

HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ CARBOPLATIN/ PACLITAXEL CÓ HOẶC KHÔNG CÓ BEVACIZUMAB TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN TIẾN XA

Vũ Hải Hằng¹, Lê Thị Hồng Nhung¹, Đặng Thị Ngọc Quỳnh¹, Đào Đức Tiến¹

TÓM TẮT:

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ Carboplatin – Paclitaxel +/- Bevacizumab trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn tiến xa tại Viện Ung Bướu & Y Học Hạt Nhân – Bệnh viện Quân y 175.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Sử dụng thiết kế mô tả hồi cứu trên 37 bệnh nhân có chẩn đoán ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn tiến xa từ 1/2019 đến 10/2022 tại Viện Ung Bướu & Y Học Hạt Nhân – Bệnh viện Quân y 175.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng chung là 75,6%. Trong đó có 37,8% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 37,8% bệnh nhân đáp ứng một phần, 10,8% bệnh ổn định, 10,8% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 86,4%. Phác đồ có độc tính thấp. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 18,3 tháng.

Kết luận: Phác đồ Carboplatin – Paclitaxel +/- Bevacizumab sử dụng điều trị ung thư biểu mô buồng trứng là phác đồ phù hợp về tính hiệu quả và an toàn.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab.

EFFICACY OF CARBOPLATIN/ PACLITAXEL WITH OR WITHOUT BEVACIZUMAB IN ADVANCED EPITHELIAL OVARIAN CANCER

ABSTRACT:

¹Bệnh viện Quân y 175

Người phản hồi: Vũ Hải Hằng (vuhaihang.pl@gmail.com)

Ngày nhận bài: 13/11/2023

Ngày phản biện: 6/3/2024

Ngày đăng: 30/3/2024

Objective: To evaluate the effectiveness of Carboplatin/ Paclitaxel with or without Bevacizumab in the treatment of advanced epithelial ovarian cancer at Institute of Oncology and Nuclear Medicine, Military Hospital 175.

Subject and methods: Using a retrospective descriptive design on 37 patients with diagnosis of advanced epithelial ovarian cancer from 1/2019 to 10/2022 at Institute of Oncology and Nuclear Medicine, Military Hospital 175.

Result: The overall response rate was 75,6%. In which there were 37,8% complete response, 37,8% partial response, 10,8% stable disease, 10,8% progressive disease, 86,4% disease control rate. The regimen has low toxicity. Median progression free survival was 18,3 months.

Conclusion: Regimen of Carboplatin/ Paclitaxel with or without Bevacizumab in advanced epithelial ovarian cancer is an appropriate regimen terms of efficacy and safety.

Keywords: ovarian cancer, Carboplatin, Paclitaxel, Bevacizumab.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là một trong những ung thư phụ khoa thường gặp ở phụ nữ Việt Nam và thế giới. Năm 2020 trên toàn thế giới có gần 314.000 phụ nữ được chẩn đoán mắc UTBT và hơn 207.000 người tử vong vì căn bệnh này. Tại Việt Nam, năm 2020 có khoảng 1404 trường hợp mới mắc và khoảng 923 ca tử vong do UTBT, là bệnh phổ biến thứ 3 trong các bệnh ung thư phụ khoa và thứ 7 trong các bệnh ung thư ở phụ nữ [1].

UTBT có mô bệnh học rất đa dạng, 80-90% là loại biểu mô, 5-10% là ung thư tế bào mầm và khoảng 5% ung thư có nguồn gốc mô đệm. Mặc dù đã có nhiều nỗ lực trong chẩn đoán và điều trị, nhưng có tới 87% bệnh nhân đã ở giai đoạn tiên

xa tại thời điểm chẩn đoán. Thời gian sống thêm sau điều trị phụ thuộc nhiều vào giai đoạn bệnh [2].

Điều trị ban đầu của ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) chủ yếu là phẫu thuật kết hợp hóa trị, phác đồ hóa trị có platinum được xem là phác đồ tiêu chuẩn. Tỷ lệ tái phát chung của bệnh nhân UTBMBT tất cả các giai đoạn khoảng 62% và tăng đến 80-85% ở bệnh nhân giai đoạn III, IV. Các nghiên cứu trên thế giới cho thấy phác đồ Carboplatin – Paclitaxel sử dụng bước 1 trong UTBMBT giai đoạn tiên xa cho tỷ lệ đáp ứng tốt, kéo dài thời gian sống thêm không bệnh tiến triển [3].

Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu có khả năng gắn kết với tất cả đồng

dạng VEGF-A, do đó sẽ ức chế quá trình tăng sinh mạch và hoạt hóa tế bào ung thư. Nhiều nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh tác dụng của Bevacizumab trong điều trị khởi đầu cũng như trong điều trị tái phát di căn cho bệnh nhân UTBMBT. Tại Việt Nam đã bắt đầu sử dụng thuốc này kết hợp hóa chất từ 2014 nhưng chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ [4],[5].

Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu: “Đánh giá tỷ lệ đáp ứng, độc tính và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của phác đồ Carboplatin – Paclitaxel +/- Bevacizumab trong bệnh nhân UTBMBT giai đoạn tiến xa tại Viện Ung Bướu & Y Học Hạt Nhân – Bệnh viện Quân y 175”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Từ 1/2019 đến 10/2022, theo dõi đến hết 10/2023 tại Viện Ung Bướu & Y Học Hạt Nhân – Bệnh viện quân y 175.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ từ 18 tuổi trở lên
- Có chẩn đoán mô bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng
- Giai đoạn III – IV (AJCC 8)
- Phải xác định được các tổn thương đích để đánh giá đáp ứng
- Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ Carboplatin – Paclitaxel +/- Bevacizumab chu kỳ 21 ngày, ít nhất 3 chu kỳ

- Điểm toàn trạng PS = 0, 1, 2

- Xét nghiệm đánh giá chức năng gan, thận, huyết học trước điều trị ở giới hạn cho phép hóa trị: bạch cầu tổng $\geq 3 \times 10^3/\mu\text{L}$, bạch cầu trung tính $\geq 1.5 \times 10^3/\mu\text{L}$, tiểu cầu $\geq 100 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin $\geq 9 \text{ g/dL}$, bilirubin toàn phần $\leq 1.5 \text{ ULN}$, AST, ALT $\leq 3 \text{ ULN}$, creatinine $\leq 1.5 \text{ ULN}$

- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Có bệnh cấp và mãn tính trầm trọng có nguy cơ gây tử vong gần

- Có bệnh ung thư khác kèm theo

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1 Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

2.3.2 Cỡ mẫu và chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện. Tất cả các bệnh nhân đảm bảo các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ ở trên $\rightarrow n = 37$.

2.3.3. Các bước tiến hành:

Lựa chọn đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn.

Bệnh nhân được điều trị theo một trong hai phác đồ dưới đây:

- Paclitaxel 175 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, Carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi 21 ngày \times 6 chu kỳ.

- Paclitaxel 175 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, Carboplatin AUC 5-6 truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi 21 ngày \times 6 chu kỳ, Bevacizumab 7.5mg/kg truyền

tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ mỗi 21 ngày × 17 chu kỳ.

Trước mỗi đợt điều trị, bệnh nhân được làm xét nghiệm huyết học, chức năng gan, thận để đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Đánh giá đáp ứng sau mỗi 3 chu kỳ điều trị hoặc nếu lâm sàng có chỉ định (nghi ngờ bệnh tiến triển) bằng khám lâm sàng, các cận lâm sàng hình ảnh học (siêu âm, CT, MRI) theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Thời gian sống thêm không bệnh

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tất cả các bệnh nhân đảm bảo các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ → n = 37

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình 61,1 ± 9,9, nhỏ nhất 30, lớn nhất 81			
Mô bệnh học	UTBM thanh dịch grad cao	12	46,2
	UTBM thanh dịch grad thấp	1	3,8
	UTBM dạng nội mạc tử cung	3	11,6
	UTBM tế bào sáng	1	3,8
	UTBM tế bào nhầy	4	15,4
	UTBM kém biệt hóa	5	19,2
Giai đoạn	IIIA	3	8,1
	IIIB	3	8,1
	IIIC	14	37,8
	IVA	4	10,8
	IVB	13	35,2
Phác đồ	PC	8	21,6
	PC + Bevacizumab	29	78,4
Phẫu thuật kết hợp	Có	24	64,9
	Không	13	34,1

tiến triển là khoảng thời gian tính từ thời điểm bắt đầu điều trị cho đến khi phát hiện bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng và các xét nghiệm cận lâm sàng tính đến thời điểm dừng nghiên cứu.

2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh tỷ lệ: kiểm định chi bình phương, kiểm định Wilcoxon (p<0.05). Đánh giá sống còn bằng phương pháp Kaplan Meier.

Tuổi trung bình của nghiên cứu là $61,1 \pm 9,9$, tuổi nhỏ nhất là 30, tuổi lớn nhất là 81. Đa số bệnh nhân thuộc nhóm tuổi từ 55 – 65 tuổi, chiếm tỷ lệ 51,4%.

