

NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ BẰNG HÓA - XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI

BÙI CÔNG TOÀN, TRẦN VĂN THUẬN, LÊ THANH ĐỨC, BÙI VINH QUANG, ĐỖ THỊ KIM ANH,
NGUYỄN THỊ SANG, PHÙNG THỊ HUYỀN, VÕ QUỐC HƯNG, PHẠM TUẤN ANH
Bệnh viện K

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và các độc tính của phương pháp hoá xạ trị đồng thời với cisplatin kết hợp etoposide tiếp theo bằng hoá chất củng cố docetaxel trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn 3 tại Bệnh viện K từ 1/2008 đến 6/2013.

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng. Từ 1/2008 đến 12/2012 có 49 BN chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn III được điều trị bằng hóa chất phác đồ cisplatin 50mg/m² ngày 1, 8, 29, 36; etoposide 50mg/m² ngày 1 - 5, ngày 29 - 33, xạ trị đồng thời liều 61 Gy, 3 đợt hóa chất docetaxel được bắt đầu 4 - 6 tuần sau khi kết thúc hoá - xạ trị đồng thời với liều 75mg/m² và theo dõi đến 06/2013 tại bệnh viện K.

Kết quả nghiên cứu: Tỷ lệ ĐUHT 14,3%, ĐUMP 67,3%, ĐUTB 81,6%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 68%, 24 tháng là 46%, 36 tháng là 30%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 12 tháng là 64%, 24 tháng là 38%, 36 tháng là 21%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 16 tháng. Tác dụng phụ chủ yếu trên hệ tạo huyết và viêm thực quản và tổn thương da diện tích.

Kết luận: Phác đồ cho kết quả tốt và an toàn.

Từ khóa: Ung thư phổi, hoá xạ trị đồng thời.

SUMMARY

Objective: To evaluate the results of concurrent chemoradiotherapy with Cisplatin and Etoposide followed by consolidation Docetaxel in stage III non-small cell lung cancer at K hospital from 1/2008 to 6/2013.

Patients and Methods: Non-controlled clinical trial. From the 1/2008 to 12/2012 at K hospital, 49 stage III non-small cell lung cancer patients were treated with concurrent chemoradiotherapy with cisplatin 50mg/m² day 1, 8, 29, 36 plus Etoposide 50mg/m² day 1 - 5, days 29-33, and radiation dose of 61 Gy followed by consolidation Docetaxel (75mg/m², 3 cycles).

Results: Of our 49 patients, complete response, partial response, overall response accounted for 14.3%, 67.3%, and 81.6% respectively. 12 months, 24 months, 36 months overall survival rate is respectively 68%, 46%, 30%. Median survival is 25 months. 12 months, 24 months, 36 months progression-free survival rate is respectively 64%, 38%, 21%. Median progression-free survival is 16 months. Common side effects are bone marrow suppression, radiation esophagitis, and radiodermatitis.

Conclusions: The regimen has good results and relatively safe.

Keywords: Lung cancer, concurrent chemoradiotherapy.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phế quản phổi (UTPQP) là loại ung thư

thường gặp nhiều trên thế giới. Tại Việt Nam, tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi ở nam là 29,6/100.000 dân, đứng đầu trong các loại ung thư của nam và ở nữ là 7,3/100.000 dân, đứng thứ năm trong số các ung thư ở nữ [2]. Trong thực hành điều trị, ung thư phổi được phân ra hai loại chính là ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) và ung thư phổi tế bào nhỏ trong đó UTPKTBN chiếm tới 80% số các trường hợp.

