

HÓA TRỊ LIỀU CAO VÀ GHEP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN

Nguyễn Duy Thăng¹, Nguyễn Đình Tùng¹, Phạm Như Hiệp¹,
Lê Minh Hồng¹, Đặng Hoàng An¹,

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Việc điều trị ung thư vú là điều trị đa thức bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, nội tiết và điều trị đích. Đến nay Việt Nam vẫn chưa có phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư vú, đặc biệt là ở giai đoạn muộn, cơ hội sống còn của bệnh nhân là rất thấp. Hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu (TBGTM) tự thân là một lựa chọn.

Mục tiêu: Phân tích một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân ung thư vú di căn được điều trị hỗ trợ bằng hóa trị liều cao và ghép TBGTM tự thân và theo dõi sống còn của nhóm bệnh nhân đưa vào nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả nhiều trường hợp bao gồm 11 bệnh nhân UT vú di căn tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 9/2012 đến 3/2016. Bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: nhóm hóa trị chuẩn gồm 6 bệnh nhân và nhóm hóa trị liều cao kết hợp với ghép TBGTM tự thân có 5 bệnh nhân.

Kết quả: Bệnh nhân có tuổi trung bình là 51, giai đoạn di căn ít nhất là một tạng, 6/11 cas di căn nhiều tạng, đáp ứng với điều trị chuẩn có 8/11. Ở nhóm 5 bệnh nhân hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc có tuổi trung bình là 47, tất cả đều di căn xa ít nhất một tạng, 4/5 bệnh nhân di căn nhiều tạng. Phác đồ hóa trị liều cao được sử dụng là Gemcitabine cao nhất ở chu kỳ 3 gấp 2, 17 lần so với liều chuẩn và Paclitaxel cao nhất ở chu kỳ 3 gấp 1,83 lần so với liều chuẩn, thời gian nằm viện trung bình là 83 ngày. Theo dõi sau 18 tháng có 3/5 bệnh nhân tái phát di căn ở nhóm hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc so với 5/6 bệnh nhân ở nhóm điều trị chuẩn, 1/5 bệnh nhân tử vong ở nhóm hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc so với 2/6 bệnh nhân tử vong ở nhóm điều trị chuẩn.

Kết luận: Hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị bổ trợ ung thư vú di căn là một hướng đi mới, tuy nhiên nghiên cứu cần thời gian theo dõi lâu hơn và với số lượng lớn hơn.

Từ khóa: Hóa trị liều cao, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, điều trị bổ trợ, ung thư vú di căn

ABSTRACT

HIGH-DOSE CHEMOTHERAPY PLUS AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM-CELL TRANSPLANTATION IN ADJUVANT THERAPY FOR METASTASIS BREAST CANCER PATIENTS

Nguyen Duy Thang¹, Nguyen Dinh Tung¹, Pham Nhu Hiep¹,
Le Minh Hong¹, Dang Hoang An¹,

Background: Breast cancer (BC) treatment is multidisciplinary care including surgery, irradiation, chemotherapy, hormonotherapy and target therapy. There is actually no guideline treatment for BC in

1. Bệnh viện Trung ương Huế

- Ngày nhận bài (Received): 16/11/2016; Ngày phản biện (Revised): 25/11/2016;
- Ngày đăng bài (Accepted): 5/12/2016
- Người phản biện: Đồng Sĩ Sảng
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Đình Tùng
- Email: tung.phd@gmail.com; ĐT: 0913426510

Vietnam, especially with terminal stage, a chance for curing is impossible. High-dose chemotherapy (HDC) plus autologous hematopoietic stem-cell (AHSC) transplantation for metastatic BC is a therapy of choice.

Objectives: Analysing some the general characteristics of patients with metastatic BC treated by HDC plus AHSC transplantation and followed up their survival.

Methods: This was a descriptive case study conducted with 11 patients with metastatic BC at Hue central hospital from Sept 2012 to Mar 2016 at Hue Central Hospital of Hue city of Vietnam. These patients were divided into 2 groups: the standardized chemotherapy (SC) group was composed of 6 patients and the HDC plus AHSC transplantation one was 5.

