

NGHIÊN CỨU KẾT QUẢ HÓA TRỊ LIỀU CAO VÀ GHÉP TẾ BÀO GỐC TẠO MÁU TỰ THÂN HỖ TRỢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG GIAI ĐOẠN MUỘN HOẶC TÁI PHÁT TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Duy Thăng¹, Tôn Thất Minh Trí¹, Lê Sỹ Phương¹, Đồng Sĩ Sảng¹,
Phan Thị Thùy Hoa¹, Phạm Thị Ngọc Phương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá kết quả hóa trị liều cao và ghép tế bào gốc tạo máu tự thân hỗ trợ điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn muộn hoặc tái phát.

Phương pháp nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng, không đối chứng.

Đối tượng nghiên cứu: 11 bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn hoặc tái phát, được hóa trị liều cao và hỗ trợ với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân (sau khi điều trị đủ 6 liệu trình với liều cơ bản và phẫu thuật giảm khối), thời gian theo dõi từ tháng 10/2012 đến tháng 5/2018

Kết quả: suy tủy xương nặng là biến chứng thường gặp nhất sau hóa trị liều cao. Liều ghép tế bào gốc trung bình là $4,70 \pm 1,62 \times 10^6$ /kg. Thời gian hồi phục bạch cầu trung bình là $7,5 \pm 0,8$ (6 - 9) ngày và thời gian hồi phục tiểu cầu trung bình là $9,5 \pm 2,1$ (7 - 13) ngày. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống bệnh không tiến triển sau 3 năm lần lượt là 72,7% và 63,6%.

Kết luận: Hóa trị liều cao với hỗ trợ của ghép tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư buồng trứng giai đoạn muộn hoặc tái phát có thể là phương pháp điều trị an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, hóa trị liều cao, ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.

ABSTRACT

OUTCOMES OF HIGH DOSE CHEMOTHERAPY WITH THE SUPPORT OF AUTOLOGOUS PERIPHERAL BLOOD STEM CELL TRANSPLANTATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED STAGE OR RELAPSED OVARIAN CANCER AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Nguyen Duy Thang¹, Ton That Minh Tri¹, Le Sy Phuong, Dong Si Sang¹,
Phan Thi Thuy Hoa¹, Pham Thi Ngoc Phuong¹

Objectives: To evaluate the outcomes of high dose chemotherapy (HDC) and autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT) in patients with advanced stage or relapsed ovarian cancer.

Method: Uncontrolled clinical trial.

Subject: 11 patients with advanced stage or relapsed ovarian cancer that were treated by HDC in support of autologous PBSCT, and followed up from October 2012 to May 2018.

1. Bệnh viện TW Huế

- Ngày nhận bài (Received): 27/7/2018; Ngày phản biện (Revised): 14/8/2018
- Ngày đăng bài (Accepted): 27/8/2018
- Người phản hồi (Corresponding author): Tôn Thất Minh Trí
- Email: bstonthatminhtri@gmail.com; ĐT: 0914 051610

Results: Severe bone marrow failure was the most common complication after high dose chemotherapy in patients with advanced stage or relapsed ovarian cancer. Stem cell transplantation dose was 4.70 ± 1.62 CD34⁺ cells $\times 10^6$ /kg. The mean time of recovery was 7.5 ± 0.8 (6 - 9) days for white blood cells and 9.5 ± 2.1 (7 - 13) days for platelets. The estimated rates of 3- year OS and DFS were 72.7% and 63.6%, respectively.

Conclusion: High dose chemotherapy with the support of autologous PBSCT in the treatment of patients with advanced stage or relapsed ovarian cancer could be safe and effective.

Keywords: ovarian cancer, high dose chemotherapy, peripheral blood stem cell transplantation.

* Đề tài thuộc đề tài cấp nhà nước ĐTĐL.2012-G/31 Nghiên cứu sử dụng tế bào gốc tạo máu tự thân trong điều trị ung thư vú và ung thư buồng trứng

- Chủ nhiệm đề tài: PGS. TS. Nguyễn Duy Thăng

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) là bệnh lí ác tính thường gặp trong phụ khoa. Khởi phát bệnh thường âm thầm và tiến triển nhanh nên phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán khi bệnh đã ở giai đoạn muộn làm cho việc điều trị gặp nhiều khó khăn và kết quả cũng không như mong muốn [4], [5].

