

DÁNH GIÁ ĐỘC TÍNH PHÁC ĐỒ TOPOTECAN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TIẾN TRIỂN TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Tiên Quang*, Lê Thanh Đức*, Đặng Tiến Giang*

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư cổ tử cung là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các ung thư sinh dục nữ. Mặc dù hóa trị bước đầu với phác đồ có platin cho tỉ lệ đáp ứng cao, tuy nhiên đa số các trường hợp tiến triển trở lại sau điều trị. Việc lựa chọn các bước điều trị tiếp theo phụ thuộc chủ yếu vào thể trạng bệnh nhân. Các bệnh nhân ung thư cổ tử cung có tiền lượng chung xấu, thể trạng thường kém, mục tiêu điều trị chủ yếu là kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển và giảm nhẹ triệu chứng bằng đơn hóa trị. Hiện nay có nhiều phác đồ được sử dụng trong điều

trị ung thư cổ tử cung tiến triển, trong đó phác đồ đơn trị liệu với topotecan được nghiên cứu sử dụng rộng rãi trên thế giới. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 43 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển, tại bệnh viện K. **Kết quả:** Độc tính trên hệ tạo huyết mức độ nhẹ. 20,9% giảm bạch cầu hạt độ 4, 18,4% giảm bạch cầu độ 4. 11,6% thiếu máu độ 3-4, giảm tiểu cầu độ 1-2 là 65,1%. Không có BN suy gan thận nặng, tác dụng không mong muốn chủ yếu là nôn và rối loạn chức năng gan, chủ yếu ở mức độ nhẹ và vừa. **Kết luận:** Phác đồ đơn trị liệu topotecan có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển thất bại với hóa trị có platin.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung tiến triển.

SUMMARY

**EVALUATING TOXICITY OF TOPOTECAN IN
THE TREATMENT OF ADVANCED CERVICAL
CANCER, IN K HOSPITAL**

**Bệnh viện K*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tiên Quang

Email: ntiengquangbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 7.01.2020

Ngày phản biện khoa học: 28.2.2020

Ngày duyệt bài: 9.3.2020

Background: Cervical cancer belongs to the female reproductive system cancer. Although primary chemotherapy with platinum based regimen give the initial high response, but most of cases will progress later. The decision of the next treatment strategy depends on if the patient performance status. These patients normally have poor prognosis, bad condition, the main goal is to prolong the survival, relieve symptoms by chemotherapy. Topotecan is a chemotherapeutic agent which has some activities in advanced cervical cancer, has been studied for a long time, used widely and effectively in the world. **Materials and methods:** A retrospective and prospective descriptive study was conducted on 43 advanced cervical cancer patients failed to platinum-based chemotherapy received topotecan as a single agent in K hospital. **Results:** Toxicity on hematologic system is mild. 20.9% of patients have grade 4 neutropenia, 18.4% have grade 4; Grade 3.4 anemia account for 11.6%, thrombocytopenia was recorded grade 1-2 as 65,1%. There was no severe liver or renal dysfunction. Non hematologic side effects were mainly nausea and liver dysfunction, mostly in mild and moderate. **Conclusions:** Topotecan monotherapy regimen is effective in cervical cancer patients advanced who failed to platinum-based chemotherapy.

Key words: Advanced cervical cancer patients

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các ung thư sinh dục nữ. Mặc dù hóa trị bước đầu với phác đồ có platin cho tỉ lệ đáp ứng cao, tuy nhiên đa số các trường hợp đều tái phát sau điều trị. Việc lựa chọn các bước điều trị tiếp theo phụ thuộc chủ yếu vào thể trạng bệnh nhân. Các bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển có tiên lượng chung xấu, thể trạng thường kém mục tiêu điều trị chủ yếu là kéo dài thời gian sống thêm không tiến triển và giảm nhẹ triệu chứng bằng đơn hóa trị. Hiện nay có nhiều phác đồ được sử dụng trong điều trị ung thư cổ tử cung tiến triển, trong đó phác đồ đơn trị liệu với topotecan được nghiên cứu sử dụng rộng rãi trên thế giới. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm không tiến triển trong điều trị ung thư cổ tử cung bằng phác đồ topotecan.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu trên 43 BN ung thư cổ tử cung tái phát đã kháng với phác đồ điều trị có platin trước đó và được điều trị phác đồ đơn trị topotecan tại bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 11/2019.