Results: Patient with average age was 51 years old, among 11 patients, 6 had metastasis in several organs, 8 responded to the SC. In the HDC plus AHSC transplantation group, their average age was 47; 4 cases had metastasis in several organs. High dose of gemcitabine was the highest in the cycle 3 with 2.17 times compared to the SC one, the one of paclitaxel was also the highest in the same cycle with 1.81 times compared to the SC one. The average length of stay in hospital was 83 days. 18-month follow-up, there were 3 cases that had a relapse and distant metastases in the the HDC plus AHSC transplantation group versus 6 cases in the SC one, there was 1 cases died in the the HDC plus AHSC transplantation one versus 2 cases in the SC one.

Conclusion: HDC plus AHSC transplantation in the adjuvant therapy for metastatic BC was a new direction, however, this research needs more patients as well as more time to follow up.

Key words: High-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem-cell transplantation, adjuvant therapy, metastatic breast cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là hai loại ung thư ở phụ nữ phổ biến ở nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở nữ giới. Tại Hoa Kỳ, người ta ước tính rằng hơn 40.000 phụ nữ chết vì ung thư vú năm 2008, đứng thứ hai sau ung thư phổi. Ghi nhận ung thư tại Việt Nam cho thấy ung thư vú đang xếp hàng đầu trong các loại ung thư ở phụ nữ. Người ta ước tính mỗi năm có khoảng 12.000 phụ nữ mắc ung thư vú trong đó có hơn 5.000 trường hợp tử vong. Tỷ lệ mắc ung thư vú ở Hà Nội ước tính là 30/100.000 dân [1], [2].

Việc điều trị ung thư vú là điều trị đa thức bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, nội tiết và điều trị đích. Đến nay, Việt Nam vẫn chưa có phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư vú, đặc biệt là ở giai đoạn muộn, là giai đoạn chiếm trên 50% bệnh nhân ung thư vú nhưng cơ hội sống còn của bệnh nhân lại rất thấp.

Từ những năm 90 của thế kỷ trước, việc ghép

tế bào gốc trong điều trị ung thư vú đã được nhiều nước trên thế giới ứng dụng. Qua nhiều thăng trầm để tìm ra những giá trị đích thực của phương pháp này, đến nay nhiều báo cáo đã ghi nhận phương pháp này có cải thiện sống thêm không bệnh ở ung thư vú giai đoạn muộn. Hóa trị liều cao cho bệnh nhân ung thư vú di căn giai đoạn muộn là một trong những phương thức điều trị được đặt ra tuy nhiên thường đi kèm với những biến chứng suy tủy nặng nên thường kèm theo ghép tế bào gốc tạo máu để khắc phục biến chứng này. Với cơ sở vật chất đầy đủ tại Bệnh viện Trung ương Huế, chúng tôi mạnh dạn tiến hành nghiên cứu này nhằm mục đích:

1. Phân tích một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân ung thư vú di căn được điều trị hỗ trợ bằng hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

2. Theo dõi sống còn của nhóm bệnh nhân đưa vào nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 11 bệnh nhân ung thư vú di căn điều trị tại Bệnh viện Trung ương Huế từ tháng 9/2012 đến 3 /2016.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tạo máu:

- Bệnh nhân có chẩn đoán giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô ống xâm lấn .
- Độ tuổi từ 30 – 60 tuổi
- Giai đoạn IIIB hoặc IV hoặc ung thư vú thể viêm theo phân loại của UICC
- Hoặc bất kỳ giai đoạn nào nhưng xuất hiện di căn hạch nách trên 7 hạch
- Hoặc bất kỳ giai đoạn nào nhưng xuất hiện di căn xa (gan, phổi, xương)
- Đã trải qua điều trị ban đầu bằng phẫu thuật cắt u hoặc cắt vú triệt để cải biên có hay không có xạ trị kèm theo
- Test hóa mô miễn dịch: ER(±), PR(±), HER 2 NEU (±), test FISH (+) (khi HER 2 NEU (+))
- Chỉ số Karnofsky 80-100%
- Không mắc các bệnh mãn tính (tim mạch, đái tháo đường, các bệnh về máu)
- Bạch cầu đa nhân trung tính $>1.000/mm^3$
- Tiểu cầu $> 100.000/mm^3$
- Chức năng gan: SGOT, SGPT tăng không quá 2 lần giới hạn bình thường, bilirubin $< 1,5$ mg/dL
- Chức năng thận: Creatinin $< 1,2$ mg/dL
- Phân suất tổng máu thất trái $> 55\%$ trên siêu âm tim
- Chức năng phổi: FEV1 $> 60\%$ trị số dự đoán, $SaO_2 > 92\%$
- Các tiêu chuẩn khác: Không có thai hoặc cho con bú, không sử dụng thuốc tránh thai, không mắc các bệnh tự miễn, không ở trong tình trạng suy giảm miễn dịch, không có các tiêu điểm nhiễm trùng (răng, xoang, họng, phổi, cơ quan khác...), không mắc các bệnh ác tính khác trong vòng 5 năm qua. Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả nhiều trường hợp bao gồm 11 bệnh nhân ung thư vú di căn được chia làm 2 nhóm: 6 bệnh nhân được điều trị bằng hóa trị chuẩn và 5 bệnh nhân hóa trị liệu cao kết hợp với điều trị hỗ trợ bằng ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