Nhiều thử nghiệm đã được tiến hành như hóa chất trong ổ phúc mạc [2], hóa trị liều tăng cường [4], liệu pháp nhắm trúng đích [5] và đặc biệt là sử dụng hóa trị liều cao với hy vọng cải thiện được thời gian sống còn cho bệnh nhân [1]. Tuy nhiên, hóa trị liều cao thường gây ra nhiều độc tính trong đó nguy hiểm nhất là suy tủy xương nặng có thể dẫn đến tử vong [1].

Nhằm khắc phục biến chứng suy tủy xương do tăng liều hóa trị chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu:

- Khảo sát các biến chứng do hóa trị liều cao
- Đánh giá khả năng hồi phục của tủy xương sau ghép tế bào gốc tạo máu tự thân.
- Đánh giá thời gian sống thêm sau 3 năm

II. PHƯƠNG PHÁP VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

11 bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn IIIC, IV theo FIGO hoặc tái phát được hóa trị liều cao và hỗ trợ với ghép tế bào gốc tạo máu tự thân tại Bệnh viện TW Huế (sau khi hoàn tất đủ 6

liệu trình điều trị cơ bản và phẫu thuật giảm khối), thời gian theo dõi từ tháng 9/2012 đến tháng 5/2018.

Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Các bệnh nhân UTBMBT giai đoạn III hoặc IV và UTBMBT tái phát.
- Độ tuổi 18 đến 60.
- Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Chống chỉ định với điều trị hóa chất hoặc phẫu thuật.
- Bệnh nhân có kèm theo ung thư khác.
- Bỏ điều trị hoặc bỏ theo dõi giữa chừng, hoặc không tuân thủ phác đồ điều trị
- Đề kháng Platinum.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng, không đối chứng.

Các bước tiến hành

Điều trị hóa chất liều cơ bản (liều chuẩn) và phẫu thuật giảm khối

- Với bệnh nhân không giảm khối ngay được sẽ chỉ định hóa trị tiền phẫu 3-6 liều (Paxus PM 230mg/m² da + Carboplatin AUC 6) tùy theo mức độ bệnh và khả năng đáp ứng hóa chất, sau đó tiến hành phẫu thuật giảm khối.

- Với bệnh nhân có thể phẫu thuật giảm khối ngay từ đầu sẽ được hóa trị 6 đợt liều chuẩn.

Huy động và thu thập, bảo quản tế bào gốc tự thân máu ngoại vi

Bệnh viện Trung ương Huế

- Huy động tế bào gốc bằng Neupogen 10 μ g/kg/ngày

- Thu thập tế bào gốc máu ngoại vi bằng máy Presenius. Mục tiêu thu được số lượng tế bào CD34+ > 2,5x 10⁶/kg cân nặng bệnh nhân.

- Bảo quản tế bào gốc ở -196⁰ C.

Hóa trị liệu cao nhiều đợt kết hợp liệu pháp nhắm trúng đích

- Paxus PM 300 mg/m² da.

- Carboplatin với AUC = 12 đến 14 ở đợt đầu và tăng liều dần ở các đợt sau (AUC 14, 16, 18) tùy theo khả năng dung nạp của bệnh nhân.

- Bevacizumab (Avastin) 7,5 mg/kg.

- Khoảng cách giữa các đợt hóa trị liệu cao là 21 ngày. Bệnh nhân không tiếp tục đợt hóa trị liệu cao tiếp theo nếu chức năng gan, thận và các thông số máu ngoại vi chưa hồi phục trở lại.

- Đánh giá độc tính của hóa trị liệu cao theo WHO.

Ghép tế bào gốc tạo máu tự thân

- Nếu tủy xương không hồi phục sau tối đa 7 ngày điều trị hỗ trợ bằng Neupogen và các chế phẩm máu, bệnh nhân sẽ được ghép tế bào gốc tạo máu.

- Theo dõi mọc mảnh ghép, xuất viện khi tủy xương đã hồi phục tốt.

Theo dõi và tái khám sau ghép

Sau khi hoàn tất quá trình điều trị, bệnh nhân được cho xuất viện, tái khám mỗi 1 tháng trong vòng 6 tháng, sau đó là mỗi 3 tháng cho đến 2 năm, và mỗi 6 tháng cho đến 5 năm.

Mỗi lần bệnh nhân tái khám, được khám phụ khoa, cho các xét nghiệm: CA 125, HE4, siêu âm bụng chậu, công thức máu, SGOT, SGPT, Ure, Creatinin.

