trị ung thư phổi nguyên phát tại Trung tâm Ung bướu TP Hồ Chí Minh. *Y học TP HCM 2001 Tập 5 phụ bản của số 4 trang 249.*
-