Mô bệnh học thường gặp nhất là ung thư biểu mô thanh dịch grad cao.

Giai đoạn III chiếm 54%, giai đoạn IV chiếm 46%.

21,6% bệnh nhân sử dụng phác đồ Carboplatin + Paclitaxel, 78,4% bệnh nhân sử dụng phác đồ Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab.

64,9% bệnh nhân có phẫu thuật, 34,1% bệnh nhân không thể phẫu thuật được dù đã có hóa trị trước đó.

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Sau 3 chu kỳ		Sau 6 chu kỳ	
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	10	27,0	14	37,8
Đáp ứng 1 phần	19	51,4	14	37,8
Bệnh ổn định	7	18,9	4	10,8
Bệnh tiến triển	1	2,7	4	10,8
Tổng	37	100	36	97,2

Có 2 ca chỉ điều trị 3 chu kỳ: 1 ca tử vong do độc tính của phác đồ, 1 ca tiến triển sau 3 chu kỳ điều trị.

Tỷ lệ đáp ứng chung là 75,6%. Trong đó có 37,8% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 37,8% bệnh nhân đáp ứng một phần, 10,8% bệnh ổn định, 10,8% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,4%.

Bảng 3: Độc tính điều trị

Độ	1	2	3	4	5
Giảm bạch cầu	23 (11,4%)	14 (7,0%)	0	0	0
Giảm bạch cầu hạt	41 (20,4%)	19 (9,5%)	6 (3,0%)	3 (1,5%)	0
Giảm hemoglobin	75 (37,3%)	27 (13,4%)	3 (1,5%)	0	0
Giảm tiểu cầu	13 (6,5%)	0	0	0	1 (0,5%)

CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU KHOA HỌC

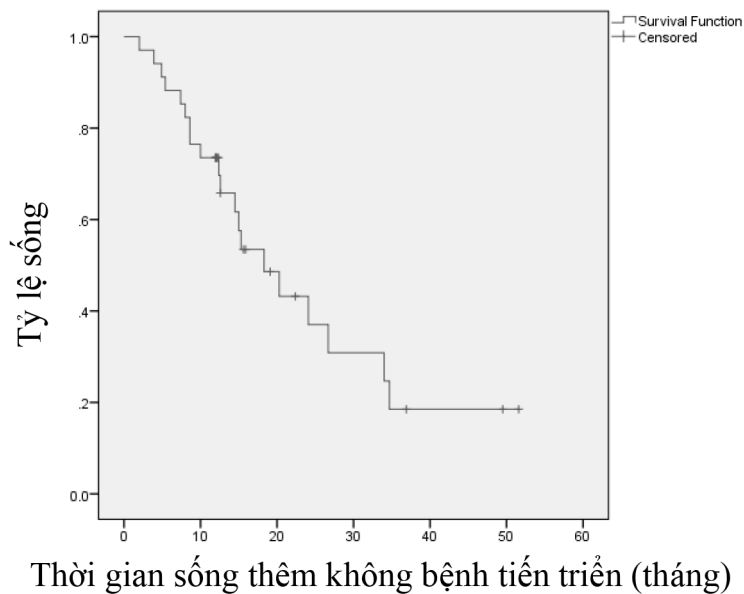
Tăng AST	16 (8,0%)	0	0	0	0
Tăng ALT	10 (5,0%)	0	0	0	0
Tăng creatinine	0	0	0	0	0

Có tổng 201 chu kỳ hóa trị. Các độc tính thường gặp là giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin, đa số là độc tính độ 1, 2. Có 4,5% giảm bạch cầu hạt độ 3, 4; 1,5% giảm hemoglobin độ 3. Độc tính giảm tiểu cầu, tăng AST, ALT chỉ gặp độ 1 với tỷ lệ thấp. Có 1 bệnh nhân (0,5%) tử vong do xuất huyết giảm tiểu cầu. Không có độc tính tăng creatinine.

