

Kết quả bước đầu phác đồ hóa trị dẫn đầu gemcitabin-cisplatin và hóa xạ trị đồng thời ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA

Preliminary results of induction chemotherapy regimen gemcitabin-cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in stage III-IVA nasopharyngeal carcinoma

Hoàng Đào Chinh*, Nguyễn Anh Tuấn*,
Lê Mạnh Hà*, Lê Thị Thu Nga*,
Nguyễn Thị Vân Anh*, Lê Mạnh Đức*,
Nguyễn Văn Hiến*, Tô Quang Duy*,
Nguyễn Minh Tuấn**, Bùi Quang Biểu*

*Bệnh viện Trung ương Quân đội 108,

**Bệnh viện Quân y 103

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá kết quả bước đầu của phác đồ hóa trị dẫn đầu gemcitabin-cisplatin (GP) theo sau là hóa xạ trị đồng thời ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (UTVMH) giai đoạn III-IVA. **Đối tượng và phương pháp:** Can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 41 bệnh nhân UTVMH giai đoạn III-IVA (N3 chiếm 46,3%), được hóa trị dẫn đầu 3 chu kỳ mỗi 3 tuần gemcitabin 1000mg/m² ngày 1, 8; cisplatin 80mg/m² ngày 1, theo sau là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40mg/m² hàng tuần, từ tháng 3/2020 đến tháng 2/2023 tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108. **Kết quả:** Tại thời điểm 1 tháng sau xạ trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần tương ứng là 92,7% và 7,3%. Thời gian theo dõi trung bình 16 tháng (6-33 tháng). Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không bệnh, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ 2 năm là 85,2%, 66,9%, 82,9% và 92,3%. Độc tính độ 3-4 phổ biến xảy ra trên hệ tạo huyết (51,3%), trong đó chủ yếu là giảm bạch cầu hạt. **Kết luận:** Hóa trị dẫn đầu phác đồ gemcitabin-cisplatin theo sau là hóa xạ trị đồng thời điều trị UTVMH giai đoạn tiến triển bước đầu cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không di căn xa tương đối cao. Tuy nhiên, phác đồ này có tỷ lệ độc tính cao trên hệ tạo huyết.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng, hóa trị dẫn đầu, gemcitabine-cisplatin.

Summary

Objective: To evaluate the preliminary results of induction chemotherapy regimen gemcitabin-cisplatin followed by concurrent chemoradiotherapy in stage III-IVA nasopharyngeal carcinoma patients. **Subject and method:** The uncontrolled clinical intervention was conducted on 41 stage III-IVA nasopharyngeal carcinoma patients (with N3 accounting for 46.3%) who underwent induction chemotherapy with 3 cycles of gemcitabin 1000mg/m² on day 1 and 8 plus cisplatin 80mg/m² on day 1, followed by concurrent radiotherapy with weekly cisplatin 40mg/m² from March 2020 to February 2023 at the 108 Military Central Hospital. **Result:** At 1 month after radiotherapy, the complete and partial

Ngày nhận bài: 27/3/2023, ngày chấp nhận đăng: 28/4/2023

Người phản hồi: Hoàng Đào Chinh, Email: hoangdaochinh@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

response rates were 92.7% and 7.3%, respectively. The median follow-up time was 16 months (range: 6-33 months). The rates of locoregional relapse-free survival, disease-free survival, distant metastasis-free survival, and overall survival at 2 years were 85.2%, 66.9%, 82.9%, and 92.3%, respectively. Grade 3-4 hematologic toxicity occurred commonly (51.3%), mainly manifested as neutropenia. *Conclusion:* The induction chemotherapy with gemcitabine-cisplatin followed by concurrent radiotherapy for the treatment of advanced-stage nasopharyngeal carcinoma initially achieved relatively high rates of locoregional control and distant metastasis-free survival. However, this regimen was associated with a high incidence of hematologic toxicity.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, induction chemotherapy, gemcitabine-cisplatin.

