

NHẬN XÉT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ HÓA TRỊ BỆNH U LÁ NUÔI THỜI KỲ THAI NGHÉN TẠI BỆNH VIỆN K

Hàn Thị Thanh Bình^{1*}, Phạm Thị Thu Hà¹,
Lê Thanh Đức¹, Nguyễn Thị Thanh Loan¹,
Đồng Chí Kiên¹, Phạm Thị Thu Trang¹, Nguyễn Thị Trà²

DOI: 10.38103/jcmhch.76.5

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả hóa trị bệnh u lá nuôi thời kỳ thai nghén.

Phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. 36 bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định là u lá nuôi thời kỳ thai nghén từ tháng 01/2015 đến 10/2020, được phân loại thành nhóm nguy cơ thấp và cao. Nhóm nguy cơ thấp được điều trị bằng Methotrexate đơn trị. Nhóm nguy cơ cao được điều trị phác đồ EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D/leucovorin calcium, vincristine, cyclophosphamide).

Kết quả: Tuổi hay gặp nhất là > 40 tuổi. Số bệnh nhân vào viện vì ra máu âm đạo chiếm cao nhất 52,8%. Đa số bệnh nhân có Beta - HCG ban đầu < 100000 chiếm 83,3%. Thể mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư nhau thai với 50%. Tổn thương di căn phổi chiếm cao nhất 53,8%. Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ thấp và cao là như nhau chiếm 50%. Phác đồ Methotrexate đơn thuần: đáp ứng hoàn toàn là 83,3%. Phác đồ EMA/CO: tỷ lệ đáp ứng chung là 83,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có độc tính độ 3,4 chiếm tỷ lệ nhỏ, chủ yếu trên huyết học.

Kết luận: Các phác đồ cho kết quả tốt, tỷ lệ đáp ứng cao và an toàn.

Từ khóa: Bệnh u lá nuôi thời kỳ thai nghén, methotrexate, EMACO.

ABSTRACT

REMARKS ON CHARACTERISTICS OF CLINICAL, SUBCLINICAL, AND RESULTS OF CHEMOTHERAPY ON GESTATIONAL TROPHOBLASTIC NEOPLASIA PATIENTS IN K HOSPITAL

Han Thi Thanh Binh^{1*}, Pham Thi Thu Ha¹,
Le Thanh Duc¹, Nguyen Thi Thanh Loan¹,
Dong Chi Kien¹, Pham Thi Thu Trang¹, Nguyen Thi Tra²

Objective: To remark characteristics of clinical, subclinical, and results of chemotherapy on gestational trophoblastic neoplasia patients.

¹Bệnh viện K Hà Nội

²Bệnh viện đa khoa tỉnh Quảng Ninh

- Ngày nhận bài: 10/11/2021; Ngày phản biện: 28/11/2021;

- Ngày đăng bài: 01/02/2022

- Tác giả liên hệ: Hàn Thị Thanh Bình

- Email: hanbinh08@yahoo.com; SĐT: 0906.240.001

Methods: A retrospective combined prospective study was conducted on 36 women with low and high risks of gestational trophoblastic neoplasia from January 2015 to October 2020. The low - risk group was treated with methotrexate alone. The high - risk group was treated with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D/ leucovorin calcium, vincristine, cyclophosphamide).

Results: The most common age was > 40 years old. Patients admitted to the hospital because of vaginal bleeding accounted for the highest rate of 52.8%. Most of the patients (83.3%) had initial Beta - HCG < 100000. The most common histopathological form is choriocarcinoma, with 50%. Lung metastatic lesions accounted for the highest (53.8%). The proportion of low - risk and high - risk patients was about 50%. The complete response rate was 83,3% with the methotrexate regimen and was 83,3% with EMA/CO regimen. The proportion of patients with grade 3.4 toxicity accounted for a small proportion, mainly in hematology.

Conclusion: The regimens had good results, high response rates, and safety.