Trong số các bệnh nhân UTPKTBN mới được chẩn đoán, hơn 33% trường hợp bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng (locally advanced hoặc regionally advanced stage), tức giai đoạn III. Trước đây với điều trị tia xạ (xạ trị) đơn thuần, tỷ lệ đáp ứng thấp, tỷ lệ đáp ứng chung thường chỉ đạt từ 40-60% với đáp ứng hoàn toàn là 7-20%. Hiện nay đối với giai đoạn III thì xu hướng điều trị là kết hợp hóa trị và xạ trị. Theo kết quả của nhiều nghiên cứu, hoá xạ trị đồng thời sử dụng cisplatin, etoposide cùng máy tia xạ gia tốc kế tiếp bằng điều trị hoá chất củng cố docetaxel đã được áp dụng ở nhiều nước trong đó có Hoa Kỳ.

Một nghiên cứu của tác giả David R. Gandara đứng đầu cùng các cộng sự nghiên cứu phác đồ trên cho bệnh nhân ung thư phổi không phải tế bào nhỏ giai đoạn IIIB không mổ được. Kết quả cho thấy thời gian sống trung bình là 26 tháng, tỷ lệ sống sau 1, 2, 3 năm tương ứng là 76%, 54%, 37%. Tỷ lệ hạ bạch cầu độ 4 do docetaxel là 57% [10].

Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục đích:

1. Đánh giá hiệu quả của phương pháp hoá xạ trị đồng thời với cisplatin kết hợp etoposide tiếp theo bằng hoá chất củng cố docetaxel.

2. Đánh giá các độc tính, tác dụng phụ của phương pháp điều trị này.

ĐỐI TƯỢNG, PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: Thời gian nghiên cứu từ 1/2008 -6/2013.

- Không có tiền sử bị ung thư khác.

- Mô bệnh học hoặc tế bào học: Ung thư phổi loại không phải tế bào nhỏ.

- Giai đoạn III theo Hệ thống xếp giai đoạn ung thư phổi của Hiệp hội Phòng chống Ung thư Quốc tế (UICC) năm 2010.

- Thể trạng chung: 0-1 theo thang của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO).

1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân: Loại trừ các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn trên.

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu tính toán lý thuyết được áp dụng theo công thức:

$$n = Z^2 \frac{p \cdot (1 - p)}{(1 - \alpha / 2) d^2}$$

n: Là cỡ mẫu dự kiến

P: Tiêu thức nghiên cứu

d: Độ chính xác mong muốn

z: Sai lầm loại 1 ở mức 1- α /2

($\alpha = 0,05$ thì Z 1- α /2 = 1,96)

Ước tính P = 0,6 và d = 0,15. Cỡ mẫu dự kiến tính là 40.

2.2. Trình tự nghiên cứu

Sau khi các bệnh nhân được chẩn đoán là UTPKTBN có đầy đủ các tiêu chuẩn trên được điều trị bằng hóa chất phác đồ cisplatin 50mg/m² ngày 1, 8, 29, 36; etoposide 50mg/m² ngày 1 – 5, ngày 29 – 33, xạ trị đồng thời liều 61 Gy, 3 đợt hóa chất docetaxel được bắt đầu 4 – 6 tuần sau khi kết thúc hoá - xạ trị đồng thời với liều 75mg/m².

Đánh giá thể trạng bệnh nhân: Theo thang của Tổ chức Y tế Thế giới.

Tỷ lệ đáp ứng: Theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng trên khối u đặc RECIST 2000.

Độc tính của điều trị: Theo tiêu chuẩn về độc tính CTCAE v3.0.

Đánh giá thời gian sống thêm, tái phát di căn: Ghi nhận các thời điểm có bằng chứng tái phát, di căn, thời điểm tử vong. Phân tích thời gian sống thêm 1, 2, 3 năm.

2.3. Xử lý số liệu: Các thông tin được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Phân tích thời gian sống thêm sử dụng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan-Meier.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 1/2008 đến 12/2012 có 49 BN được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn III được điều trị hóa xạ trị đồng thời và theo dõi đến 06/2013 tại bệnh viện K.