1. Đặt vấn đề

Ở Việt Nam, ung thư vòm mũi họng là bệnh ung thư phổ biến đứng hàng thứ 10, với tỷ lệ mắc bệnh chuẩn theo tuổi 5,3/100.000 dân [10]. Trong thập kỷ qua, các thử nghiệm lâm sàng pha 3 tại Trung Quốc về hóa xạ trị đồng thời có hóa trị dẫn đầu giúp cải thiện đáng kể các kết quả sống thêm ở bệnh nhân UTMH giai đoạn tiến triển [4, 6, 7]. Hiện nay, hóa xạ trị đồng thời với cisplatin sử dụng kỹ thuật điều biến liều có hóa trị dẫn đầu được khuyến cáo cho UTMH giai đoạn III-IVA [3]. Phác đồ gemcitabin-cisplatin (GP) là một trong những phác đồ hóa trị dẫn đầu được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng. Tại nước ta, chưa có nhiều nghiên cứu báo cáo kết quả của phác đồ hóa trị dẫn đầu GP theo sau là hóa xạ trị đồng thời sử dụng kỹ thuật điều biến liều. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả bước đầu và độc tính của phác đồ hóa trị dẫn đầu GP theo sau là hóa xạ trị đồng thời trong ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân UTMH mới được chẩn đoán có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô, giai đoạn bệnh III-IVA theo AJCC 2017, tuổi từ 18-70 tuổi, chỉ số toàn trạng ECOG 0-1. Chức năng gan, thận, tủy xương cho phép điều trị hóa xạ trị đồng thời: Bạch cầu $\geq 4\text{G/L}$, hemoglobin $\geq 100\text{g/L}$, tiểu cầu $\geq 100\text{G/L}$, creatinine $\leq 132\mu\text{mol/L}$, SGOT/SGPT ≤ 2 lần giới hạn bình thường. Bệnh nhân được hóa trị 03 chu kỳ GP theo sau là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin hàng tuần.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có bệnh nặng kết hợp không cho phép hóa trị dẫn đầu, phụ nữ có thai hoặc cho con bú, bệnh nhân đã điều trị ung thư trước đó.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Can thiệp lâm sàng không đối chứng.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Mẫu thuận tiện bao gồm 41 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn

Quy trình tiến hành nghiên cứu:

Bệnh nhân được hóa trị dẫn đầu 3 chu kỳ mỗi 3 tuần gemcitabin 1000mg/m^2 ngày 1, 8; cisplatin 80mg/m^2 ngày 1, theo sau là hóa xạ trị đồng thời với cisplatin 40mg/m^2 hàng tuần. Xạ trị điều biến thể tích: 70Gy/33 phân liều cho u nguyên phát và hạch di căn; 59,4Gy/33 phân liều cho vùng có nguy cơ di căn cao; 54Gy/33 phân liều cho vùng có nguy cơ di căn thấp; 5 phân liều/tuần từ thứ 2 đến thứ 6. Bệnh nhân được theo dõi trong quá trình điều trị, sau đó 3 tháng/lần trong 2 năm đầu tiên, 6 tháng/lần trong những năm tiếp theo. Bệnh nhân tái phát, di căn xa được tiếp tục điều trị phụ thuộc giai đoạn tái phát.

Chỉ số nghiên cứu

Tỷ lệ sống thêm: Ngày bắt đầu nghiên cứu là ngày hóa trị đầu tiên. Sự kiện cho sống thêm không bệnh là tái phát hoặc tiến triển tại chỗ, tại vùng, di căn xa hoặc tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào; cho sống thêm không di căn xa là di căn xa; cho sống thêm toàn bộ là tử vong do bất kỳ nguyên nhân nào; cho sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng là tái phát hoặc tiến triển của u nguyên phát và/hoặc tái phát hoặc tiến triển của hạch.

Đánh giá tỷ lệ đáp ứng sau kết thúc điều trị 1 tháng dựa trên hình ảnh MRI theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u rắn (RECIST 1.1). Đánh giá tỷ lệ giảm thể tích u và hạch sau hóa trị dẫn đầu. Mức độ giảm thể tích tương đối được định nghĩa: $(\text{thể tích trước hóa trị} - \text{thể tích sau hóa trị}) \times 100\% / \text{thể tích trước hóa trị}$. Đánh giá tỷ lệ độc tính cấp tính và muộn theo tiêu chuẩn thuật ngữ chung cho các biến cố có hại CTCAE 5.0.

Phương pháp xử lý số liệu

Tỷ lệ sống thêm được tính theo phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt thể tích u và hạch trước và sau hóa trị dẫn đầu theo kiểm định Wilcoxon. Giá trị $p < 0,05$ được xem có ý nghĩa thống kê. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 26.0.

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện TWQĐ 108 từ 3/2020 đến 02/2023.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Phác đồ điều trị đã được khuyến cáo theo Hội ung thư Hoa Kỳ, châu Âu và Trung Quốc; đã được

thông qua Viện Ung thư - Bệnh viện TWQĐ 108. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện điều trị và tham gia nghiên cứu.