Bảng 4: Đáp ứng CA125

	Trung bình	Min – max
Trước điều trị	859,8 ± 1172,8	9 – 5204
Sau điều trị	93,4 ± 136,8	4,4 – 516,2
Thay đổi	904,2 ± 1208,0	0,42 – 4984,9

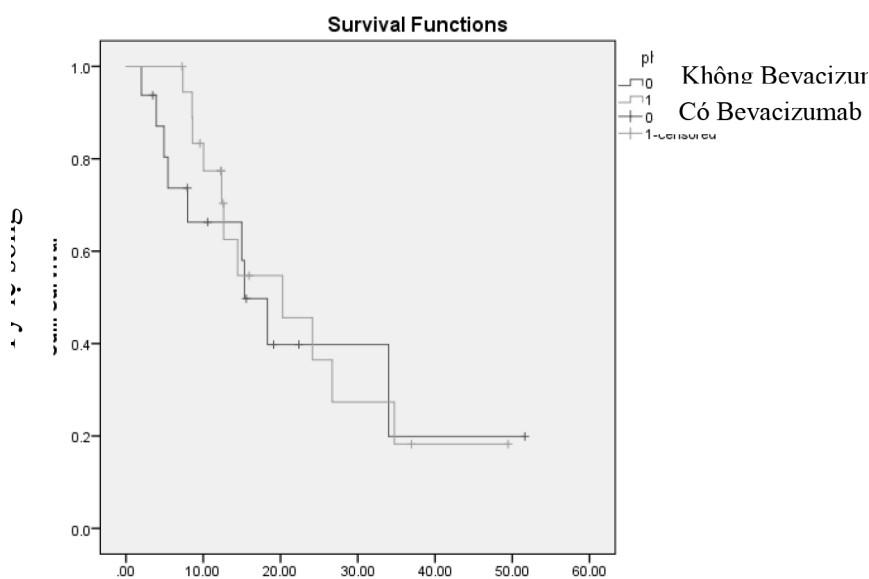
Có 2 ca tăng CA125 sau điều trị (6.7%), 28 ca giảm CA125 sau điều trị (93,3%). Có sự khác biệt nồng độ CA125 trước và sau điều trị ($p < 0.001$, kiểm định Wilcoxon).



Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Có 2 ca mất dấu, 1 ca tử vong do độc tính điều trị. Tính đến thời điểm ngừng nghiên cứu có 20 ca bệnh tiến triển.

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 18,3 tháng, KTC95% 11,3 – 25,3. Bệnh tiến triển sớm nhất là 2,0 tháng và muộn nhất là 51,6 tháng.



Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (tháng)

Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ở 2 nhóm có và không có Bevacizumab

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ở nhóm không sử dụng Bevacizumab là 15,3 tháng, KTC95% 10,5 – 20,2. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ở nhóm có sử dụng Bevacizumab là 20,3 tháng, KTC95% 8,4 – 32,2. Khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0.646$).

4. BÀN LUẬN

Một số đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Theo y văn và các nghiên cứu trong và ngoài nước, UTBMBT có độ tuổi trung bình từ 50 – 60 tuổi. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là $61,1 \pm$

9,9, tuổi nhỏ nhất là 30 và lớn nhất là 81, độ tuổi gặp nhiều nhất từ 55 – 65 tuổi.

Về mô bệnh học, trong nghiên cứu của chúng tôi UTBM thanh dịch grad cao chiếm tỷ lệ cao nhất 46,2%, các thể bệnh học khác bao gồm UTBM thanh dịch grad thấp 3,8%, UTBM dạng nội mạc tử cung

11,6%, UTBM tế bào sáng 3,8%, UTBM tế bào nhày 15,4%, UTBM kém biệt hóa 19,2%. Nghiên cứu của tác giả Phạm Thị Diệu Hà (2021), Vũ Bá Quyết (2011), Köbel M et al (2010) cũng cho kết quả tương tự, với UTBM thanh dịch và UTBM dạng nội mạc tử cung là những thể mô bệnh học thường gặp nhất [6],[7],[8].

Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị: Tỷ lệ đáp ứng chung là 75,6%. Trong đó có 37,8% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 37,8% bệnh nhân đáp ứng một phần, 10,8% bệnh ổn định, 10,8% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định) là 86,4%. Nghiên cứu ICON7 cho tỷ lệ đáp ứng chung là 48% ở nhóm sử dụng phác đồ Carboplatin + Paclitaxel và 67% ở nhóm điều trị với Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab (95%CI 11-28, $p < 0.001$) [4].

