

Đánh giá kết quả sớm điều trị hoá chất bổ trợ trước bằng phác đồ Taxanes - doxorubicin (TA) kết hợp phẫu thuật bảo tồn trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II (T2;N0,1;M0)

Hoàng Anh Dũng*, Lê Hồng Quang, Lê Thanh Đức, Trần Văn Thuận

Bệnh viện K

Ngày nhận bài 10.12.2015, ngày chuyển phản biện 15.12.2015, ngày nhận phản biện 18.1.2016, ngày chấp nhận đăng 25.1.2016

Điều trị hoá chất bổ trợ trước cho bệnh nhân ung thư vú (UTV) có vai trò làm hạ giai đoạn (downstaging), giúp cho phẫu thuật thuận lợi hơn. Thực tế lâm sàng tại Việt Nam cho thấy, thể tích mô vú thường tương đối nhỏ nên khi điều trị bảo tồn hiệu quả thẩm mỹ không cao. Điều trị hoá chất bổ trợ trước kỳ vọng sẽ làm tăng tỷ lệ điều trị bảo tồn cũng như tăng tính thẩm mỹ của phẫu thuật. Mục tiêu của nghiên cứu này là đánh giá đáp ứng, tác dụng phụ của hóa chất bổ trợ trước bằng phác đồ Taxanes - doxorubicin (TA) trên bệnh nhân UTV giai đoạn II (T2;N0,1;M0) và đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật bảo tồn sau điều trị hóa chất bổ trợ trước của nhóm nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu là 41 bệnh nhân UTV giai đoạn II được điều trị hóa chất và phẫu thuật tại Bệnh viện K. Các tác giả sử dụng phương pháp nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, so sánh kết quả trước sau. Tuổi trung bình của bệnh nhân là 43,7, tuổi thấp nhất: 27, cao nhất: 61. Kích thước u trung bình trong nghiên cứu là 3,1 cm với biên độ từ 2-5 cm (T2). Kết quả nghiên cứu cho thấy, điều trị hóa chất bổ trợ trước bằng phác đồ TA trên bệnh nhân UTV giai đoạn II đạt được tỷ lệ đáp ứng cao với độc tính thấp: sau 6 chu kỳ có tới 46,3% số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng, 22% đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học; độc tính hay gặp là hạ bạch cầu hạt chủ yếu độ 1 và 2. Tỷ lệ phẫu thuật bảo tồn sau điều trị hóa chất bổ trợ trước là 92,7%, phẫu thuật an toàn, tỷ lệ tai biến thấp (5,2%), kết quả thẩm mỹ tốt với sự hài lòng của đa số bệnh nhân trong nghiên cứu.

Từ khóa: hóa chất tân bổ trợ, phẫu thuật bảo tồn, ung thư vú.

Chỉ số phân loại 3.2

Đặt vấn đề

UTV là bệnh ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong số các nguyên nhân gây tử vong do ung thư ở nữ [1]. Năm 2012, theo công bố của cơ quan nghiên cứu quốc tế về ung thư (GLOBOCAN), trên toàn thế giới có 1.670.000 ca mắc mới và có 522.000 phụ nữ tử vong do UTV. Tại Mỹ, năm 2011 có khoảng 229.060 ca mắc mới và 39.920 ca chết vì UTV [2]. Ở Việt Nam, theo số liệu của chương trình mục tiêu phòng chống ung thư năm 2010, có 12.533 trường hợp mới mắc UTV với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 29,9/100.000 dân [3].

