

Phòng ngừa và xử trí độc tính của thuốc độc tế bào

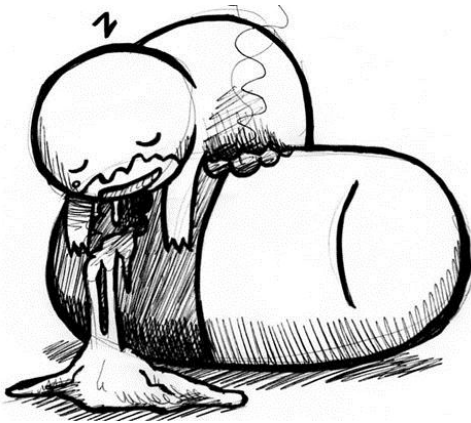
Ds. Nguyễn Thị Thúy Anh

Phòng Dược Lâm Sàng, Thông Tin Thuốc - Bv. Từ Dũ

GAVIN M. MARX, M.D., MICHAEL L. FRIEDLANDER, M.D.

Department of Medical Oncology, Prince of Wales Hospital, Sydney

MỞ ĐẦU



Các thuốc độc tế bào đóng vai trò quan trọng trong việc điều trị các bệnh ác tính phụ khoa, nhất là ung thư buồng trứng. Mặc dù trị liệu mang lại nhiều lợi ích nhưng độc tính đáng kể có thể gây ảnh hưởng có hại đến chất lượng sống của bệnh nhân. Hơn nữa, độc tính của thuốc dẫn đến việc trì hoãn trị liệu, giảm liều và thậm chí phải ngưng điều trị, điều này có thể gây biến chứng bất lợi. Các thuốc hỗ trợ cho hóa trị

được phát triển nhằm làm giảm bớt các độc tính này và cải thiện giới hạn trị liệu của các chất độc tế bào. Một thuốc hỗ trợ lý tưởng phải dễ sử dụng, không có độc tính, không thay đổi tính chất dược động học của chất độc tế bào và không ức chế hoặc làm giảm hoạt tính kháng ung thư. Bài này đề cập đến các biện pháp được sử dụng để làm giảm độc tính do hóa trị ở bệnh nhân ung thư buồng trứng. Các thuốc thường được dùng trong điều trị ung thư buồng trứng là cisplatin, carboplatin, cyclophosphamide, anthracyclines và paclitaxel.

MESNA

Nhóm alkyl hóa gồm ifosfamide và cyclophosphamide là những thuốc quan trọng trong điều trị nhiều khối u ác tính. Ifosfamide ít được dùng trong để điều trị ung thư buồng trứng, nhưng được sử dụng trong các bệnh lý sarcoma kể cả sarcoma phụ khoa. Tuy nhiên, cyclophosphamide thường được sử dụng để điều trị ung thư buồng trứng. Ifosfamide và cyclophosphamide liều cao có thể gây viêm bàng quang xuất huyết. Các enzyme cytochrome P450 ở gan hoạt hóa các tác nhân này thành nhiều

chất chuyển hóa bao gồm cả acrolein, là yếu tố gây viêm bàng quang xuất huyết. Tần suất viêm bàng quang xuất huyết do liều cao cyclophosphamide vào khoảng 0.5-40% ở các bệnh nhân ghép tủy xương cùng với truyền dịch tích cực, nhưng thấp hơn nhiều đối với liều điều trị ung thư buồng trứng. Mesna là một hợp chất thiol có tác dụng bảo vệ tại chỗ chống lại tổn thương bàng quang do acrolein. Gốc tự do sulphhydryl gắn trực tiếp với acrolein tạo thành hợp chất bền vững. Thận nhanh chóng đào thải các dạng đường uống và tĩnh mạch và cho tỷ lệ của chất này trong nước tiểu so với huyết tương cao. Ít ảnh hưởng đối với độc tính ngoài đường tiết niệu và không ức chế được độc tính tế bào. Mesna có rất ít tác dụng phụ. Hướng dẫn của ASCO khuyến cáo mesna và lợi tiểu dùng muối khi sử dụng cyclophosphamide liều cao, nhưng không có liều điều trị chuẩn.

