Ung thư buồng trứng(Phần 1)

Viết bởi Biên tập viên
Thứ năm, 12 Tháng 10 2017 08:17 -

Bs Trần Quốc Chiến - Trưởng khoa Ung bướu

PHẦN VIII

BỆNH Ở GIAI ĐOẠN TIẾN XA

Trước những năm 1990, bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa có ít cơ hội để trông đợi sau phẫu thuật giảm khối. Đã có một vài nghiên cứu gợi ý rằng- ngoại trừ xạ trị toàn bụng-điều trị bổ trợ tạo ra nhiều sự khác biệt về sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ. Mãi cho đến những năm 1990, hóa trị đã được sử dụng rộng rãi dựa vào các tác nhân alkyl hóa chẳn hạn như melphalan và cyclophosphamide. Hóa trị bổ trợ với nhiều tác nhân ít được làm thỏa đáng hơn. Sự khai triển của cisplatin đã đem đến niềm hy vọng đầu tiên rằng hóa trị bổ trợ có thể tạo ra sự khác biệt về tiên lượng cho bệnh nhân. Khi đó carboplatin cũng đã được khai triển và được thấy có sự dung nạp tốt hơn. Ngay sau đó, hóa trị bổ trợ đã trở nên sáng tỏ rằng các phác đồ hóa trị có chứa platinum tốt hơn các phác đồ không chứa platinum.

Vào năm 1991, nhóm thử nghiệm ung thư buồng trứng tiến xa (AOCTG- Advanced Ovarian Cancer Trialist Group) đã công bố một phân tích gộp xem xét vai trò của platinum và các giá trị tương đối của hóa trị đơn chất và kết hợp trong điều trị ung thư buồng trứng tiến xa. Phân tích này trình bày lại số lượng tổng quan dữ liệu bệnh nhân được cập nhật từ 8139 bệnh nhân trong 45 thử nghiệm ngẫu nhiên sẵn có. Có 3 kết luận. Thứ nhất, các kết quả đã gợi ý rằng, về thời gian sống thêm, việc điều trị nền platinum ngay tức thì tốt hơn phác đồ không chứa platinum, với nguy cơ tương đối toàn bộ là 0,93. Thứ hai, platinum kết hợp tốt hơn platinum đơn chất khi được sử dụng với cùng một liều, với nguy cơ tương đối toàn bộ 0,85. Cuối cùng, cisplatin và carboplatin có hiệu quả tương đương, với nguy cơ tương đối toàn bộ 1.05. Một kết luận giống như vậy cũng đã đến từ hai thử nghiệm lớn ở Bắc Mỹ: một thử nghiệm bởi nhóm ung thư Tây Nam (Southwest Oncology Group) (342 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn III hoặc IV

1 / 4

Ung thư buồng trứng(Phần 1)

Viết bởi Biên tập viên
Thứ năm, 12 Tháng 10 2017 08:17 -

được nhận ngẫu nhiên cisplatin và cyclophosphamide so với carboplatin và cyclophosphamide) và một thử nghiệm của viện ung thư quốc gia Canada. Không có thử nghiệm nào trong hai thử nghiệm này bị thất bại để chứng thực một sự khác biệt có ý nghĩa về thời gian sống thêm toàn bộ, mặc dầu phác đồ carboplatin cho thấy có chỉ số điều trị tốt hơn và tạo ra chất lượng cuộc sống tốt hơn.

Ngược lại, một thử nghiệm ở Pháp bao gồm 144 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn III hoặc IV nhận hoặc cisplatin hoăc carboplatin đã có các kết quả rất khác nhau. Sự thuyên giảm hoàn toàn về bệnh học và tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn có ý nghĩa trong nhánh cisplatin so với nhánh carboplatin (33 so với 15% và 73 so với 47%, lần lượt theo thứ tự). Thời gian sống thêm trung bình là 27,9 tháng đối với nhánh cisplatin và 20,6 tháng đối với nhánh carboplatin. Cường độ liều được phân phát thực sự của thuốc ở hai nhánh đã không được báo cáo.