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

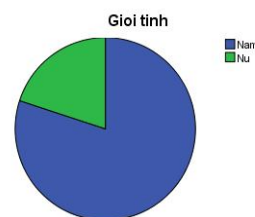
1.1. Tuổi

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
≤ 40	4	8,2
41-50	7	14,3
51-60	25	51
> 60	13	26,5
Tổng	49	100

Nhận xét: Tuổi mắc bệnh thấp nhất: 28 tuổi. Tuổi mắc bệnh cao nhất: 71 tuổi. Tuổi mắc bệnh trung bình: 55,2 tuổi. Nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 51-60, chiếm 51%.

1.2 Giới



Biểu đồ 1. Phân bố ung thư theo giới

Nhận xét: Tỷ lệ nam/nữ là: 4/1.

1.3. Phân bố giai đoạn theo T và N

Bảng 2. Phân bố bệnh nhân theo giai đoạn IIIA(N2) và IIIB

Số bệnh nhân	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn IIIA(N2)	21	42,9
Giai đoạn IIIB	28	57,1
Tổng	49	100

Nhận xét: Số bệnh nhân ở giai đoạn IIIB chiếm tỷ lệ lớn hơn giai đoạn IIIA(N2), (57,1%).

1.4. Phân bố theo typ mô bệnh học

Bảng 3. Phân bố theo typ mô bệnh học

Typ mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
UTBM vảy	18	36,7
UTBM tuyến	20	40,8
UTBM tế bào lớn	6	12,2
UTBM tuyến- vảy	5	10,2
Tổng	49	100

Nhận xét: UTBM tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất (40,8%), UTBM vảy đứng thứ hai (36,7%).

2. Kết quả điều trị

2.1. Đáp ứng sau điều trị

Bảng 4. Đáp ứng sau điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
ĐƯ HT	7	14,3
ĐƯ MP	33	67,3
BGN	7	14,3
BTT	2	4,1
Tổng	49	100

Nhận xét: Đáp ứng toàn bộ sau điều trị là 81,6%, trong đó ĐƯ HT là 14,3%, ĐƯ MP là 67,3%. Có 2 bệnh nhân tiến triển chiếm 4,1%. Các bệnh nhân tiến triển đều ở giai đoạn IIIB.

2.2. Đáp ứng sau điều trị theo giai đoạn

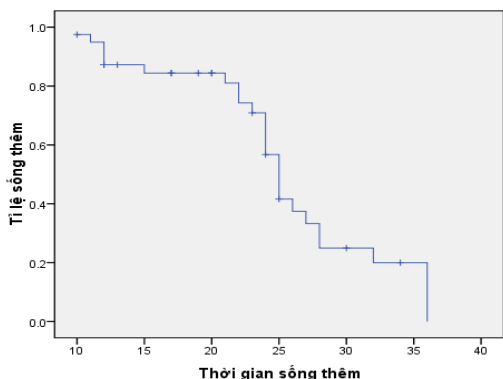
Bảng 5. Đáp ứng sau điều trị theo giai đoạn

Giai đoạn		Đáp ứng		Không đáp ứng	
		n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
IIIA(N2)	p =	17	80,9	4	19,1
IIIB	0.058	15	53,6	13	46,4
Tổng		32		17	
N2	p =	18	81,8	4	18,2
N3	0.036	14	51,9	13	48,1
Tổng		32		17	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng của hai nhóm IIIA (N2) và IIIB tương ứng 80,9% và 53,6% khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,058$. Tỷ lệ đáp ứng của hai nhóm N2 và N3 tương ứng là 81,8% và 51,9% giảm theo giai đoạn hạch có ý nghĩa thống kê với $p = 0,036$.

2.3. Sống thêm

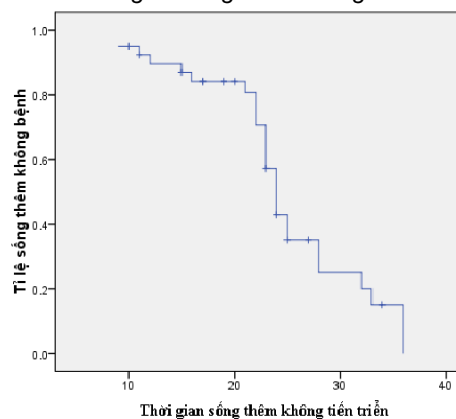
2.3.1. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ 36 tháng

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 68%, 24 tháng là 46%, 36 tháng là 30%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25 tháng.

