

BÁO CÁO TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG 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

Nguyễn Đình Tùng¹, Võ Thế Thọ¹, Cao Khả Châu¹,
Nguyễn Thị Diệu My¹, Phan Thị Hồng Hạnh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Điều trị ung thư vú giai đoạn III, IV vẫn là điều trị đa mô thức nhưng có tiên lượng nghèo nàn, việc cải thiện sống thêm là cần thiết cho những bệnh nhân này.

Mục tiêu: Ghi nhận các ca lâm sàng đáp ứng được tiêu chuẩn của hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

Kết quả: Mô tả 5 trường hợp bệnh nhân ung thư vú di căn ở nhiều vị trí, đã điều trị thất bại bước 1 nhưng đáp ứng với điều trị chuẩn bước 2 và hóa trị liều cao.

Kết luận: Hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân có khả năng mở ra cơ hội mới cho bệnh nhân ung thư vú di căn giai đoạn muộn.

Từ khóa: Hóa trị liều cao, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân, ung thư vú di căn, giai đoạn muộn.

ABSTRACT

CASE STUDY: METASTASIS BREAST CANCER PATIENTS FOLLOWING ADJUVANT THERAPY BY HIGH- DOSE CHEMOTHERAPY PLUS AUTOLOGOUS HEMATOPOIETIC STEM -CELL TRANSPLANTATION

Nguyen Dinh Tung¹, Vo The Tho¹, Cao Kha Chau¹,
Nguyen Thi Dieu My¹, Phan Thi Hong Hanh¹

Background: Management for breast cancer with stage III and IV are still multidisciplinary treatment but getting the poor prognosis, it's so necessary to improve the survival for them.

Purpose: Clinical case study in patients with metastasis breast cancers that met criteria for high-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation.

Results : Description 5 cases of breast cancer patients with metastasis in several organs were failed with first line but respond to the standardized treatment in second line and high- dose chemotherapy.

Conclusion: High-dose chemotherapy plus autologous hematopoietic stem cell transplantation might be opening a new chance for metastasis breast cancer patients in terminal stage.

Key words: High-dose chemotherapy, autologous hematopoietic stem cell transplantation, metastasis breast cancer patient, terminal stage.

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

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kết quả ghi nhận ung thư tại Việt Nam cho thấy ung thư vú đang xếp hàng đầu trong các loại ung thư ở phụ nữ Việt Nam. Ước tính mỗi năm có khoảng 12.000 phụ nữ mắc ung thư vú trong đó có hơn 5000 trường hợp tử vong, riêng tại Thừa Thiên Huế thì đây vẫn là loại ung thư hàng đầu ở phụ nữ [1].

Việc điều trị ung thư vú luôn luôn là điều trị đa mô thức với phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, nội tiết, điều trị đích. Tiên lượng chủ yếu dựa vào mức độ di căn hạch nách và một số yếu tố khác. Bệnh nhân giai đoạn III và IV đều có tiên lượng nghèo nàn, đặc biệt đối với những trường hợp có hạch di căn nhiều, hóa mô miễn dịch có Her2(+) hay bộ ba âm tính.

Hóa trị liệu cao với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân là một trong những hướng đi nhằm tiêu diệt càng nhiều tế bào ung thư ở giai đoạn này đồng thời giải quyết được vấn đề suy tủy vốn là một tác dụng phụ có thể đe dọa tính mạng bệnh nhân khi điều trị hóa chất.

Mục tiêu: Ghi nhận các ca lâm sàng đáp ứng được tiêu chuẩn hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- 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)
- Bệnh nhân tự nguyện tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, báo cáo từng ca lâm sàng

III. CA LÂM SÀNG

3.1. Bệnh nhân: L. K.D, Năm sinh: 1974

Bệnh nhân phát hiện K vú (P) $T_2N_1M_0$ tháng 1/2013 được điều trị bước 1 với PT+HC(6CK)+XT kết thúc 9/2013. Tháng 4/2014 bệnh nhân xuất hiện hạch thượng đòn 2 bên được điều trị HC 04 CK kết thúc 7/2014. Tháng 8/2014 phát hiện di căn não, được xạ phẫu tại Bệnh viện ĐHY Dược Huế. Kết thúc xạ trị bệnh nhân vào khoa Huyết học lâm sàng để chuẩn bị điều trị hóa chất liệu cao

➤ Lâm sàng sau điều trị: Vú (P) đã cắt, không sờ thấy tổn thương tái phát. Hạch nách (-).