UTV là bệnh có tiên lượng tốt, đặc biệt là ở giai đoạn sớm. Điều trị UTV là sự phối hợp điển hình giữa các phương pháp điều trị tại chỗ, tại vùng bằng phẫu thuật, tia xạ và điều trị toàn thân bằng hoá chất, nội tiết, kháng thể đơn dòng [4, 5]. Phẫu thuật bảo tồn kết hợp xạ trị vừa đem lại hiệu quả thẩm mỹ, làm giảm tâm lý tự ti so với cắt toàn bộ tuyến vú nhưng không làm

tăng tỷ lệ tái phát và không làm giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân. Hiện nay, nhu cầu điều trị bảo tồn tuyến vú ngày càng tăng lên. Tuy nhiên, điều trị bảo tồn cho UTV giai đoạn sớm ở Việt Nam còn hạn chế do khối u lúc phát hiện khá lớn, kích thước tuyến vú bé, vấn đề theo dõi bệnh nhân sau phẫu thuật chưa được thường xuyên.

Điều trị hoá chất bổ trợ trước là phương pháp sử dụng hoá chất trước mổ để làm giảm lượng tế bào u tại chỗ, tại vùng và cả các vị trí ở xa (di căn xa). Kết quả là, khối u và hạch tại chỗ, tại vùng thoái lui, chuyển từ giai đoạn không mổ được thành mổ được, tạo điều kiện phẫu thuật dễ dàng hơn. Đối với UTV giai đoạn sớm thì điều trị hóa chất bổ trợ trước làm giảm kích thước khối u, tăng tỷ lệ bảo tồn vú hoặc cho phép phẫu thuật với kết quả thẩm mỹ tốt nhất [6]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về vai trò của hóa chất bổ trợ trước đối với UTV nói chung và UTV giai đoạn sớm với nhiều kết quả khả quan.

Tại Việt Nam, có một số nghiên cứu về hoá chất

*Tác giả liên hệ: Tel: 04.38246652

Evaluating the efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer patient by Taxanes - doxorubicin regimen

Summary

Background and objective: neoadjuvant chemotherapy plays an important role in downstaging of locally advanced breast cancer and makes it easier for surgery afterward. Due to limitation of Vietnamese breast volume, breast conservation surgery in breast cancer patients often gets limited cosmetic outcome. Neoadjuvant chemotherapy is expected to improve this situation. The authors conducted this study to evaluate the efficacy of Taxanes - doxorubicin (TA) regimen as neoadjuvant chemotherapy in stage II breast cancer and to analyse early results of breast conserving surgery after neoadjuvant chemotherapy. **Patients and method:** 41 patients with stage II breast cancer received TA regimen as neoadjuvant chemotherapy and breast conserving surgery at K Hospital, and uncontrolled clinical intervention was used for the study. The mean of age was 43.7 (the youngest: 27, the oldest: 61), and the mean size of tumors was 31 mm. After 3 cycles, there were 4 patients (9.8%) with disappearing tumor in clinical. After 6 cycles, there were 19 patients (46.3%) with complete response. From the research results, the authors concluded that, for patient with stage II breast cancer, neoadjuvant chemotherapy with TA regimen achieved high response but low toxicity. After 6 cycles, the rate of clinical and histological complete response reached 46.3% and 22%, respectively. The common toxicity was neutropenia grade I and II. 92.7% underwent breast conservation after preoperative chemotherapy with safety surgery and low complication (5.2%) provided the good cosmetic outcome and the satisfaction in most patients.

Keywords: breast cancer, breast conserving surgery, neoadjuvant chemotherapy.

Classification number 3.2

bổ trợ trước trong UTV nhưng mới tập trung vào giai đoạn không mổ được mà chưa có nghiên cứu nào đánh giá trên giai đoạn mổ được. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu: 1. Đánh giá đáp ứng và tác dụng phụ của hóa chất bổ trợ trước bằng phác đồ TA trên bệnh nhân UTV giai đoạn II (T2;N0,1;M0); 2. Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật bảo tồn sau điều trị hóa chất bổ trợ trước của nhóm nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: 41 bệnh nhân UTV giai đoạn sớm (T2;N0,1;M0) được điều trị hóa chất tân bổ trợ, sau đó phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 1.2013 đến tháng 10.2014.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân: bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định UTV bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến vú xâm lấn; chỉ bị ung thư một bên vú; giai đoạn: T2;N0,1;M0 (IIA, IIB); có nhu cầu bảo tồn tuyến vú; các chỉ số về huyết học, sinh hóa cho phép điều trị hóa chất; được điều trị hóa chất và phẫu thuật tại Bệnh viện K; có đầy đủ hồ sơ bệnh án lưu trữ.

