

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT, DI CĂN VỚI PHÁC ĐỒ GEMCITABINE – CARBOPLATINE TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT TIỆP

Triệu Thị Lệ Hằng¹, Nguyễn Thị Hương Sen², Nguyễn Thị Thu Yến²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư vú tái phát, di căn với phác đồ gemcitabine - carboplatin tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 44 bệnh nhân nữ ung thư vú tái phát di căn được điều trị bằng phác đồ gemcitabine - carboplatin tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp từ tháng 10/2022 đến tháng 1/2024.

Kết quả: Tỷ lệ kiểm soát bệnh của bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn điều trị bằng phác đồ gemcitabine phối hợp carboplatin là 69,6%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 6,8 tháng. Phác đồ có tỷ lệ độc tính về huyết học đáng kể độ 3 -4 cần phải điều chỉnh liều. Độc tính trên hệ tạo huyết là hay gặp nhất và chủ yếu là hạ bạch cầu hạt, tiểu cầu.

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF
TREATMENT OF RECURRENT AND
METASTATIC BREAST CANCER WITH
GEMCITABINE–CARBOPLATINE REGIMEN
AT VIET TIEP HOSPITAL

¹Bác sĩ Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng

²Bác sĩ, Điều dưỡng Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng

Chịu trách nhiệm chính: Triệu Thị Lệ Hằng

ĐT: 0988605648

Email: trieuthilehang@gmail.com

Ngày nhận bài: 11/4/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/4/2024

Ngày duyệt bài: 29/4/2024

Objective: Evaluate the results of treatment of recurrent and metastatic breast cancer with the gemcitabine - carboplatin regimen at Viet Tiep Friendship Hospital.

Research subjects and methods: 44 female patients with metastatic recurrent breast cancer were treated with gemcitabine - carboplatin regimen at Viet Tiep Friendship Hospital from October 2022 to January 2024.

Results: The disease control rate of patients with metastatic recurrent breast cancer treated with the gemcitabine plus carboplatin regimen was 69.6%. Median progression-free survival was 6.8 months. The regimen has a significant rate of grade 3-4 hematological toxicity requiring dose adjustment. Toxicity on the hematopoietic system is the most common and is mainly agranulocytosis and thrombocytopenia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là loại ung thư phổ biến nhất và cũng là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong đối với phụ nữ ở nhiều nước trên thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2020, trên thế giới có khoảng 2,2 triệu trường hợp ung thư vú mới được chẩn đoán và 684,994 ca tử vong [1]. Tại Việt Nam, ung thư vú chiếm 25,8% bệnh ung thư ở nữ giới với hơn 21.555 ca mắc mới và 9.345 ca tử vong [2].

Mặc dù tỷ lệ mắc UTV có xu hướng tăng trong những năm gần đây nhưng tỷ lệ tử vong do bệnh vẫn từng bước được cải thiện

nhờ các thành tựu đạt được trong phòng bệnh, phát hiện bệnh sớm, chẩn đoán và điều trị đã làm giảm đáng kể tỉ lệ tử vong vì ung thư vú. Tuy nhiên vẫn có khoảng 40% bệnh nhân tái phát di căn, thời gian sống của bệnh nhân ở giai đoạn này chỉ từ 18-36 tháng khi được điều trị tích cực. Ung thư vú tái phát di căn có tiên lượng xấu, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp và khoảng thời gian không bệnh ngắn. Mục tiêu điều trị của bệnh nhân ở giai đoạn này là kéo dài thời gian sống thêm, nâng cao chất lượng cuộc sống trong đó điều trị toàn thân đóng vai trò chủ yếu, đặc biệt là điều trị hoá chất và nội tiết. Phác đồ gemcitabin - carboplatin đã được áp dụng trên toàn thế giới và đem lại hiệu quả trong điều trị UTV tái phát, di căn. Hiện nay, phác đồ hoá chất gemcitabin- carboplatin trong điều trị ung thư vú tái phát di căn đang được áp dụng sử dụng phổ biến tại Việt Nam tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ trên. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá kết quả điều trị hóa trị phác đồ gemcitabine - carboplatin trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn tại bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp năm tháng 10/ 2022 đến tháng 1/2024”. Với hai mục tiêu:

1. *Đánh giá đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn.*
2. *Đánh giá kết quả của và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ gemcitabin – carboplatin.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Bệnh nhân nữ ung thư vú được chẩn đoán tái phát di căn đã được điều trị hoá chất phác đồ taxan/ anthracycline trước đó, được điều trị bằng phác đồ gemcitabine - carboplatin tại Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp từ tháng 10/ 2022 đến tháng 1/ 2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu.

