

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU NGHỆ AN

Nguyễn Quang Trung¹, Nguyễn Khánh Toàn¹, Nguyễn Thị Cần², Ngô Văn Lâm¹¹ Bệnh viện Ung bướu Nghệ An, ² Trường Đại học Y khoa Vinh**Tóm tắt**

Đánh giá các tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide - Cisplatin ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ an. Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu 41 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide - Cisplatin tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ an từ tháng 3/2019 đến tháng 3/2022. Tỷ lệ hạ BC, BCTT, hạ HST và TC tương ứng là 70,7%; 53,7%; 73,2% và 26,8%. Hạ BC độ 3/4 là 17,1%/2,4%. Hạ BCTT độ 3/4 tương ứng là 17,1% và 4,9%. Hạ HST độ 3 chiếm 4,9%. Tỷ lệ viêm thực quản, viêm phổi là 56,1% và 26,8%. Viêm thực quản độ 3/4 chiếm 2,4%/2,4% và viêm phổi độ 3 chiếm 4,9%. Viêm da gặp 100% chủ yếu độ 1, có 1 bệnh nhân chiếm 2,4% viêm da độ 2. Các tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide - Cisplatin hoàn toàn chấp nhận được và có thể kiểm soát bằng điều trị nội khoa.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, hóa xạ trị đồng thời.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những ung thư đứng hàng đầu về tỷ lệ mắc mới cũng như tử vong [1]. Ung thư phổi chia làm hai nhóm chính dựa vào đặc điểm mô học gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ (80-85%) và ung thư phổi tế bào nhỏ (10-15%), mỗi nhóm có đặc điểm lâm sàng, phương pháp điều trị và tiên lượng khác nhau. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn III chiếm khoảng 22% tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, là giai đoạn có tổn thương lan rộng tại vùng, chỉ định phẫu thuật hết sức cân nhắc ở một số ít trường hợp giai đoạn IIIA.

Các nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả vượt trội của phác đồ hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) so với hóa xạ trị tuần tự và xạ trị đơn thuần [2], [3]. Vì vậy hiện nay (HXTĐT) là phương pháp điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA không phẫu thuật được, IIIB, IIIC. Vấn đề gây trở ngại cho việc ứng dụng rộng rãi hóa xạ trị đồng thời trên lâm sàng chính là độc tính liên quan điều trị. Với nỗ lực tối ưu hóa hiệu quả của HXTĐT, phối hợp bộ đôi Etoposide-Cisplatin với tia xạ cho kết quả điều trị khá tốt và hạn chế tác dụng không mong muốn so với phác đồ khác. Một số tác dụng không mong muốn thường gặp trong phác đồ hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi là viêm da, viêm thực quản, viêm phổi, độc tính đường tiêu hóa hoặc huyết học. Tuy nhiên thường ở mức độ nhẹ và dễ dàng kiểm soát [4], [5], [6].

Tháng 03/2019 máy xạ trị chính thức được đưa vào hoạt động tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An và phương pháp hóa xạ trị đồng thời được áp dụng rộng rãi cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không phẫu thuật được. Và hiện tại tại bệnh viện ung bướu Nghệ An chưa có một nghiên cứu nào đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài đánh giá tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An với mục tiêu: Đánh giá tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide-Cisplatin trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide-Cisplatin

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Tại BV Ung Bướu Nghệ An

Thời gian: từ tháng 3/2019 đến tháng 3/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIA không mổ được, IIIB, IIIC theo phân loại TNM lần thứ 8 năm 2017 của AJCC. Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học. Tuổi: trên 18 tuổi. Điều trị hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide - Cisplatin.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có bệnh lý nội khoa nặng hoặc mắc các bệnh ung thư khác. Hồ sơ lưu trữ không có đủ thông tin nghiên cứu. Bệnh nhân không hợp tác, không theo dõi được.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu

Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện, thu nhận 41 bệnh nhân.

Quy trình nghiên cứu: Sau khi các bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN có đầy đủ các tiêu chuẩn trên được điều trị bằng hóa chất phác đồ Etoposide 50mg/m² da ngày 1-5, ngày 29-33; Cisplatin 50mg/m² da ngày 1, 8, 29, 36 xạ trị đồng thời liều 60 – 66Gy.

Độc tính điều trị: Khám lâm sàng, xét nghiệm máu: Tiến hành xét nghiệm máu, khám lâm sàng trước, sau mỗi chu kỳ điều trị nhằm đánh giá tác dụng không mong muốn.

Đánh giá độc tính huyết học, chức năng gan thận, da và các cơ quan khác theo tiêu chuẩn đánh giá các biến cố bất lợi của viện ung thư quốc gia Hoa Kỳ (CTCAE v5.0).