Nếu nghi ngờ tái phát thì bệnh nhân được thăm dò thêm nhằm chẩn đoán xác định tình trạng tái phát. CT scanner được chỉ định mỗi 3 tháng. Nếu chẩn đoán xác định tái phát, bệnh nhân được cho nhập viện lại tại phòng Phụ khoa, khoa Sản để tiếp tục điều trị.

Phẫu thuật nội soi Second - look

Bệnh nhân ra viện sau 6 - 12 tháng sẽ được hẹn vào viện lại tại khoa Phụ sản để tiến hành phẫu thuật nội soi Second - look khảo sát ổ bụng đánh giá tái phát.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm		n = 11
Tuổi		50,9 $\pm$ 4,8 (43 – 57)
Tình trạng bệnh lúc nhập viện	Tái phát	6
	Phát hiện ban đầu	5
Giai đoạn bệnh theo FIGO	IIIC	8
	IV	3

Trong 11 bệnh nhân được chọn để hóa trị liệu cao, tuổi trung bình là 50,9 $\pm$ 4,8 (43 – 57), có 6 bệnh nhân tái phát, 8 bệnh nhân giai đoạn FIGO IIIC, 3 bệnh nhân giai đoạn FIGO IV.

Bảng 2. Liều carboplatin sử dụng trong ung thư buồng trứng

Liều carboplatin		Đơn vị	Trung bình	Cao nhất	Thấp nhất
Đợt 1 (n = 11)	Liều	AUC	12,2 $\pm$ 0,6	14	12
	Liều	mg	1213,6 $\pm$ 156,7	1500	1050
	So với liều cơ bản	lần	2,7	3,3	2,3
Đợt 2 (n = 4)	Liều	AUC	16,5 $\pm$ 1,0	18	16
	Liều	mg	1462,5	1650	1200
	So với liều cơ bản	lần	3,3	3,7	2,7

Có 7 bệnh nhân được hóa trị liều cao 1 đợt và 4 bệnh nhân được hóa trị liều cao 2 đợt. Liều Carboplatin AUC $12,2 \pm 0,6$ tương đương 1200 mg ở chu kỳ 1 và AUC $16,5 \pm 1,0$ tương đương 1600 mg ở chu kỳ 2, đều cao gấp 2 đến 3 lần so với điều trị cơ bản.

Bảng 3. Biến chứng của hóa trị liều cao ở các cơ quan ngoài tủy xương

Mức độ	Buồn nôn & nôn	Tiêu chảy	Loét miệng	Đau	Mệt mỏi	Rụng tóc	Da	Tăng men gan
Độ 0	3	10	9	8	3	0	9	6
Độ 1	8	1	2	3	8	0	2	3
Độ 2	0	0	0	0	0	0	0	2
Độ 3	0	0	0	0	0	11	0	0
Độ 4	0	0	0	0	0	0	0	0
Tổng	11	11	11	11	11	11	11	11

Biến chứng do hóa trị liều cao ở các cơ quan ngoài tủy xương chủ yếu ở mức độ nhẹ.

Bảng 4. Biến chứng của hóa trị liều cao trên tủy xương

Mức độ	Giảm Hb	Giảm BC	Giảm BC hạt	Giảm tiểu cầu	Sốt giảm BC hạt	Xuất huyết
Độ 0	0	0	0	0	6	6
Độ 1	1	0	0	0	2	5
Độ 2	8	0	0	0	3	0
Độ 3	2	5	0	0	0	0
Độ 4	0	6	11	11	0	0
Tổng	11	11	11	11	11	11

- Thiếu máu đa số ở mức độ 2 (8 bệnh nhân).

- Giảm tiểu cầu nặng (độ 4) ở tất cả bệnh nhân, tuy nhiên chỉ 5 bệnh nhân có biểu hiện xuất huyết nhẹ.

- Giảm bạch cầu hạt nặng (độ 4) ở tất cả 11 bệnh nhân trong đó có 5 bệnh nhân có biểu hiện sốt nhẹ trong giai đoạn giảm bạch cầu hạt.

Bảng 5. Liều ghép tế bào gốc

Chỉ số	Liều ghép tế bào gốc (x 10^6 TB/kg)
$\bar{X} \pm SD$	$4,7 \pm 1,62$ (2,72 – 8,32)

Liều ghép tế bào gốc của các bệnh nhân trong nghiên cứu cao hơn so với liều tối thiểu để mọc mảnh ghép thuận lợi.