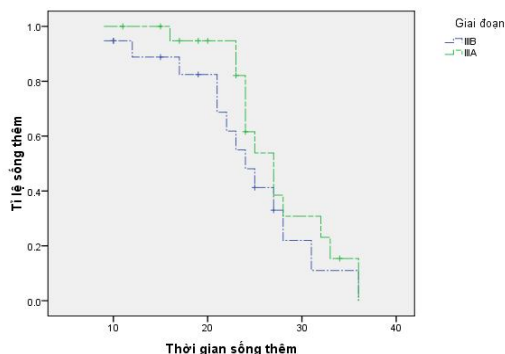
2.3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không tiến triển 36 tháng

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 12 tháng là 64%, trong 24 tháng còn 38%, 36 tháng là 21%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 16 tháng.

2.3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh



Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm của nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA cao hơn nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,015$.

3. Một số tác dụng phụ của phương pháp hóa xạ trị đồng thời

3.1. Tác dụng phụ trên huyết học

Bảng 6. Tác dụng phụ trên huyết học

Tác dụng phụ	Bạch cầu		Bạch cầu trung tính		Tiểu cầu		Hb	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Độ 0	2	4,1	3	6,1	26	53,1	15	30,6
Độ 1	11	22,4	15	30,6	20	40,8	25	51
Độ 2	26	53,1	18	36,7	3	6,1	8	16,3
Độ 3	9	18,4	11	22,4	0	0	1	2,1
Độ 4	1	2	2	4,1	0	0	0	0
Tổng	49	100	49	100	49	100	49	100

Nhận xét: Tỷ lệ giảm bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu và huyết sắc tố lần lượt là 95,1%,

93,9%, 46,9% và 69,4%. Tỷ lệ giảm bạch cầu và bạch cầu trung tính thường gặp ở độ 2, tương ứng là 53,1% và 36,7%. Giảm tiểu cầu và huyết sắc tố chủ yếu gặp ở độ 1 với tỷ lệ 40,8% và 51%. Không có trường hợp nào hạ tiểu cầu độ 3, 4.

3.2. Một số tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết

Bảng 7. Một số tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng phụ	Viêm thực quản cấp		Viêm phổi do tia xạ		Tổn thương da		Nôn	
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %
Độ 0	22	44,9	45	91,8	0	0	35	71,4
Độ 1	12	24,5	3	6,1	23	46,9	11	22,4
Độ 2	8	16,3	1	2,1	23	46,9	3	6,2
Độ 3	7	14,3	0	0	3	6,2	0	0
Độ 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng	49	100	49	100	49	100	49	100

Nhận xét: Tỷ lệ viêm thực quản (VTQ) cấp do tia xạ là 55,1% trong đó chủ yếu là độ 1 và 2 (40,8%). Có 100% bệnh nhân bị tổn thương da trong đó chủ yếu là độ 1 và 2, độ 3 là 6,2%, không gặp độ 4.

BÀN LUẬN

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

1.1. Tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi của các bệnh nhân trong khoảng từ 28- 71 tuổi trung bình là 55,2 nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 51- 60 chiếm 51%, nhóm tuổi > 40 là 91,8%. Nghiên cứu SWOG9504 của Gandara DR trên 83 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIB cho thấy tuổi trong khoảng 34- 80, tuổi trung bình là 60 [9]. Như vậy trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi thấp hơn nghiên cứu trên. Theo chúng tôi sự khác biệt này là do thể trạng chung người Việt Nam thường không tốt bằng người cùng độ tuổi ở các nước trên. Trong khi sự kết hợp hai phương pháp hóa trị và xạ trị sẽ làm tăng tác dụng phụ, đòi hỏi bệnh nhân phải có thể trạng tốt để có khả năng theo đuổi hết liệu trình. Do đó các bệnh nhân nhiều tuổi hơn thường yếu hơn nên không đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu này.