2.2. Phương pháp nghiên cứu. Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu thuận tiện, chúng tôi thu thập được 43 BN

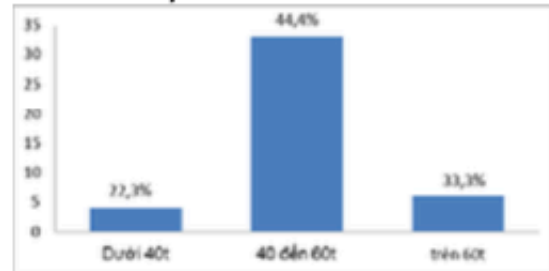
2.3. Phác đồ điều trị. Hóa chất topotecan đơn trị được sử dụng trong điều trị ung thư cổ tử cung tiến triển. Liều dùng 1,5mg/m²/ngày từ 1-5, chukỳ 21 ngày

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

3.1.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng chẩn đoán ban đầu

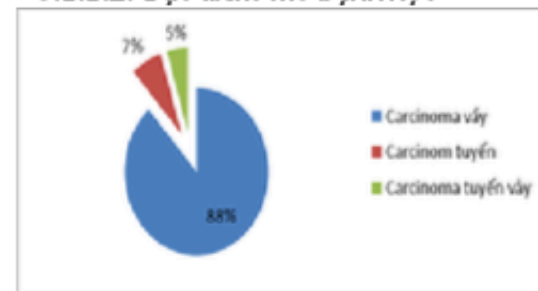
3.1.1.1. Đặc điểm về tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Nhóm tuổi hay gặp nhất từ 40-60 tuổi, chiếm tỷ lệ 44,4%. Tuổi nhỏ nhất là 31, lớn nhất 71, tuổi trung bình là 52±6,4.

3.1.1.2. Đặc điểm mô bệnh học

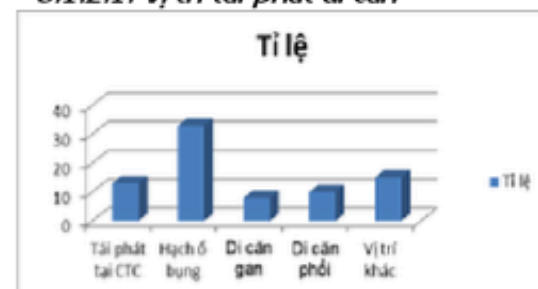


Biểu đồ 3.2. Mô bệnh học

Nhận xét: Các ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm tỷ lệ cao nhất 88%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm 7%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khi tái phát đi căn

3.1.2.1. Vị trí tái phát đi căn



Biểu đồ 3.3. Các vị trí tái phát đi căn

Nhận xét: Trong nghiên cứu các vị trí tái phát tại chỗ, hạch ổ bụng, di căn phổi, di căn gan, là các vị trí thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ

tương ứng là 30,2%, 69,7%, 23,2% và 18,6%.

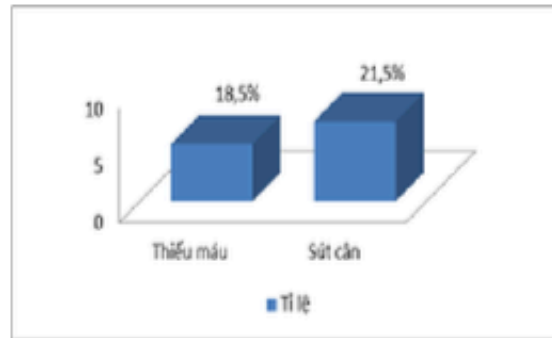
3.1.2.2. Chỉ số toàn trạng bệnh nhân

PS	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
0-1	26	60,5
2	17	39,5
Tổng số	43	100

Nhận xét: Các bệnh nhân trong nghiên cứu có chỉ số toàn trạng ECOG=1-2, số bệnh nhân có thể trạng tốt ECOG=0-1 chỉ có 60,5%

1.1.2.3. Một số triệu chứng cơ năng khi tái phát di căn

Nhận xét: Trong nghiên cứu trước điều trị có 8 bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu và 9 bệnh nhân có sút cân, chiếm tỷ lệ tương ứng 18,5% và 21,5%.



