

ĐÁNH GIÁ TÍNH AN TOÀN CỦA PHÁC ĐỒ TAC TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN II CÓ HẠCH NÁCH DƯƠNG TÍNH

Nguyễn Thị Sang¹, Trần Thắng¹, Trần Văn Thuận¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá tính an toàn của phác đồ hóa chất hỗ trợ TAC trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II có hạch nách dương tính.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu và tiến cứu 87 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II có hạch nách dương tính được điều trị bằng hóa chất phác đồ TAC từ tháng 5/2009 đến 12/2010 kết thúc điều trị hóa chất. Docetaxel 75mg/m² truyền TM ngày 1, Adriamycin 50 mg/m² truyền TM ngày 1, Cyclophosphamide 500mg.m² truyền TM ngày 1, chu kỳ 21 ngày.

Kết quả: Tỷ lệ hạ bạch cầu là 85,1%, độ 3-4 là 32,2%, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt là 86,2%, độ 4/3 là 34,5%, hạ hemoglobin là 90,8%, nhưng chủ yếu ở độ ½, độ 3-4 chỉ chiếm 9,2%, tăng GOT/GPT chiếm 56,3%, chủ yếu độ 1, độ 3-4 chỉ chiếm 5,7%. Không có bệnh nhân nào có biến đổi về chỉ số Creatinin và Ure.

Kết luận: Các độc tính của phác đồ TAC điều trị ung thư vú giai đoạn II có thể chấp nhận được và nên được áp dụng cho đối tượng bệnh nhân có thể theo dõi chặt chẽ.

Từ khóa: phác đồ hóa chất hỗ trợ TAC, ung thư vú

ABSTRACT

ASSESEMENT THE SAFE OF TAC REGIMEN ON PATIENTS OF STAGE II BREAST CANCER TREATED BY RADICAL MODIFIED MASTECTOMY

Nguyen Thi Sang¹, Tran Thang¹, Tran Van Thuan¹

Objective: Assesement the safe of TAC regimen on 87 patients of stage II breast cancer treated by radical modified mastectomy

Method: 87 stage II breast cancer patients with positive axillary lymphnode were treated by radical modified mastectomy and 6 cycle TAC regimen, Docetaxel 75mg/m² IV, D1, Adriamycin 50 mg/m² IV, D1, Cyclophosphamide 500mg.m² IV, D1, 21 day cycle.

Results: Neutropenia 85.1%, 3-4 grade is 32.2%, rate of low hemoglobin level is 90.8%, mainly at grade 1, grade 3-4 only 9.2%, The rate of hight GOT/GPT is 56.3%, grade 3-4 only 5.7%, Non of patients have toxicity on renal system.

Conclusion: The toxicity of TAC regimen on adjuvant breast cancer is acceptable

Key words: TAC regimen, breast cancer

1. Bệnh viện K Hà Nội

- Ngày nhận bài (received): 15/7/2014; Ngày phản biện (revised): 15/8/2014;
- Ngày đăng bài (Accepted): 26/8/2014
- Người phản biện: PGS.TS Phạm Như Hiệp, TS. Nguyễn Đình Tùng
- Người phản hồi (Corresponding author): Nguyễn Thị Sang
- Email: dr.sangkospital@gmail.com ĐT: 0904388716

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất và cũng là nguyên nhân chính gây tử vong đối với phụ nữ trên toàn thế giới. Bệnh chiếm 25% tỉ lệ chết do ung thư ở các nước phát triển [3], [7]. Tỷ lệ mắc ung thư vú ngày càng tăng do các yếu tố về môi trường, chế độ ăn, di truyền và nội tiết. Tại Việt Nam, theo ghi nhận ung thư năm 2010, ở nữ giới có tỷ lệ mắc chung là 134.9/100.000 dân, tăng hơn so với năm 2000 có 101.6/100.000 dân, tỷ lệ ung thư vú là 29.9/100.000 dân tăng hơn so với năm 2000 có 17.4/100.000 dân [1]. Tuy nhiên, tỷ lệ do căn bệnh này đang từng bước được cải thiện nhờ những thành tựu đạt được trong phòng bệnh, sàng lọc phát hiện sớm và điều trị, đặc biệt là các tiến bộ trong điều trị hệ thống bao gồm hóa chất, nội tiết và sinh học [2], [3].