AMIFOSTINE

Amifostine giải phóng thiol có tác dụng bảo vệ tế bào khỏi các tổn hại do gốc tự do oxygen. Các nghiên cứu tiền lâm sàng đã chứng minh chất này có thể bảo vệ chọn lọc các tế bào bình thường chống lại độc tính mà không ảnh hưởng đến tế bào ung thư. Amifostine là tiền chất được khử phosphoryl hóa thành chất có hoạt tính WR-1065 bởi alkaline phosphatase ở màng tế bào. Amifostine có tác dụng bảo vệ tế bào nhờ sự chênh lệch thu nhận ở tế bào bình thường so với tế bào ung thư. Các tế bào ung thư có pH và hoạt tính phosphatase kiềm ở màng tế bào thấp. Điều này làm giảm sự thu nhận và chuyển hóa của chất có hoạt tính dẫn đến sự chênh lệch nồng độ đến 100 lần giữa tế bào bình thường và tế bào ung thư. Liều dung nạp tối đa không biết rõ và không đạt được trong nghiên cứu pha I. Khoảng liều khuyến cáo là 740-910 mg/m². Amifostine được dung nạp khá tốt với tác dụng phụ chủ yếu là buồn nôn, hắt hơi, phản ứng dị ứng, miệng có vị kim loại và hạ huyết áp. Giảm calci huyết thoáng qua đã được báo cáo và do sự ức chế hormone tuyến cận giáp. Cisplatin có liên quan đến độc tính trên thận có phục hồi phụ thuộc liều, có thể giảm bớt bằng amifostine. Trong một thử nghiệm trên 242 người mắc ung thư buồng trứng giai đoạn muộn, các bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên điều trị bằng cyclophosphamide và cisplatin (100 mg/m²) có kèm theo hoặc không amifostine (910 mg/m²). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giảm tốc độ lọc cầu thận ở bệnh nhân không dùng amifostine (33 so với 10% giảm trên 40%). Cũng có sự khác biệt có ý nghĩa về số bệnh nhân có thể điều trị theo kế hoạch sau chu

kỳ thứ năm. Nghiên cứu này cũng chứng tỏ sự giảm đáng kể tần suất sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính, số ngày nằm viện và độc tính thần kinh cấp 2 hoặc 3. Không có sự khác biệt về tốc độ đáp ứng và tỷ lệ sống còn. Thử nghiệm này được thiết kế nhằm phát hiện sự khác nhau về độc tính và cỡ mẫu quá nhỏ không đủ để phát hiện sự khác biệt nào về hiệu quả hay tỷ lệ sống sót. Nghiên cứu này ít có tác động đến thực hành lâm sàng hiện nay vì có bằng chứng cho thấy carboplatin và cisplatin tương tự nhau. Carboplatin được dung nạp tốt hơn cisplatin và có ít độc tính trên thận hơn. Điều quan trọng là biết rõ tương tác thuốc có ý nghĩa giữa carboplatin và amifostine. Amifostine gia tăng diện tích dưới đường cong của carboplatin, có thể do làm giảm tạm thời tốc độ lọc cầu thận có liên quan đến hạ huyết áp thoáng qua. Mặc dù amifostine không ảnh hưởng đến sự sống còn nhưng thận trọng khi sử dụng chất này đối với các bệnh ác tính như u tế bào mầm bởi nguy cơ trên lý thuyết ức chế tác dụng kháng ung thư. Amifostine được cho rằng có thể thúc đẩy sự gia tăng liều của cisplatin. Tuy nhiên không có dữ liệu chứng minh lợi ích rõ ràng của việc tăng liều trong ung thư buồng trứng.

GLUTATHIONE

Độc tính thần kinh có thể là tác dụng phụ của cả cisplatin và paclitaxel. Glutathione là một thiol có liên quan đến quá trình giải độc và bảo vệ chống lại tổn thương oxy hóa. Các tế bào thường không thu nhận glutathione ngoại bào trừ các tế bào có nồng độ gamma-glutamyl transpeptidase cao, đặc tính này có ở mô thần kinh và thận của chuột. Có 2 thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm soát đánh giá vai trò của glutathione trong việc xử trí tác dụng phụ ở bệnh nhân ung thư buồng trứng đang điều trị với cisplatin. Các nghiên cứu này chứng tỏ khuynh hướng giảm độc tính thần kinh mà không gây tác động đáng kể nào đối với khả năng đáp ứng hoặc các độc tính khác. Vai trò của glutathione trong phòng ngừa độc tính thần kinh liên quan đến cisplatin cần phải được nghiên cứu thêm.

