

# KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU CỦA HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI VỚI PHÁC ĐỒ PACLITAXEL – CARBOPLATIN HÀNG TUẦN KẾT HỢP ĐỒNG THỜI VỚI XẠ TRỊ BỆNH UNG THƯ THỰC QUẢN TẠI BỆNH VIỆN CHỢ RẪY

Nguyễn Văn Đô, Phạm Phú Đông, Trần Cương,  
Phạm Thị Thêu, Nguyễn Mai Đăng Khoa, Nguyễn Văn Hương,  
Nguyễn Thanh Phong, Nguyễn Văn Thành, Nguyễn Đăng Huỳnh(\*)

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Nghiên cứu này thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả và tính khả thi của phác đồ hóa trị hàng tuần Paclitaxel - Carboplatin trong hóa xạ trị đồng thời cho người cao tuổi có bệnh ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại chỗ. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu cắt ngang mô tả kết quả của phác đồ hóa trị hàng tuần Paclitaxel - Carboplatin trong hóa xạ trị đồng thời bệnh ung thư thực quản cho bệnh nhân không thích hợp với phác đồ hóa trị Platinum Fluoropyrimidine. Tiêu chuẩn lựa chọn điều trị bao gồm: bệnh nhân mới được chẩn đoán, bệnh ở giai đoạn tiến triển tại chỗ, tổng trạng ECOG  $\leq 2$ , chức năng cơ quan phù hợp. Bệnh nhân được điều trị hóa xạ đồng thời bao gồm: xạ trị với liều từ 50 - 60Gy, phân liều 2Gy/ngày và hóa trị đồng thời hàng tuần với Paclitaxel (liều 50mg/m<sup>2</sup>) và Carboplatin (liều AUC=2) vào các ngày 1, 8, 15, 22, 29. Chúng tôi đánh giá hiệu quả sau khi hoàn tất điều trị từ 12 tuần trở đi và đánh giá tác dụng phụ của điều trị. **Kết quả:** Từ tháng 01 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022, 49 bệnh nhân điều trị, (55.10%) lớn hơn 60 tuổi, (22.44%) lớn hơn 65 tuổi. Tất cả bệnh nhân đều hoàn thành liệu trình điều trị hóa xạ trị đồng thời theo kế hoạch. Đánh giá đáp ứng u theo tiêu chuẩn RECIST bằng chụp cắt lớp điện toán có tỷ lệ đáp ứng (77.55%), trong đó đáp ứng hoàn toàn trên chụp cắt lớp điện toán và nội soi thực quản là (42.85%), đáp ứng một phần là (34.69%). Có 6 bệnh nhân tiến triển bệnh (12.24%). Các tác dụng phụ: chủ yếu độc tính ở độ 1, độc tính độ 2,3 trong hóa xạ trị đồng thời bao gồm giảm bạch cầu đa nhân trung tính (8.16%), mệt mỏi (4.08%), thiếu hồng cầu (2.04%), viêm da do xạ trị (2.04%), viêm thực quản (4.08%) và nôn ói (2.04%), không có độc tính độ 4 và không có bệnh nhân nào tử vong do điều trị. **Kết luận:** Với bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại chỗ, hóa xạ trị đồng thời với phác đồ hóa chất Paclitaxel - Carboplatin hàng tuần thì dung nạp tốt và cho các kết quả tương đương. **Từ khóa:** ung thư thực quản, Paclitaxel, Carboplatin, hóa xạ trị đồng thời, tỷ lệ đáp ứng, tác dụng không mong muốn.