+ Tiêu chuẩn loại trừ: u vú ở trung tâm, đa ổ, canxi hóa lan tỏa; mắc các bệnh nội khoa nặng nề; mắc bệnh ung thư khác đang tiến triển; đang mang thai.

Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, so sánh kết quả trước sau.

Kết quả và bàn luận

Đáp ứng và độc tính của phác đồ TA

Tuổi:

Tuổi trung bình là 43,7, tuổi thấp nhất: 27, cao nhất: 61. Trong đó, nhóm tuổi 31-40 chiếm tỷ lệ cao nhất (41,5%). Theo nghiên cứu của Hoàng Thanh Quang (2011), tuổi trung bình được điều trị bảo tồn là 42,4 tuổi và nhóm từ 40-49 tuổi hay gặp nhất (chiếm 54,7%) [7].

Đặc điểm u nguyên phát:

Bảng 1: đặc điểm u nguyên phát

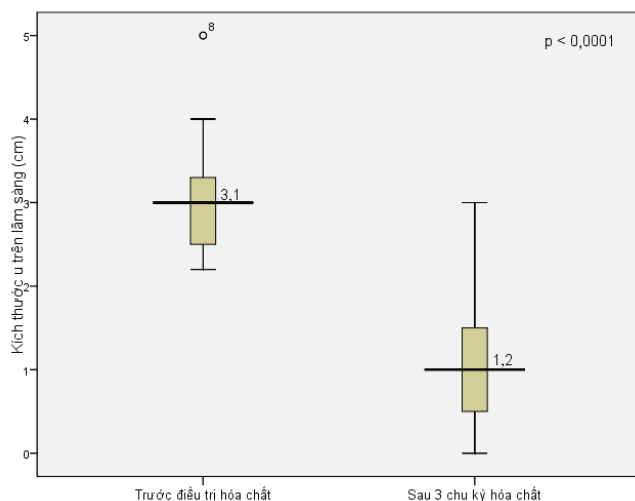
Các tính chất	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đường kính lớn nhất u trên lâm sàng (cm)	2-2,9	34,1
	3-3,9	53,7
	4-5	12,2
Tổng	41	100

Kích thước u trung bình trong nghiên cứu là 3,1 cm với biên độ từ 2-5 cm (T2). Như chúng ta đã biết, kích thước u là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV.

Trong việc lựa chọn bệnh nhân cho phẫu thuật bảo tồn, người ta cũng quan tâm đến kích thước khối u, ở nước ta thường chỉ định khi khối u <3 cm.

Đáp ứng lâm sàng:

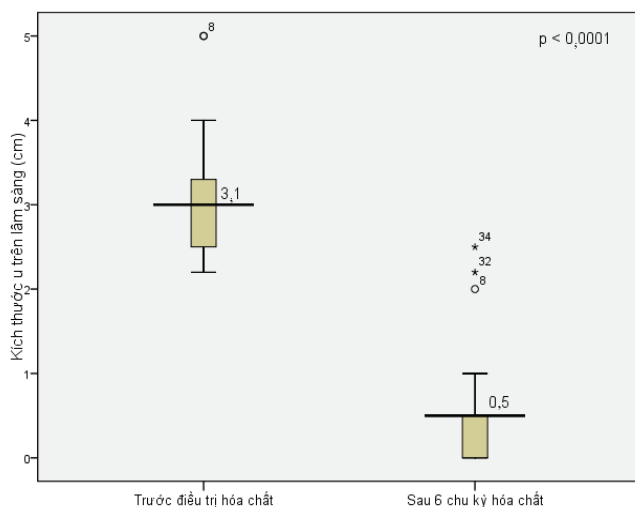
Đáp ứng u sau 3 chu kỳ hóa chất:



Biểu đồ 1: đáp ứng u sau 3 chu kỳ hóa chất

Trên lâm sàng, sau 3 đợt điều trị đã có tới 4 bệnh nhân (9,8%) không sờ thấy u. Đường kính lớn nhất trung bình của u giảm từ 3,1 cm (khoảng 2-5 cm) xuống còn 1,2 cm (khoảng 0-3 cm) ($p < 0,0001$). Không có bệnh nhân nào tiến triển.

