

Báo cáo 5 trường hợp u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao được điều trị khởi đầu bằng phác đồ EP liều thấp

Phan Thu Hằng¹, Nguyễn Văn Thăng², Lê Thị Thu Hương², Bùi Thị Chi Mai²

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Phụ Sản Trung ương

doi:10.46755/vjog.2021.4.1301

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Phan Thu Hằng, email: thuhang.nhog@gmail.com

Nhận bài (received): 29/11/2021 - Chấp nhận đăng (accepted): 20/12/2021

Tóm tắt

Tỷ lệ khỏi bệnh của nhóm u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp đạt khoảng gần 100%, trong khi đó tỷ lệ tử vong của nhóm u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao vẫn là một con số đáng kể, đặc biệt là tử vong sớm. Những bệnh nhân có điểm tiên lượng FIGO ≥ 13 điểm có tiên lượng xấu nếu được điều trị khởi đầu bằng phác đồ đa hóa chất truyền thống vẫn thường được sử dụng ở những bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ cao. Nguyên nhân tử vong sớm là do vỡ các nhân di căn tại não, gan và phổi. Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ tháng 4/2021 đến tháng 11/2021 đã điều trị khởi cho 5 bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao, điểm FIGO ≥ 13 điểm. Các bệnh nhân này đã được điều trị phác đồ EP liều thấp 3 chu kỳ liên tiếp trước khi chuyển sang phác đồ EMACO. Không bệnh nhân nào gặp biến chứng vỡ nhân di căn hay nhiễm trùng hoặc thiếu máu. Nồng độ β HCG giảm sau 3 đợt EP đều đạt trên 97%. Kết luận: điều trị phác đồ EP liều thấp trước khi chuyển sang EMACO là an toàn và hiệu quả cho nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao.

Từ khóa: u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao; tử vong sớm; phác đồ EP liều thấp.

Low dose EP induction before starting EMACO in 5 ultra – high risk GTN patients

Phan Thu Hang¹, Nguyen Van Thang², Le Thi Thu Huong², Bui Thi Chi Mai²

¹Hanoi Medical University

²National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Abstract

Despite a nearly 100% overall survival rate for gestational trophoblastic disease (GTN), ultra high – risk patients with FIGO score > 13 are at increased early death risk when compared to patients with FIGO score < 13 . The main cause of early death is massive bleeding in the lesions including intracranial haemorrhage and hepatic metastasis rupture bleeding. In this report, we make the mention of 5 ultra high – risk GTN cases with FIGO score ≥ 13 who were treated by EP low dose induction at NHOG. β HCG serum significantly reduced after 3 EP cycles (more than 97%). There is no massive bleeding with the lesions at the liver, brain or lung. Conclusion: Low dose EP induction before starting EMACO is safe and efficient in ultra - high risk GTN patients.

Keywords: ultra high – risk gestational trophoblastic disease; early death risk, EP low dose induction.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào nuôi là bệnh lý ác tính của tế bào lá nuôi, gồm 4 hình thái: chửa trứng xâm lấn, u nguyên bào nuôi, u nguyên bào nuôi vùng rau bám và u nguyên bào nuôi dạng biểu mô. Trong đó nhóm u nguyên bào nuôi nguy cơ cao điểm tiên lượng FIGO ≥ 13 điểm có tiên lượng xấu và tỷ lệ tử vong cao, đặt biệt là tử vong sớm [1]. Nguyên nhân tử vong sớm ngay trong vòng 4 tuần sau khi điều trị hóa chất là do vỡ các nhân di căn tại não, gan và phổi. Để giảm tỷ lệ tử vong sớm này, mạng lưới ung thư quốc gia Mỹ (NCCN) đã khuyến cáo những bệnh nhân u nguyên bào nuôi di căn xa có điểm tiên lượng FIGO ≥ 13 điểm thì nên được điều trị hóa chất bằng phác đồ EP liều thấp, gồm có Etoposide 20mg/m² và Cisplatin 100mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, ngày 2 mỗi tuần trong 1-3 chu kỳ trước khi chuyển sang phác đồ EMACO

[2]. Tuy nhiên các số liệu về việc sử dụng phác đồ EP cho đến nay còn nhiều hạn chế. Trong báo cáo này chúng tôi muốn đề cập đến 5 trường hợp u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao lần đầu tiên được điều trị thành công bằng phác đồ EP liều thấp tại khoa Phụ Ung thư Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