2.2.1. Phác đồ điều trị

a. Điều trị ban đầu đối với những ung thư vú giai đoạn IIIB, IV hoặc thể viêm: Sử dụng phác đồ AC/ D nếu Her 2 Neu (-) và AC/ DH nếu Her 2Neu (+):

b. Bệnh nhân xuất hiện di căn và thất bại với phác đồ có anthracyclin: Sử dụng phác đồ Gemcitabin+ Paxus PM (Palitaxel) .

Mỗi phác đồ hóa chất dùng 6 chu kỳ sau đó xem xét để đưa vào chương trình ghép tế bào gốc. Thuốc sinh học kháng thể đơn dòng Herceptin dùng kéo dài hơn.

Hóa trị liệu cao :

Gemcitabine 1500-1900 mg/m² dùng ngày thứ 1 và ngày thứ 8, mỗi chu kỳ 3 tuần, Paxus PM (Palitaxel): 380mg/m² ngày 1, mỗi chu kỳ 3 tuần.

2.2.2 Quy trình

a. Chọn lọc bệnh nhân đủ tiêu chuẩn đã đáp ứng với điều trị chuẩn, đánh giá tổng trạng sức khỏe bệnh nhân, khai thác tiền sử dị ứng thuốc.

- Tư vấn, giải thích cho bệnh nhân về phương thức điều trị và độc tính của hóa chất có thể xảy ra, nếu đồng ý thì bệnh nhân viết cam đoan xin tự nguyện điều trị.

- Đặt buồng tiêm tĩnh mạch trung ương, kháng sinh dự phòng.

b. Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

- Thu thập và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại Trung tâm Huyết học truyền máu.

d. Theo dõi sau ghép

- Theo dõi sớm: Theo dõi tình trạng đau ghép

- Theo dõi lâu dài: Tiếp tục điều trị với nội tiết hay điều trị đích với Herceptin và theo dõi tình trạng tái phát di căn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của toàn bộ nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Phân tích	n = 11
Tình trạng bệnh	Điều trị ban đầu	1
	Tái phát	10
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn 3	1
	Giai đoạn 4	10
Tình trạng di căn	Không di căn	1
	Di căn xương	3
	Di căn phổi	1
	Di căn đa vị trí	6
Đánh giá đáp ứng	Đáp ứng điều trị	8
	Tiến triển	1
	Tử vong	2
Phương pháp điều trị cơ bản	Hóa trị đơn thuần	8
	Hóa trị + xạ trị	1
	Hóa trị + Phẫu thuật	2
Tuổi (năm)	Min - Max	35 - 67
	Trung bình $\pm$ SD	50,8 $\pm$ 10,8

Bệnh nhân chủ yếu giai đoạn muộn và di căn nhiều vị trí

Bảng 2: Đặc điểm chung của nhóm ghép tế bào gốc

Đặc điểm	Phân tích	n
Tình trạng bệnh	Điều trị ban đầu	0
	Tái phát	5
Giai đoạn bệnh	Giai đoạn 3	0
	Giai đoạn 4	5
Tình trạng di căn	Không di căn	0
	Di căn xương	3
	Di căn đa vị trí	4
Đánh giá đáp ứng	Đáp ứng điều trị	4
	Tiến triển	1
Phương pháp điều trị cơ bản	Hóa trị đơn thuần	3
	Hóa trị + xạ trị	1
	Hóa trị + Phẫu thuật	1
Tuổi (năm)	Min - Max	35 - 57
	Trung bình $\pm$ SD	46,0 $\pm$ 9,9

Tất cả bệnh nhân đều ở giai đoạn muộn và di căn xa

Hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân...