1.2. Giới

Trong khi tỷ lệ mắc UTPQP ở nam giới có xu hướng giảm thì tỷ lệ mắc ở nữ giới lại ngày càng có xu hướng gia tăng trong những năm gần đây. Điều này được giải thích là do sự gia tăng tỷ lệ nữ giới hút thuốc lá kể từ sau thế chiến thứ hai [14].

Tại Việt Nam, trước năm 1994, tỉ lệ mắc nam: nữ và khoảng 9:1, hiện nay chỉ còn 4:1 [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam: nữ là 4: 1 phù hợp với nghiên cứu dịch tễ học của Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chấn Hùng và cộng sự.

1.3. Typ mô bệnh học

Theo Nguyễn Vương, mặc dù UTPKTBN có nhiều typ mô bệnh học khác nhau, nhưng 80 đến 85% thuộc về 3 typ: UTBM vẩy, UTBM tuyến, UTBM tế bào lớn. Trong đó UTBM vẩy và UTBM tuyến chiếm tỷ lệ cao nhất [3].

Các tổng kết gần đây trên tất cả các bệnh nhân phẫu thuật UTPQP tại trung tâm ung thư M.D. Anderson từ năm 1987 đến 1991 cũng cho kết quả

UTBM tuyến 49%, UTBM vẩy 34- 36%. Như vậy kết quả của chúng tôi cũng tương đương với các tác giả trên với UTBM tuyến cao hơn UTBM vẩy.

1.4. Đặc điểm của u, hạch và phân bố theo giai đoạn T, N

Phân bố theo giai đoạn T và N trong nghiên cứu của chúng tôi có 21 bệnh nhân giai đoạn IIIA(N2) chiếm 42,9% và 28 bệnh nhân giai đoạn IIIB chiếm 57,1%. Nghiên cứu pha III của Furuse K và cộng sự tiến hành trên 156 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, điều trị bằng hóa xạ trị đồng thời thì giai đoạn IIIA(N2) là 43%, giai đoạn IIIB là 57% [8]. Nghiên cứu SWOG8805 bằng phương pháp điều trị và giai đoạn bệnh tương tự có tỷ lệ 58% giai đoạn IIIA và 42% giai đoạn IIIB. Như vậy tỉ lệ giai đoạn IIIB trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn và tỷ lệ IIIA(N2) thấp hơn hai nghiên cứu trên.

2. Kết quả điều trị

2.1. Đáp ứng sau điều trị

Kết quả đáp ứng toàn bộ sau hoàn tất điều trị là 81,6%, trong đó ĐƯ HT là 14,3%, ĐƯ MP là 67,3%. Có 2 bệnh nhân tiến triển chiếm 4,1%. Các bệnh nhân tiến triển đều ở giai đoạn IIIB. Đánh giá 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, điều trị HXTĐT phác đồ Cisplatin 50mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 và 8, Etoposide 100mg/m² uống ngày 1-5 và ngày 8-12, chu kỳ 28 ngày, tổng cộng 2 chu kỳ. Chang WP báo cáo tỷ lệ ĐƯ HT, ĐƯ MP, bệnh giữ nguyên, bệnh tiến triển tương ứng là 14,6%, 48,8%, 24,4% và 12,2% [7]. Đáp ứng toàn bộ của nghiên cứu này là 63,4% thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể là do trong nghiên cứu này tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn IIIB cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Park J và cộng sự nghiên cứu 54 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được, điều trị HXTĐT 2 đợt EP và tia xạ tiêu chuẩn 63Gy, sau đó củng cố thêm 4 đợt EP nữa. Kết quả: đáp ứng hoàn toàn 20%, đáp ứng một phần 61% [13]. Như vậy đáp ứng toàn bộ là 81%, tương đương nghiên cứu của chúng tôi.