➤ Cận lâm sàng: + Công thức máu: BC $5,53 \times 10^6$, NEU: $3,85 \times 10^6$.

+ CA 15-3: 13,8 U/ml, CEA: 1,52 ng/ml.

+ Xạ hình xương: âm tính

+ CT: Không còn thấy tổn thương di căn phổi. Tổn thương mô dưới da đỉnh đầu có kích thước giảm nhiều 5x8 mm.

Bệnh nhân được điều trị hóa chất liệu cao 02 đợt và ghép TBG tạo máu tự thân ngày 27/01/2015.

3.2. Bệnh nhân: P. T.H.C, Năm sinh: 1976

Bệnh nhân phát hiện khối u vú (P) khoảng 2 năm, không điều trị. Tháng 4/2015 vào bệnh viện TW - Khoa UB chẩn đoán UT vú (P) $T_4N_3M_1$ (Phổi, da đầu). Được mổ cắt vú (P) triệt để cải biên và điều trị hóa chất liệu chuẩn với phác đồ AT 06 chu kỳ kết thúc tháng 9/2015.

➤ Lâm sàng sau điều trị: Vú (P) đã cắt, không sờ thấy tổn thương tái phát. Hạch nách (-).

➤ Cận lâm sàng: + Công thức máu: BC $2,8 \times 10^6$, NEU: $0,9 \times 10^6$.

+ CA 15-3: 11,3 U/ml, CEA: 5,19 ng/ml.

+ Xạ hình xương: âm tính

+ CT: Không còn thấy tổn thương di căn phổi. Tổn thương mô dưới da đỉnh đầu KT giảm nhiều 5 x 8 mm.

Tháng 9/2015 bệnh nhân vào khoa Huyết học lâm sàng điều trị hóa chất liệu cao 02 đợt và được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân ngày 03/01/2016.

3.3. Bệnh nhân: N. T.K.Đ, Năm sinh: 1980

Bệnh nhân phát hiện u vú (P) năm 2009 (lúc đang mang thai 2 tháng) không điều trị gì, sau sinh 18 tháng u lớn dần vào bệnh viện TP HCM chẩn

đoán K vú (P) T₃N₂M₀ được HC 08 CK (4AC-4T) + PT+XT kết thúc 2/2012. Tháng 9/2014 bệnh nhân đau lưng vào Bệnh viện Gia Định phẫu thuật cắt u cột sống L3 (Giải phẫu bệnh lành tính). Tháng 1/2015 đau nhiều vào lại Bệnh viện Gia Định phẫu thuật cột sống lần 2 với kết quả giải phẫu bệnh là ung thư vú di căn xương nên vào Bệnh viện TW Huế theo chương trình Tế bào gốc.

➤ Lâm sàng: Vú (P) đã cắt, không sờ thấy tổn thương tái phát. Hạch nách (-). Đau nhiều cột sống thắt lưng.

➤ Cận lâm sàng: + Công thức máu: BC 2,8 x 10⁶, NEU: 0,9 x 10⁶.

+ CA 15-3: 11,3 U/ml, CEA: 5,19 ng/ml.

+ Xạ hình xương: di căn xương trán, đỉnh, đầu xương ức, đốt sống C4, D4, D7, D9, L1-5.

+ CT: K vú (P) đã phẫu thuật, di căn xương đa ổ.

Bệnh nhân được điều trị hóa chất bước II với phác đồ Paclitxel + Gemcitabine + BPP 06 CK.

Tháng 9/2015 bệnh nhân vào khoa Huyết học lâm sàng được điều trị hóa chất liều cao 02 đợt và ghép tế bào gốc vào ngày 02/01/2016.

3.4. Bệnh nhân: V. T. H, Năm sinh: 1966

Bệnh nhân được chẩn đoán K vú (P) T2N1M0, được PT+HC+XT kết thúc 11/2012, điều trị nội tiết thường xuyên sau đó. Tháng 4/2015 bệnh nhân tái khám phát hiện di căn xương nên xin vào Bệnh viện TW Huế theo chương trình Tế bào gốc

➤ Lâm sàng: Vú (P) đã cắt, không sờ thấy tổn thương tái phát. Hạch nách (-). Đau nhiều cột sống thắt lưng.