Bảng 6. Tác dụng phụ sớm sau ghép tế bào gốc

Tác dụng phụ	n = 11
Mệt mỏi	9
Buồn nôn	6
Nôn	2
Khó thở	1
Nhịp chậm	3
Tăng huyết áp	7
Tiểu đái	11

Tác dụng phụ sớm sau ghép gặp nhiều nhất là tiểu đái (11 bệnh nhân), tiếp theo là mệt mỏi (9 bệnh nhân), tăng huyết áp (7 bệnh nhân), buồn nôn (6 bệnh nhân).

Bảng 7. Thời gian hồi phục tủy xương sau ghép tế bào gốc

Thời gian hồi phục (ngày)	UT buồng trứng (n = 11)	
	Bạch cầu	Tiểu cầu
$\bar{X} \pm SD$	$7,55 \pm 0,82$	$9,55 \pm 2,16$
Nhanh nhất – chậm nhất	6 – 9	7 - 13

Thời gian hồi phục bạch cầu là $7,55 \pm 0,82$ ngày (6 đến 9 ngày), và tiểu cầu là $9,55 \pm 2,16$ ngày (7 đến 13 ngày).

Bảng 8. Tỷ lệ OF và PSF sau 3 năm

OF và PFS sau 3 năm	UT buồng trứng (n = 11)
OS	8/11 (72,7%)
PFS	7/11(63,6%)

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) sau 3 năm của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 72,7% và 63,6%.

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là $50,9 \pm 4,8$ (43 – 57). Đây cũng là độ tuổi thường được chọn để hóa trị liệu cao và ghép tế bào gốc.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ chọn những bệnh nhân giai đoạn FIGO IIIc, IV hoặc tái phát. Chúng tôi không chọn những bệnh nhân giai đoạn sớm hơn bởi vì những bệnh nhân ở giai đoạn sớm thường có tiên lượng tốt sau khi hoàn tất liệu trình điều trị cơ bản, tỷ lệ sống sau 5 năm ở những bệnh nhân này thậm chí trên 90% ngay cả khi không điều trị hóa chất [2].

Về điều trị hóa chất liều cao cho bệnh nhân ung thư buồng trứng

Trong 11 bệnh nhân nghiên cứu chỉ có 4 bệnh nhân được hóa trị liệu cao 2 đợt, 7 bệnh nhân còn lại chỉ được hóa trị liệu cao 1 đợt đã xảy ra biến chứng suy tủy xương nặng phải hỗ trợ bằng ghép tế bào gốc.

Được gọi là điều trị hóa chất liều cao nếu liều hóa chất sử dụng cao gấp 3 lần bình thường [1]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng Carboplatin AUC 12 đến 14, sau đó tăng dần đến AUC 14, 16 hoặc 18, tương đương 1200 - 1600mg. Theo Doroshow JH và Synold T thì khi tăng liều platinum sẽ làm tăng rất nhanh tác dụng ức chế tế bào [6]. Còn với Paclitaxel, thì những thuốc thể hệ mới sau này khi tăng liều sẽ làm tăng rõ rệt tác dụng diệt tế bào [4].

Về các biến chứng của hóa trị liệu cao

Các biến chứng của hóa trị liệu cao xảy ra tương đối nhẹ ở các cơ quan ngoài tủy xương và có thể hồi phục được.

Tại tủy xương, tất cả bệnh nhân đều có tình trạng suy tủy xương nặng đặc biệt bạch cầu hạt và tiểu cầu giảm rất nặng nguy cơ nhiễm trùng hoặc xuất huyết đe dọa tính mạng bệnh nhân.

Theo nghiên cứu của Salerno MG với 55 bệnh nhân UTBT được điều trị hóa chất liều cao thì 100% bệnh nhân suy tủy mức độ nặng (độ 4) [10].

Về liệu ghép tế bào gốc cho bệnh nhân ung thư buồng trứng

Liều ghép TBG cho các bệnh nhân ung thư buồng trứng trung bình là $4,7 \pm 1,62 \times 10^6$ /kg ($2,72 - 8,32 \times 10^6$ /kg) cao hơn so với liều tối thiểu để mọc mảnh ghép, đây là một trong những yếu tố thuận lợi giúp tủy xương hồi phục nhanh sau ghép.