Keyword: Gestational trophoblastic neoplasia, methotrexate, EMA/CO.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lá nuôi thời kỳ thai nghén (gestational trophoblastic neoplasia) (GTN) (ULNTKTN) đề cập đến một nhóm các khối u ác tính liên quan đến quá trình thai nghén. Bao gồm ung thư nhau thai (choriocarcinoma), u lá nuôi vị trí nhau, u lá nuôi dạng biểu mô và chửa trứng xâm nhập. Trong u lá nuôi thời kỳ thai nghén, ung thư biểu mô (choriocarcinoma) hay gặp, hiếm khi gặp u lá nuôi vị trí nhau hoặc u lá nuôi dạng biểu mô, chiếm khoảng 2 - 7/100.000 ca mang thai ở châu Âu và Bắc Mỹ, trong khi ở Đông Nam Á và Nhật Bản, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở mức 5 - 200/100.000 ca mang thai.

Đây là bệnh có tiên lượng tốt, tỷ lệ chữa khỏi chung có thể đạt tới 90 - 95%, đặc biệt khi được chẩn đoán ở giai đoạn sớm do ung thư nhau thai nhạy cảm với hoá trị. Hóa chất là phương pháp điều trị hiệu quả đối với tất cả các trường hợp ung thư nhau thai, trong đó 2 phác đồ MTX và EMA/CO được khuyến cáo đầu tiên theo phân nhóm nguy cơ.

Bệnh u lá nuôi thời kỳ thai nghén là một trong những bệnh lý phụ khoa ít gặp, hiện nay nhờ tiến bộ y học mà bệnh lý này được phát hiện nhiều hơn, tỷ lệ chữa khỏi chung cao nên việc nghiên cứu đánh giá tổng quan về bệnh lý này là rất cần thiết. Tuy nhiên, tại Việt Nam nói chung và bệnh viện K nói riêng chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tổng quan về bệnh lý này. Do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: (1) Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh u lá nuôi thời kỳ

thai nghén. (2) Đánh giá kết quả hóa trị bệnh u lá nuôi thời kỳ thai nghén

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 36 bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định là u lá nuôi thời kỳ thai nghén tại bệnh viện K từ 2015 - 2020 đáp ứng các tiêu chuẩn: (1) Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định ULNTKTN bằng giải phẫu bệnh hoặc (2) Bệnh nhân sau chửa trứng được chẩn đoán ULNTKTN dựa vào theo dõi nồng độ hCG mặc dù không có triệu chứng, theo các tiêu chí của Liên đoàn Phụ khoa và Sản khoa Quốc tế (FIGO) 2000 [1] như sau: Khi nồng độ hCG kéo dài ở 4 lần đo trong thời gian 3 tuần hoặc dài hơn, vào các ngày 1,7,14,21; Khi có sự gia tăng hCG trong 3 tuần liên tiếp, trong đó một khoảng thời gian ít nhất 2 tuần hoặc dài hơn, đó là ngày 1,7, 14; Khi nồng độ hCG tồn tại ít nhất 6 tháng sau khi kết thúc thai nghén; Tiền sử đã được chẩn đoán mô bệnh học là choriocarcinoma. (3) Chức năng gan thận tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất. (4) ECOG ở mức 0 - 1.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân mắc cảm với thuốc dùng trong nghiên cứu; Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu; Di căn não, nhiễm trùng, bệnh nền mạn tính đe dọa; Mắc bệnh ung thư thứ 2; Không theo đầy đủ, đúng thời gian liệu trình; Không phù hợp một trong những tiêu

Bệnh viện Trung ương Huế

chuẩn lựa chọn; Hồ sơ không lưu trữ đầy đủ

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu. Bệnh

nhân sau khi được chẩn đoán xác định sẽ được phân

loại giai đoạn và phân loại theo nhóm nguy cơ theo

hướng dẫn FIGO 2000.

Bảng 1: Hướng dẫn FIGO 2000.

T - Primary tumour		
TNM	FIGO	Đặc điểm tổn thương
Tx		Không thể đánh giá được khối u nguyên phát
T0		Không có bằng chứng của khối u nguyên phát
T1	I	Tổn thương khu trú ở tử cung.
T2	II	Khối u xâm lấn đến các cấu trúc sinh dục khác: Âm đạo, buồng trứng và dây chằng rộng, ống dẫn trứng.
M1a	III	Di căn đến phổi
M1b	IV	Di căn xa các vị trí khác
Các giai đoạn từ I - IV được chia thành A và B dựa trên yếu tố tiên lượng		
Di căn xa (M - Distant metastasis)		
M0	Không có di căn xa	
M1	Di căn xa	
M1a	Di căn đến phổi	
M1b	Di căn đến cơ quan khác	
Lưu ý: Di căn bộ phận sinh dục (âm đạo, buồng trứng, dây chằng rộng, ống dẫn trứng) là giai đoạn T2. Bất kỳ sự xâm lấn vào các cấu trúc ngoài bộ phận sinh dục trên, cho dù bằng cách trực tiếp xâm lấn hoặc di căn đều được xếp vào giai đoạn di căn.		