3. Kết quả

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu được liệt kê trong Bảng 1. Trung vị tuổi của bệnh nhân là 47 (giới hạn 30-69), nam giới chiếm đa số (78%). Bệnh nhân giai đoạn IVA chiếm 63,4%, với T3-4 là 60,9%, N2-3 là 90,2% và trong đó N3 chiếm 46,3%.

Tỷ lệ hoàn thành phác đồ: 39 bệnh nhân hoàn thành 3 chu kỳ hóa trị GP, 2 bệnh nhân hóa trị 1 đợt GP; hóa xạ trị đồng thời: 100% bệnh nhân hoàn thành xạ trị, với 5-7 chu kỳ cisplatin chiếm 58,5%, 2-4 chu kỳ cisplatin chiếm 41,5%. Thời gian trung bình từ ngày đầu chu kỳ cuối hóa trị GP đến ngày đầu xạ trị là 53 ngày (17-137 ngày).

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm		Số BN (n = 41)	%
Trung vị tuổi (năm)		47 (30-69)	
Nam		32	78
Nữ		9	22
Chỉ số toàn trạng	ECOG 0	16	39
	ECOG 1	25	61
Giải phẫu bệnh (WHO 2005)	Ung thư tế bào vảy không sừng hóa	3	7,7
	Ung thư biểu mô không biệt hóa	38	92,3
Giai đoạn T	T1	13	31,7
	T2	3	7,3
	T3	14	34,1
	T4	11	26,8
Giai đoạn N	N0	0	0
	N1	4	9,8
	N2	18	43,9
	N3	19	46,3
Giai đoạn bệnh	III	15	36,6
	IVA	26	63,4
Chụp PET chẩn đoán giai đoạn		32	78

3.2. Mức độ giảm thể tích tương đối trước và sau hóa trị dẫn đầu, tỷ lệ đáp ứng

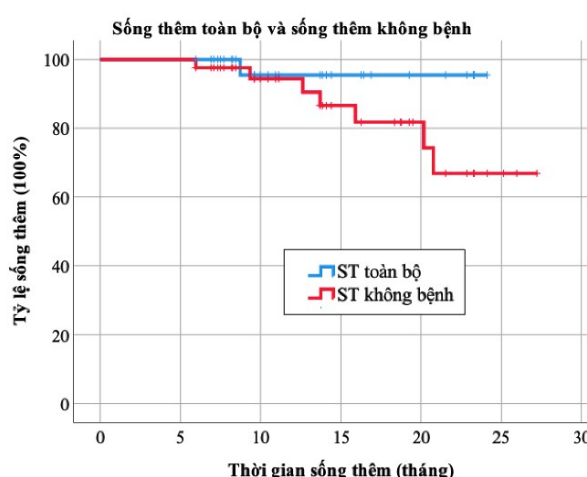
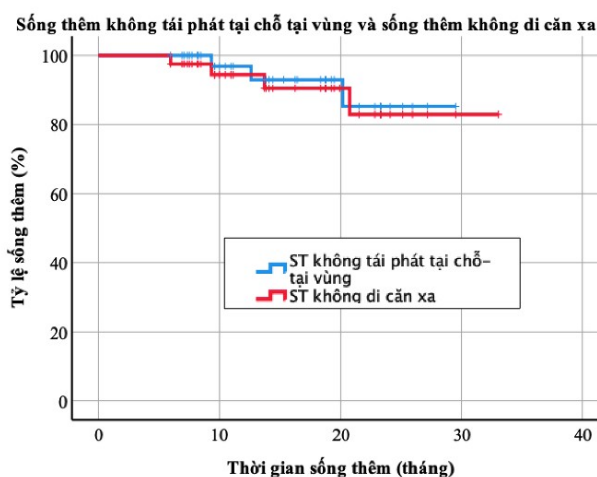
Thể tích u nguyên phát và hạch di căn có sự khác biệt giữa thời điểm trước hóa trị và sau hóa trị GP ($p < 0,0001$, kiểm định Wilcoxon) (Bảng 2). Tại thời điểm 1 tháng sau xạ trị, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần tương ứng là 92,7% và 7,3%. Không có bệnh ổn định và bệnh tiến triển.

Bảng 2. Thể tích u nguyên phát, thể tích hạch di căn trước và sau hóa trị dẫn đầu GP

	Trung bình thể tích trước hóa trị	Trung bình thể tích sau hóa trị	p	Giảm thể tích tương đối (%)
Thể tích u (cm^3)	$43,6 \pm 37,2$ (5,1-164,2)	$29,3 \pm 33,9$ (0,3-147,5)	$<0,0001$	$39,8 \pm 27,9$
Thể tích hạch di căn (cm^3)	$41,8 \pm 38,3$ (2,0-211,8)	$18,4 \pm 20,2$ (1,7-91,3)	$<0,0001$	$51,3 \pm 27,2$

3.3. Tỷ lệ sống thêm

Thời gian theo dõi trung bình 16 tháng (6-33). Tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ - tại vùng, sống thêm không bệnh, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ 2 năm là 85,2%, 66,9%, 82,9% và 92,3%.