Năm 1992, một phân tích tổng quan có tính hệ thống khác từ 54 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đánh giá sự khác nhau của các phương thức hóa trị trong ung thư biểu mô buồng trứng tiến xa đã được báo cáo. Dữ liệu theo dõi với khoảng thời gian dài là sẵn có ở hầu hết bệnh nhân, và dữ liệu của từng bệnh nhân riêng lẽ cũng sẵn có cho tất cả bệnh nhân; việc phân tích dựa vào “mục đích điều trị”. Báo cáo này chú trọng vào hai sự so sánh: (1) platinum đơn độc so với platinum kết hợp, cho thấy một cách rõ ràng lợi ích sống thêm kéo dài ở nhóm kết hợp; và
(2) carboplatin so với cisplatin, cho thấy không có sự khác nhau về thời gian sống thêm rõ ràng. Báo cáo này đã làm nổi bật rằng không có nghiên cứu riêng lẽ hiện nay là đủ lớn để phát hiện những sự khác biệt vừa phải về thời gian sống thêm được ước đoán từ liệu pháp điều trị hiện nay.

Từ kết quả của các nghiên cứu này, nhóm ICON ở Châu Âu đã quyết định xem xét carboplatin đơn độc, độc tính ít nhất trong tất cả các phác đồ hóa trị, so với phác đồ hóa trị kết hợp có chứa carboplatin. ICON II so sánh phác đồ kết hợp cyclophosphamide, doxorubicin, và cisplatin (CAP) với phác đồ carboplatin đơn độc ở phụ nữ mắc ung thư buồng trứng đòi hỏi phải hóa trị. Tổng số 1526 bệnh nhân được đưa vào từ 132 trung tâm ở chín nước Châu Âu. Đường cong sống thêm toàn bộ cho thấy không có bằng chứng về sự khác biệt giữa CAP và carboplatin, với tỉ lệ sai số 1.00. Các kết quả cho thấy thời gian sống thêm trung bình là 33 tháng và sống thêm 2 năm là 60% cho cả hai nhóm. Người ta đã kết luận rằng với cách nhìn về các độc tính lớn hơn của phác đồ CAP so với carboplatin, carboplatin đơn độc là phác đồ điều trị chuẩn thích hợp cho phụ nữ ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa. Cùng lúc đó, ở Hoa Kỳ, paclitaxel, được chiết xuất từ cây thông Thái Bình Dương, được phát hiện bởi chương trình sàng lọc thuốc của Viện ung thư quốc gia (NCI- National Cancer Institue) ở các cánh rừng của Nam Mỹ. Sự thành công của paclitaxel trong điều trị ung thư buồng trứng tái phát đã thúc đẩy những nỗ lực nghiên cứu paclitaxel như là một thành phần cấu thành trong liệu pháp điều trị ban đầu. Có hai thử nghiệm pha III lớn đã được công bố; những thử nghiệm này được hình thành dựa vào bốn tiêu chuẩn điều trị hiện nay. Thử nghiệm đầu tiên là GOG protocol 111, bao gồm những bệnh nhân có tình

2 / 4

Ung thư buồng trứng(Phần 1)

Viết bởi Biên tập viên
Thứ năm, 12 Tháng 10 2017 08:17 -

trạng bệnh ở giai đoạn tiến xa với thể tích khối u lớn nhận ngẫu nhiên cyclophosphamide cộng với cisplatin hoặc paclitaxel cộng với cisplatin. Nghiên cứu này đã cho thấy sự tốt hơn cho phác đồ paclitaxel và cisplatin so với cyclophosphamide và cisplatin có liên quan với năm thông số:
(1) tỷ lệ đáp ứng, (2) tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mặt lâm sàng, (3) tỷ lệ phần trăm bệnh nhân không có bệnh về mặt đại thể tại thời điểm phẫu thuật mở bụng nhìn lại, (4) sống thêm không tiến triển (PFS- progression- free survival), và (5) sống thêm toàn bộ. Xấp xỉ 1½ năm sau khi công bố thử nghiệm này, một nghiên cứu chứng thực đến từ một tập đoàn Châu Âu – Canada được gọi là OV-10 đã được trình bày. Nghiên cứu này cũng bao gồm những bệnh nhân nhận ngẫu nhiên hoặc cyclophosphamide và cisplatin hoặc paclitaxel và cisplatin. Nhóm đối tượng nghiên cứu ở đây bao gồm những phụ nữ ung thư buồng trứng từ giai đoạn IIB đến IV và bao gồm cả những bệnh nhân có thể tích khối u nhỏ và lớn. Sự kết hợp của paclitaxel và platinum chứng thực sự tốt hơn so với sự kết hợp của cyclophosphamide và platinum có liên quan đến tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mặt lâm sàng, sống thêm không tiến triển, và sống thêm toàn bộ. Số liệu được tạo ra cũng gần giống với số liệu được nhìn thấy trong GOG protocol 111.