2.2. Các yếu tố liên quan đến đáp ứng

Để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị, Yuichino O và cộng sự đã tiến hành phân tích dữ liệu của 240 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không phẫu thuật được trong 6 nghiên cứu đa trung tâm của JCOG (JCOG 8902, 9201, 9306, 9405, 9504, 9601). Kết quả trên 240 bệnh nhân, 27% ở giai đoạn IIIA, 73% giai đoạn IIIB, chỉ có tình trạng hạch và tuổi ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Giai đoạn hạch càng cao tiên lượng càng xấu. Tuổi cao hay trẻ cũng kết hợp với tiên lượng kém hơn. Trong khi đó, giới và mô bệnh học không ảnh hưởng đến kết quả điều trị. Xạ trị liều cao hơn hay phân liều gia tốc đều không cải thiện rõ ràng thời gian sống thêm. Xạ trị với khoảng nghỉ có kế hoạch không làm giảm hiệu quả so với xạ trị liên tục. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ đáp ứng khác nhau giữa các giai đoạn hạch có ý nghĩa thống kê với p < 0,05. Giai đoạn hạch càng cao, tỷ lệ đáp ứng càng thấp. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu trên. Tuy

nhiên, tỷ lệ đáp ứng giữa các độ tuổi không khác nhau, có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn.

2.3. Thời gian sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tiến triển

Theo nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 68%, 24 tháng là 46%, 36 tháng là 30%. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 12 tháng là 64%, 24 tháng là 38%, 36 tháng là 21%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25 tháng. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình là 16 tháng. Theo David R. Gandara và cộng sự tỷ lệ sống thêm toàn bộ 1,2,3 năm lần lượt là 76%, 54%, 37%, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 26 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 1,2,3 năm lần lượt là 58%, 34%, 17%, thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 15 tháng [10]. Theo nghiên cứu của W.J. Curran và cộng sự thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 17 tháng và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 3 năm là 26% thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [16]. Tuy nhiên trong nghiên cứu này các bệnh nhân sau HXTĐT không điều trị củng cố bằng Docetaxel.

Phân tích thời gian sống thêm theo giai đoạn cho thấy tỷ lệ sống thêm 3 năm toàn bộ của nhóm giai đoạn IIIA cao hơn nhóm giai đoạn IIIB với $p = 0,015$. Như vậy thời gian sống thêm có liên quan chặt chẽ với giai đoạn bệnh.

3. Một số tác dụng phụ của phương pháp hoá trị xạ đồng thời

Lợi ích của hoá xạ trị đồng thời được cho là tốt hơn hoá xạ trị tuần tự và xạ trị đơn thuần nhưng tác dụng phụ lại nhiều hơn do việc sử dụng đồng thời cả hai vũ khí điều trị hoá chất và tia xạ. Tuy nhiên, do thời gian điều trị ngắn hơn nên cuối cùng thì tác dụng phụ của nó không lớn hơn hoá xạ trị tuần tự quá nhiều.