2.3. Cỡ mẫu

- 44 bệnh nhân đáp ứng với các tiêu chuẩn lựa chọn.

2.4. Địa điểm nghiên cứu

- Bệnh viện Hữu nghị Việt Tiệp Hải Phòng.

2.5. Lựa chọn bệnh nhân đạt các tiêu chí

- Bệnh nhân thất bại với điều trị hoá chất phác đồ taxan- anthracyclin hỗ trợ hoặc tái phát di căn, được điều trị bằng Gemcitabine 1200 mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1 và ngày 8 cùng Carboplatin AUC 5 tĩnh mạch ngày 1, chu kì 21 ngày và điều trị ít nhất 3 chu kì. Nếu bệnh nhân kết thúc 6 chu kỳ có đáp ứng sẽ được điều trị duy trì.

- Có tổn thương đích đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

2.6. Tiêu chí loại trừ

- Bệnh nhân không đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn trên.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

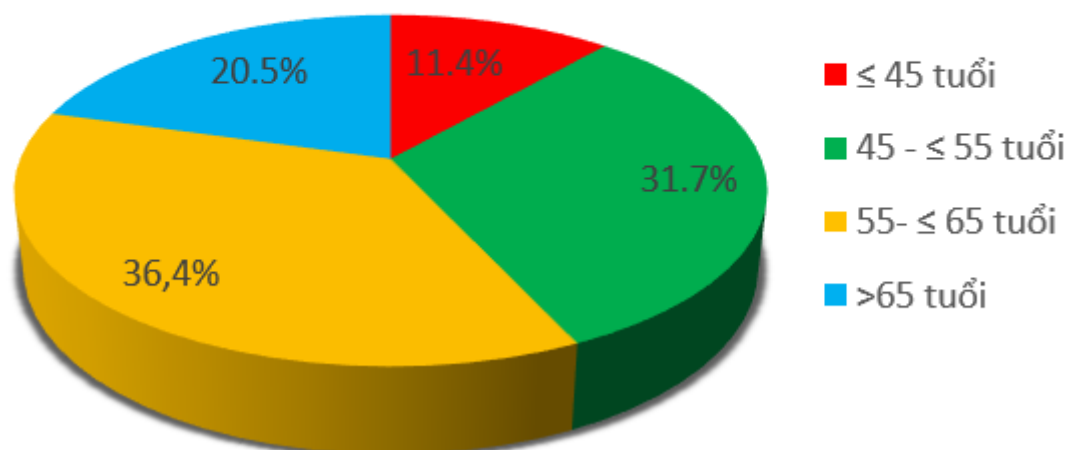
2.7. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

- Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Phân bố đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi



Hình 3.1. Phân bố nhóm tuổi của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $57,1 \pm 9,8$ tuổi. Tuổi lớn nhất 79 tuổi, tuổi nhỏ nhất 34 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất 55 - ≤ 65 tuổi với tỉ lệ 36,4%.

Bảng 3.1: Đặc điểm điều trị trước đây của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Vị trí ung thư	Vú trái	24	54,5
	Vú phải	20	45,5
Mô bệnh học ung thư vú	Carcinoma ống tuyến vú	36	81,8
	Carcinoma tuyến	5	11,3
	Carcinoma khác	3	6,9
Điều trị phẫu thuật	Bảo tồn	3	6,8
	Patey tuyến vú	41	93,2
Hóa chất bổ trợ sau PT	Không	5	11,3
	Có	39	88,7
Xạ trị	Có	15	34,1
	Không	29	65,9
Điều trị nội tiết	Có	27	61,4
	Không	17	38,6

Nhận xét: Vị trí ung thư vú trái 54,5 %, vú phải 45,5 %. Mô bệnh học carcinoma ống tuyến chiếm 81,8 %. Điều trị phẫu thuật patey tuyến vú chiếm 93,2 %. Tỉ lệ hóa chất bổ trợ sau mổ chiếm 88,7 %. Điều trị thuốc nội tiết 61,4%.