## SUMMARY

### INITIAL RESULTS OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY WITH WEEKLY

\* Bệnh viện Chợ Rẫy

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Đô

Email: docrhvn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 23.6.2023

Ngày phản biện khoa học: 11.8.2023

Ngày duyệt bài: 28.8.2023

314

## PACLITAXEL AND CARBOPLATIN IN ADVANCED OESOPHAGEAL CARCINOMA AT CHO RAY HOSPITAL

**Background:** This study was performed to assess the efficacy and feasibility of definitive chemoradiotherapy (dCRT) of weekly dose of combine Carboplatin/Paclitaxel (wCP) concurrent with radiation therapy for elderly patient with advanced esophageal carcinoma. **Methods:** Outcome of weekly Carboplatin-Paclitaxel based definitive chemoradiation in oesophageal cancer, in patients not considered suitable for Platinum-Fluoropyrimidine based treatment: a cross sectional review. Eligibility criteria included local, advanced, newly diagnosed; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) score  $\leq 2$ ; and adequate organ function. Patient received concurrent chemoirradiation therapy consisting of radiotherapy (50Gy/25Fx to 60Gy/30Fx) and concurrent Paclitaxel (50mg/m<sup>2</sup>) and Carboplatin (area under the curve, AUC = 2) on day 1, 8, 15, 22 and 29. We assessed proportion of patients failure-free at response assessment (12 weeks post dCRT), treatment compliance and toxicity. **Results:** Between January, 2020, and Jun, 2022, 49 patients were treated. (55.10%) of patients were  $\geq 60$  yrs; (22.44%)  $\geq 65$  yrs. Evaluation on chest CT by RECIST showed that response rate after treatment reached 38/49 (77.55%), of which complete response on chest CT and on endoscopy accounted for (42.85%), partial response accounted for (34.69%). There were 6 patient progressed (12.24%). Adverse events: mainly grade 1 toxicity, grade 2-3 toxicity during chemoradiationtherapy included neutropenia (8.16%), fatigue (4.08%), anaemia (2.04%), radiation dermatitis (2.04%), oesophagitis (4.08%) and vomiting (2.04%), no grade 4 toxicity and there were no treatment related deaths. **Conclusions:** In patients with locally advanced oesophageal cancer, the combination of weekly dose of Paclitaxel and Carboplatin was well tolerated and produced comparable results. **Keywords:** Oesophageal cancer, Paclitaxel, Carboplatin, chemoradiotherapy, response rate, adverse events.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản đứng thứ 8 trong các bệnh ác tính phổ biến trên thế giới và đứng thứ 3 trong các ung thư đường tiêu hóa sau ung thư đại trực tràng và dạ dày. Tỷ lệ mắc ung thư thực quản cao được ghi nhận ở miền bắc Trung Quốc, Nhật Bản là 6-14/100.000 dân, đặc biệt tỷ lệ này

rất cao ở Iran là 184/100.000 dân [1]. Còn tại Việt Nam, tỉ lệ mắc ung thư thực quản tại Hà Nội ở nam là 8,7/100.000 dân và ở nữ là 1,7/100.000, bệnh xếp thứ 5 trong 10 bệnh ung thư phổ biến. Nam giới mắc nhiều hơn nữ và tuổi thường gặp từ 50-60 tuổi [2].

Điều trị ung thư thực quản phụ thuộc vào giai đoạn bệnh và thể trạng của bệnh nhân. Ở giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ hoặc có những chống chỉ định của phẫu thuật, phối hợp hóa xạ đồng thời được xem là tiêu chuẩn trong điều trị trên thế giới qua nhiều nghiên cứu đã chứng minh điều trị hiệu quả, làm nhỏ khối u, giảm giai đoạn, tăng sống còn.

Có nhiều phác đồ hóa chất khác nhau phối hợp với xạ trị trong điều trị ung thư thực quản. Phác đồ Cisplatin-5FU kết hợp với xạ trị trước đây đã được sử dụng để điều trị tuy nhiên có nhiều tác dụng phụ xảy ra đặc biệt trên người bệnh lớn tuổi hoặc có bệnh lý phối hợp. Phác đồ Paclitaxel-Carboplatin phối hợp đồng thời với xạ trị đã được áp dụng thực hiện nhiều nơi trên thế giới cho những kết quả tốt.

Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá kết quả bước đầu của điều trị Paclitaxel-Carboplatin hàng tuần kết hợp đồng thời với xạ trị bệnh ung thư thực quản tại bệnh viện Chợ Rẫy với câu hỏi nghiên cứu là: "Hiệu quả điều trị của bệnh nhân ung thư thực quản giai đoạn tiến triển bằng phương pháp hóa xạ đồng thời phác đồ Paclitaxel-Carboplatin như thế nào và các tác dụng phụ không mong muốn là gì?". Với 2 mục tiêu nghiên cứu như sau:

1. Đánh giá tỉ lệ đáp ứng.
2. Đánh giá tác dụng phụ không mong muốn.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hồi cứu mô tả loạt ca, 49 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư thực quản không thể phẫu thuật, được điều trị hóa xạ trị triệt để tại bệnh viện Chợ Rẫy từ 01/2020 đến 06/2022.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** độ tuổi trên 60 tuổi, giai đoạn II, III, IVa, chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG, chức năng tủy xương, gan, thận: bình thường, không có tiền căn xạ trị.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Giai đoạn I, II hoặc III nhưng được phẫu thuật ngay từ đầu, bệnh nhân bỏ điều trị giữa chừng hoặc không tái khám đánh giá.

Những bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu, điều trị:

- Hóa trị: phác đồ Paclitaxel - Carboplatin.
- Paclitaxel: 50 mg/m<sup>2</sup> diện tích da cơ thể.
- Carboplatin: liều AUC = 2.

- Truyền thuốc vào các ngày 1, 8, 15, 22, 29.
- Xạ trị (sau truyền hóa chất 2 giờ)
- Kỹ thuật xạ trị: IMRT, VMAT bằng máy xạ trị gia tốc Synergy, Versa HD hãng Elekta.
- Tư thế bệnh nhân: nằm ngửa, 2 tay vòng qua đầu, 2 chân duỗi thẳng; trường hợp u ở đoạn cổ 2 tay để xuôi dọc theo thân mình.
- Thể tích chiếu xạ: gồm u + hạch cạnh thực quản và hạch di căn.
- Liều xạ trị: tổng liều 50-60 Gy tại u + hạch, phân liều 1,8-2Gy/ngày, 5 ngày/tuần.

Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu vào các thời điểm: ngay khi bệnh nhân mới vào viện, sau các đợt truyền hóa chất, khi kết thúc điều trị, sau 12 tuần từ khi hoàn tất điều trị.

### Đánh giá kết quả:

Đáp ứng chủ quan: dựa vào các triệu chứng cơ năng: nuốt, đau ngực, lên cân.

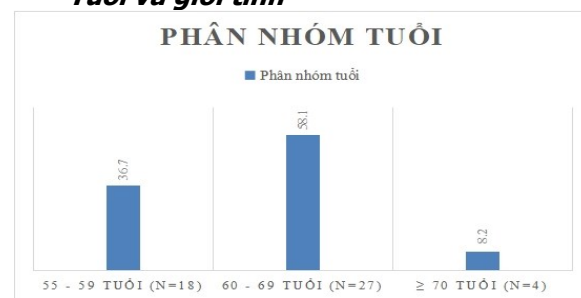
Đáp ứng khách quan: theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Đánh giá tác dụng phụ của hóa trị, xạ trị: theo CTCAE 4.03

**Xử lý số liệu:** Kết quả được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 18.0

## III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

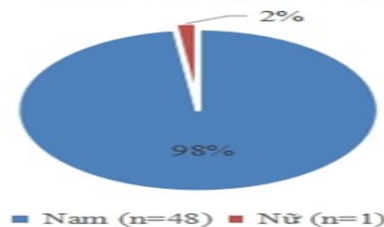
### Tuổi và giới tính



**Biểu đồ 1. Phân nhóm tuổi**

- Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 62,02 ± 6,66, lớn nhất là 91 tuổi và nhỏ nhất là 55 tuổi. Nhóm tuổi từ 60-69 chiếm tỉ lệ cao nhất là 58,1%.