BUỒN NÔN/NÔN

Buồn nôn và nôn ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng sống của bệnh nhân hóa trị. Kiểm soát tốt nôn ói đóng vai trò quan trọng trong việc xử trí. Điều này bao gồm điều trị buồn nôn và nôn cấp tính, muộn và có thể dự báo

trước. Các thuốc hóa trị được phân loại theo đặc tính gây nôn. Cisplatin với liều lớn hơn $50\text{mg}/\text{m}^2$ được xem là thuốc gây nôn nhiều, buồn nôn xảy ra ở hơn 90% số bệnh nhân. Các thuốc khác (carboplatin, cyclophosphamide và paclitaxel) có tác dụng gây nôn trung bình, (nôn xảy ra ở 10-30%). Hướng dẫn của ASCO khuyến cáo sử dụng chất đối kháng thụ thể 5HT3 ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc gây nôn nhiều. Nhóm này gồm có 4 hoạt chất (ondansetron, dolasetron, topisetron và granisetron). Các thử nghiệm ngẫu nhiên có kiểm soát đã chứng minh các thuốc này có hiệu quả giống nhau khi dùng ở liều thích hợp. Điều trị một loại thuốc được chứng minh là tương đương với điều trị đa liều (nhiều loại). Dữ liệu sẵn có cho thấy rằng điều trị bằng đường uống với liều tương đương sinh học có hiệu quả tương tự như dùng đường tĩnh mạch. Các khuyến cáo hiện nay cho thấy việc phối hợp corticosteroids với chất đối kháng thụ thể 5HT3 làm giảm tần suất nôn ói của các thuốc độc tế bào có tính gây nôn cao. Một thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm đã chứng minh rằng kết hợp chất đối kháng thụ thể 5HT3 và dexamethasone kiểm soát hoàn toàn nôn cấp tính ở 75% bệnh nhân điều trị bằng thuốc hóa trị có tính gây nôn cao. Ở bệnh nhân điều trị bằng thuốc độc tế bào có tính gây nôn trung bình (10-30%), hướng dẫn ASCO thống nhất corticosteroids có thể kiểm soát hoàn toàn tình trạng nôn ở 90% bệnh nhân. Kiểm soát tốt nôn cấp tính giúp phòng ngừa nôn trể. Nôn xuất hiện 24 giờ sau hóa trị được gọi là nôn trể. Cơ chế chưa được biết rõ. Corticosteroids được chứng minh là loại thuốc hữu ích nhất trong điều trị nôn trể. Theo một số nghiên cứu, phối hợp metoclopramide với corticosteroids có hiệu quả trong xử trí tình trạng nôn trể. Việc kết hợp thêm chất đối kháng thụ thể 5HT3 trong trường hợp này vẫn còn tranh cãi. Nôn có thể dự báo trước có thể điều trị bằng liệu pháp hành vi. Kiểm soát tốt nôn cấp tính và nôn trể làm giảm đáng kể khả năng xảy ra tình trạng nôn có thể dự báo trước.

PHẢN ỨNG MẮN CẢM

Phản ứng quá mẫn do paclitaxel đã được ghi nhận và có thể đe dọa tính mạng. Những nghiên cứu đầu tiên về sử dụng paclitaxel, phản ứng dị ứng xảy ra nghiêm trọng và hiếm khi gây tử vong có liên quan đến thuốc. Việc thiết lập một chế độ dự phòng giúp làm giảm tần suất và mức độ phản ứng. Các khuyến cáo hiện nay là dùng dexamethasone 20 mg vào đêm trước hóa trị và uống 20 mg vào buổi sáng ngày hóa trị hoặc tiêm tĩnh