Bảng 3: Các đặc điểm khi điều trị hóa chất liều cao cho bệnh nhân

Đặc điểm		n=5
Số chu kỳ điều trị liều cao	Hai chu kỳ	4
	Ba chu kỳ	1
Thời gian giữa hai chu kỳ hóa trị liều cao (TB, min, max) (ngày)		45,8 ± 19,0 (29 - 63)
Thời gian từ khi bắt đầu hóa trị liều cao đến khi ghép TBG (TB, min, max) (ngày)		56,8 ± 16,1 (40 - 75)
Thời gian nằm viện (TB, min, max) (ngày)		83,8 ± 13,5 (66 - 100)

Thời gian nằm viện trung bình gần 3 tháng

Bảng 4 : Liều Gemcitabine sử dụng trong hóa trị liều cao

Liều Gemcitabine		Đơn vị	Trung bình ± SD	Cao nhất	Thấp nhất
Chu kì 1 (n= 5)	Liều	mg/m ²	1640,5 ± 331,73	1250	1960
	So với liều cơ bản	lần	1,86		
Chu kì 2 (n=5)	Liều	mg/m ²	1906,41 ± 242	1500	2133,33
	So với liều cơ bản	lần	2		
Chu kì 3 (n= 1)	Liều	mg/m ²	2025,32		
	So với liều cơ bản	lần	2,17		

Liều Gemcitabine ở chu kỳ 3 cao nhất gấp 2,17 liều chuẩn

Bảng 5 : Liều Paxus PM sử dụng trong hóa trị liều cao

Liều Paxus PM		Đơn vị	Trung bình ± SD	Thấp nhất	Cao nhất
Chu kì 1 (n= 5)	Liều	mg/m ²	291,84 ± 62,204	187,5	352,94
	So với liều cơ bản	lần	1,77		
Chu kì 2 (n=5)	Liều	mg/m ²	309,76 ± 57,365	225	380
	So với liều cơ bản	lần	1,82		
Chu kì 3 (n= 1)	Liều	mg/m ²	314		
	So với liều cơ bản	lần	1,83		

Liều Paclitaxel cao nhất ở chu kỳ 3 gấp 1,83 liều chuẩn

Bảng 6: Kết quả theo dõi tình trạng tái phát di căn sau 18 tháng

Tình trạng Bệnh nhân	Nhóm hóa trị liều cao + Ghép tế bào gốc (n=5)	Nhóm điều trị chuẩn (n=6)
Tái phát	3	5
Chưa tái phát	2	1

Có sự khác biệt giữa 2 nhóm (3/5 so với 5/6)

Bảng 7 : Kết quả theo dõi tình trạng sống thêm sau 18 tháng

Tình trạng Bệnh nhân	Nhóm hóa trị liều cao +Ghép tế bào gốc (n=5)	Nhóm điều trị chuẩn (n=6)
Sống	4	4
Chết	1	2

Không có sự khác biệt lớn giữa hai nhóm (1/5 và 2/6)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi bệnh nhân lúc thực hiện hóa trị liều cao

Tuổi của bệnh nhân lúc thực hiện hóa trị liều cao trong nghiên cứu của chúng tôi là $46,0 \pm 9,9$ tuổi. Độ tuổi trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự độ tuổi của các nhóm nghiên cứu khác.

Müller và cs (2012) nghiên cứu trên 96 bệnh nhân ung thư vú được ghép tế bào gốc tạo máu gồm 2 nhóm: nhóm ghép tế bào gốc tự thân có tinh lọc tế bào CD34⁺ (n = 22) có độ tuổi gặp nhiều nhất là 45 (từ 32 – 59) và nhóm ghép tế bào gốc tự thân không tinh lọc tế bào CD34⁺ (n = 74) có độ tuổi gặp nhiều nhất là 46 tuổi (21 – 62) [10].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân dưới 18 tuổi và trên 60 tuổi được loại trừ ra khỏi nghiên cứu.