Bảng 3.2. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Số cơ quan tái phát di căn	1	65,9
	2	22,7
	3	11,4
	4	2,2
Chỉ số CA 15-3 khi tái phát	Tăng	79,5
	Không tăng	20,5
Số phác đồ hóa chất đã điều trị	1	50
	2	31,4
	3	13,6

Nhận xét: Tái phát di căn 1 cơ quan chiếm tỉ lệ cao nhất với 65,9%. 1 trường hợp di căn 4 cơ quan chiếm 2,2%. Số phác đồ hóa chất đã điều trị trước đó nhiều nhất là 3 phác đồ và thấp nhất là 1 phác đồ với tỉ lệ 50%. Chỉ số CA 15-3 tăng trong 79,5% trường hợp tái phát di căn.

Bảng 3.3. Tỷ lệ di căn của các cơ quan

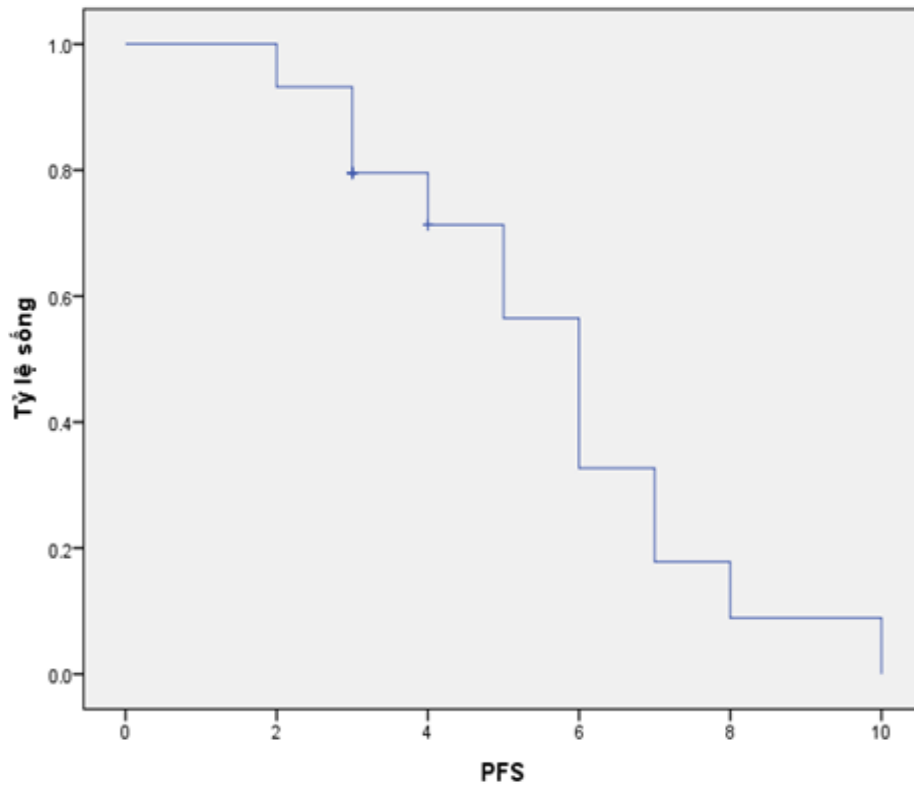
Cơ quan di căn	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Phổi	19	43,2
Gan	11	25
Hạch	18	40,9
Xương	9	20,4
Não	7	15,9
Tại chỗ	3	6,8
Thành ngực	6	13,6

Nhận xét: Phổi và hạch là 2 cơ quan di căn nhiều nhất với tỉ lệ là 43,2 % và 40,9% các trường hợp.

Bảng 3.4. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị

Kết quả điều trị	Tần số	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	14	31,8
Bệnh ổn định	17	38,6
Bệnh tiến triển	13	29,6
Tổng	44	100

Nhận xét: Không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Bệnh ổn định chiếm tỷ lệ cao nhất với 38,6%, tuy nhiên tỉ lệ bệnh tiến triển cũng khá cao 29,6%.



Hình 3.2. Thời gian sống bệnh không tiến triển của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Trung vị sống thêm của thời gian bệnh không tiến triển là $6,7 \pm 0,5$ tháng.