Từ đó đã đưa đến kết luận, trong khoảng thời gian từ giữa đến cuối những năm 1990, rằng phác đồ điều trị chuẩn trong ung thư biểu mô buồng trứng là paclitaxel cộng với platinum, mặc dù phác đồ liều được đề nghị cho mỗi tác nhân không hoàn toàn rõ ràng tại thời điểm đó.

Hiện nay một phác đồ có thể tốt hơn đã được tìm thấy, vấn đề của carboplatin so với cisplatin đã nảy sinh: có hay không carboplatin có thể thay thế cho cisplatin để cải thiện phác đồ theo quan điểm về cả độc tính và dễ dàng để sử dụng. Có hai thử nghiệm lớn đã được thực hiện, một thử nghiệm ở Đức và một thử nghiệm GOG ở Hoa Kỳ. Thử nghiệm ở Đức đã được trình bày vào năm 1998, bao gồm 798 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn tiến xa được nhận ngẫu nhiên hoặc paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và carboplatin. Các kết quả đã cho thấy tương đương giữa hai phác đồ liên quan với tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mặt lâm sàng, sống thêm không tiến triển, và sống thêm toàn bộ. Số lượng lớn bệnh nhân trong nghiên cứu này, 798, đã làm cho nó có thể kết luận rằng các phác đồ là tương đương.

Sự chứng thực đã được mang đến từ GOG protocol 158, một nghiên cứu tập trung vào những bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn III có tình rạng bệnh tồn lưu tối đa hoặc tối thiểu. Những bệnh nhân này đã được nhận ngẫu nhiên lại hoặc paclitaxel và cisplatin hoặc paclitaxel và carboplatin. Các kết quả cũng đã cho thấy sự tương đương giữa hai phác đồ có liên quan với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn về mặt bệnh học và sống thêm không tiến triển. Nghiên cứu tiếp tục được theo dõi nhằm mục đích phân tích sự sống còn khi các biến cố đầy đủ đã xảy ra. Với kết quả của hai thử nghiệm lớn này, người ta đã kết luận rằng cisplatin và carboplatin có hiệu quả tương đương khi kết hợp với paclitaxel và không những khả thi mà còn dễ dàng để sử dụng hơn để điều trị cho những bệnh nhận này với phác đồ paclitaxel cộng với carboplatin trái ngược với các phác đồ khác.

3 / 4

Ung thư buồng trứng(Phần 1)

Viết bởi Biên tập viên
Thứ năm, 12 Tháng 10 2017 08:17 -

Các kết quả của OV 10 và GOG 111 đã đưa đến một thử nghiệm khác là thử nghiệm ICON. ICON III nhằm mục đích so sánh sự an toàn và hiệu quả của phác đồ paclitaxel cộng với carboplatin với nhóm chứng là phác đồ cisplatin, doxorubicin, và cyclophosphamide (CAP) hoặc carboplatin đơn độc. Từ giữa năm 1995 và 1998, tổng số 2074 bệnh nhân từ 130 trung tâm ở tám nước Châu Âu đã được dồn lại. Bệnh nhân được nhận ngẫu nhiên paclitaxel cộng với carboplatin hoặc nhóm chứng, nhóm chứng (CAP hoặc carboplatin đơn độc) được lựa chọn trước bởi bệnh nhân và bác sĩ lâm sàng một cách ngẫu nhiên. Tại thời điểm theo dõi trung bình 51 tháng, đường cong sống còn không cho thấy bằng chứng có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa paclitaxel cộng với carboplatin và nhóm chứng, với tỷ lệ sai số là 0.98. Sống thêm toàn bộ trung bình là 36.1 tháng ở nhóm paclitaxel cộng với carboplatin và 35.4 tháng ở nhóm chứng. Sống thêm không tiến triển trung bình là 17.3 tháng ở nhóm paclitaxel cộng với carboplatin và 16.1 tháng ở nhóm chứng. Khi thử nghiệm này được trình diễn, người ta đã kết luận rằng carboplatin đơn độc và CAP có hiệu quả giống với paclitaxel cộng với carboplatin như là điều trị bước một cho những phụ nữ ung thư buồng trứng đòi hỏi phải hóa trị. Đặc điểm về độc tính tốt hơn của carboplatin đơn độc gợi ý rằng loại thuốc này là một lựa chọn hợp lý như là hóa trị bước một cho ung thư buồng trứng.

Dịch từ "The MD Anderson manual of medical oncology Second edition"

4 / 4