4.2. Giai đoạn bệnh

Trong 11 bệnh nhân ung thư vú thuộc nghiên cứu của chúng tôi, có 1 bệnh nhân giai đoạn ở III và 10 bệnh nhân ở giai đoạn IV, trong đó có 5 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn IV được hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc.

Ở nghiên cứu này chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn muộn hoặc tái phát để hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc bởi vì những bệnh nhân giai đoạn sớm hơn thường có tiên lượng tốt sau khi hoàn tất liệu trình điều trị cơ bản.

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc cho bệnh nhân ung thư vú ở tất cả các giai đoạn. Tuy nhiên phần lớn những bệnh nhân giai đoạn sớm thường không có khác biệt có ý nghĩa về sống thêm không bệnh giữa nhóm có thực hiện hóa trị liều cao với hỗ trợ của ghép tế bào gốc tạo máu với nhóm không thực hiện phương pháp này.

Nghiên cứu này một lần nữa cho thấy hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc nên áp dụng với những bệnh nhân giai đoạn muộn và có yếu tố tiên lượng xấu.

Trong nghiên cứu này những bệnh nhân đưa vào hóa trị liều cao là những bệnh nhân có di căn một hoặc nhiều nơi (3 bệnh nhân có di căn xương và 2 bệnh nhân di căn đa vị trí).

Tổn thương di căn ung thư vú thường rất đa dạng, có thể một hoặc nhiều vị trí từ da, đến hạch thượng đòn, xương, phổi, gan và thậm chí còn di căn não khiến bệnh nhân phải chịu đựng một phác đồ điều trị đa mô thức với sự phối hợp của nhiều phương pháp từ phẫu thuật chẩn đoán cho đến xạ trị, hóa trị, nội tiết...

Trong số 11 bệnh nhân thì có 8 bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị liều chuẩn và chúng tôi chỉ chọn ra những bệnh nhân có đáp ứng với liều chuẩn để tiếp tục sử dụng liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ trong trường hợp suy tủy.

4.3. Lợi ích của hóa trị liều cao

Trong số 11 bệnh nhân thì có 8 bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị liều chuẩn và chúng tôi chỉ chọn ra những bệnh nhân có đáp ứng với liều chuẩn để tiếp tục sử dụng liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ trong trường hợp suy tủy.

Sau khi thu thập đủ số lượng tế bào gốc cần thiết chúng tôi tiến hành hóa trị liều cao nhiều đợt cho bệnh nhân. Các bệnh nhân này được chăm sóc nâng đỡ tích cực và theo dõi trong phòng cách ly vô trùng, nếu bệnh nhân rơi vào tình trạng suy tủy nặng kéo dài thì chúng tôi sẽ dừng đợt hóa trị liều cao tiếp theo và tiến hành ghép tế bào gốc trở lại.

Số đợt điều trị hóa chất liều cao trong nghiên cứu của chúng tôi đối với các bệnh nhân ung thư vú là 11/5 bệnh nhân (4 bệnh nhân điều trị được 2 đợt, 1 bệnh nhân điều trị được 3 đợt). Thời gian giữa hai

chu kỳ hóa trị liều cao là $45,8 \pm 19,0$ (29 - 63) ngày, thời gian từ khi bắt đầu hóa trị liều cao đến khi ghép tế bào gốc là $56,8 \pm 16,1$ (40 - 75) ngày. Thời gian nằm viện $83,8 \pm 13,5$ (66 - 100) ngày.

Qua nhiều nghiên cứu và trao đổi trực tiếp với chuyên gia Hoa Kỳ tại Trung tâm MD Anderson Cancer Center, phần lớn ý kiến được đưa ra là nên điều trị 4 đợt liều cao rồi ghép nhưng trên thực tế thì bệnh nhân chúng tôi chưa ai đạt được 4 liều mà chỉ có 2 hoặc tối đa 3 liều là đã rơi vào tình trạng suy tủy không hồi phục và có chỉ định ghép tế bào gốc.

Quan sát mối quan hệ liều lượng tác dụng và tầm quan trọng của cường độ liều đối với hiệu quả của hoá trị trong ung thư vú và khả năng thực hiện ghép tế bào gốc tạo máu tự thân đã dẫn đến giả thuyết rằng việc sử dụng Hoá trị liều cao (HDT) với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (AHSC) bổ sung có thể cải thiện kết quả trong điều trị ung thư vú nguy cơ cao và ung thư vú di căn [7].