Bảng 3.5: Đánh giá tác dụng không mong muốn của phác đồ

	Đặc điểm	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Hệ tạo huyết	Giảm bạch cầu hạt	16 (36,3%)	5 (11,4%)	8 (18,2%)	8 (18,2%)	7 (15,9%)	44 (100%)
	Giảm hồng cầu	34 (77,3%)	8 (18,2%)	2 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	44 (100%)
	Giảm tiểu cầu	33 (75 %)	7 (16%)	2 (4,5%)	0 (0%)	2 (4,5%)	44 (100%)
Gan	Tăng men gan	36 (81,8 %)	6 (13,7%)	2 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	44 (100%)
Thận	Tăng creatinin	42 (95,5 %)	2 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (100%)
Thần kinh ngoại vi		43 (97,7 %)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	44 (100%)
Viêm miệng		40 (90.9 %)	3 (6,8 %)	1 (2,3%)	0 (0%)	0 (0%)	44 (100%)
Buồn nôn		37 (84,1 %)	5 (11,4%)	2 (4,5%)	0 (0%)	0 (0%)	44 (100%)

Nhận xét: Giảm bạch cầu hạt xảy ra mức độ nặng độ 3-4 chiếm 34,1%. Có 9/46 bệnh nhân có độc tính hạ tiểu cầu mức độ nhẹ 1, 2 và 2 bệnh nhân hạ bạch cầu độ 4 chiếm tỉ lệ 4,5%. Độc tính trên gan thận, thần kinh ngoại vi chỉ ghi nhận ở mức độ 1. Độc tính về buồn nôn, viêm miệng chỉ gặp ở độ 1 và 2.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $57,1 \pm 9,8$ tuổi. Tuổi lớn nhất 79 tuổi, tuổi nhỏ nhất 34 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất $55 \leq 65$ tuổi với tỉ lệ 36,4%. Kết quả này có sự tương đồng so với kết quả của Huỳnh Thị Thanh Giang tại bệnh viện quân y 175 với tuổi trung bình $54,8 \pm 10,4$ tuổi [3]. Vị trí ung thư vú trái chiếm 54,5 %, vú phải 45,5 %. Mô bệnh học carcinoma ống tuyến chiếm tỉ lệ cao nhất với 81,8 %. Kết quả này có sự tương đồng với Huỳnh Thị Thanh Giang giải phẫu bệnh trong chủ yếu là carcinoma ống tuyến vú chiếm 82,9% và carcinoma tuyến vú chiếm 10,4%, nghiên cứu của Tống Thị Mỹ Phụng ung thư vú phổ biến nhất là ung thư biểu mô ống tuyến vú chiếm 78,0% [3] [4]. Điều trị phẫu thuật chủ yếu là patey tuyến vú chiếm 93,2 %. Kết quả này tương tự với Huỳnh Thị Thanh Giang với tỉ lệ phẫu thuật cắt tuyến vú + nạo vét hạch là 78,1 %, Phan Thị Đỗ Quyên với tỷ lệ 93% [3] [4]. Tỉ lệ hóa chất hỗ trợ sau mổ chiếm 88,7 %. Điều trị thuốc nội tiết 61,4%.

Tái phát di căn 1 cơ quan chiếm tỉ lệ cao nhất với 65,9%. 1 trường hợp di căn 4 cơ quan chiếm 2,2% trong đó phổi và hạch là 2 cơ quan di căn thường nhất với tỉ lệ là 43,2 % và 40,9% các trường hợp. Kết quả này tương tự với Margaret C Cummings các cơ

quan thường gặp nhất là phổi/ màng phổi (80%), hạch (55%) [6]. Số phác đồ hóa chất đã điều trị trước đó nhiều nhất là 3 phác đồ và thấp nhất là 1 phác đồ với tỉ lệ 50%. Chỉ số CA 15-3 tăng trong 79,5% trường hợp tái phát di căn thường tăng cao hơn ở những bệnh nhân có di căn thành ngực và di căn gan hoặc di căn nhiều cơ quan. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 1 bệnh nhân di căn 4 cơ quan với mức CA 15- 3 khi tái phát di căn cao nhất là 1232 U/ ml.

4.2. Đánh giá kết quả của và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ gemcitabin – carboplatin

Không có trường hợp nào đáp ứng hoàn toàn. Bệnh ổn định chiếm tỷ lệ cao nhất với 38,6%, tuy nhiên tỉ lệ bệnh tiến triển cũng khá cao 29,6%, bệnh đáp ứng 1 phần chiếm 31,8%. Kết quả này tương tự với Fady L. Nasr với 30% bệnh nhân có đáp ứng một phần, là 40% theo Robert A. Nagourney, tỷ lệ đáp ứng tổng thể của nghiên cứu là 70,4% [7], [8].

Trung vị sống thêm thời gian bệnh không tiến triển của đối tượng nghiên cứu là $6,7 \pm 0,5$ tháng. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Fady L. Nasr với thời gian trung bình để bệnh tiến triển ở nhóm nghiên cứu là 20,47 tuần (6 tháng), Robert A. Nagourney là 4,5 tháng(KTC 95%, 2,03-6,97 tháng)[7], [8].

