

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN KHU TRÚ TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Văn Thắng^{1*}, Nguyễn Công Hoàng²,
Vũ Hồng Thắng¹, Phạm Quang Đạo²

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide- Cisplatin, sử dụng kỹ thuật xạ điều biến liều ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú.

Đối tượng nghiên cứu: 45 bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được hóa xạ trị đồng thời Etoposide-Cisplatin với kỹ thuật xạ điều biến liều tại Bệnh viện K từ 6/2018 đến tháng 6/2023.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả có theo dõi dọc.

Kết quả: Theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ, hoàn toàn là 91,1%, 51,1%. Thời gian trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 14,2 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 12 tháng là 61,1%. Thời gian trung vị sống thêm toàn bộ là 22,4 tháng. Độc tính xạ trị: Có 33,3% bệnh nhân viêm phổi, 37,7 % bệnh nhân viêm thực quản, trong đó chỉ độ I, II. Độc tính huyết học, hạ bạch cầu hay gặp nhất với tỷ lệ 73,3%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 42,2%. Độc tính trên gan thận, nôn, mệt mỏi ít gặp, chỉ ở độ I, II.

Kết luận: Phác đồ không những cho kết quả khả quan về đáp ứng và sống thêm không tiến triển, sống thêm toàn bộ mà còn giảm đáng kể độc tính liên quan đến xạ trị so với những kỹ thuật xạ trị trước đây.

Từ khóa: Ung thư phổi tế bào nhỏ, hóa xạ trị đồng thời, xạ trị điều biến liều, tỷ lệ đáp ứng, độc tính

THE RESULTS OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY WITH ETOPOSIDE - CISPLATIN REGIMEN AND INTENSITY-MODULATED RADIOTHERAPY USE IN LIMITED - STAGE SMALL CELL LUNG CANCER

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

*Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Thắng

Email: thangtls1215@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 28/08/2024

Ngày duyệt bài: 30/09/2024

ABSTRACT:

Aims: Evaluation of the treatment results of the in limited-stage small-cell lung cancer.

Patients and Methods: The longitudinal descriptive study on 45 patients limited - stage small cell lung cancer at K hospital from June 2018 to June 2023.

Results: According to RECIST 1.1, the response rate and complete response rate were 91.1% and 51.1%. Median progression-free survival was 14,2 months, 1 - year progression-free survival was 61.1%. Median overall survival was 22,4 months. Radiotherapy toxicities: 33.3% pneumonitis patients, 37.7 % esophagitis patients only in grade I and grade II. On hemotopoietic system, neutropenia was the most common toxicity with the rate of 73.3%; 42.2% patients appeared grade III and grade IV. Toxicities on liver, kidney, vomiting and fatigue were uncommon, only grade I and grade II.

Conclusions: The regimen not only resulted in a positive outcome in terms of response and progression-free survival, overall survival but also significantly reduced radiation-related toxicities.

Keywords: Small cell lung cancer, concurrent chemoradiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, response rate, toxicity.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) có thời gian tiến triển nhanh, sớm di căn xa theo đường mạch máu, được chia ra giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn, nhạy cảm cao với hóa chất và xạ trị [1]. Hóa xạ trị đồng thời là phương pháp điều trị triệt căn đối với ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú [2]. Hóa xạ trị phác đồ hóa chất EP đã được chứng minh hiệu quả cao bởi tăng tỷ lệ đáp ứng, hạn chế tái phát sớm, kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cũng như thời gian sống thêm toàn bộ. Hóa chất phối hợp với xạ trị, làm tăng tác dụng của xạ trị và có tác dụng tiêu diệt các ổ vi di căn mà các phương tiện chẩn đoán có thể chưa phát hiện được. Phác đồ EP từ lâu đã là tiêu chuẩn trong điều trị UTPTBN giai đoạn khu trú. Sự phát triển của khoa học kỹ thuật, nhiều kỹ thuật xạ trị mới được đưa vào sử dụng, như xạ 3D, 4D rồi đến xạ trị điều biến liều (IMRT), xạ trị điều biến liều theo thể tích hình cung (VMAT),

xạ trị định vị thân (SBRT), xạ trị dưới hướng dẫn hình ảnh (IGRT) đã mang lại hiệu quả cao. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều đã nâng cao hiệu quả kiểm soát tại chỗ và giảm độc tính với cơ quan lân cận từ đó do đó cải thiện kết quả điều trị [3].