Biểu đồ 3.4. Triệu chứng cơ năng khi tái phát di căn

3.2. Đánh giá một số độc tính của phác đồ
3.2.1. Độc tính trên hệ tạo huyết

Bảng 3.4. Độc tính trên hệ tạo huyết

Tác dụng phụ lên hệ tạo huyết	Độ độc tính									
	0		1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm bạch cầu	2	4,9	5	11,6	6	13,9	22	51	8	18,6
Giảm bạch cầu hạt	3	7,1	4	9,3	7	16,2	20	46,5	9	20,9
Giảm huyết sắc tố	10	23,2	15	20,9	13	30,2	5	11,6	0	0
Giảm tiểu cầu	15	34,9	22	51	6	14,1	0	0	0	0

Nhận xét: - Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1-2 25,5%, độ 3 là 51%, giảm độ 4 là 18,6%.

- Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 1-2 là 25,5%, độ 3 là 46,5%. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 4 20,9%.

- Tỷ lệ giảm huyết sắc tố độ 1 là 20,9%; giảm huyết sắc tố độ 2, chiếm 30,2%. Có 5

trường hợp giảm huyết sắc tố độ 3 chiếm 11,6%. Không có trường hợp bệnh nhân nào giảm huyết sắc tố độ 4.

- Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1 là 51%, độ 2 là 14,1%, không có giảm độ 3-4.

3.2.2. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.5. Độc tính ngoài hệ tạo huyết

Độc tính	Độ 0 n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)	Tổng n (%)
Tăng AST/ALT	35 (81,4)	6 (13,9)	2 (4,7)	0	0	43 (100%)
Tăng Creatinin	40 (93,03)	3 (6,97)	0	0	0	43 (100%)
Nôn, buồn nôn	38 (88,4)	5 (11,6)	0	0	0	43 (100%)
Viêm miệng	42 (97,6)	1 (2,4)	0	0	0	43 (100%)
TK cảm giác	41 (95,3)	2 (4,7)	0	0	0	43 (100%)

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn trên gan gặp với tỷ lệ 18,6%, trong đó chỉ quan sát thấy độc tính độ 1, 2, không có trường hợp nào tăng men gan độ 3, 4. Tăng creatinin gặp 6,97% bệnh nhân. Tỷ lệ các tác dụng phụ không mong muốn khác gồm có buồn nôn/nôn gặp ở 11,6% bệnh nhân. Các tác dụng phụ khác rất ít gặp: Viêm miệng gặp ở 2,4% và thần kinh cảm giác 4,7% bệnh nhân. Các tác dụng phụ trên chỉ xuất hiện ở độ 1.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

4.1.1. Đặc điểm về tuổi. Trong UTCTC, tuổi là một yếu tố liên quan chặt chẽ với tỷ lệ mắc

bệnh và tiên lượng bệnh. Một số nghiên cứu cho thấy tuổi mắc UTCTC đa phần là sau 48-52 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi hay gặp nhất từ 40-60 tuổi, chiếm tỷ lệ 44,4%, độ tuổi trung bình 52. Một nghiên cứu của Abu-Rustum và CS có lứa tuổi 21-60. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự kết quả của nghiên cứu khác và cũng phù hợp với tình hình dịch tễ và tính chất bệnh lý của UTCTC.

4.1.2. Đặc điểm về mô bệnh học. Về mô bệnh học, trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư biểu mô vảy chiếm tỷ lệ cao nhất 88%. Các thể mô bệnh học khác bao gồm ung thư biểu mô tuyến và ung thư hỗn hợp tuyến vảy. Các nghiên cứu chỉ ra ung thư biểu mô vảy chiếm tới 85%

ung thư cổ tử cung, còn lại ung thư biểu mô tuyến chiếm 15%, nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả hoàn toàn phù hợp với các nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học UTCTC.

4.1.3. Đặc điểm về lâm sàng và cận lâm sàng khi tái phát

- *Vị trí tái phát.* Trong nghiên cứu các vị trí tái phát tại chỗ, hạch ổ bụng, di căn phổi, di căn gan, là các vị trí thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ tương ứng là 30,2%, 69,7%, 23,2% và 18,6%.