mạch 20 mg khoảng 30 phút trước khi hóa trị. Bệnh nhân được tiêm tĩnh mạch 50mg diphenhydramine và 20 mg famotidine 30 phút trước khi điều trị. *Tyson và cộng sự* xem xét tần suất phản ứng quá mẫn do taxane ở 646 bệnh nhân. Họ kết luận rằng có 4% số bệnh nhân vẫn bị phản ứng mẫn cảm mặc dù đã được dùng thuốc chống dị ứng trước hóa trị và 71% các phản ứng này xảy ra ở chu kỳ đầu tiên. Họ đề nghị rằng đối với những phản ứng không đe dọa tính mạng, có thể hoàn thành việc tiêm truyền một cách an toàn bằng cách xử trí các triệu chứng, giảm tốc độ truyền và tăng thêm liều của dexamethasone và diphenhydramine. Theo kinh nghiệm của Cleveland Clinic Cancer Center, tần suất xảy ra các phản ứng thấp, chiếm tỷ lệ 9% số bệnh nhân nếu sử dụng thuốc chống dị ứng trước khi hóa trị. Họ không thể xác định được các yếu tố tiên đoán các phản ứng quá mẫn. Đa số các phản ứng đều xảy ra trong chu kỳ đầu tiên (77%). Có 93% số bệnh nhân được tái sử dụng thuốc có thể hoàn thành việc tiêm truyền khi bắt đầu lại đợt hóa trị. Số người bệnh còn lại bị phản ứng lần thứ hai và cần phải giải dị ứng. Các bệnh nhân có thể hoàn thành đợt điều trị sau quá trình giải dị ứng. Họ được cho uống 20 mg dexamethasone ở thời điểm 36 và 12 giờ trước cũng như vào buổi sáng của ngày hóa trị. 30 phút trước điều trị : tiêm tĩnh mạch 20 mg dexamethasone, 50mg diphenhydramine và 20 mg famotidine. Việc truyền hóa chất được bắt đầu ở liều 2 mg/100ml trong 30 phút, tiếp theo 10 mg/100ml trong 30 phút, phần còn lại truyền trong 3 giờ nếu không xảy ra phản ứng nào. Trường hợp xảy ra phản ứng với dung dịch thử test, cần ngưng truyền và tiêm 50 mg diphenhydramin và 100 mg hydrocortisone. Việc truyền hóa chất bắt đầu lại 30 phút sau khi phản ứng đi. Dưới 1% số bệnh nhân bị phản ứng quá mẫn nghiêm trọng. Phản ứng xảy ra trong 5 phút đầu tiên khi bắt đầu truyền, điều dưỡng cần theo dõi sát bệnh nhân trong khoảng thời gian này. Việc tái sử dụng paclitaxel trong trường hợp đã xảy ra phản ứng dị ứng trước đó phụ thuộc chủ yếu vào tầm quan trọng trên lâm sàng của việc bắt đầu dùng lại thuốc này. Phản ứng quá mẫn do carboplatin cũng được mô tả nhiều. Phản ứng xảy ra ở những bệnh nhân đã từng điều trị trước đó với các hợp chất platinum. Đặc điểm lâm sàng được ghi nhận là ban đỏ, nhịp tim nhanh, phù mắt, khó thở và hạ huyết áp. *Markman và cộng sự* đã báo cáo 24 ca bị phản ứng trong tổng số 205 bệnh nhân điều trị bằng carboplatin. Chỉ có 1/3 các trường hợp này thành công khi tái sử dụng thuốc. Điều đáng lưu ý nhất là phản ứng xảy ra ở những bệnh nhân đã được điều trị nhiều đợt với carboplatin. Gần như

50% số ca xảy ra vào chu kỳ thứ 8. Bệnh nhân có thể đã tăng nhạy cảm trong suốt 6 chu kỳ đầu tiên và sau đó hệ thống miễn dịch được kích thích thêm vào chu kỳ thứ 7 và hậu quả là đến chu kỳ thứ 8 thì xảy ra phản ứng.

YẾU TỐ TĂNG TRƯỞNG KÍCH THÍCH SẢN XUẤT BẠCH CẦU

Nguy cơ giảm bạch cầu đa nhân trung tính phụ thuộc vào liều và loại thuốc độc tế bào được sử dụng. Yếu tố kích thích tế bào hạt đóng vai trò giới hạn trong xử trí tác dụng phụ ở bệnh nhân ung thư buồng trứng bởi vì không có bằng chứng rõ ràng khi điều trị liều cao. Hướng dẫn của ASCO khuyến cáo dùng yếu tố kích thích tạo tế bào hạt trong một số trường hợp sau : dự phòng nguyên phát khi tần suất sốt giảm bạch cầu đa nhân trung tính > 40%, dự phòng thứ phát để duy trì liều lượng, phối hợp với kháng sinh ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc biến chứng nhiễm khuẩn.