Hoá trị liều cao đã được sử dụng rộng rãi để điều trị ung thư vú nguy cơ cao và ung thư vú di căn. Xem xét các hồ sơ ghép với tế bào gốc tạo máu tự thân ngoại biên hay với ghép tế bào gốc từ tủy xương đã cho thấy sự phát triển rõ rệt trong việc sử dụng phương pháp điều trị này vào cuối những năm 1980 và đầu 1990, và những năm 1993-1994 [3].

Ban đầu hầu như tất cả các loại ung thư vú được chỉ định ghép tế bào gốc tạo máu một cách rộng rãi, việc sử dụng phác đồ này dựa trên những kết quả đầy hứa hẹn của các nghiên cứu không ngẫu nhiên, nhưng sau đó hóa trị liều cao trở thành một chọn lựa điều trị chuẩn cho những bệnh nhân có tiên lượng xấu, bao gồm những bệnh nhân có xâm lấn hạch hoặc di căn [4], [6].

Khi báo cáo ban đầu của các thử nghiệm ngẫu nhiên nhỏ đã không thành công trong việc tìm kiếm những hiệu quả thiết thực thì việc sử dụng phương pháp điều trị này đã giảm đi nhanh chóng. Tuy nhiên, trong những năm gần đây, kết quả của những thử nghiệm lâm sàng lớn của việc ghép tế bào gốc tạo máu hỗ trợ cho hoá trị liều cao đã đạt được những thành quả đáng khích lệ chủ yếu là trên bệnh nhân ung thư vú di căn [5], [8], [9].

4.4. Liều lượng của phác đồ hóa trị liều cao:

So với những phác đồ cổ điển thì phác đồ chúng

tôi chọn là những phác đồ với hệ thống hóa chất mới bao gồm Paxus PM (Paclitaxel) và Gemcitabine với liều lượng gần gấp đôi (380 mg/m^2 và 1900 mg/m^2) để cố gắng tiêu diệt triệt để hơn nữa các tế bào ung thư còn sót lại sau khi bệnh nhân đã đáp ứng với liệu trình chuẩn.

Cho đến nay, có 14 nghiên cứu ngẫu nhiên sử dụng hoá trị liều cao trong điều trị ung thư vú nguyên phát nguy cơ cao đã được báo cáo. Có 3 nghiên cứu báo cáo sự khác biệt quan trọng thiên về hoá trị liều cao, 4 nghiên cứu đưa ra kết quả không rõ ràng, 6 nghiên cứu báo cáo không có sự khác biệt lên thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống thêm toàn bộ, và một nghiên cứu thấy rằng hoá trị liều cao đem lại kết quả tốt hơn [11], [12].

4.5. Theo dõi : Quá trình theo dõi chỉ 18 tháng đã có khác biệt về nhóm hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân so với nhóm chứng về tái phát di căn (3/5 so với 5/6) nhưng không khác biệt lớn về sống thêm (4/5 và 4/6).

V. KẾT LUẬN

Trong số 36 bệnh nhân đưa vào tiền sàng lọc của nghiên cứu có 11 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn chọn lựa, tuy nhiên chỉ có 5 bệnh nhân đáp ứng với liều chuẩn và đưa vào hóa trị liều cao kèm ghép tế bào gốc tạo máu tự thân : Bệnh nhân có tuổi trung bình là 51, giai đoạn di căn ít nhất là một tạng, 6/11 cas di căn nhiều tạng, đáp ứng với điều trị chuẩn có 8/11. Ở nhóm 5 bệnh nhân hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc có tuổi trung bình là 47, tất cả đều di căn xa ít nhất một tạng, 4/5 bệnh nhân di căn nhiều tạng. Phác đồ hóa trị liều cao được sử dụng là Gemcitabine cao nhất ở chu kỳ 3 gấp 2,17 lần so với liều chuẩn và Paclitaxel cao nhất ở chu kỳ 3 gấp 1,83 lần so với liều chuẩn, thời gian nằm viện trung bình là 83 ngày. Theo dõi sau 18 tháng có 3/5 bệnh nhân tái phát di căn ở nhóm hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc và 5/6 bệnh nhân ở nhóm chỉ điều trị chuẩn, 1/5 bệnh nhân tử vong ở nhóm hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc trong khi 2/6 bệnh nhân tử vong ở nhóm điều trị chuẩn.