Xử trí tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

2.4. Phương pháp phân tích xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

2.5. Đạo đức nghiên cứu: Đối tượng tham gia hoàn toàn tự nguyện.

Các thông tin thu thập chỉ dùng vào mục đích nghiên cứu, không tiết lộ thông tin cá nhân của đối tượng tham gia. Bệnh nhân được điều trị thích hợp nếu xuất hiện tác dụng không mong muốn.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu (n=41)

Đặc điểm bệnh nhân		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình		58,4 (46-71)	
Giới tính	Nam	37	90,2
	Nữ	4	9,8
Hút thuốc	Có	35	85,4
	Không	6	14,6
Giai đoạn	IIIA	11	26,8
	IIIB	22	53,7
	IIIC	8	19,5
Mô bệnh học	UTBM tuyến	21	51,2
	UTBM vảy	18	43,9
	UTBM tuyến vảy	2	4,9

Nhận xét: Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 58,4. Giai đoạn IIIB chiếm đa số 53,7%.

3.2. Tác dụng không mong muốn

3.2.1. Độc tính huyết học

Bảng 2. Độc tính trên huyết học (n=41)

Độc tính	ĐỘ 1		ĐỘ 2		ĐỘ 3		ĐỘ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ HST	18	43,9	10	24,4	2	4,9	0	0,0
Hạ BC	10	24,4	11	26,8	7	17,1	1	2,4
Hạ BCTT	5	12,2	8	19,5	7	17,1	2	4,9
Hạ TC	11	26,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Nhận xét: Độc tính huyết học thường gặp ở mức độ nhẹ. Ghi nhận 2 trường hợp hạ BCTT độ 4 chiếm 4,9%.

3.2.2. Độc tính trên chức năng gan thận, tiêu hóa

Bảng 3. Độc tính lên chức năng gan thận, tiêu hóa (n=41)

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng Creatinin	1	2,4	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Tăng GOT/GPT	6	14,6	2	4,9	1	2,4	0	0,0
Nôn	7	17,1	2	4,9	0	0,0	0	0,0
Tiêu chảy	3	7,3	0	0,0	0	0,0	0	0,0

Nhận xét: Độc tính lên chức năng gan thận, tiêu hóa đều ở mức độ nhẹ.

3.2.3. Độc tính viêm da, thực quản, phổi

Bảng 4. Độc tính viêm da, thực quản, phổi (n=41)

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm thực quản	18	43,9	3	7,3	1	2,4	1	2,4
Viêm phổi	8	19,5	1	2,4	2	4,9	0	0,0
Viêm da	40	97,6	1	2,4	0	0,0	0	0,0

Nhận xét: Viêm da, viêm thực quản, viêm phổi chủ yếu gặp ở độ 1, độ 2. Ghi nhận 1 trường hợp viêm thực quản độ 4 chiếm 2,4% và 2 trường hợp viêm phổi độ 3 chiếm 4,9%.

3.2.4. Độc tính gây trì hoãn điều trị

Bảng 5. Độc tính gây trì hoãn điều trị (n=41)

Độc tính	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ(%)
Viêm thực quản	1	2,4
Viêm phổi	1	2,4

Nhận xét: Có 1 bệnh nhân viêm thực quản độ 4 (2,4%) ngưng điều trị hoàn toàn và 1 bệnh nhân viêm phổi độ 3 (2,4%) phải trì hoãn xạ trị 1 tuần. Không ghi nhận trường hợp nào tử vong liên quan đến độc tính.

4. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng cận lâm sàng:

Trong nghiên cứu này tuổi trung bình 58,4 tuổi. Nam/ nữ = 9/1, mức độ chênh lệch này cao hơn so với các nghiên cứu ở trong và ngoài nước khác, có thể do nữ giới ít liên quan đến thuốc lá hơn nam giới. Tỷ lệ hút thuốc là 85,4%, mô bệnh học chủ yếu là UTBM tuyến và UTBM vảy. Điều này hoàn toàn phù hợp với ghi nhận trong các nghiên cứu khác.

4.2. Tác dụng không mong muốn

Hóa xạ trị đồng thời được chứng minh mang lại lợi ích sống thêm có ý nghĩa so với các phương pháp phối hợp hóa xạ khác. Tuy nhiên độc tính nhóm này tăng lên đáng kể đặc biệt là độc tính huyết học, viêm phổi và viêm thực quản cấp tính. Hiện nay với nhiều tiến bộ trong điều trị, tác dụng không mong muốn do các phương pháp hóa xạ trị được hạn chế rõ rệt, nâng cao khả năng dung nạp của bệnh nhân.