Về tác dụng phụ sớm sau ghép tế bào gốc

Tác dụng phụ sớm sau ghép gặp nhiều nhất là tiểu đỏ (11 bệnh nhân), tiếp theo là mệt mỏi (9 bệnh nhân), tăng huyết áp (7 bệnh nhân), buồn nôn (6 bệnh nhân).

Các biến chứng do truyền khối TBG tự thân bảo quản ở -196°C hầu hết có liên quan đến các tác dụng phụ của DMSO, các chất nhiễm trong túi chứa TBG và thể tích truyền tại thời điểm ghép. Các biến chứng này bao gồm: buồn nôn, nôn, tăng và hạ huyết áp, loạn nhịp tim, các tác dụng phụ đường tiêu hóa, tiểu đỏ....

Về thời gian hồi phục tủy xương sau ghép tế bào gốc

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian hồi phục bạch cầu sau ghép là $7,55 \pm 0,82$ ngày (6-9 ngày) và thời gian hồi phục tiểu cầu là $9,55 \pm 2,16$ ngày (7-13 ngày).

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi thuộc nhóm u đặc, việc sử dụng hóa trị liệu cao không nhằm mục đích diệt tủy, hơn nữa liệu tế bào gốc thu được để ghép tương đối cao, đây là những yếu tố thuận lợi giúp rút ngắn thời gian hồi phục

bạch cầu và tiểu cầu so với các trường hợp ghép TBG điều trị các bệnh ác tính về máu nói chung.

Về tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và tỷ lệ sống thêm không bệnh (PFS) sau 3 năm

Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (OS) và sống thêm không bệnh (PFS) sau 3 năm của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 72,7% và 63,6%. Đây là những kết quả đáng khích lệ cho những bệnh nhân UTBMBT giai đoạn muộn hoặc tái phát. Theo

nghiên cứu của Chan S. và cộng sự trên 245 bệnh nhân UTBMBT tái phát thì thời gian sống thêm trung bình sau chẩn đoán chỉ khoảng 12 tháng [3].

V. KẾT LUẬN

Hóa trị liệu cao với hỗ trợ của ghép tế bào gốc tạo máu ngoại vi tự thân là phương pháp điều trị an toàn và bước đầu có hiệu quả ở những bệnh nhân ung thư buồng trứng giai đoạn muộn hoặc tái phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bensinger WI (2004), High-dose Preparatory Regimens, Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Stem Cell Transplantation, 4th Edition, 316-332.
2. Castonguay V, Wilson MK, Diaz-Padilla ID, Wang L, Oza AM (2015), Estimation of Expectedness: Predictive Accuracy of Standard Therapy Outcomes in Randomized Phase 3 Studies in Epithelial Ovarian Cancer, Cancer, 121: 413-422.
3. Chan S, Griffin M, Stewart J, Gregory K, Hughes A, et al (2007) Modern Chemotherapy Management of Recurrent Ovarian Cancer: A Multicentre Study, Clinical Oncology 19: 129-134.
4. Chase DM, Gibson SJ, Monk BJ, Tewari KS (2013), Updates on Anti-Cancer Therapy in Ovarian Cancer, Chemotherapy, 2(1): 109-117.
5. Chobanian N, Dietrich CS (2008), Ovarian cancer, Surg Clin North Am, 88(2): 285-299.
6. Doroshow JH, Synold T (2007), Pharmacologic Basis for High-Dose Chemotherapy, Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation, Third Edition, 130-157.
7. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R (2015) Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews, CD007565.
8. Legros M, Dauplat J, Fleury J et al (1997) High-Dose Chemotherapy With Hematopoietic Rescue in Patients With Stage III to IV Ovarian Cancer: Long-Term Results, J Clin Oncol 15: 1302-1308.
9. Möbus V, Wandt H, Frickhofen N, Bengala C, Champion K, et al (2007), Phase III Trial of High-Dose Sequential Chemotherapy With Peripheral Blood Stem Cell Support Compared With Standard Dose Chemotherapy for First-Line Treatment of Advanced Ovarian Cancer: Intergroup Trial of the AGO-Ovar/AIO and EBMT, J Clin Oncol, 25: 4187-4193.
10. Salerno MG, Ferrandina G, Greggi S, Pierelli L, Menichella G, et al (2001), High-dose chemotherapy as a consolidation approach in advanced ovarian cancer: long-term results, Bone Marrow Transplantation, 27: 1017-1025.