Độc tính liên quan đến giảm bạch cầu hạt xảy ra mức độ nặng độ 3-4 với 15 trường hợp chiếm 34,1%. Có 9/46 bệnh nhân có độc tính hạ tiểu cầu mức độ nhẹ 1, 2 và 2 bệnh nhân hạ bạch cầu độ 4 chiếm tỉ lệ 4,5%. Độc tính trên gan thận, thần kinh ngoại vi chỉ ghi nhận ở mức độ 1. Độc tính về buồn nôn, viêm miệng chỉ gặp ở độ 1 và 2.

Kết quả này có sự tương đồng với Fady L. Nasr độc tính liên quan đến điều trị bao gồm giảm bạch cầu trung tính độ 3/4 ở 50% bệnh nhân (20% trong số đó bị giảm bạch cầu do sốt), thiếu máu độ 3/4 ở 26,6% bệnh nhân và giảm tiểu cầu độ 3/4 ở 30%. Có 11 bệnh nhân (36,67%) rụng tóc độ 1 và 1 bệnh nhân (3,33%) rụng tóc độ 2. Buồn nôn mức độ vừa gặp ở 8 bệnh nhân (26,67%), và nôn xảy ra ở 7 bệnh nhân. Bốn bệnh nhân bị suy nhược và 3 (10%) bị viêm miệng. Ba bệnh nhân đã ngừng điều trị vì độc tính huyết học (giảm tiểu cầu) [7]. Kết quả này có sự khác biệt với Robert A. Nagourney với bệnh nhân thiếu máu độ 3 chiếm tỉ lệ 13,3%, độ 3 là 46,6% và 26,6% giảm bạch cầu độ 4, 26,6% bệnh nhân giảm bạch cầu độ 3 và 20 % với tình trạng giảm tiểu cầu độ 4 [8]. Có sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về cơ mẫu, đặc điểm về thời gian, chế độ dinh dưỡng đã được cải thiện nhiều hơn về các yếu tố tạo máu đặc biệt là nguyên liệu tạo hồng cầu.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 44 bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn tại trung tâm Ung bướu Hải Phòng được điều trị bằng phác đồ gemcitabine phối hợp carboplatin chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây: tỉ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ là 70,4%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung vị là 6,7 tháng. Phác đồ có tỷ lệ độc tính về huyết học đáng kể độ 3 - 4 cần phải điều chỉnh liều. Độc tính trên hệ tạo huyết là hay gặp nhất và chủ yếu là hạ bạch cầu hạt, tiểu cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Breast Cancer Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2020.**
2. **Nguyễn Bá Đức** (2010), “Báo cáo sơ bộ kết quả thực hiện dự án quốc gia về phòng chống ung thư- giai đoạn 2008-2010” Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XV, Tạp chí ung thư học Việt Nam, tr: 21-26.
3. **Phan Thị Đỗ Quyên**, “Đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp nội tiết hỗ trợ trong ung thư vú”, Trung tâm ung bướu – bệnh viện Trung ương Huế. Tạp Chí Y Học Lâm Sàng - Số 82/2022.
4. **Tổng Thị Mỹ Phụng**, “Nghiên cứu đặc điểm các trường hợp u vú được phẫu thuật tại bệnh viện Từ Dũ”. Tạp chí Y học Việt Nam, 2021. 503(1).
5. **Phan Thị Đỗ Quyên**, “Đánh giá hiệu quả điều trị của liệu pháp nội tiết hỗ trợ trong ung thư vú”, Trung tâm ung bướu – bệnh viện Trung ương Huế. Tạp Chí Y Học Lâm Sàng - Số 82/2022.
6. Margaret C Cummings, “Metastatic progression of breast cancer: insights from 50 years of autopsies”. J Pathol 2014 Jan;232(1):23-31.
7. **Fady L. Nasr**, “Gemcitabine plus Carboplatin Combination Therapy as Second-Line Treatment in Patients with Relapsed Breast Cancer”, Clinical Breast Cancer Volume 5, Issue 2, June 2004, Pages 117-122.
8. **Robert A**, “Carboplatin plus Gemcitabine Repeating Doublet Therapy in Recurrent Breast Cancer Clinical Breast Cancer”. Nagourney, Volume 8, Issue 5, October 2008, Pages 432-435.