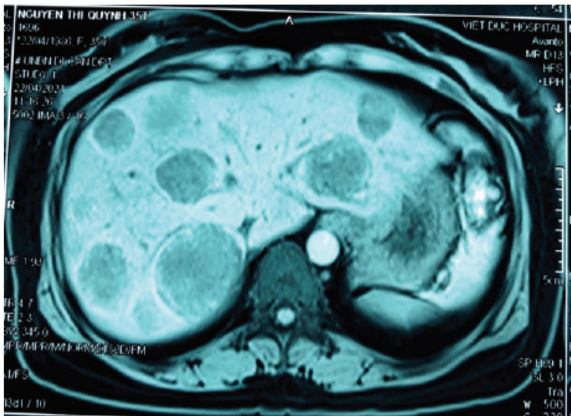
2. BÁO CÁO CA BỆNH

Trường hợp 1:

Bệnh nhân Nguyễn Thị Q., 35 tuổi, địa chỉ: Kiến Thụy - Hải Phòng.

PARA 3033. 3 lần đẻ thường đủ tháng. Lần đẻ cuối cùng vào tháng 12/2020. Sau đẻ bệnh nhân xuất hiện thiếu máu, đau bụng, đi ngoài phân lẫn máu. Tại Bệnh viện Việt Tiệp - Hải Phòng, bệnh nhân được phẫu thuật cắt khối u ruột non và sinh thiết các khối u tại bề mặt gan.

Giải phẫu bệnh lý sau mổ là nhân di căn ung thư biểu mô hướng đến choriocarcinoma. Kết quả chụp MRI sọ não, ổ bụng, tiểu khung và CT scanner ngực thấy tổn thương nhiều ổ di căn tại gan, thận, phổi và cơ tử cung, trong đó khối tại gan có kích thước lớn nhất 44x52mm. Điểm tiên lượng theo FIGO là 17 điểm, bệnh nhân được điều trị phác đồ EP liều thấp trong 3 chu kỳ liên tiếp. β HCG giảm từ 817981UI/l xuống 11153UI/l (giảm 98,6%). Sau 5 tháng điều trị truyền 6 chu kỳ EMACO, 3 chu kỳ EMAEP và phẫu thuật cắt tử cung, bệnh nhân được xuất viện và theo dõi ngoại trú.



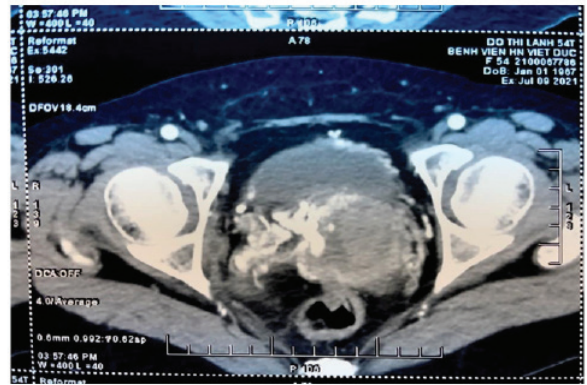
Hình 1. Tổn thương gan của bệnh nhân Nguyễn Thị Q. trên MRI

Trường hợp 2

Bệnh nhân Tạ Khánh L., 25 tuổi, địa chỉ: Tam Điệp - Ninh Bình. PARA 0111. Bệnh nhân sau hút thai trứng 2 tuần tại Bệnh viện Sản Nhi Ninh Bình, giải phẫu bệnh lý là chửa trứng hoàn toàn, xét nghiệm β HCG từ 160634 UI/l -> 156427 UI/l. Chụp CT scanner 256 dãy toàn thân phát hiện các ổ di căn tại gan, thận, tụy, 2 phổi và trong cơ tử cung. Trong đó, 2 khối di căn tại phổi và cơ tử cung có kích thước lớn nhất là 45x31mm và 46x43mm. Điểm tiên lượng theo FIGO là 14 điểm. Sau 3 chu kỳ EP, β HCG giảm từ 249184 UI/l xuống 6491UI/l (giảm 97,4%). Tiếp tục điều trị 7 chu kỳ EMACO và phẫu thuật cắt tử cung, bệnh nhân được xuất viện, kết thúc thời gian điều trị kéo dài 4 tháng.