Độc tính điều trị: Các độc tính thường gặp là giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin, đa số là độc tính độ 1, 2. Có 4,5% giảm bạch cầu hạt độ 3, 4; 1,5% giảm hemoglobin độ 3. Độc tính giảm tiểu cầu, tăng AST, ALT chỉ gặp độ 1 với tỷ lệ thấp. Có 1 bệnh nhân (0,5%) tử vong do xuất huyết giảm tiểu cầu. Trong nghiên cứu ICON8, các độc tính thường gặp là giảm bạch cầu hạt, giảm

hemoglobin, giảm tiểu cầu, rụng tóc, nôn ói, yếu cơ, đau do thần kinh với độc tính độ 1,2 xảy ra ở >50% trường hợp, độ 3,4 khoảng 5-7% [9]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ độc tính thấp do liều thuốc điều trị thường sẽ thấp hơn liều chuẩn, và các bệnh nhân khi hóa trị sẽ được theo dõi sát, cũng như sử dụng các thuốc hỗ trợ nhằm hạn chế tác dụng phụ cho bệnh nhân. Ngoài ra khi sử dụng Bevacizumab cũng có thêm các tác dụng phụ như tăng chảy máu, tăng huyết áp, huyết khối. Do là nghiên cứu hồi cứu, nên các tác dụng phụ này không được ghi nhận đầy đủ trong hồ sơ.

Thay đổi nồng độ CA125: CA125 là chất chỉ điểm u rất có giá trị trong theo dõi điều trị UTBMBT tiến xa. Dựa vào chỉ số CA125 tăng hay giảm mà ta có thể đánh giá xem bệnh nhân đáp ứng hay không đáp ứng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ CA125 trước điều trị trung bình là $859,8 \pm 1172,8$ U/mL, dao động từ 9 – 5204 U/mL, sau điều trị là $93,4 \pm 136,8$ U/mL, dao động từ 4,4 – 516,2 U/mL. Sự thay đổi nồng độ CA125 trước và sau điều trị có sự khác biệt ($p < 0.001$), cho thấy sự đáp ứng của khối bướu về mặt sinh học khi điều trị với phác đồ Carboplatin + Paclitaxel +/- Bevacizumab trong nhóm bệnh nhân giai đoạn tiến xa chưa được điều trị với hóa chất trước đó.

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 18,3 tháng. Kết quả này của thử nghiệm ICON7 với phác đồ Carboplatin + Paclitaxel là 20,3 tháng và với phác đồ Carboplatin + Paclitaxel + Bevacizumab là 21,8 tháng (95% CI 0,7 – 0,94, p=0,004). Trong thử nghiệm ICON8, trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển ở nhóm bệnh nhân điều trị với phác đồ Carboplatin + Paclitaxel chu kỳ mỗi 3 tuần là 13,2 tháng. Thử nghiệm ICON7 lấy tất cả các bệnh nhân ở giai đoạn sớm và tiến xa, nên cho kết quả tốt hơn nghiên cứu này. So với ICON8, thời gian sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi kéo dài hơn do có tới 78,4% bệnh nhân được điều trị với phác đồ có thêm Bevacizumab [4],[9].

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đáp ứng chung là 75,6%. Trong đó có 37,8% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 37,8% bệnh nhân đáp ứng một phần, 10,8% bệnh ổn định, 10,8% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 86,4%.

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 18,3 tháng. Bệnh tiến triển sớm nhất là 2,0 tháng và muộn nhất là 51,6 tháng.

Phác đồ có độc tính thấp. Các độc tính thường gặp là giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt, giảm hemoglobin, đa số là

độc tính độ 1, 2. Có 4,5% giảm bạch cầu hạt độ 3, 4; 1,5% giảm hemoglobin độ 3. Độc tính giảm tiểu cầu, tăng AST, ALT ít gặp và thường là độ 1.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Globocan 2020, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/25-Ovary-fact-sheet.pdf>, xem 12/11/2023.

Nguyễn Bá Đức (2010). Ung thư buồng trứng, *Điều trị nội khoa bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 189-99.

Trần Văn Thuấn, Bùi Diệu, Nguyễn Văn Tuyên (2007). *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al (2011). A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*, 365(26), 2484-9.

Pujade – Lauraine D, Pereira D, Wimberger P, et al (2014). Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*, 32(13), 1302-8.

Phạm Thị Diệu Hà (2021). *Nghiên cứu giá trị của chất chỉ điểm u CA125 và HE4 trong chẩn đoán giai đoạn và theo dõi điều trị bệnh ung thư buồng trứng*,

Luận án Tiến sĩ Y học, trường Đại học Y Hà Nội.

Vũ Bá Quyết (2011). *Nghiên cứu giá trị của CA125 trong chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh ung thư biểu mô buồng trứng*, Luận án Tiến sĩ Y học, trường Đại học Y Hà Nội.

Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al (2010). Differences in tumor

in low stage versus high stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol*, 29(3), 203-11.

Safra T, Waissengrin B, Levy T, et al (2021). Weekly Carboplatin and Paclitaxel: A retrospective comparison with the three-weekly schedule in first line treatment of ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 26(1), 30-39.