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ hạ BC, BCTT, HST và TC tương ứng là 70,7%; 53,7%; 73,2% và 26,8%. Hạ BC và hạ BCTT độ 3-4 là 19,5% và 22%, đều ổn định sau điều trị nội khoa. Có 2 bệnh nhân (4,9%) hạ HST độ 3. Thử nghiệm SWOG 9019 ghi nhận tỷ lệ hạ BCTT độ 4 là 32%. Điều này có thể là trong nghiên cứu SWOG 9019 có sử dụng cùng cô thêm 2 chu kỳ Etoposide - Cisplatin sau khi hoàn thành hóa xạ trị đồng thời [4]. Các nghiên cứu sau này cũng đã chứng minh rằng, việc hóa chất củng cố sau khi hoàn thành hóa xạ trị, không mang lại hiệu quả vượt trội nhưng có nhiều tác dụng phụ đáng lo ngại [7].

Các yếu tố ảnh hưởng đến tần suất xuất hiện viêm phổi xạ trị là tuổi, thể tích khối u, bệnh phổi mãn tính, thể trạng kém, hóa chất phối hợp. Tuy nhiên các yếu tố quan trọng nhất của viêm phổi do tia xạ là thể tích chiếu xạ, liều xạ phổi trung bình (Mean lung dose - MLD), liều phân phối, lịch trình chiếu xạ và vị trí khối u. Trong nghiên cứu này tỷ lệ viêm phổi chiếm 26,8% trong đó chủ yếu

là độ 1. Có 2 bệnh nhân chiếm 4,9% viêm phổi độ 3 và không ghi nhận trường hợp nào viêm phổi độ 4. Tỷ lệ viêm phổi do xạ độ 3/4 này tương đương với nhánh điều trị hóa xạ trị phác đồ Etoposide - Cisplatin trong nghiên cứu PROCLAIM khi có 2,6% trường hợp viêm phổi nặng⁵. Trong nghiên cứu của Liang và cộng sự, nhánh hóa xạ trị đồng thời phác đồ Etoposide – Cisplatin ghi nhận 18,9% trường hợp viêm phổi độ 2, cao hơn so với tỷ lệ viêm phổi độ 2/3 trong nghiên cứu của chúng tôi [6]. Tỷ lệ khác nhau này có thể nguyên nhân là do cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn và chưa đủ lớn.

Mức độ viêm thực quản tùy thuộc vào vị trí u nguyên phát, vị trí hạch di căn gần thực quản hay không. Hai yếu tố chính liên quan đến tới viêm thực quản là liều xạ trị tới vị trí thực quản và thể tích xạ trị. Viêm thực quản thường được khởi phát khoảng 2-3 tuần sau khi bắt đầu xạ trị và có thể tiếp tục xấu đi trong suốt quá trình xạ trị, đỉnh điểm trong 1-2 tuần sau khi điều trị xong. Các biểu hiện ban đầu là nuốt vướng, nuốt đau, khó nuốt, đau dai dẳng và cần sử dụng thuốc giảm đau. Tình trạng này thường là cấp tính và giảm dần sau điều trị. Trong nghiên cứu này có 56,1% bệnh nhân viêm thực quản, viêm thực quản độ 3/4 là 2,4%/2,4%. Tuy nhiên tỷ lệ viêm thực quản độ 3/4 trong nghiên cứu này thấp hơn các nghiên cứu của Albain khi có 12% trường hợp bệnh nhân viêm thực quản độ 3 và 8% viêm thực quản độ 4 [4]. Tỷ lệ viêm thực quản độ 3 trong nghiên cứu của Liang và cộng sự là 20% [6]. Điều này có thể do các bệnh nhân được quản lý chặt chẽ và trì hoãn điều trị đúng lúc. Tỷ lệ viêm da gặp ở 100% bệnh nhân nhưng chủ yếu độ 1, viêm da độ 2 chiếm 2,4%. Viêm da là tác dụng phụ thường gặp sau xạ trị. Đa số bệnh nhân xuất hiện ban đỏ hoặc nhạt tại vùng chiếu xạ. Chỉ có 1 trường hợp xuất hiện bong da, tróc da ri dịch viêm độ 2. Các bệnh nhân được hướng dẫn chăm sóc tại chỗ, kiểm soát tốt triệu chứng. Do đó, việc xuất hiện biến chứng này không làm ảnh hưởng đến lộ trình điều trị.

Cisplatin gây tổn thương thận đặc biệt khi truyền dịch và lợi niệu không đủ. Các nguy cơ suy thận của Cisplatin tăng lên khi liên quan đến liều, sự tiếp xúc Cisplatin trước đó, tổn thương thận từ trước hoặc dùng đồng thời với các thuốc suy thận khác. Tăng creatinin chỉ gặp 1 bệnh nhân chiếm 2,4%. Tỷ lệ tăng GOT/GPT là 14,7/22,0%. Có 1 bệnh nhân tăng GPT độ 3 chiếm 2,4%. Tất cả bệnh nhân đều được điều trị ổn định và không gây gián đoạn điều trị. Nguyên nhân có thể do các bệnh nhân đã được dự phòng tổn thương lên thận và gan hợp lý, tránh những tác dụng phụ không đáng có.