### Giới tính (n=49)



**Biểu đồ 2. Phân bố giới tính**

### Giai đoạn bệnh trước khi điều trị

**Bảng 1. Giai đoạn ung thư trước điều trị**

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
----------	--------------	-----------

		(n=49)	
<b>Giai đoạn T</b>	T2	23	46,9
	T3	23	46,9
	T4	3	6,1
<b>Giai đoạn N</b>	N0	1	2,1
	N1	23	46,9
	N2	25	51

- U giai đoạn T2 và T3 chiếm chủ yếu là 46,9%. Giai đoạn hạch N2 chiếm chủ yếu là 51%.

**Kết quả điều trị**

**Đáp ứng theo triệu chứng lâm sàng**

**Bảng 2. Đáp ứng theo triệu chứng lâm sàng**

	Số bệnh nhân (n=49)	Tỉ lệ (%)
Giảm triệu chứng, tăng cân	26	53,1
Không giảm/ tăng triệu chứng	23	46,9

- Ghi nhận tỉ lệ bệnh nhân giảm triệu chứng lâm sàng và tăng cân là 53,1%.

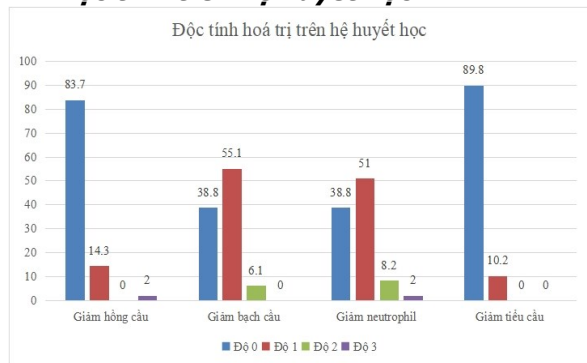
**Đáp ứng trên hình ảnh CT theo tiêu chuẩn RECIST**

**Bảng 3. Đáp ứng trên hình ảnh CT**

	Số bệnh nhân (n=49)	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	21	42,9
Đáp ứng 1 phần	17	34,7
Bệnh giữ nguyên	5	10,2
Bệnh tiến triển	6	12,2

- Trên hình ảnh CT, tỉ lệ u đáp ứng hoàn toàn chiếm cao nhất là 42,9%, u đáp ứng 1 phần chiếm 34,7%, bệnh giữ nguyên chiếm 10,2%. Ghi nhận có 6 trường hợp (12,2%) bệnh tiến triển sau điều trị.

**Độc tính và tác dụng không mong muốn**  
**Độc tính trên hệ huyết học**



**Biểu đồ 3. Độc tính hóa trị trên hệ huyết học**

- Giảm hồng cầu độ 1 chiếm tỉ lệ 14,3%. Ghi nhận 1 trường hợp giảm hồng cầu độ 3.

- Giảm bạch cầu độ 1 chiếm tỉ lệ cao nhất là 55,1%. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 1

chiếm tỉ lệ cao nhất là 51%, giảm độ 2 là 8,2%. Ghi nhận 1 trường hợp giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3.

- Giảm tiểu cầu độ 1 chiếm 10,2%.

Độc tính trên gan, thận

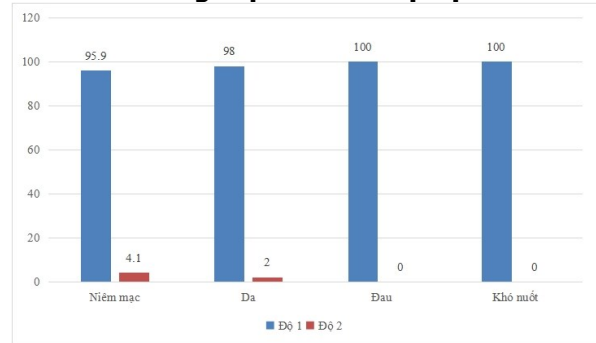
**Bảng 4. Độc tính trên gan, thận của hóa trị**

		Số bệnh nhân (n=49)	Tỉ lệ (%)
Tăng men gan	ĐỘ 0	41	83,7
	ĐỘ 1	8	16,3
Tăng kail máu	ĐỘ 0	46	93,9
	ĐỘ 1	3	6,1
Hạ kali máu	ĐỘ 0	46	93,9
	ĐỘ 1	3	6,1
Tăng Natri máu	ĐỘ 0	49	100
	ĐỘ 1	0	0,0

- Tăng men gan độ 1 chiếm tỉ lệ 16,3%.