Trường hợp 3

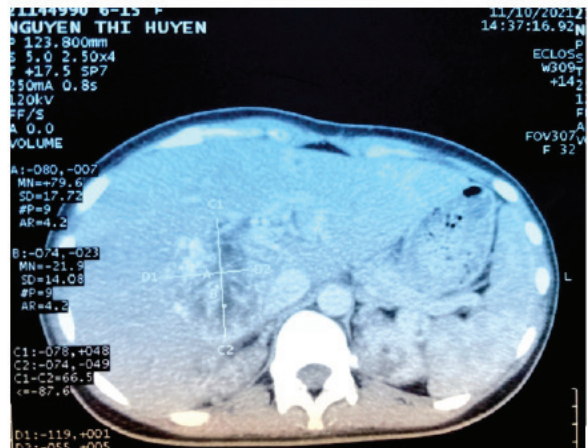
Bệnh nhân Đỗ Thị L., 54 tuổi, địa chỉ: Tân Bình - Hòa Bình. PARA 2032. Hai con đẻ thường. Lần hút thai gần nhất cách đây 4 năm. Bệnh nhân rong huyết kéo dài, đi khám tại Bệnh viện Phụ Sản Thái Bình phát hiện nhân di căn chorio tại âm đạo. Xét nghiệm β HCG 877669UI/l, bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào nuôi và chuyển đến Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. Chụp CT scanner 256 dãy toàn thân phát hiện các ổ di căn tại phổi, trong tiểu khung và cơ tử cung. Nhân di căn lớn nhất là trong dây chằng rộng bên phải kích thước 75x40mm. Điểm tiên lượng theo FIGO là 15 điểm. Sau 3 chu kỳ EP, β HCG giảm từ 877669 UI/l xuống 7206 UI/l (giảm 99,2%). Tiếp tục điều trị 7 chu kỳ EMACO và phẫu thuật cắt tử cung, bệnh nhân được xuất viện sau 4 tháng điều trị.



Hình 2. Hình ảnh nhân di căn trong dây chằng rộng của bệnh nhân Đỗ Thị L.

Trường hợp 4

Bệnh nhân Nguyễn Thị H., 24 tuổi, địa chỉ: Nho Quan, Ninh Bình. PARA 0010. Sau hút thai trứng 1 tháng, bệnh nhân xuất hiện rong huyết, β HCG tăng từ 4400UI/l lên 26510UI/l. Chụp CT scanner ổ bụng và MRI sọ não phát hiện nhân di căn tại não, gan, phổi phải, cột sống, mào chậu và tử cung. Trong đó nhân di căn tại gan có kích thước lớn nhất 66 x 52mm. Bệnh nhân được điều trị 3 chu kỳ EP, β HCG giảm từ 26510 UI/L xuống 608UI/L (giảm 97,7%). Siêu âm lại khối tại gan kích thước còn 42x39mm.



Hình 3. Tổn thương gan của bệnh nhân Nguyễn Thị H., trên MRI

Trường hợp 5

Bệnh nhân Vi Thị T., 42 tuổi, địa chỉ: Hữu Lũng - Lạng Sơn. PARA 2002. Sau mổ chữa ngoài tử cung 2 tháng, bệnh nhân xuất hiện đau bụng và rong huyết. β HCG: 1148147 UI/l. Chụp CT scanner phát hiện di căn tại gan, phổi, phúc mạc thành bụng và 1 nhân di căn lớn trong tiểu khung kích thước 81x110mm, chèn ép vào các tạng xung quanh. Điểm tiên lượng theo FIGO 16 điểm. Sau truyền 3 đợt EP, β HCG còn 1454UI/l (giảm 99,8%), khối di căn trong tiểu khung kích thước còn 84x85mm. Tiếp tục điều trị 7 chu kỳ EMACO và phẫu thuật cắt tử cung, bệnh nhân được xuất viện sau 4 tháng điều trị.