Tại Bệnh viện K, điều trị UTPTBN giai đoạn khu trú bằng hoá xạ trị đồng thời phác đồ EP, sử dụng xạ trị điều biến liều đã được thực hiện từ năm 2018 và cho thấy hiệu quả trên lâm sàng cho nhiều bệnh nhân. Tuy nhiên hiện chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị phác đồ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả hoá xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide- Cisplatin sử dụng kỹ thuật xạ điều biến liều trên bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Đối tượng

Nghiên cứu trên 45 bệnh nhân ung thư phổi

tế bào nhỏ giai đoạn khu trú được hóa xạ trị đồng thời Etoposide-Cisplatin với kỹ thuật xạ trị điều biến liều tại Bệnh viện K từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Chẩn đoán: Ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú theo hướng dẫn phân loại VALSG [4].

- Được hóa xạ trị đồng thời với phác đồ Etoposide - Cisplatin và xạ trị điều biến liều (IMRT). Xạ trị cần được bắt đầu cùng thời điểm hóa trị.

- Có tổn thương đích có thể đo và đánh giá được trên chẩn đoán hình ảnh theo tiêu chuẩn RECIST v1.1.

- Thể trạng chung tốt (ECOG 0 - 1).

- Chức năng gan thận trong giới hạn cho phép điều trị phác đồ

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Mô bệnh học thể hỗn hợp ung thư phổi tế bào nhỏ và ung thư phổi không tế bào nhỏ.

- Bệnh nhân đã được điều trị phẫu thuật, diện cắt R2 hoặc N2 được điều trị HXĐT.

- Tiền sử xạ trị ngực, trung thất trước đó.

- Có các bệnh cấp tính và mạn tính trầm trọng khác: Suy gan, suy thận, hoặc dị ứng với các thành phần của thuốc.

- Bệnh nhân có kết hợp bệnh ung thư khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả có theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện.

2.2.3. Các bước tiến hành

Thu thập số liệu theo một mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất. Các biến số tuổi, giới, chỉ số toàn trạng PS, tình trạng hút thuốc, giai đoạn bệnh, kích thước u và hạch trước và sau khi điều trị, thời gian bắt đầu điều trị, thời gian phát hiện tái phát, thời điểm tử vong, các độc tính xảy ra trong quá trình điều trị.

2.2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được mã hóa trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 20.0.

2.2.5. Phác đồ điều trị

Hóa xạ trị đồng thời phác đồ EP kết hợp xạ trị điều biến liều.

Hóa trị:

- Cisplatin 80mg/m² da, truyền TM ngày 1.

- Etoposide 100mg/m² da, truyền TM ngày 1-3.

- Chu kỳ 21 ngày, 04 chu kỳ.

Xạ trị: Bắt đầu ngay từ chu kỳ đầu của hóa trị và tiếp tục xạ trị đến khi đủ liều. Tổng liều xạ là 60 Gy, phân liều 2 Gy/ngày.