Bảng 2: Phân nhóm nguy cơ theo điểm tiên lượng FIGO (2000)

	Điểm			
Tiêu chuẩn	0	1	2	4
Tuổi	< 40	> 40		
Tiền sử có thai trước đó	Chửa trứng	Xảy, nạo	Đẻ thường	
Khoảng thời gian từ khi có thai tới lúc được hóa trị (tháng)	< 4	4 - 6	7 - 12	> 12
Hàm lượng HCG	< 1000	1000 - 10.000	10.000 - 100.000	> 100.000
Kích thước u lớn nhất (tính bằng cm)	< 3	3 - 4	≥ 5	
Vị trí di căn	Phổi	Lách, thận	Đường tiêu hóa	Não, gan
Số vị trí di căn		1 - 4	5 - 8	> 8
Thuốc hoá trị liệu dùng trước đó			1 thuốc	> 1 thuốc

Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả hóa trị...

Đánh giá nguy cơ: Nguy cơ thấp tổng điểm ≤ 6 ; Nguy cơ cao tổng điểm ≥ 7

Phác đồ điều trị: Methotrexate liều 1mg/kg tiêm bắp ngày 1, 3, 5, 7, acid folic 0,1mg/kg tiêm bắp ngày 2, 4, 6, 8. Chu kỳ 2 tuần. Khi nồng độ beta HCG trở về mức bình thường điều trị thêm 2 - 3 chu kỳ nữa. EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D/leucovorin calcium, vincristine, cyclophosphamide). Nhắc lại mỗi 2 tuần, điều trị tiếp tục 6 - 8 tuần sau khi hCG bình thường.

Ngoài các thuốc điều trị còn các thuốc hỗ trợ như chống nôn, nâng bạch cầu hạt

Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng: nồng độ beta HCG, hình ảnh học theo RECIST 1.1 gồm x quang, siêu âm, cắt lớp, cộng hưởng từ. Tiêu chuẩn đánh giá độc tính NCI.

Xử lý số liệu bằng SPSS 26.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi: Độ tuổi hay gặp nhất là > 40 tuổi, chiếm tỷ lệ 63,9%.

Tiền sử thai nghén: tiền sử chữa trứng chiếm 16,7%, liên quan đến đẻ thường chiếm tỷ lệ cao nhất 40,7%.

Triệu chứng lâm sàng: Triệu chứng cơ năng: Tỷ lệ bệnh nhân vào viện vì ra máu âm đạo chiếm cao nhất là 52,8%. Ngoài ra có 7/36 bệnh nhân kèm đau bụng chiếm 19,4%. Ho, khó thở có 3 bệnh nhân chiếm 8,3%. Triệu chứng thực thể: Tỷ lệ bệnh nhân khi thăm khám không có triệu chứng chiếm cao nhất là 50%. Ngoài ra có 10/36 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 27,8% có tử cung to 1/36 bệnh nhân chiếm 2,8% có nhân di căn âm đạo.

Chỉ số Beta - HCG ban đầu: đa số các bệnh nhân có Beta - HCG ban đầu < 100000 chiếm tỷ lệ 83,3%. Trong đó, nồng độ Beta - HCG ban đầu 1000 - 10000 chiếm tỷ lệ cao nhất 30,6%.

Mô bệnh học: ung thư nhau thai (Choriocarcinoma) chiếm tỷ lệ cao nhất 50%, tiếp đến là chửa trứng xâm nhập chiếm 30,6%, u lá nuôi vị trí nhau và u lá nuôi dạng biểu mô chiếm 0%, MBH không rõ chiếm 19,4%.

Giai đoạn bệnh: Hầu hết các bệnh nhân ở giai đoạn III chiếm 55,6%. Có 4/36 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 11,1% ở giai đoạn II. Bệnh nhân giai đoạn I và IV chiếm tỷ lệ như nhau 16,7%.