3. BÀN LUẬN

Bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao điểm tiên lượng FIGO ≥ 13 điểm cần được phân loại và tiên lượng điều trị kém và tỷ lệ tử vong cao, đặc biệt là tỷ lệ tử vong sớm. Theo nghiên cứu của Bolze P-A., và cộng sự năm 2016, tỷ lệ tử vong sớm khi so với tổng số ca tử vong ở nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi có điểm tiên lượng FIGO ≥ 13 điểm là 54% trong khi tỷ lệ này ở nhóm u nguyên bào nuôi có FIGO < 13 điểm chỉ là 9% [3]. Các trường hợp tử vong sớm trong bệnh lý u nguyên bào nuôi thường do vỡ nhân di căn tại gan, não, phổi gây chảy máu trong ổ bụng hoặc chảy máu nội sọ [4]. Do đó khi điều trị cần lưu ý làm sao để tránh vỡ các nhân di căn này gây tử vong cho bệnh nhân. Để đạt được điều đó trên thế giới đã có nhiều công trình báo cáo trong đó có đề cập đến việc sử dụng phác đồ EP liều thấp [4,5,6]. Trong báo cáo này, tất cả các bệnh nhân đều có điểm tiên lượng FIGO ≥ 13 điểm, cao nhất là 17 điểm với các nhân di căn tại não, gan, thận, phổi, tử cung và dây chằng rộng. 2 bệnh nhân có di căn gan kích thước > 5 cm, 2 bệnh nhân di căn trong tiểu khung kích thước 7cm và 10cm. 1 bệnh nhân di căn phổi kích thước 5cm. 3 bệnh nhân có β HCG trước điều trị > 800000 UI/l. Sau 3 đợt hóa trị EP, nồng độ β HCG giảm rất nhanh, đều đạt trên 97%. Mặc dù các nhân di căn rất lớn nhưng không có bệnh nhân nào gặp biến chứng vỡ nhân di căn và tử vong trong quá trình điều trị. Siêu âm ổ bụng đánh giá lại đều thấy kích thước các nhân di căn nhỏ đi. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với báo cáo của tác giả Alifrangis C., tại bệnh viện Charing Cross năm 2013. Tác giả nhận thấy tỷ lệ tử vong sớm của nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi di căn xa được điều trị EP chỉ là 0,7 %, giảm đáng kể khi so sánh với nhóm bệnh nhân không được điều trị EP trước năm 1995 là 7,2% [5]. Một nguyên nhân khác gây ra tử vong là biến chứng hạ bạch cầu sau khi điều trị đa hóa chất gây ra sốc nhiễm khuẩn. Vì vậy khi nhận xét về hiệu quả của phác đồ EP, ngoài các tiêu chí như nồng độ β HCG giảm, kích thước, số lượng các nhân di căn giảm đi, chúng tôi còn nhận thấy phác đồ này khá an toàn khi đánh giá về các tác dụng phụ. Tất cả các bệnh nhân đều có thể trạng tốt, không có bệnh nhân nào bị hạ bạch cầu, tăng men gan hay thiếu máu hoặc nhiễm trùng trong thời gian điều trị EP. Hầu hết các bệnh nhân đều có đáp ứng tốt với phác đồ EMACO. Trung bình mỗi bệnh nhân cần truyền thêm 7 chu kỳ EMACO để nồng độ β HCG trở về âm tính. Tình trạng kháng hóa trị chỉ thấy ở 1 bệnh nhân u nguyên bào nuôi sau đẻ (Nguyễn Thị Q.). Việc nồng độ β HCG giảm rất nhanh sau 3 chu kỳ EP (giảm $> 97\%$) đã góp phần làm giảm số chu kỳ EMACO được sử dụng để điều trị nối tiếp. Nhờ đó các bệnh nhân cũng ít gặp các tác dụng phụ của hóa chất và tổng thời gian điều trị được rút ngắn hơn.

4. KẾT LUẬN

Tất cả các bệnh nhân trong báo cáo này đều có điểm tiên lượng theo FIGO ≥ 13 điểm với các nhân di căn rất lớn tại não, gan và phổi. Mặc dù số lượng bệnh nhân trong báo cáo này chưa nhiều nhưng kết quả ban đầu của chúng tôi cho thấy phác đồ EP kết hợp với EMACO là an toàn và hiệu quả. Việc sử dụng phác đồ EP trước

khi chuyển sang EMACO đã làm giảm nguy cơ vỡ nhân di căn và giảm tỷ lệ tử vong sớm của nhóm 5 bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ rất cao này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. S. K. Giri, Bhagyalaxmi Nayak, K.Kalaichelvi, Ultra-high-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia, Gestational Trophoblastic Disease.Springer Link; 2021 (pp.89-95)
2. Ngan HY, Seckl MJ, Berkowitz RS, Xiang Y, Golfier F, Sekharan PK, et al. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. Int J Gynaecol Obstet. 2015;131 Suppl 2:S123-6.
3. Bolze, P.-A., Riedl, C., Massardier, J., Lotz, J.-P., You, B., Schott, A.-M., ... Golfier, F. Mortality rate of gestational trophoblastic neoplasia with a FIGO score of ≥ 13 . American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2016; 214(3). 390.e1-390.e8.
4. Patel SM, Arora R, Tiwari R, Poddar P, Desai A, Mankad MH, et al. Management of "ultra-high risk" gestational trophoblastic neoplasia at a tertiary center in India. Indian J Med Paediatr Oncol. 2020;41:345-50.
5. Alifrangis C, Agarwal R, Short D, Fisher RA, Sebire NJ, Harvey R, et al. EP by EMA/CO for high-risk gestational trophoblastic neoplasia: Good outcomes with induction low-dose etoposide-cisplatin and genetic analysis. J Clin Oncol. 2013;31:280-6.
6. Lybol C, Thomas CM, Blanken EA, Sweep FC, Verheijen RH, Westermann AM, et al. Comparing cisplatin-based combination chemotherapy with EMA/CO chemotherapy for the treatment of high risk gestational trophoblastic neoplasia. Eur J Cancer. 2013;49:860-7.