Hình 1. Các đường cong sống thêm

3.4. Độc tính cấp của phác đồ

Độc tính cấp độ 3-4 phổ biến xảy ra trên hệ tạo huyết (51,3%), trong đó chủ yếu là giảm bạch cầu hạt. Không có độc tính cấp độ 5. Độc tính độ 3, 4 giảm bạch cầu hạt tương ứng là 29,3% và 22%.

Bảng 3. Độc tính cấp trên hệ tạo máu và chức năng gan thận

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Huyết học	5 (12,1%)	15 (36,6%)	12 (29,3%)	9 (22%)	0 (0%)
Giảm bạch cầu	4	23	9	4	0
Giảm bạch cầu hạt	3	15	12	9	0
Giảm huyết sắc tố	12	3	2	0	0
Giảm tiểu cầu	16	6	2	1	0

Độc tính	Số bệnh nhân theo độ độc tính				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Độ 5
Sốt giảm bạch cầu hạt	-	-	3	0	0
Tăng creatinine máu	31	10	0	0	0
Tăng GOT, GPT máu	25	2	1*	1*	0
Viêm niêm mạc	16	21	1	0	0
Buồn nôn	17	1	0	0	0
Nôn	10	1	0	0	0
Sụt cân	12	2	0	0	0

(*) BN có HBsAg (+) và chức năng gan bình thường trước điều trị.

4. Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra sự giảm thể tích có ý nghĩa sau hóa trị dẫn đầu GP trong 41 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IVA, với mức giảm trung bình 39,8% cho u nguyên phát và 51,3% cho hạch di căn ($p < 0,0001$). Kết quả này cao hơn với 2 nghiên cứu khác cũng điều trị phác đồ GP [2], [8]. Nghiên cứu của Chen và cộng sự trên 192 bệnh nhân UTMH giai đoạn tiến triển cho mức giảm thể tích trung bình 29,7% và 31,7% tương ứng cho u nguyên phát và hạch di căn [2]. Zheng và cộng sự báo cáo mức độ giảm thể tích trung bình 31,9% và 46,1% cho u nguyên phát và hạch di căn trên 44 bệnh nhân UTMH [8]. Mức giảm thể tích u và hạch di căn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn 2 nghiên cứu trên có thể do thời gian trung bình từ ngày đầu chu kỳ cuối GP đến ngày bắt đầu xạ trị là 53 ngày (17-137 ngày). Trong khi đó, khoảng thời gian này được Hội ung thư Hoa Kỳ và Hội ung thư Trung Quốc khuyến cáo từ 21-28 ngày [3]. Đây cũng là một trong những hạn chế lớn nhất của nghiên cứu này.

Nghiên cứu của chúng tôi trên nhóm bệnh nhân giai đoạn III-IVA có đặc điểm tiến triển với 63% ở giai đoạn IVA, trong đó T4 là 27%, N3 là 46%. Trong khi các nghiên cứu pha 3 gần đây về hóa trị tân bổ trợ theo sau là hóa xạ trị đồng thời tại Trung Quốc có giai đoạn IV là 44-50%, với T4 chiếm 35-43%, N3 chiếm 10-20% [4, 6, 7]. Pan và cộng sự đã chỉ ra rằng sự tiến triển của u nguyên phát (T) liên quan đến giảm kiểm soát tại vùng, trong khi sự tiến

triển tại hạch (N) liên quan đến tăng nguy cơ di căn xa [5]. Nghiên cứu này có tỷ lệ sống thêm thấp hơn nhiều so với nghiên cứu pha 3 với phác đồ tương tự của Zhang và cộng sự, trong đó tỷ lệ sống thêm không tái phát tại chỗ-tại vùng, sống thêm không bệnh, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ 3 năm tương ứng là 91,8%, 85,3%, 91,1% và 94,6% [7]. Nguyên nhân cho tỷ lệ sống thêm của nghiên cứu này thấp hơn so với nghiên cứu của Zhang có thể: (1) Nghiên cứu này có bệnh nhân N3 chiếm 46% so với 11,2% trong nghiên cứu Zhang, (2) Thời gian từ ngày đầu chu kỳ cuối của hóa trị GP đến ngày bắt đầu xạ trung bình là 53 ngày (17-137 ngày) so với 25 ngày (22-28 ngày) trong nghiên cứu của Zhang, (3) Tỷ lệ bệnh nhân có tổng liều cisplatin tối thiểu 200mg/m² trong hóa xạ trị đồng thời là 58,5% so với 80% trong nghiên cứu của Zhang [7]. Tuy nhiên, nghiên cứu của Zhu và cộng sự phân tích dưới nhóm 15 bệnh nhân N3 điều trị theo phác đồ tương tự cho tỷ lệ sống thêm không bệnh, sống thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ 2 năm tương ứng là 73,3%, 73,3% và 92% [9]. Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ bệnh nhân N3 gần 50% với tỷ lệ sống thêm 2 năm gần tương đồng với nghiên cứu của Zhu.