Ngoài ra, phác đồ hóa chất chứa Cisplatin được xếp loại vào nhóm nguy cơ cao gây nôn. Trong trường hợp không có dự phòng chống nôn, cisplatin gây buồn nôn và nôn ở hầu hết các bệnh nhân. Tỷ lệ buồn nôn, nôn trong nghiên cứu này là 46,3%, 22,0%. Tuy nhiên đều là độ 1, độ 2, dễ dàng kiểm soát bằng thuốc và không ảnh hưởng đến liệu trình điều trị. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu PROCLAIM ở nhánh Etoposide – Cisplatin khi ghi nhận tỷ lệ buồn nôn, nôn là 44,9%, 28,7% [5].

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 1 bệnh nhân (2,4%) ngưng điều trị do viêm thực quản độ 4 và 1 bệnh nhân (2,4%) phải trì hoãn điều trị 1 tuần do viêm phổi độ 3. Không có trường hợp nào tử vong liên quan đến độc tính. Điều này cho thấy rằng, bệnh nhân được dung nạp khá tốt với phác đồ và ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

5. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 41 bệnh nhân về ung thư phổi không tế bào nhỏ kết quả cho thấy

- Các độc tính ảnh hưởng lớn nhất đến điều trị là hạ BC, hạ BCTT, viêm thực quản, viêm phổi. Ghi nhận 1 trường hợp phải ngừng điều trị do viêm thực quản độ 4 chiếm 2,4%; không có trường hợp nào tử vong liên quan đến độc tính điều trị.

- Bệnh nhân được dung nạp tốt với phác đồ, các tác dụng không mong muốn hoàn toàn có thể kiểm soát được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660

2. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, et al. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2181-2190. doi:10.1200/JCO.2009.26.2543

3. Curran WJ, Paulus R, Langer CJ, et al. Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(19):1452-1460. doi:10.1093/jnci/djr325

4. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al. Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*. 2002;20(16):3454-3460. doi:10.1200/JCO.2002.03.055

5. Senan S, Brade A, Wang LH, et al. PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2016;34(9):953-962. doi:10.1200/JCO.2015.64.8824

6. Liang J, Bi N, Wu S, et al. Etoposide and cisplatin versus paclitaxel and carboplatin with concurrent thoracic radiotherapy in unresectable stage III non-small cell lung cancer: a multicenter randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2017;28(4):777-783. doi:10.1093/annonc/mdx009

7. Phase III Study of Cisplatin, Etoposide, and Concurrent Chest Radiation With or Without Consolidation Docetaxel in Patients With Inoperable Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer: The Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology | Journal of Clinical Oncology. Accessed June 4, 2023. https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.17.7840?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

Abstract

SIDE-EFFECTS OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY ON PATIENTS NON-SMALL LUNG CANCER IN NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Nguyen Quang Trung¹, Nguyen Khánh Toan¹, Nguyen Thi Can², Ngô Văn Lâm¹

¹Nghe An Oncology Hospital, ²Vinh Medical University

Estimate side-effects of concurrent chemoradiotherapy for stage III non-small lung cancer in Nghe An Oncology Hospital. Retrospective and prospective study 41 stage III non-small lung cancer patients receiving concurrent chemoradiotherapy with Etoposide - Cisplatin regimen at Nghe An Oncology Hospital from March 2019 to March 2022. Of our 41 patients, the rate of leukopenia, neutropenia, anemia, and thrombopenia was 70,7%; 53,7%; 73,2%, and 26,8%. Leukopenia grade 3/4 occurred in 17,1%/2,4%; Neutropenia grade 3/4 occurred

in 17,1%/4,9%. Anaemia grade 3 occurred in 4,9%. The rate of esophagitis and pneumonia were 56,1% and 26,8%. Esophagitis grade 3/4, accounted for 2,4%/2,4%, and pneumonia grade 3, accounted for 4,9%. All patients had dermatitis- mainly at grade 1. There was one patient with dermatitis grade 2, which accounted for 2,4%. Adverse effects of chemoradiotherapy and regimen E C are entirely acceptable and can be controlled by medical treatment.

Keywords: Non small lung cancer, concurrent chemoradiotherapy

Cán bộ phản biện

PGS.TS. Lê Xuân Hùng

Ngày nhận bài: 09/06/2023

Ngày gửi phản biện: 12/06/2023

Ngày đăng bài: 01/07/2023