➤ Cận lâm sàng: + Công thức máu: BC 6,8 x 10⁶, NEU: 4,3 x 10⁶.

+ CT: K vú (P) đã phẫu thuật, di căn xương C5, C6, D3, D10 - S1.

Bệnh nhân được điều trị HC bước II với phác đồ Paclitaxel + Gemcitabine + BPP 06 CK kết thúc 9/2015. Tháng 9/2015 bệnh nhân vào khoa Huyết học lâm sàng được điều trị hóa chất liều cao 02 đợt và ghép tế bào gốc vào ngày 28/11/2015

3.5. Bệnh nhân số 5: M. T.K.Đ, Năm sinh: 1967

Bệnh nhân tiền sử ung thư vú (P) T2N1M0 đã

PT+HC+XT kết thúc 10/2012. Tháng 4/2015 đau mỏi cột sống thắt lưng, khám phát hiện di căn xương đốt sống D11, vào khoa UB Bệnh viện TW điều trị hóa chất bước II với phác đồ GE 04 chu kỳ. Tháng 9/2015 kết thúc hóa trị liệu chuẩn bệnh nhân được chuyển khoa Huyết học lâm sàng để chuẩn bị thu thập tế bào gốc và điều trị hóa chất liều cao.

➤ Lâm sàng: Vú (P) đã cắt, không sờ thấy tổn thương tái phát. Hạch nách (-). Đau cột sống thắt lưng.

➤ Cận lâm sàng:

+ CA 15-3: 9,53 U/ml, CEA: 0,851 ng/ml.

+ Xạ hình xương: di căn xương đốt sống D11.

+ CT: K vú (P) đã phẫu thuật, di căn đặc xương đốt sống D11.

Bệnh nhân được điều trị HC bước II với phác đồ Paclitxel + Gemcitabine + BPP 06 CK. Tháng 9/2015 bệnh nhân vào khoa Huyết học lâm sàng được điều trị hóa chất liều cao 02 đợt và được ghép tế bào gốc tạo máu tự thân vào ngày 17/5/2015.

IV. BÀN LUẬN

Quá trình nghiên cứu chúng tôi đã tuyển chọn 36 bệnh nhân có nhu cầu điều trị hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc để đưa vào điều trị tích cực theo phác đồ chuẩn của một bệnh nhân ung thư vú di căn. Kết thúc liệu trình chuẩn có 11 bệnh nhân đủ điều kiện để đưa vào chương trình hóa trị liệu cao, tuy nhiên trong số đó chỉ có 5 bệnh nhân quyết tâm theo đuổi chương trình vì cơ hội của họ là rất thấp và khát vọng sống kèm quyết tâm rất lớn.

Trên thế giới có nhiều nghiên cứu về hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc cho bệnh nhân ung thư vú ở tất cả các giai đoạn nhưng phần lớn những bệnh nhân giai đoạn sớm thường không có ý nghĩa khác biệt về sống thêm không bệnh ở bệnh nhân có hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tạo máu hay không.

Farguhar và cộng sự (2005) nghiên cứu trên 2.535 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được điều trị bằng hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tự thân so với 2.529 bệnh nhân điều trị theo phác đồ kinh điển thì thấy có sự khác biệt về sống thêm không bệnh ở thời điểm 3 năm và 4 năm nhưng

không khác biệt lắm ở thời điểm 6 năm. Về sống thêm toàn bộ thì không khác biệt có ý nghĩa đối ở thời điểm năm thứ 5 và thứ 6 ở cả hai nhóm. Các tác giả kết luận rằng không đủ bằng chứng để hỗ trợ cho việc sử dụng thường xuyên hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc cho những bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm có các yếu tố tiên lượng xấu [3].

Nghiên cứu này được Hội ung thư học lâm sàng Hoa Kỳ tiếp tục theo dõi trên 13 nhánh nghiên cứu với 5.064 bệnh nhân cho đến tháng 9/2006 thì có một số kết quả đáng nghi nhận là sống thêm toàn bộ không khác biệt lớn đối với các giai đoạn theo dõi, ở nhóm hóa trị liệu cao được báo cáo là có chất lượng sống kém hơn so với điều trị kinh điển nhưng chỉ có một vài khác biệt theo từng năm [2].