- Hạ kali máu và tăng kali máu chiếm độ 1 chiếm tỉ lệ 6,1%.

**Biến chứng cấp tính của xạ trị**



**Biểu đồ 5. Biến chứng cấp tính của xạ trị**

- Tất cả bệnh nhân đều có biến chứng ở niêm mạc và ở da do xạ trị. Trong đó biến chứng niêm mạc độ 1 chiếm 95,9% và biến chứng da độ 1 là 98%.

**IV. BÀN LUẬN**

**Tuổi và giới.**

Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu là 62,02 ± 6,66, lớn nhất là 91 tuổi và nhỏ nhất là 55 tuổi, nhóm tuổi từ 60-69 chiếm tỉ lệ cao nhất là 58,1%. Giới tính nam chiếm đa số là 98%.

**Kích thước.** Chúng tôi ghi nhận kích thước u trung bình là 5,41 cm. Tỉ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi nằm hoàn toàn ở giai đoạn từ IIA cho đến giai đoạn IIIC, trong đó giai đoạn IIIA chiếm tỉ lệ cao nhất là 49%. U giai đoạn T2 và T3 chiếm chủ yếu là 46,9%. Giai đoạn hạch N2 chiếm chủ yếu là 51%. Không ghi nhận bệnh nhân nào giai đoạn IV.

**Đánh giá đáp ứng.** Đáp ứng sau hóa xạ đồng thời là đánh giá đáp ứng của bệnh nhân về mặt lâm sàng và cận lâm sàng sau hoàn thành

liệu trình hóa xạ trị 12 tuần.

Dựa theo triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân có đáp ứng điều trị chiếm hơn 50%. Đánh giá theo hình ảnh học, tỉ lệ đáp ứng chiếm 77,6% (bao gồm đáp ứng toàn bộ hoặc đáp ứng 1 phần), tỉ lệ không đáp ứng chiếm 10,2% và ghi nhận có 12,2% bệnh tiến triển. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả cao hơn nghiên cứu về xạ trị đơn thuần của tác giả Hàn Thanh Bình [3] với tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 23,3%, đáp ứng một phần 41,3%, không đáp ứng 36,4%, cho thấy phác đồ hóa xạ đồng thời làm tăng tối đa lợi ích cho bệnh nhân ung thư thực quản.

Kaoru I [4] nghiên cứu 60 bệnh nhân ung thư thực quản tế bào vảy giai đoạn T4M1 (di căn hạch) điều trị hóa chất phác đồ CF + tia xạ 60Gy đồng thời, kết quả cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 68,3%, không đáp ứng là 28,4%. Theo nghiên cứu Kato K [5] theo dõi 76 bệnh nhân ung thư thực quản ở giai đoạn II, III điều trị hóa xạ đồng thời phác đồ CF và tia xạ tổng liều 60Gy, kết quả đáp ứng hoàn toàn là 62,2%.

Nhìn chung các nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng có khác nhau, tuy nhiên đều khẳng định phác đồ điều trị hóa xạ đồng thời có tỉ lệ đáp ứng cao.

#### **Độc tính và tác dụng phụ do hóa chất.**

Trong quá trình điều trị, chúng tôi ghi nhận các độc tính do hóa trị lên hệ huyết học bao gồm: giảm hồng cầu độ 1 chiếm tỉ lệ 14,3% (1 trường hợp giảm hồng cầu độ 3), giảm bạch cầu độ 1 chiếm tỉ lệ cao nhất là 55,1%, giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 1 chiếm tỉ lệ cao nhất là 51% (1 trường hợp độ 3), giảm tiểu cầu độ 1 chiếm 10,2%. Tác động lên men gan làm tăng men gan độ 1 chiếm tỉ lệ 16,3%. Bên cạnh đó, chúng tôi còn ghi nhận tất cả bệnh nhân đều có tác dụng không mong muốn là nôn và mệt. Trong đó nôn độ 1 chiếm 98%; mệt độ 1 chiếm 95,9%. bệnh nhân bị tiêu chảy độ 1 và táo bón độ 1 chiếm tỉ lệ 12,2%. Không ghi nhận bệnh nhân nào dị ứng với hóa chất truyền, ghi nhận 8,2% bệnh nhân bị tê tay độ 1.