THUỐC BẢO VỆ TIM MẠCH

Anthracycline thường không được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư buồng trứng. Độc tính quan trọng nhất của anthracycline là bệnh cơ tim phụ thuộc liều. Các nghiên cứu hồi cứu trước đây đã chứng tỏ rằng suy tim có triệu chứng xảy ra ở 6-10% số bệnh nhân điều trị với các liều bolus tích lũy adriamycin > 550 mg/m². Có nhiều biện pháp được khảo sát nhằm làm giảm độc tính trên tim. Dexrazoxane là dẫn xuất của EDTA có tác động như là một tác nhân chelat hóa nội bào. Cơ chế bảo vệ của dexrazoxane dựa trên cơ sở chelat hóa sắt nội bào, từ đó có thể làm giảm sản sinh các gốc tự do bởi doxorubicin. Phức hợp anthracycline-sắt khi được hình thành sẽ phản ứng với oxy để phóng thích các chủng oxy dạng hoạt động. Các gốc tự do oxy này phản ứng với lipid và các thành phần khác của tế bào gây tổn thương ty lạp thể và màng tế bào. Dexrazoxane được sử dụng trong vòng 30 phút trước khi điều trị với anthracyclin. Trong một nghiên cứu ngẫu nhiên về dexrazoxane, các bệnh nhân bị ung thư vú di căn được phân bố ngẫu nhiên hóa trị liệu phối hợp dựa trên anthracycline có kèm theo hoặc không dexrazoxane. Độc tính trên tim giảm đáng kể và không có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ đáp ứng hoặc thời gian tiến triển khối u. Các chế phẩm doxorubicin dạng liposome có lớp phân tử PEG ở bề mặt được phát triển nhằm làm giảm tần suất độc tính trên tim và huyết học ở những bệnh nhân dùng anthracycline. Điều này chủ yếu được đánh giá trong bệnh

cảnh ung thư vú. *Valero và cộng sự* đã báo cáo một nghiên cứu pha II về doxorubicin dạng liposome (TLC D-99) phối hợp với fluorouracil và cyclophosphamide trong điều trị ung thư vú di căn. Họ kết luận rằng độc tính trên tim rất thấp khi dùng liều cao tích lũy anthracycline nhưng bệnh nhân cảm thấy mệt mỏi nhiều. *Muggia và cộng sự* điều trị cho 35 bệnh nhân đã kháng với platinum và paclitaxel bằng doxorubicin dạng liposome. Tỷ lệ đáp ứng là 25.7%, khả năng đáp ứng bền vững và thuốc hóa trị gây ít độc tính.

ĐAU KHỚP VÀ ĐAU CƠ

Đau khớp và đau cơ là những độc tính có liên quan đến taxanes, có thể gây nhiều đau đớn và đôi khi làm mất khả năng hoạt động. Tiền sử cải thiện đối với mỗi đợt điều trị. Triệu chứng này thường khó điều trị và nhiều bệnh nhân không đáp ứng với các thuốc giảm đau đơn thuần. Theo một nghiên cứu pha II của *Markman và cộng sự*, 46 bệnh nhân bị đau cơ và khớp nặng, mặc dù đã sử dụng các thuốc kháng viêm không steroid, được cho uống prednisone 10mg x 2 lần mỗi ngày trong 6 ngày. Tình trạng đau cơ và khớp giảm nhẹ ở 85% số bệnh nhân. *Saravese và cộng sự* thực hiện một nghiên cứu mở đầu trên 5 bệnh nhân bị đau cơ và khớp nặng trong đợt hóa trị paclitaxel đầu tiên, họ được cho uống glutamine 10g x 3 lần mỗi ngày. Không ghi nhận trường hợp đau cơ và khớp nào khi sử dụng glutamine.

Điều quan trọng là giảm bớt tác dụng phụ của hóa trị liệu mà không ảnh hưởng đến độc tính tế bào khối u và lợi ích điều trị. Có nhiều loại thuốc có tác dụng bảo vệ phục vụ cho lâm sàng cũng như các chiến lược nhằm làm giảm độc tính của trị liệu. Tuy nhiên, độc tính do các thuốc hóa trị vẫn còn là mối quan tâm đối với nhiều bệnh nhân, cần nỗ lực nhiều hơn để phát triển các loại thuốc bảo vệ có thể giảm nhẹ gánh nặng điều trị và cũng nên tính đến chi phí-hiệu quả.