3.1. Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết

Sự phối hợp hoá trị làm tăng ức chế tủy xương. Trong đó hạ bạch cầu trung tính là phổ biến nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ bạch cầu, bạch cầu trung tính, tiểu cầu và huyết sắc tố lần lượt 95,1%, 93,9%, 46,9% và 69,4%. Hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính độ 3-4 gặp với tỷ lệ tương ứng là 20,4% và 26,5% nhưng thường hạ trong thời gian ngắn, một số trường hợp có sốt. Hạ tiểu cầu chủ yếu ở độ 1 và 2, không có bệnh nhân nào hạ độ 3, không có trường hợp nào xuất huyết và đều đi kèm với hạ bạch cầu. Giảm huyết sắc tố xảy ra ở 69,4% các bệnh nhân nhưng chỉ ở độ 1 hoặc 2, chỉ có 1 bệnh nhân độ 3. Thử nghiệm SWOG9019 trên đối tượng và phương pháp điều trị tương tự cho thấy tỷ lệ hạ bạch cầu trung tính độ 3, độ 4 là 32% và 26%; hạ tiểu cầu độ 3, độ 4 đều là 6%; thiếu máu độ 3-4 là 12%. [5]. Như vậy, độc tính trên bạch cầu, tiểu cầu, Hb độ 3-4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả nghiên cứu SWOG 9019. Điều này có thể do chúng tôi dùng các thuốc tăng bạch cầu sớm và dùng khá phổ biến các thuốc tăng cường miễn dịch giúp nâng bạch cầu dự phòng như Thymomodulin, thuốc nâng hồng cầu giúp duy trì nồng độ Hb trong máu. Ngoài ra cũng có thể do tỷ lệ dùng đủ liều hoá chất của

chúng tôi không cao bằng nghiên cứu trên.

3.2. Viêm thực quản

Nghiên cứu về hoá xạ trị đồng thời cho thấy viêm thực quản là tác dụng phụ chủ yếu làm hạn chế phương pháp này. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm thực quản là 55,1%, viêm thực quản độ 3 chiếm 14,3% và không có bệnh nhân nào độ 4. Các bệnh nhân viêm thực quản thường bắt đầu có triệu chứng sau khi tia xạ khoảng 30-40Gy. Trong nghiên cứu dùng phương pháp điều trị UTPKTBN tương tự như chúng tôi, tỷ lệ viêm thực quản độ 3, độ 4 là 12% và 5% với nghiên cứu SWOG9504 [10]; 12% và 8% với SWOG9019; và 23% cho cả độ 3-4 theo Albain KS [4]. Như vậy tỷ lệ VTQ độ 3 của chúng tôi tương tự các nghiên cứu trên nhưng không có trường hợp nào VTQ độ 4. Điều này có lẽ là do việc dùng xạ trị kịp thời và điều trị tốt tình trạng VTQ khi chưa ở mức độ nặng (3,4).

3.3. Một số tác dụng phụ khác

* *Viêm da diện tia*: Phản ứng da diện tia là biến chứng cấp rất phổ biến khi điều trị tia xạ. Chúng tôi thường thấy tổn thương da trên bệnh nhân sau khi tia xạ khoảng 30 - 40Gy và là nguyên nhân thứ 2 sau VTQ khiến bệnh nhân phải tạm hoãn điều trị tia xạ. Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được hướng dẫn bôi thuốc Biafine chống bỏng tại chỗ để bảo vệ da vùng tia, tuy nhiên viêm da vẫn gặp ở 100% các trường hợp nhưng chủ yếu là độ 1 và 2, còn lại 6,2% là ở độ 3.

* *Viêm phổi do tia xạ*: Viêm phổi do tia xạ thường xuất hiện trong vòng 3 tháng kể từ khi bắt đầu xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ gặp 4 bệnh nhân viêm phổi do xạ trị, chiếm tỷ lệ 8,2% nhưng chỉ độ 1 và 2. Kết quả này cao hơn với kết quả nghiên cứu SWOG8805: có 2 bệnh nhân (1,6%) bị viêm phổi do xạ trị độ 1 và 2. Nghiên cứu SWOG9019 cũng cho thấy viêm phổi do xạ trị chỉ ở độ 1 [6].

* *Độc tính trên thận*: Cisplatin gây tổn thương thận, đặc biệt khi truyền dịch và lợi niệu không đủ. Tỷ lệ độc tính trên thận gặp ở 16,3% các bệnh nhân, chủ yếu là mức độ nhẹ. Chỉ có 2 bệnh nhân (4,1%) bị tổn thương thận độ 2 sau 2 đợt EP do không được truyền đủ lượng dịch như trên nhưng đã phục hồi nhanh khi được điều trị thích hợp. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Kazumasa N, tổn thương thận sau 4 chu kỳ EP là 27,3% trong đó độ 1 chiếm 20,8%, độ 2 chiếm 6,5% [12]. Với liều và cách dùng như phác đồ EP trong nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ độc trên thận thấp và chủ yếu ở mức độ nhẹ.