Đáp ứng u sau 6 chu kỳ hóa chất:

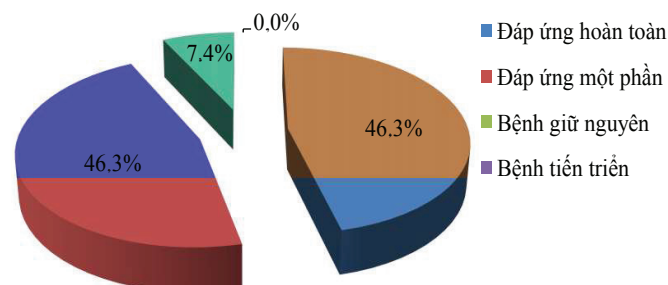


Biểu đồ 2: đáp ứng của u sau 6 chu kỳ hóa chất

Sau 6 chu kỳ điều trị, có tới 19 bệnh nhân (chiếm 46,3%) không sờ thấy u (đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng). Đường kính lớn nhất trung bình của u giảm từ 3,1 cm (khoảng từ 2-5 cm) xuống còn 0,5 cm (khoảng từ 0-2 cm) với $p < 0,0001$. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt trên

90%. Chỉ có 3 bệnh nhân (chiếm 7,4%) u có giảm kích thước nhưng không đủ để đánh giá đáp ứng một phần, kích thước u sau điều trị 6 đợt của 3 bệnh nhân này đều <3 cm (bệnh giữ nguyên).

Đáp ứng lâm sàng theo RECIST:

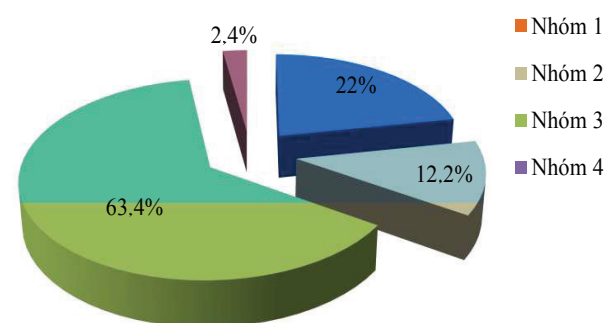


Biểu đồ 3: tỷ lệ đáp ứng lâm sàng của bệnh nhân sau hóa trị

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 46,3%, đáp ứng một phần đạt 46,3%. Có 7,4% số bệnh nhân có kích thước u giảm nhưng <30% (bệnh giữ nguyên), không có bệnh nhân nào tiến triển. Theo Lê Thanh Đức (2014) nghiên cứu trên 137 bệnh nhân giai đoạn 3 không mổ được, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 92%, đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng là 31,4%, 94,2% chuyển sang giai đoạn mổ được, trong đó có 19% bệnh nhân đủ điều kiện bảo tồn [8].

Đáp ứng mô bệnh học:

Kết quả đáp ứng mô bệnh học của 41 bệnh nhân được thể hiện trên biểu đồ 4.



Biểu đồ 4: tỷ lệ đáp ứng trên mô bệnh học

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học đạt 22%. Bên cạnh đó, có 12,2% đạt mức thoái lui, còn lại ung thư tại chỗ: 63,4% có thay đổi diện mạo u. Trong số 19 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn lâm sàng có 8 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (chiếm 42,1%).