Vị trí di căn: Di căn phổi là hay gặp nhất chiếm 53,8%. Có 1 bệnh nhân di căn lách chiếm 2,8%, không có bệnh nhân nào di căn đường tiêu hóa.

Điểm nguy cơ: Số bệnh nhân có nguy cơ thấp và cao là như nhau chiếm 50%

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

3.2.1. Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ Methotrexate đơn thuần

Bảng 3: Đánh giá đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân (N)	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn	15	83,3
Một phần	1	5,6
Ổn định	0	0
Tiến triển	2	11,1
Tổng	18	100

Có 15/18 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ cao nhất 83,3%, 1/18 bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm 5,6%, có 2 bệnh nhân tiến triển chiếm tỷ lệ 11,1%

Bảng 4: Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng phụ	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Thông số thở máy trước ECMO										
Hạ BC	15	83,3	3	16,7	0	0	0	0	0	0
Hạ huyết sắc tố	17	94,4	1	5,6	0	0	0	0	0	0
Hạ tiểu cầu	17	94,4	1	5,6	0	0	0	0	0	0
Thông số thở máy trước ECMO										
Tăng men gan	11	61,1	5	27,8	2	11,1	0	0	0	0

Bệnh viện Trung ương Huế

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết thường gặp là hạ bạch cầu, chủ yếu là độ I. Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết chủ yếu là tăng men gan độ I, không có bệnh nhân nào có độc tính trên thận.

3.2.2. Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ EMA/CO

Bảng 5: Đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 đợt, 6 đợt

Đáp ứng	Sau 3 đợt		Sau 6 đợt	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	5	27,8	4	30,8
Đáp ứng một phần	13	72,2	6	46,2
Ổn định	0	0	1	7,7
Bệnh tiến triển	0	0	2	15,3
Tổng	18	100	13	100

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 3 đợt và 6 đợt là 27,8% và 30,8%. Tỷ lệ đáp ứng một phần sau 3 đợt và 6 đợt là 72,2% và 46,2% chiếm tỷ lệ cao nhất.

Bảng 6: Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng phụ	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Trên hệ tạo huyết										
Hạ BC	10	55,5	1	5,6	2	11,1	4	22,2	1	5,6
Hạ huyết sắc tố	12	66,7	4	22,2	2	11,1	0	0	0	0
Ngoài hệ tạo huyết										
Tăng men gan	13	72,2	5	27,8	0	0	0	0	0	0

Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết thường gặp là hạ bạch cầu và hạ huyết sắc tố. Không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu. Hạ bạch cầu độ IV chỉ có 5,6% bệnh nhân. Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết chủ yếu là tăng men gan độ I, không có bệnh nhân nào có độc tính trên thận.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độ tuổi hay gặp nhất là > 40 tuổi, chiếm 63,9%. Tỷ lệ bệnh nhân vào viện vì ra máu âm đạo chiếm cao nhất 52,8%, tương tự nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Trung [2]. Tỷ lệ bệnh nhân không có triệu chứng chiếm cao nhất là 50%. Kết quả này cũng phù hợp với tiêu chí chẩn đoán ULNKTN của Liên đoàn Phụ khoa và Sản khoa Quốc tế (FIGO) 2000 là theo dõi nồng độ Beta - HCG sau chữa trứng mặc dù không có triệu chứng lâm sàng.

Tất cả các bệnh nhân khi đến điều trị tại bệnh viện K đều có nồng độ Beta - HCG ban đầu tăng.

Trong đó, đa số các bệnh nhân có Beta-HCG ban đầu < 100000 chiếm 83,3%. Nguyên nhân là do đa số các bệnh nhân đều được điều trị tại địa phương trước khi chuyển đến bệnh viện K bằng các phương pháp như phẫu thuật, hóa chất.

Ung thư nhau thai (Choriocarcinoma) chiếm tỷ lệ cao nhất 50%, tiếp đến là chữa trứng xâm nhập chiếm 30,6%, không có bệnh nhân nào có mô bệnh học là u lá nuôi vị trí nhau và u lá nuôi dạng biểu mô, phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới đây là 2 thể mô bệnh học hiếm gặp.