Xuất phát từ những nghiên cứu y văn trên đây, chúng tôi đã chọn lựa đối tượng bệnh nhân đưa vào nghiên cứu là những bệnh nhân di căn xa ở giai đoạn muộn thay vì những bệnh nhân giai đoạn sớm và có nguy cơ cao vốn đã được chứng minh là không có sự khác biệt về kết quả sống thêm so với điều trị chuẩn.

William Peter (2005) và cộng sự nghiên cứu trên 785 phụ nữ được chẩn đoán là ung thư vú giai đoạn II- IIIA trong độ tuổi 22-66 có di căn hơn 10 hạch là những bệnh nhân có tiên lượng xấu đã được đưa vào nghiên cứu hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc với phác đồ cyclophosphamide, cisplatin, and carmustine (HD-CPB) so sánh với hóa trị liệu trung bình nhưng không ghép tế bào gốc với cùng phác đồ như trên (ID-CPB), với những trường hợp có thụ thể ER(+) thì nhận Tamoxifen 5 năm và được theo dõi trong 7,3 năm. Kết quả nghiên cứu cho thấy với hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc không tỏ ra ưu việt hơn so với phác đồ liệu trung bình về thời gian sống thêm không bệnh và cả sống thêm toàn bộ đối với bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ cao[4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân đưa vào hóa trị liệu cao là những bệnh nhân có di căn một hoặc nhiều nơi. Tồn 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 não làm cho bệnh nhân phải chịu đựng một phác đồ điều trị đa mô thức là 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, 6 bệnh nhân có đáp ứng với hóa trị liệu chuẩn và chúng tôi chỉ chọn ra những bệnh nhân đáp ứng với liệu chuẩn để tiếp tục sử dụng liệu cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ trong trường hợp suy tủy.

Rodenhuis (2003) nghiên cứu trên 885 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm có ít nhất 4 hạch di căn chia làm 2 nhóm: 442 bệnh nhân dùng phác đồ FEC liệu cao và ghép tế bào gốc tự thân từ máu ngoại vi so sánh với 443 bệnh nhân dùng FEC với liệu kinh điển, theo dõi 57 tháng. Kết quả cho thấy phác đồ hóa trị liệu cao đã cải thiện sống thêm không bệnh ở nhóm bệnh nhân giai đoạn II và III có di căn 10 hạch trở lên và có lợi ích đối với nhóm bệnh nhân có yếu tố phát triển biểu mô Her2-neu âm tính [5,6].

Nghiên cứu này một lần nữa cho thấy hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc chỉ đáp ứng với những bệnh nhân giai đoạn muộn và có yếu tố tiên lượng xấu, điều này phù hợp với nhiều nghiên cứu, đặc biệt là nghiên cứu của VanderWalde [7].

V. KẾT LUẬN

Hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân có khả năng mở ra cơ hội mới cho bệnh nhân ung thư vú di căn giai đoạn muộn.

Lời cảm ơn: “*Đây là kết quả của đề tài KHCN cấp Nhà nước - mã số ĐTĐL.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 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.
2. Farquhar C, Marjoribanks J, Lethaby A, et al (2007), “High-dose chemotherapy for poor prognosis breast cancers: systematic review

- and meta-analysis", *Cancer Treat Rev*, 33, pp. 325–337.
3. Farquhar C, Marjoribanks J, Bassier R, et al (2005), "High-dose chemotherapy and autologous bone marrow or stem cell transplantation versus conventional chemotherapy for women with early poor prognosis breast cancer", *Cochrane Database Syst Rev*, 20, CD003139.
 4. Peters WP, Rosner GL, Vredenburgh JJ, et al (2005), "Prospective, randomized comparison of high-dose chemotherapy with stem-cell support versus intermediate-dose chemotherapy after surgery and adjuvant chemotherapy in women with high-risk primary breast cancer: a report of CALGB 9082, SWOG 9114, and NCIC MA-13", *J Clin Oncol*, 23, pp. 2191–2200
 5. Rodenhuis S, Bontenbal M, van Hoesel QG, et al (2006), "Efficacy of high-dose alkylating chemotherapy in HER2/neu-negative breast cancer", *Ann Oncol*, 17, pp. 588–596
 6. Rodenhuis S. (2003), "High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for high-risk breast cancer", *N Engl J Med*, 349(1), pp. 7–16.
 7. VanderWalde (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.