Hóa trị (EP): EP _____ EP _____ EP _____ EP
 Xạ trị (XT): _____

XT: 60 Gy

Hình 1. Phác đồ điều trị

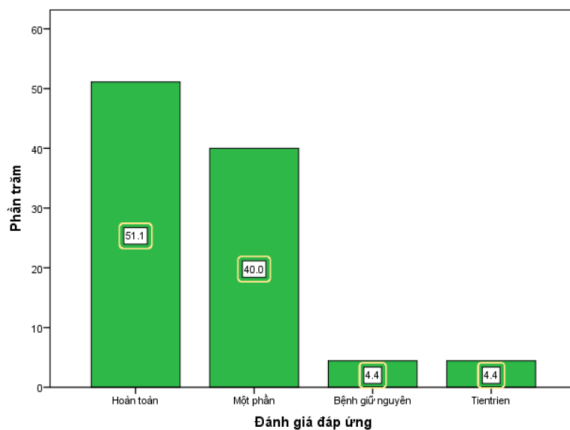
2.2.6. Đánh giá đáp ứng điều trị

- Thời điểm đánh giá đáp ứng: Sau khi kết thúc điều trị xạ trị 2 tuần và sau kết thúc hóa trị.

- Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển, thời gian sống thêm toàn bộ theo phương pháp Kaplan- Meier.

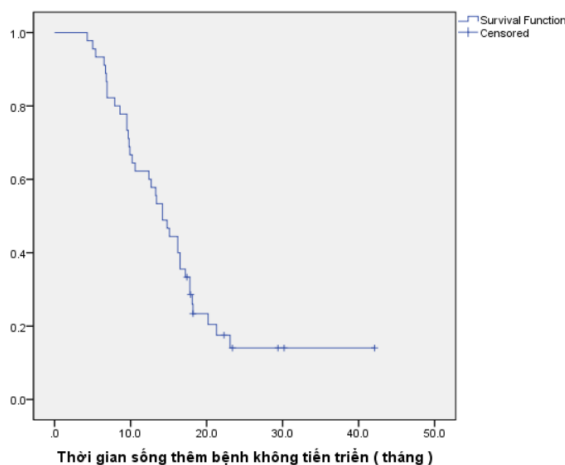
- Đánh giá các độc tính điều trị theo CTCAE 4.0. Ghi nhận độc tính trong quá trình điều trị đến khi kết thúc theo dõi.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



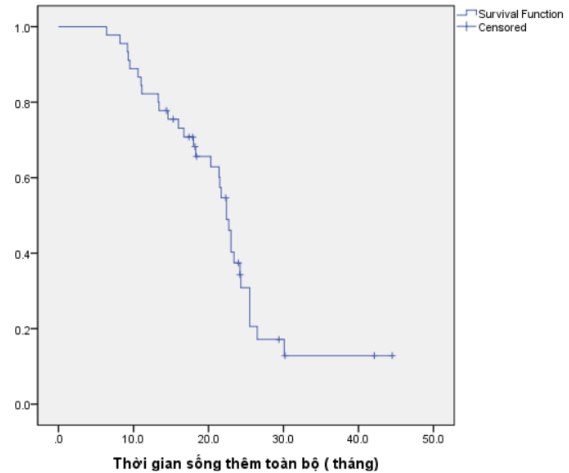
Biểu đồ 1: Đáp ứng điều trị

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 51,1%, một phần là 40%, bệnh tiến triển là 4,4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95,6%.



Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) trung vị là 14,2 tháng. Sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là: 88,9%, tại 12 tháng là 61,1%.



Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) trung vị là 22,4 tháng. Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là: 57,4%, tại 36 tháng là 30,9%.

Bảng 1: Độc tính cấp

Độc tính	Mọi độ		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	18	39,9	15	33,3	2	4,4	0	0	0	0
Viêm thực quản	17	37,7	13	28,9	4	8,8	0	0	0	0
Viêm phổi	15	33,3	13	28,9	2	4,4	0	0	0	0
Giảm Hb	20	44,4	13	28,9	6	13,3	1	2,2	0	0
Giảm BC	33	73,3	8	17,8	6	13,3	13	28,9	6	13,3
Giảm tiểu cầu	5	11,1	5	11,1	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	5	11,1	4	8,9	1	2,2	0	0	0	0
Tăng creatinin	1	2,2	1	2,2	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

- Viêm da gặp ở 39,9% các trường hợp, độ I là 33,3%. Tỷ lệ viêm thực quản là 37,7%, trong đó độ I là 28,9%, độ II chiếm 8,8%. Tỷ lệ viêm phổi là 33,3%, trong đó độ I là 28,9%, độ II chiếm 4,4%.

- Hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 73,3%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 42,2%. Hạ huyết sắc tố, hạ tiểu cầu gặp ít hơn với tỷ lệ tương ứng là 44,4%, 11,1%, chủ yếu độ I, II. Độc tính trên gan thận là ít gặp, tăng men gan 11,1%, tăng creatinine 2,2%.

4. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 91,1%, đáp ứng hoàn toàn chiếm 51,1%, một phần là 40 %. Nghiên cứu của Võ Văn Xuân và cs (2008) sử dụng phác đồ hóa xạ trị tuần tự, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 96,7% [4]. Nghiên cứu Corinne F.F và cs(2017), tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và toàn bộ tương ứng là 80,3% và 97% [5], cao hơn chúng tôi. Theo tác giả Hoàng Trọng Tùng (2022), tỷ lệ kiểm soát bệnh là 98,4% [6], tương tự chúng tôi. Như vậy, phác đồ hóa xạ trị đồng thời cho tỷ lệ đáp ứng rất cao và đáp ứng hoàn toàn cao. Điều này phù hợp với đặc

điểm nhạy cảm với hóa chất và tia xạ của bệnh UTPTBN. Tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả kể trên có thể lý giải bởi nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có nhiều bệnh nhân giai đoạn muộn hơn, kích thước u và hạch lớn hơn, một số bệnh nhân không hoàn thành đủ 4 chu kỳ hóa chất do dung nạp kém, tình hình dịch bệnh Covid 19.

Với thời gian theo dõi trung vị 21,4 tháng, chúng tôi ghi nhận trung vị sống thêm không tiến triển bệnh là 14,2 tháng. Sống thêm không tiến triển tại thời điểm 6 tháng là: 88,9%, tại 12 tháng là 61,1%. Trong nghiên cứu Faivre-Finn, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm được xạ trị liều 2Gy/ngày là 14,4 tháng, không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân xạ trị 3D và xạ trị điều biến liều [5]. Trong nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng (2022) với tất cả các bệnh nhân sử dụng kỹ thuật xạ 3D, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 14,3 tháng [6], tương tự chúng tôi.

Về thời gian sống thêm toàn bộ, trung vị đạt được là 22,4 tháng. Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là: 57,4%, tại 36 tháng là 30,9%. Trong nghiên cứu của Faivre-Finn, thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm được xạ trị liều 2Gy/

ngày là 23,4 tháng. Sống thêm toàn bộ tại thời điểm 24 tháng là: 51% [5]. Trong nghiên cứu của T.Zhan, sống thêm tại thời điểm 24 tháng ở 2 nhóm sử dụng kỹ thuật điều biến liều tăng cường điều đồng thì và điều biến liều thường quy lần lượt là 73,5%, 60,9%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê [7].

Như vậy, so với kỹ thuật xạ trị 3D, xạ trị điều biến liều cho thấy hiệu quả tương tự về cải thiện thời gian sống thêm.

Đánh giá các độc tính cấp liên quan đến tia xạ như viêm phổi chiếm 33,3%, trong đó độ I là 28,9%, độ II chiếm 4,4%. Theo David A. Palma, tỷ lệ viêm phổi do xạ trị là 29,8% [8]. Kết quả nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng cho thấy, tỷ lệ viêm phổi ở mọi độ là 48,4%, trong đó chỉ gặp độ I, độ II [6]. Kết quả nghiên cứu của Võ Văn Xuân (2008), tỷ lệ viêm phổi độ III, IV là 8,6% [4].

Tỷ lệ viêm thực quản của chúng tôi là 37,7%, trong đó chỉ độ I, II, thấp hơn nghiên cứu của Hoàng Trọng Tùng và cs (59,4%,) [6]. Trong nghiên cứu CONVERT, tỷ lệ viêm thực quản độ 3,4 là 19% [5], cao hơn chúng tôi.