Di căn phổi là hay gặp nhất chiếm 53,8%, có 1 bệnh nhân di căn lách chiếm 2,8%, không có bệnh

nhân nào di căn đường tiêu hóa. Kết quả này tương tự tác giả Nguyễn Văn Trung [2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân có nguy cơ thấp và cao là như nhau chiếm 50%. Kết quả này tương tự tác giả Nguyễn Văn Trung [2] với tỷ lệ bệnh nhân nguy cơ cao chiếm 48,48%, nguy cơ thấp chiếm 51,51%.

4.2. Đặc điểm kết quả điều trị

Phác đồ Methotrexate đơn thuần: Bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm tỷ lệ cao nhất 83,3%. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của tác giả R. Mp (2019) trên 43 bệnh nhân nguy cơ thấp với 67,5% đáp ứng hoàn toàn [3]. Chỉ có 16,7% bệnh nhân hạ bạch cầu độ I; 5,6% bệnh nhân hạ tiểu cầu độ I; 5,6% bệnh nhân hạ huyết sắc tố độ I. Nghiên cứu của tác giả F Khan và cộng sự (2003) có kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ độc tính trên huyết học chủ yếu độ I [4]. Có 27,7% bệnh nhân tăng men gan độ I, có 11,1% bệnh nhân tăng men gan độ II, cao hơn so với nghiên cứu của tác giả F Khan và cộng sự (2003) với 0,4% và 1,2% [4].

Phác đồ EMA/CO: Tỷ lệ đáp ứng chung là 83,3%, cao hơn kết quả nghiên cứu tác giả Ansar Hussain và cộng sự (2015) [5] là 78%. Có 2 bệnh nhân tiến triển sau 6 đợt, chiếm tỷ lệ 16,7%,

kết quả này tương tự nghiên cứu của tác giả Alifrangis C và cộng sự [6]. Có 5,6% bệnh nhân hạ bạch cầu độ IV chiếm thấp nhất. Đa số bệnh nhân hạ bạch cầu độ III chiếm tỷ lệ 23,5%. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả T Turan và cộng sự (2006) [7] với 23,5% bệnh nhân hạ huyết sắc tố độ I. Không có bệnh nhân nào hạ tiểu cầu. Có 27,8% bệnh nhân tăng men gan độ I, không có bệnh nhân nào có độc tính trên gan độ II, III, IV. Không có bệnh nhân nào có độc tính trên thận.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ULNKTN hay gặp nhất là > 40 tuổi với tỷ lệ nhập viện chủ yếu vì ra máu âm đạo. Đa số các bệnh nhân có Beta - HCG ban đầu < 100000 và thể mô bệnh học là ung thư nhau thai. Các bệnh nhân khi vào viện thường đã có tổn thương di căn phổi và được phân loại theo nhóm nguy cơ thấp và cao là tương đương nhau.

Phác đồ Methotrexate và EMA/CO là các phác đồ mang lại hiệu quả cao trong điều trị bệnh u lá nuôi thời kỳ thai nghén, trong khi các độc tính thường ở mức độ nhẹ, có thể chấp nhận được và không ảnh hưởng nhiều đến quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia 2000. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Int. J. Gynecol. Obstet. 2002. 77:285-87.
2. Nguyễn Văn Trung (2011). Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư nguyên bào nuôi sau đẻ tại bệnh viện Phụ sản trung ương. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II.
3. MpR. Treatment results of low risk gestational trophoblastic neoplasia (GTN) from a tertiary hospital, Chennai, India. Annals of Oncology. 2019. 1(3):ix87.
4. Khan F, J Everard, et al. Low - risk persistent gestational trophoblastic disease treated with low-dose methotrexate: efficacy, acute and long - term effects. Br J Cancer. 2003. 89(12): 2197-2201.
5. Hussain A, Aziz SA, et al. Management of gestational trophoblastic neoplasia. Clinical Obstetrics, Gynecology and Reproductive Medicine. 2015. 1(1): 5-11.
6. Alifrangis C, Agarwal R, Short Det al. EMA/CO for high - risk gestational trophoblastic neoplasia: good outcomes with induction low-dose etoposide - cisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol. 2013.31: 280-286
7. TuranT, KaracayO, et. al. Results with EMA/CO (etoposide, methotrexate, actinomycin D, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia. Int J Gynecol Cancer. 2006.16(3):1432-8.