Nghiên cứu của van Hagen và cs [6] trên 171 bệnh nhân ung thư thực quản điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu với paclitaxel-carboplatin hàng tuần, các tác dụng phụ hay gặp trên huyết học và ngoài huyết học chủ yếu là độ 1, 2 như hạ bạch cầu (60%), hạ bạch cầu trung tính (9%), hạ tiểu cầu (54%). Kết quả nghiên cứu cũng ghi nhận các tác động lên cơ quan khác như buồn nôn (27,4%), nôn (13,7%), viêm miệng (5,9%), rụng tóc (31,4% - độ 1, 7,8% - độ 2).

**Biến chứng do tia xạ.** Chúng tôi ghi nhận biến chứng do tia xạ xuất hiện ở tất cả bệnh nhân đều có biến chứng ở niêm mạc và ở da do xạ trị. Trong đó biến chứng niêm mạc độ 1 chiếm 95,9% và biến chứng da độ 1 là 98%.

Nghiên cứu của Hàn Thanh Bình [3] tỉ lệ viêm thực quản là 37,2%, trong đó viêm độ 1 chiếm 19,8%, độ II chiếm 9,9%. Theo Li Q. [7] viêm thực quản độ 1, 2 là 69,5%, độ 3 (10,2%), độ 4 (1,7%).

#### **V. KẾT LUẬN**

Hóa xạ trị đồng thời bệnh ung thư thực quản giai đoạn tiến triển tại Bệnh viện Chợ Rẫy có **tỷ lệ đáp ứng** theo triệu chứng lâm sàng là 53,1%, đáp ứng trên hình ảnh CT theo tiêu chuẩn RECIST: tỉ lệ u đáp ứng với điều trị là 77,6% (42,9% đáp ứng hoàn toàn và 34,7% đáp ứng 1 phần), 10,2% bệnh giữ nguyên.

**Tác dụng không mong muốn:** độc tính trên hệ huyết học độ 1 là chủ yếu, độ 2 là 8,2%, 1 trường hợp giảm độ 3. Các độc tính và tác dụng phụ khác: buồn nôn, mệt, viêm niêm mạc (95,9% độ 1) và viêm da do xạ trị (98% độ 1). Không có bệnh nhân tử vong liên quan đến điều trị.

#### **TÀI LIỆU THAM KHẢO**

- Mitchell C.P., Arlene A.F. (2004).** Cancers of the Gastrointestinal Tract: cancer of the esophagus, in Devita, p. 741-820.
- Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chân Hùng và cs. (2004).** Kết quả bước đầu nghiên cứu dịch tễ học mô tả một số bệnh ung thư tại 6 vùng địa lý Việt Nam giai đoạn 2001-2003. Tạp chí Y học thực hành, số 489, tr. 11-15.
- Hàn Thanh Bình. (2004).** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư biểu mô thực quản tại bệnh viện K giai đoạn 1998-2004. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú, Đại học Y Hà Nội.
- Kaoru I., Nobutoshi A., et al. (2004).** Phase II study of Cisplatin and 5Fu with concurrent radiotherapy in advanced squamous cell carcinoma of esophagus: a Japan Esophageal Oncology Group. Jpn J Clin Oncol, p. 615-619.
- Kato K., et al. (2011).** Phase II study of chemoradiotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin for Stage II-III esophageal squamous cell carcinoma: JCOG trial (JCOG 9906). 81(3): p. 684-690.
- Shapiro J., van Hagen., et al. (2015).** Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. 16(9): p. 1090-1098.
- Li Q. Q., et al. (2010).** Definitive concomitant chemoradiotherapy with docetaxel and cisplatin in squamous esophageal carcinoma. 23(3): p. 253-259.