- *Thể trạng và triệu chứng toàn thân.* Nghiên cứu có 39,5% bệnh nhân chỉ số toàn trạng ECOG = 2, số bệnh nhân có thể trạng tốt ECOG=0-1 chỉ có 60,5%. Bên cạnh đó cũng có 18,5% bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu, tuy nhiên đều ở mức độ nhẹ, 21,5% bệnh nhân có gầy sút cân. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với bệnh cảnh lâm sàng trên nhóm bệnh nhân có tái phát di căn.

4.2. Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

Mục đích của điều trị UTCTC giai đoạn tái phát di căn không phải là điều trị khỏi bệnh mà là kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân, giảm nhẹ các triệu chứng do bệnh gây ra. Phương pháp điều trị chính cho bệnh ở giai đoạn này là điều trị toàn thân bằng hóa trị. Hóa trị ngoài tác dụng tiêu diệt hoặc làm chậm sự phát triển của tế bào ung thư còn gây tổn thương đến các tế bào lành của cơ thể như tủy xương, niêm mạc đường tiêu hóa, chức năng gan, thận, gây nên những tác dụng không mong muốn cho cơ thể người bệnh. Do đó bên cạnh việc đánh giá tác dụng của thuốc lên tình trạng bệnh, bác sĩ lâm sàng còn cần phải chú ý đến những tác dụng không mong muốn gây ra bởi hóa chất để giảm thiểu sự mệt mỏi, suy sụp về thể chất và tinh thần của bệnh nhân hoặc các biến chứng nguy hiểm tới tính mạng người bệnh.

4.2.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết là tác dụng phụ thường gặp nhất của nhiều phác đồ hóa trị, bao gồm tác dụng không mong muốn trên các dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

- *Giảm bạch cầu và bạch cầu đa nhân trung tính:*

Trong nghiên cứu này dòng bạch cầu, đặc biệt là dòng bạch cầu đa nhân trung tính hay bị ảnh hưởng nhiều nhất bởi thuốc hóa chất.

Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1-2 25,5%, độ 3 là 51%, giảm bạch cầu độ 4 là 18,6%. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 1- 2 là 25,5%, độ 3 là 46,5%. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 4 20,9%. Như vậy ở phác đồ này tác dụng phụ không mong muốn nổi bật là lên tủy xương, việc theo dõi sát và can thiệp kịp thời làm giảm tỷ lệ

hạ bạch cầu đa nhân trung tính nặng.

- *Giảm huyết sắc tố, giảm tiểu cầu:* Dòng hồng cầu cũng là dòng hay bị giảm khi điều trị hóa chất. Tỷ lệ giảm huyết sắc tố độ 1 là 20,9%; giảm huyết sắc tố độ 2, chiếm 30,2%. Có 5 trường hợp giảm huyết sắc tố độ 3 chiếm 11,6%. Không có trường hợp bệnh nhân nào giảm huyết sắc tố độ 4. Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1 là 51%, độ 2 là 14,1%, không có trường hợp giảm tiểu cầu độ 3-4. Việc không có bệnh nhân thiếu máu nặng độ 4, giảm tiểu cầu độ 3-4 cho thấy khả năng quản lý bệnh nhân và kinh nghiệm điều trị tại bệnh viện K đạt kết quả khá tốt. Nhìn chung tần suất và mức độ nghiêm trọng của các phản ứng bất lợi bị ảnh hưởng bởi liều lượng và khoảng cách giữa các liều. Các tác dụng phụ chủ yếu ảnh hưởng đến giới hạn liều dùng là giảm số lượng tiểu cầu, bạch cầu và bạch cầu hạt. Mức độ thường gặp của các tác dụng phụ là vấn đề cần được lưu ý khi điều trị bệnh nhân.

4.2.2. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết. Tác dụng không mong muốn trên chức năng gan gặp với tỷ lệ 18,6%, trong đó chủ yếu là độc tính độ 1, 2, không có trường hợp nào tăng men gan độ 3, 4. Do thuốc nghiên cứu là hóa chất nên việc ảnh hưởng đến chức năng gan khó có thể tránh khỏi. Nhưng trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tác dụng phụ không mong muốn thường nhẹ và ít ảnh hưởng tới quá trình điều trị. Kết quả các nghiên cứu khác cho thấy tăng men gan là tác dụng không mong muốn thường gặp nhưng mức độ nhẹ có thể dễ dàng kiểm soát.