Điều trị ung thư vú là sự kết hợp chặt chẽ giữa các phương pháp tại chỗ bằng phẫu thuật, tại vùng bằng xạ trị, toàn thân bằng hóa chất, nội tiết và sinh học.

Điều trị hoá chất hỗ trợ trong ung thư vú đã trải qua nhiều thay đổi lớn trong hai thập kỷ qua. Phác đồ TAC được coi như là phác đồ chuẩn trong điều trị ung thư vú sau mổ có hạch nách dương tính và đã được áp dụng rộng rãi trên thế giới, tại Việt Nam phác đồ này được sử dụng đã lâu nhưng chưa có tác giả nào đánh giá tính an toàn của phác đồ trên bệnh nhân Việt Nam nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá tính an toàn của phác đồ điều trị trên hệ huyết học và trên chức năng gan thận.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 87 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư vú giai đoạn II, được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi, có hạch nách dương tính trên GPB, được điều trị bằng hóa chất hỗ trợ TAC * 6 chu kỳ tại bệnh viện K từ tháng 1/2009 và kết thúc hóa chất tháng 12/2011.

2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

Tuổi từ 18 đến 60

Chẩn đoán là ung thư vú giai đoạn II

Được phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi

Có thể giải phẫu bệnh là ung thư thể xâm lấn, có ít nhất một hạch nách dương tính, có đầy đủ các thông tin về tình trạng thụ thể nội tiết, yếu tố phát triển biểu mô.

Thể trạng bệnh nhân còn tốt, chỉ số Karnofsky >80%.

Các chỉ số sinh hóa đánh giá chức năng gan thận trong giới hạn bình thường.

Các chỉ số máu đánh giá chức năng tủy xương trong giới hạn bình thường.

Không mắc các bệnh mạn tính đặc biệt là bệnh tim mạch, siêu âm tim trong giới hạn bình thường.

Có hồ sơ ghi chép đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ bệnh nhân.

UTV các giai đoạn I, III, IV.

Ung thư vú giai đoạn II nhưng không di căn hạch nách.

GPB không phải là thể xâm lấn

Mắc ung thư thứ hai

Mắc các bệnh mạn tính trầm trọng đặc biệt là bệnh tim mạch.

Mất theo dõi

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu

2.2.1. Các bước tiến hành

Bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II sau khi phẫu thuật cắt tuyến vú và vét hạch nách triệt căn biến đổi, có hạch nách dương tính, được điều trị hóa chất phác đồ TAC:

Docetacel 75mg/m² truyền TM trong 3 giờ vào ngày 1

Doxorubicin 50mg/m² truyền TM ngày 1

Endoxan 500mg/m² truyền TM ngày 1

Chu kỳ 21 ngày × 6 chu kỳ

Thuốc tăng bạch cầu Filgrastim 3MUI dự phòng được tiêm vào ngày thứ 3 và thứ 5 sau

Đánh giá tính an toàn của phác đồ TAC trên bệnh nhân ung thư vú...

truyền hóa chất

Trước mỗi đợt điều trị được làm lại xét nghiệm máu và sinh hóa để đánh giá độc tính của phác đồ trên hệ huyết học và trên chức năng gan thận.

Sau mỗi 3 đợt điều trị hóa chất bệnh nhân được làm xét nghiệm siêu âm ổ bụng và chụp phổi để đánh giá lại.