Nghiên cứu này có tỷ lệ độc tính cấp độ 3-4 phổ biến xảy ra trên hệ tạo huyết (51,3%), trong đó chủ yếu là giảm bạch cầu hạt. Độc tính độ 3, 4 giảm bạch cầu hạt tương ứng là 29,3% và 22%. So sánh với hầu hết các nghiên cứu có phác đồ tương tự, nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ độc tính trên hệ tạo máu cao gấp 2 lần, trong khi các độc tính cấp độ 3-4 khác

gần tương tự. Các nghiên cứu pha 2, 3 sử dụng phác đồ GP cho tỷ lệ độc tính giảm bạch cầu hạt độ 3-4 từ 14-28% [7, 9]. Trong khi đó, một nghiên cứu trong nước báo cáo tỷ lệ độc tính rất thấp trên hệ tạo máu với độ 3 là 2,6%, không có độc tính độ 4-5 [1].

5. Kết luận

Hóa trị dẫn đầu phác đồ gemcitabin-cisplatin theo sau là hóa xạ trị đồng thời điều trị UTMH giai đoạn tiến triển bước đầu cho tỷ lệ kiểm soát tại chỗ - tại vùng và sống thêm không di căn xa tương đối cao. Tuy nhiên, phác đồ này có tỷ lệ độc tính cao trên hệ tạo huyết. Do cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ và thời gian nghiên cứu ngắn cho nên vấn đề này cũng đang cần được nghiên cứu thêm.

Tài liệu tham khảo

1. Nguyễn Thị Hoài An, Nguyễn Thị Thái Hòa (2022) *Kết quả hóa trị dẫn đầu phác đồ Gemcitabin-Cisplatin ung thư vòm mũi họng giai đoạn III-IV(M0) tại Bệnh viện Ung bướu Nghệ An*. Tạp chí Y học Việt Nam 518(2), tr. 190-194.
2. Chen Q, Shen L and Li S (2023) *Tumor volume reduction after induction chemotherapy with gemcitabine plus cisplatin in nasopharyngeal carcinoma*. Eur Arch Otorhinolaryngol 280(5): 2497-509.
3. Chen YP, Ismaila N, Chua MLK et al (2021) *Chemotherapy in Combination With Radiotherapy for Definitive-Intent Treatment of Stage II-IVA Nasopharyngeal Carcinoma: CSCO and ASCO Guideline*. J Clin Oncol 39(7): 840-859.
4. Li WF, Chen NY, Zhang N et al (2019) *Concurrent chemoradiotherapy with/without induction chemotherapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of phase 3 randomized controlled trial*. Int J Cancer 145(1): 295-305.
5. Pan JJ, Ng WT, Zong JF et al (2016) *Proposal for the 8th edition of the AJCC/UICC staging system for nasopharyngeal cancer in the era of intensity-modulated radiotherapy*. Cancer 122(4): 546-558.
6. Yang Q, Cao SM, Guo L et al (2019) *Induction chemotherapy followed by concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase III multicentre randomised controlled trial*. Eur J Cancer 119: 87-96.
7. Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al (2019) *Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma*. N Engl J Med 381(12): 1124-1135.
8. Zheng L, Liao W, Xu P et al (2018) *Tumor volume reduction after gemcitabine plus cisplatin induction chemotherapy in locally advanced nasopharyngeal cancer: Comparison with paclitaxel and cisplatin regimens*. Med Sci Monit 24: 8001-8008.
9. Zhu J, Duan B, Shi H et al (2019) *Comparison of GP and TPF induction chemotherapy for locally advanced nasopharyngeal carcinoma*. Oral Oncol 97: 37-43.
10. International Agency for Research on Cancer - World Health Organization. GLOBOCAN 2020: Nasopharynx, accessed May 28-2021, from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/4-Nasopharynx-fact-sheet.pdf>.