Có 6,97% bệnh nhân có suy giảm chức năng thận, nhưng các bệnh nhân này đều có triệu chứng chèn ép thận niệu quản, nguyên nhân chủ yếu do sự tiến triển của bệnh.

Tỷ lệ buồn nôn gặp rất ít ở 11,6% bệnh nhân, chủ yếu xuất hiện ở độ 1. Tỷ lệ nôn và buồn nôn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn ở tỷ lệ bệnh nhân buồn nôn. Nguyên nhân do các bệnh nhân đều được sử dụng thuốc chống nôn theo phác đồ và đây cũng là kết quả cho thấy tính an toàn, dễ dung nạp của phác đồ nghiên cứu.

Các tác dụng phụ khác rất ít gặp như viêm miệng gặp ở 2,4% bệnh nhân, thần kinh cảm giác 4,7%, chỉ gặp ở độ 1. Các tác dụng phụ nhẹ chiếm tỷ lệ thấp và có thể kiểm soát dễ dàng.

Như vậy trong nghiên cứu này sử dụng phác đồ topotecan cho bệnh nhân UTCTC tái phát chúng tôi nhận thấy là tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết thường gặp nhất là trên gan, làm giảm chức năng gan, tác dụng không mong muốn khiến bệnh nhân buồn nôn

và/hoặc nôn được kiểm soát rất tốt trong nghiên cứu này. Các tác dụng không mong muốn khác gặp ít hơn, với mức độ nhẹ hơn so với một số phác đồ hóa chất khác, có thể hồi phục và dung nạp được.

V. KẾT LUẬN

- Tỷ lệ giảm bạch cầu độ 1-2 25,5%, độ 3 là 51%, giảm bạch cầu độ 4 là 18,6%. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 1- 2 là 25,5%, độ 3 là 46,5%. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 4 20,9%. Đây là những nguyên nhân chính phải giảm liều và/hoặc giãn cách thời gian điều trị. Tỷ lệ giảm huyết sắc tố độ 1 là 20,9%; giảm huyết sắc tố độ 2, chiếm 30,2%; giảm huyết sắc tố độ 3 chiếm 11,6%. Không có trường hợp bệnh nhân nào giảm huyết sắc tố độ 4. Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1 là 51%, độ 2 là 14,1%, không có trường hợp giảm tiểu cầu độ 3-4.

- Tác dụng tăng men gan gặp với tỷ lệ 18,6%, trong đó chủ yếu là độ 1, 2, không có trường hợp nào tăng men gan độ 3, 4. Tỷ lệ buồn/nôn gặp ở 11,6% bệnh nhân ở độ 1. Các tác dụng phụ khác ít gặp như viêm miệng gặp ở 2,4% bệnh nhân, thần kinh cảm giác 4,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.** Cervical cancer in young women in Taiwan: CA Cancer J Clin. 2018 Nov;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12.
2. **Cao L, Li X, Zhang Y, Li X, Wang Q:** [Clinical features and prognosis of cervical cancer in young women]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban 2010, 35(8):875-878.
3. **Ries LAG MD, Krapcho M, et al.** SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
4. **Ries LAG HD, Krapcho M, et al.** SEER Cancer Statistics Review, 1975 to 2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006.
5. **Bookman MA, Blessing JA, Hanjani P, Herzog TJ, Andersen WA.** Topotecan in squamous cell carcinoma of the cervix: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. Gynecol Oncol. 2000;77(3):446-449.
6. **Muderspach LI, Blessing JA, Levenback C, Moore JL Jr.** A phase II study of topotecan in patients with squamous cell carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2001;81(2):213-215
7. **Fiorica JV, Blessing JA, Punecky LV, et al.** A Phase II evaluation of weekly topotecan as a single agent second line therapy in persistent or recurrent carcinoma of the cervix
8. **Abu-Rustum NR¹, Lee S, Massad LS.** Topotecan for recurrent cervical cancer after platinum-based therapy. Int J Gynecol Cancer. 2000 Jul;10(4):285-288.