Độc tính huyết học:

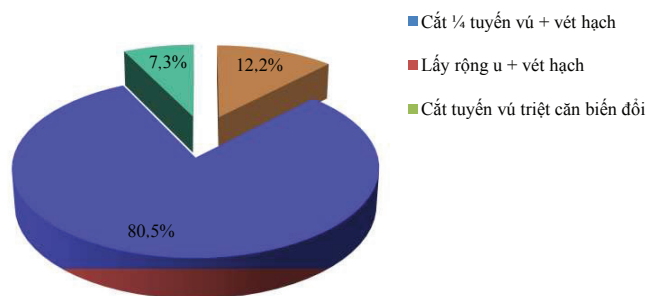
Bảng 2: độc tính huyết học qua các chu kỳ điều trị

	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3 (%)	Độ 4 (%)
Hạ bạch cầu	64 (26)	24 (9,8)	6 (2,4)	3 (1,2)
Hạ bạch cầu hạt	60 (24,4)	27 (11)	5 (2)	3 (1,2)
Hạ tiểu cầu	12 (4,9)	3 (1,2)	0	0
Hạ huyết sắc	60 (24,4)	9 (3,7)	0	0

Độc tính hay gặp là hạ bạch cầu và hạ bạch cầu hạt, chủ yếu là độ 1 và 2. Hiếm có trường hợp hạ tiểu cầu và huyết sắc tố. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả của Lê Thanh Đức với tỷ lệ hạ bạch cầu tổng là 37,5%, bạch cầu trung tính là 42,2%, tỷ lệ hạ độ 3, 4 thấp [8]. Nghiên cứu của Anelli và cs (2003) trên bệnh nhân UTV giai đoạn IIIB được hóa trị trước mổ bằng phác đồ TA cho thấy, tỷ lệ giảm bạch cầu độ 3 hoặc 4 là 12,8% [9].

Độc tính ngoài hệ huyết học:

Độc tính trên gan chỉ là độ 1 và 2. Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của Lê Thanh Đức [8], nhưng thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Nguyễn Tiến Quang (42,9%) [10], có lẽ do các bệnh nhân bệnh đã di căn trước đó đã điều trị với nhiều loại hóa chất. Tỷ lệ độc tính thận trong nghiên cứu thấp, chỉ chiếm 6,1% do thuốc ít đào thải qua thận. Nôn và buồn nôn hay gặp chủ yếu ở độ 1 và 2. Hầu hết bệnh nhân có rụng tóc (97,6%). Độc tính thần kinh với biểu hiện tê bì có tỷ lệ 38,2%.

Kết quả điều trị**Phương pháp phẫu thuật:**

Biểu đồ 5: phương pháp phẫu thuật

Có trên 90% số bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn. Có 3 bệnh nhân đủ điều kiện nhưng không đồng ý bảo tồn được cắt tuyến vú triệt căn biến đổi.

Đánh giá diện cắt:

Đánh giá diện cắt được thực hiện trên 20 bệnh nhân trong nhóm. Tất cả diện cắt sau đều âm tính. Chủ yếu dương tính ở các diện cắt sát u và cách u 0,5 cm. Hầu hết các diện cắt cách u 1,5 cm và 2 cm đều âm tính, chỉ có 1 bệnh nhân dương tính ở diện cắt ngoài cách u 2 cm.

Kết quả thẩm mỹ:

Bảng 3: kết quả thẩm mỹ

Kết quả (Lowry-Carson)	Bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đẹp (7-8đ)	2	5,3
Tốt (6-6.9đ)	28	73,7
Trung bình (5-5,9đ)	7	18,4
Kém <5đ	1	2,6
Tổng	38	100

Có nhiều phương pháp đánh giá thẩm mỹ sau phẫu thuật, nhưng chúng tôi chọn yếu tố khách quan là thang điểm Lowry-Carson và đánh giá chủ quan dựa trên mức độ hài lòng của bệnh nhân. Đa số bệnh nhân hài lòng với kết quả điều trị. Trong số 38 bệnh nhân điều trị bảo tồn sau phẫu thuật, có tới 28 bệnh nhân (73,7%) được đánh giá là tốt, 2 bệnh nhân (5,3%) có kết quả đẹp và có 1 bệnh nhân kết quả kém (2,6%).