Sau 6 chu kỳ hóa chất bệnh nhân được điều trị xạ trị

Kết thúc xạ trị bệnh nhân được khám định kỳ 3 tháng một lần bằng khám lâm sàng, chụp phổi, SA ổ bụng, SA tim 1 năm 1 lần và ghi chép đầy đủ các thông tin.

Bệnh nhân được điều trị nội tiết nếu có chỉ định sau khi kết thúc hóa trị, xạ trị.

2.2.2. Các tiêu chí để đánh giá

***Đánh giá độc tính trên hệ huyết học và chức năng gan thận theo WHO**

+ Độc tính trên hệ huyết học

Độ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Bạch cầu (G/L)	≥ 4	3-3.9	2-2.9	1-1.9	< 1.0
Bạch cầu hạt (G/L)	≥ 2	1.5-1.9	1-1.4	0.5-0.9	< 0.5
Hemoglobin(g/l)	120-140	100-120	80-100	65-79	< 65
Tiểu cầu (G/L)	150-300	75-150	50-74.9	25-49.9	< 25

+ Độc tính trên gan thận

Độ	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
SGOT(U/L)	< 40	< 2.5 lần bt	2.6-5 lần bt	5.1-20 lần bt	> 20 lần bt
SGPT(U/L)	< 40	< 2.5 lần bt	2.6-5 lần bt	5.1-20 lần bt	> 20 lần bt
Ure (mmol/l)	< 7.5	7.6-10.9	11-18	> 18	> 20
Creatinin(mmol/l)	96-106	> 1.5 lần bt	1.5-3 lần bt	3.1-6 lần bt	> 6 lần bt

*Đánh giá thời gian sống thêm :

* Thời gian sống thêm không bệnh là khoảng thời gian được tính từ khi bệnh nhân được nghiên cứu tới khi tái phát, di căn hoặc tử vong với bất cứ lý do gì.

* Thời gian sống thêm toàn bộ là khoảng thời gian được tính từ khi bệnh nhân được nghiên cứu tới khi bệnh nhân tử vong hoặc đến khi có thông tin cuối cùng.

*Chỉ số toàn trạng Karnofsky

100%: Không có triệu chứng rõ ràng của bệnh, khả năng hoạt động mạnh

90% : Khả năng hoạt động bình thường, triệu chứng bệnh tối thiểu

80% : Khả năng hoạt động bình thường nhưng phải cố gắng, có một triệu chứng của bệnh.

70% : Không có khả năng hoạt động hoặc làm việc bình thường nhưng còn tự phục vụ

60% : Cần có sự trợ giúp cần thiết hoặc chăm sóc y tế.

50% : Cần có sự trợ giúp lớn hoặc được chăm sóc y tế thường xuyên.

40% : Không tự phục vụ tối thiểu, cần có sự trợ giúp liên tục và được chăm sóc đặc biệt.

30% : Liệt giường, nằm viện nhưng chưa có nguy cơ tử vong.

20% : Bệnh nặng, chăm sóc ở bệnh viện.

10% : Hấp hối.

0% : Tử vong

2.2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 15.0 để xử lý số liệu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Một số đặc điểm của bệnh nhân

Tuổi TB	53
Phạm vi tuổi	32-62
< 35 tuổi - số bệnh nhân, %	6 (6,9 %)
> 35 tuổi - số bệnh nhân, %	81(93,1 %)
Độ biệt hóa của tế bào - số bệnh nhân, %	
Độ 1	19 (21,8 %)
Độ 2	37 (42,5 %)
Độ 3	31 (35,6 %)
Tình trạng di căn hạch - số bệnh nhân, %	
1-3 hạch	76 (87,4 %)
4-9 hạch	11 (12,6 %)
Thụ thể nội tiết - số bệnh nhân, %	
ER và/hoặc PR (+)	54 (62,1 %)
ER, PR (-)	31 (35,6%)
Không rõ	2 (2,3%)
Cắt tuyến vú và vết hạch nách - số bệnh nhân, %	
Có xạ trị	66 (75,9%)
Không có xạ trị	21 (24,1%)