Như vậy, tỷ lệ viêm phổi, viêm thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi đã giảm so với các nghiên cứu trước đây. Sự khác biệt này là do nghiên cứu của chúng tôi sử dụng kỹ thuật xạ IMRT - kỹ thuật đã được chứng minh là giảm độc tính so với kỹ thuật 3D qua nhiều nghiên cứu. Tỷ lệ viêm phổi và viêm thực quản khi sử dụng kỹ thuật IMRT giảm đi đáng kể, nhất là ở độ 3,4, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân.

Về độc tính huyết học, hạ bạch cầu là hay gặp nhất với tỷ lệ 73,3%; hạ bạch cầu độ III và IV gặp 42,2%. Nghiên cứu CONVERT cho

thấy, tỷ lệ hạ bạch cầu độ III, IV trong 2 nhóm là 74% và 65% [5]. Điều này cho thấy rằng, hạ bạch cầu rất thường gặp, trong đó hạ bạch cầu nặng (độ III, độ IV) gặp tỷ lệ tương đối cao trong quá trình điều trị. Việc hạ bạch cầu không những làm tăng nguy cơ nhiễm trùng, mà còn dẫn đến trì hoãn việc điều trị hóa trị lần xạ trị, dẫn đến bệnh nhân có thể không hoàn thành đủ 4 chu kỳ hóa chất. Đây cũng là nguyên nhân có thể khiến bệnh nhân gặp biến chứng, đặc biệt là viêm phổi.

Hạ huyết sắc tố, hạ tiểu cầu gặp ít hơn với tỷ lệ tương ứng là 44,4%, 11,1%, chủ yếu độ I, II. Độc tính lên gan thận là ít gặp, tăng men gan 11,1%, tăng creatinine 2,2%.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 91,1% trong đó 51,1% đáp ứng hoàn toàn và 40% đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát được bệnh đạt 95,6%. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh trung vị là 14,2 tháng, sống thêm toàn bộ trung vị là 22,4 tháng. Kỹ thuật xạ trị điều biến liều cho hiệu quả tương tự các nghiên cứu trước đó sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D.

Độc tính cấp do xạ trị sử dụng kỹ thuật xạ điều biến liều giảm so với các nghiên cứu trước đó sử dụng xạ trị 3D.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP (2013). Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guideline Chest;143:e400S-419S.

- [2]. Bộ Y tế (2020). Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư. Vol 1. Hà Nội: Bộ Y tế.
- [3]. Boyle J, Ackerson B, Gu L, Kelsey CR (2017). Dosimetric advantages of intensity modulated radiation therapy in locally advanced lung cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2(1):6-11. doi:10.1016/j.adro.2016.12.006
- [4]. Võ Văn Xuân (2008). Nghiên cứu phác đồ kết hợp hóa-xạ trị ung thư phổi tế bào nhỏ và đánh giá độc tính của phác đồ. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, 2008; Phụ bản 12(4 - Chuyên đề ung bướu).
- [5]. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, et al (2017). Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *The Lancet Oncology.* 2017;18(8):1116-1125.
- [6]. Hoàng Trọng Tùng (2022). Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn khu trú phác đồ Cisplatin - Etoposide tại Bệnh viện K. *Luận án tiến sỹ y học*, Trường đại học Y Hà Nội
- [7]. T.Zhan, Z.Zhou, et al (2022). Simultaneous Integrated Boost vs. Routine IMRT in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Non-Inferiority, Randomized, Phase 3 Trial-Interim Analysis. *International Journal of Radiation Oncology.*2022; Vol114.
- [8]. A.Palma, Senan S.(2013) Predicting radiation pneumonitis after chemoradiation therapy for lung cancer: an international individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013; 85(2): 444-450.doi:10.1016/j.jrobp.2012.04.043