Kết luận**Đáp ứng và độc tính của phác đồ TA trên bệnh nhân UTV giai đoạn II (T2;N0,1;M0)**

- Đường kính lớn nhất trung bình của u nguyên phát giảm nhiều, từ 3,1 cm xuống 0,5 sau 6 chu kỳ điều trị. Tất cả các u sau điều trị đều có đường kính <2,5 cm và có thể bảo tồn.

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trên lâm sàng là 92,6%, trong đó có 46,3% đáp ứng hoàn toàn. Không có bệnh nhân nào tiến triển.

- Có 9 bệnh nhân (chiếm 22%) đạt được đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (PCR), 5 bệnh nhân (12,2%) chỉ còn ung thư tại chỗ. Đáp ứng hoàn toàn tại u liên quan đến hạch nách âm tính. Đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học có liên quan đến đáp ứng hoàn toàn trên lâm sàng và tình trạng nội tiết âm tính.

- Độc tính hay gặp nhất là hạ bạch cầu (39,4%), hạ bạch cầu hạt (38,6%), mức độ hạ chủ yếu độ 1, 2. Các độc tính khác ít gặp hơn và đa số ở mức độ nhẹ.

Kết quả sớm của phẫu thuật bảo tồn

- Sau điều trị có tới 38 bệnh nhân (chiếm 92,7%) được phẫu thuật bảo tồn với kết quả thẩm mỹ cao (81,6% đẹp và tốt).

- Đa số các trường hợp u thoái hóa còn tồn thương đơn độc, diện cắt dương tính chủ yếu tại các vị trí sát u, cách 0,5 cm và 1 cm với tỷ lệ 5-25%.

- Thời gian phẫu thuật trung bình 69,7 phút. Thời gian hậu phẫu ngắn, trung bình 9,5 ngày.

- Phẫu thuật an toàn với tỷ lệ tai biến thấp (5,2%).

Tài liệu tham khảo

[1] Ferlay J, et al (2010), “Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008”, *International Journal of Cancer*, **Vol.127**, pp.2893-2917.

[2] Breast cancer (2014), *NCCN clinical practice guidelines in oncology*, **Vol.2**.

[3] Bùi Diệu và cs (2011), “Tình hình mắc ung thư ở phụ nữ Hà Nội

giai đoạn 2005-2008”, *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, **số 3**, pp.39-46.

[4] Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Thị Hoài Nga (2007), “Dịch tễ học bệnh ung thư”, *Chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư*, tr.9-19.

[5] Nguyễn Bá Đức (2003), *Bệnh Ung thư vú*, Nhà xuất bản Y học.

[6] Fisher B, Bryant J, Wark N, et al (1998), “Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer”, *J Clin Oncol*, **Vol.16**, pp.2672-2685.

[7] Hoàng Thanh Quang (2011), “Đánh giá kết quả điều trị bảo tồn ung thư vú nữ giai đoạn I - II từ năm 2003-2006 tại Bệnh viện K”, *Luận văn thạc sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.

[8] Lê Thanh Đức (2014), “Nghiên cứu hiệu quả hóa trị hỗ trợ trước phẫu thuật phác đồ AP trong UTV giai đoạn III”, *Luận án tiến sỹ y học*, Trường Đại học Y Hà Nội.

[9] Anelli A, Brentani R.R, et al (2003), “Correlation of p53 status with outcome of neoadjuvant chemotherapy using palitaxel and doxorubicin in stage IIIB breast cancer”, *Ann Oncol.*, **Vol.14**, pp.428-432.

[10] Nguyễn Tiến Quang (2004), “Đánh giá kết quả hóa trị liệu cho UTV di căn bằng phác đồ TA và CAF tại Bệnh viện K”, *Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú*, Trường Đại học Y Hà Nội.