3.2. Tính an toàn trên hệ huyết học

Bảng 2. Hạ bạch cầu chung

Độ	n	%
Độ 1	34	39,1
Độ 2	12	13,8
Độ 3	16	18,4
Độ 4	12	13,8
Tổng số	74	85,1

Bảng 4. Hạ Hemoglobine

Độ	n	%
Độ 1	43	49,4
Độ 2	28	32,2
Độ 3	6	6,9
Độ 4	2	2,3
Tổng số	79	90,8

Bảng 3. Hạ bạch cầu hạt

Độ	n	%
Độ 1	35	40,2
Độ 2	10	11,5
Độ 3	17	19,6
Độ 4	13	14,9
Tổng số	75	86,2

Bảng 5. Hạ tiểu cầu

Độ	n	%
Độ 1	5	5,7
Độ 2	11	12,6
Độ 3	2	2,3
Độ 4	0	0
Tổng số	18	20,6

3.3 Tính an toàn trên chức năng gan thận

Bảng 6. Tăng GOT và/ hoặc GPT

Độ	n	%
Độ 1	28	32,2
Độ 2	16	18,4
Độ 3	3	3,4
Độ 4	2	2,3
Tổng số	49	56,3

Bảng 7. Tăng Ure/Creatinin

Độ	n	%
Độ 1	0	0
Độ 2	0	0
Độ 3	0	0
Độ 4	0	0
Tổng số	0	0

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

87 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II có hạch nách dương tính được điều trị hỗ trợ bằng hóa chất TAC tại bệnh viện K từ tháng 1/2009 – 12/2010 có độ tuổi trung bình là 53 tuổi, bệnh nhân ít tuổi nhất là 23 tuổi, bệnh nhân nhiều tuổi nhất là 62 tuổi. Theo nghiên cứu của Trần Văn Thuận năm 2000, tuổi trung bình là $51,32 \pm 11,76$, trong đó độ tuổi hay gặp nhất là 40-49 tuổi, chiếm 84%. Trong nghiên cứu của Vũ Hồng Thăng năm 1999 trên 92 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II, III cho thấy tuổi từ 40-49 chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm 47,8%. Tuổi là một yếu tố rất quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh, tuổi càng nhỏ thì tiên lượng càng xấu mặc dù tuổi trẻ có độ dung nạp thuốc tốt hơn, ngay cả nhóm bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính [2].

Độ mô học của nhóm nghiên cứu chủ yếu là độ 2 chiếm 42,5%, độ 3 chiếm tỷ lệ 35,6%, độ mô học là một yếu tố tiên lượng trong tái phát tại chỗ và di căn xa.

Tình trạng di căn hạch, trong nhóm nghiên cứu

tỷ lệ di căn 1-3 hạch là 87,4%, 4-9 hạch chỉ chiếm 12,6%.

Thụ thể nội tiết, là một yếu tố tiên lượng bệnh rất quan trọng, nếu thụ thể nội tiết dương tính thì tỷ lệ đáp ứng với điều trị nội tiết cao hơn, trong nhóm nghiên cứu này thụ thể nội tiết dương tính chiếm 62,1%.

Điều trị xạ trị được chỉ định khi kích thước khối u trên 5 cm, hoặc có hạch nách dương tính thì xạ trị đóng vai trò quan trọng giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa. Hầu hết bệnh nhân đều được xạ trị chiếm tỷ lệ 75,9%.