KẾT LUẬN

- **Về đáp ứng với điều trị**: Tỷ lệ ĐUHT 14,3%, ĐUMP 67,3%, ĐUTB 81,6%.

- **Về thời gian sống thêm**: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 68%, 24 tháng là 46%, 36 tháng là 30%. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 25 tháng. Tỷ lệ sống thêm không tiến triển 12 tháng là 64%, 24 tháng là 38%, 36 tháng là 21%. Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 16 tháng.

- **Về tác dụng phụ**: Các độc tính ảnh hưởng lớn nhất đến điều trị là hạ bạch cầu trung tính, viêm thực

quản, tổn thương da diện tích. Tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 93,9% nhưng chủ yếu là độ 1, 2. Hạ tiểu cầu và Hb chủ yếu độ 1, ít gặp hạ độ 3, 4. Viêm thực quản xuất hiện ở 55,1% bệnh nhân chủ yếu độ 1, 2. Tổn thương da gặp trong 100% các trường hợp, chủ yếu là độ 1, độ 2 (93,8%).

- **Tóm lại**, đối với các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA(N2) và IIIB có thể trạng tốt, điều trị hoá xạ trị đồng thời như phương pháp được áp dụng trong nghiên cứu này là có thể thực hiện được ở Việt Nam, cho tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm trung bình đáng khích lệ với các tác dụng phụ có thể chấp nhận được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bùi Công Toàn (2003), "Ung thư phế quản", *Thực hành xạ trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 2007, trang 303-314.

2. Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chấn Hùng và CS (2005), "Kết quả bước đầu nghiên cứu dịch tễ học mô tả một số bệnh ung thư ở 6 vùng địa lý Việt Nam giai đoạn 2001-2003", *Đặc san ung thư học quý I - 2005*, Hội Phòng chống Ung thư Việt Nam, trang 3-7.

3. Nguyễn Vương (1998), "Bệnh của hệ hô hấp", *Giải phẫu bệnh học*, Nhà xuất bản Y học, trang 248-250.

4. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT III, et al (2002), "Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: A Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019", *Journal of Clinical Oncology*, Vol 20, 3454-3460.

5. Albain KS, Rusch VW, Crowley JJ, et al (1995),

"Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stage IIIA (N2) and IIIB non-small-cell lung cancer: Mature results of Southwest oncology group phase II study 8805", *Journal of Clinical Oncology*, Vol 13, 1880-1892.

6. Albain KS, Swann RS, Rusch VW, et al (2009), "Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial", *The Lancet*, Vol 374, Issue 9687, pages 379-386.

7. Chang WP, Yoon SY, Seo JH, et al (2000), "Concurrent chemoradiation therapy with Cisplatin and oral Etoposide for locally advanced non-small cell lung cancer", *J Korean Cancer Assoc* 2000; 32(4): 682-689.

8. Furuse K, Fukuoka M, Kawahara M, et al (1999), "Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and in unresectable stage III non-small-cell lung cancer", *J Clin Oncol* 1999; 17: 2692-9.

9. Gandara DR, Lovato LC, Albain KS, et al (2000): Pathological stage IIIB non-small cell lung cancer (NSCLC): Prolonged survival with consolidation of docetaxel following concurrent chemoradiotherapy (SWOG 9504). *Lung Cancer* 29:92, (abstr 302)

10. Gandara DR, Chansky K, Albain KS, et al (2003), "Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIB non-small cell lung cancer: A phase II Southwest Oncology Group study S9504", *Journal of Clinical Oncology*, Vol 21, 2004-2010.