Lời cảm ơn: “*Đây là kết quả của đề tài KHCN cấp Nhà nước - mã số ĐTDL.2012G/31 được ngân sách nhà nước đầu tư*”. Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn sự hỗ trợ này!

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2010), “Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008 – 2010”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, (1), tr. 21-26.
2. Nguyễn Duy Thăng, Nguyễn Đình Tùng, Tôn Thất Cầu, Phạm Hữu Trí và cộng sự (2006), “Nghiên cứu dịch tễ học mô tả một số bệnh ung thư tại Thừa Thiên Huế giai đoạn 2001-2004”, *Tạp chí Y học thực hành*, 541, tr.18-32.
3. Antman K, Ayash L, Elias A, et al (1992), “A phase II study of high-dose cyclophosphamide, thiotepa, and carboplatin with autologous marrow support in women with measurable advanced breast cancer responding to standard-dose therapy”, *J Clin Oncol*, 10, pp. 102–110
4. Boneterre J., Roché H., Kerbrat p., Bremond A., et al (2005), “Epirubicin Increases Long-term survival in Adjuvant chemotherapy of patients with poor prognosis, node positive, early breast cancer: 10 years follow-up results of the French Adjuvant Study Group 05 randomized trial”, *The Journal of Clinical Oncology*, 23 (12), pp.2686-2693.
5. Biron P, Durand M, Roche H, et al (2008), “Pegase 03: a prospective randomized phase III trial of FEC with or without high-dose thiotepa, cyclophosphamide and autologous stem cell transplantation in first-line treatment of metastatic breast cancer”, *Bone Marrow Transplant*, 41, pp. 555–562.
6. Coombes RC, Howell A, Emson M, et al (2005), “High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation as adjuvant therapy for primary breast cancer patients with four or more lymph nodes involved: long-term results of an international randomised trial”, *Ann Oncol*, 16, pp.726–734.
7. D.I Almeida., Shmalfuss T., Röhsig L. M., Goldani L. Z. (2012), “Autologous transplant: microbial contamination of hematopoietic stem cell products”, *Braz J Infect Dis.*, 16 (4), pp. 345 – 350.
8. Gianni AM, Siena S, Bregni M, et al (1997), “Efficacy, toxicity, and applicability of high-dose sequential chemotherapy as adjuvant treatment in operable breast cancer with 10 or more involved axillary nodes: five-year results”, *J Clin Oncol*, 15, pp. 2312–2321
9. Lotz JP, Cure H, Janvier M, et al (2005), “High-dose chemotherapy with haematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer patients: final results of the French multicentric randomised CMA/PEGASE 04 protocol”, *Eur J Cancer*, 41, pp. 71–8069.
10. Trudeau M., Charbonneau F., Gelmon K., Laing K. Et al. (2005), “Selection of adjuvant chemotherapy for treatment of node-positive breast cancer”, *The Lancet Oncology*, (6), pp.886-898.
11. Müller A. M., Kohrt H. E., Cha S., Laport G., Klein J., Guardino A. E., Johnston L. J., Stockerl-Goldstein K. E., Hanania E., Juttner C., Blume K. G., Negrin R. S., Weissman I. L., Shizuru J. A. (2012), “Long-term outcome of patients with metastatic breast cancer treated with high-dose chemotherapy and transplantation of purified autologous hematopoietic stem cells”, *Biol Blood Marrow Transplant*, 18(1), pp. 125–133.
11. Vander Walde (2012), “Long-Term Survival after High-Dose Chemotherapy Followed by Peripheral Stem Cell Rescue for High-Risk, Locally Advanced/Inflammatory, and Metastatic Breast Cancer”, *Biol Blood Marrow Transplant*, 18(8), pp. 1273–1280.
12. Zander (2010), “Randomized trial of high-dose adjuvant chemotherapy with autologous hematopoietic stem-cell support versus standard-dose chemotherapy in breast cancer patients with 10 or more positive lymph nodes: overall survival after 6 years of follow-up”, *J Clin Oncol.*, 13, pp. 322–31.