4.2. Tính an toàn

Điều trị hóa chất toàn thân không chỉ tác động trực tiếp tới tế bào ung thư mà còn ảnh hưởng tới các tế bào lành nhất là các tế bào phát triển nhanh như lông, tóc móng, tủy xương, niêm mạc đường tiêu hóa... và độc tính quan trọng nhất đó là trên tủy xương vì đây là cơ quan sản sinh ra các tế bào máu, đặc biệt là khi bạch cầu hạ sẽ dẫn đến nhiễm trùng cơ hội, tiểu cầu hạ sẽ gây ra xuất huyết nặng nề nhất là xuất huyết não.... Thuốc được chuyển hóa qua gan và thải trừ qua thận nên không tránh khỏi ảnh hưởng lên chức năng gan và thận. Phác đồ hóa chất càng mạnh, một mặt an toàn cho bệnh nhân về tác dụng kháng u càng mạnh thì mặt khác thuốc tác động lên tế bào lành càng nhiều, vì vậy ngoài việc đánh giá về tác dụng kháng u còn đánh giá về tính an toàn của thuốc trên chức năng gan thận và trên chức năng tủy xương. Tất cả các bệnh nhân sau khi kết thúc điều trị hóa chất cần phải được theo dõi chặt chẽ bằng các xét nghiệm máu thường quy để phát hiện các tác dụng phụ xảy ra sớm. Phác đồ TAC là một phác đồ mạnh kết hợp 3 thuốc nên độc tính trên hệ huyết học là không thể tránh khỏi nhất là những bệnh nhân tuổi cao, theo một nghiên cứu đa trung tâm điều trị phác đồ TAC trên bệnh nhân ung thư vú sau mổ, tác giả Martin cho thấy kết quả giảm bạch cầu độ 3-4 là 65,5%, hạ bạch cầu có sốt là 24,7% nhưng tác giả không sử dụng thuốc tăng bạch cầu [5], trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ hạ bạch cầu độ 3-4 là 32,2 %, tỷ lệ hạ bạch cầu hạt độ 3-4 là 34,5%, tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu

Bệnh viện Trung ương Huế

của Martin vì nghiên cứu có sử dụng 2 lọ thuốc tăng bạch cầu dự phòng, không có bệnh nhân nào phải ngừng điều trị vì bạch cầu hạ, tỷ lệ hạ Hb là 90,8% tổng số chu kỳ điều trị, nhưng chủ yếu là độ 1 chiếm 44,9%, độ 3-4 chiếm 9,2%, bệnh nhân chỉ phải truyền máu nhưng không phải ngừng điều trị vì thiếu máu. Tỷ lệ hạ tiểu cầu thì thấp hơn chỉ chiếm 20,6%, không có bệnh nhân nào hạ độ 4, không có bệnh nhân nào bị xuất huyết và ngừng điều trị. Thuốc được chuyển hóa chủ yếu qua gan và thải trừ qua thận, nên độc tính trên gan thận cũng phổ biến xảy ra được biểu hiện sớm là

tăng GOT, GPT, còn muộn hơn có thể là viêm gan cấp suy gan cấp và bệnh nhân sẽ tử vong do độc tính này, trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ tăng GOT, GPT là 56,3 % nhưng chủ yếu là độ 1,2 là 50,6 %, độ 3-4 chỉ chiếm 5,7%. Không có bệnh nhân nào có độc tính trên thận.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ TAC có tỷ lệ các độc tính ở mức độ an toàn để có thể áp dụng rộng rãi cho bệnh nhân có thể theo dõi chặt chẽ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức và cs (2003), “Báo cáo kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư giai đoạn 2008 – 2010”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 21.
2. Nguyễn Văn Định, Nguyễn Bá Đức (2003), “Tuổi trẻ là một yếu tố tiên lượng không thuận lợi đối với ung thư vú còn mô được ở phụ nữ còn kinh nguyệt”, *Y học thành phố Hồ Chí Minh*, tr. 327-333
3. Nguyễn Bá Đức (2004), “Dịch tễ học ung thư vú”, *Bệnh Ung thư vú*, Nhà xuất bản Y học, tr. 67-69.
4. Lê Đình Roanh (2001), *Bệnh học các khối u*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. Miguel Martin, MD et al (2005), ‘Adjuvant Docetaxel for node positive breast cancer’, *The New England journal of medicine*, tr. 245.