

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U NGUYÊN BÀO NUÔI NGUY CƠ THẤP BẰNG METHOTREXAT HẸM LƯỢNG 15MG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

LÊ HOÀI CHƯƠNG  
Bệnh viện Phụ sản Trung ương

## TÓM TẮT:

**Mục tiêu:** đánh giá hiệu quả điều trị bệnh u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp bằng methotrexate hàm lượng 15mg và nhận xét tác dụng không mong muốn tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2008-2010. **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả và hồi cứu. **Kết quả:** tỷ lệ khỏi bệnh điều trị MTX 15 mg là 92,5%, tỷ lệ thất bại là 7,5%. Tỷ lệ khỏi bệnh trong bệnh UTNBN là 97%, trong bệnh CTXL là 89,2%. Tỷ lệ loét miệng 10,5%, tỷ lệ giảm bạch cầu 10,5%, tỷ lệ viêm gan 11,9%. **Kết luận:** kết quả điều trị bệnh u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp bằng MTX hàm lượng 15mg có tỷ lệ khỏi bệnh cao và ít tác dụng không mong muốn.

**Từ khóa:** ung thư nguyên bào nuôi, chữa trứng xâm lấn

**Effectiveness of treatment low risk of Gestational Trophoblastic Diseases by 15mg methotrexate at National Hospital of Obstetric and Gynecology.**

## SUMMARY:

**Objective:** Evaluate the effectiveness of treatment low risk of Gestational Trophoblastic Diseases by 15mg methotrexate and side effects at National Obstetric and Gynecological Hospital 2003-2005. **Methods:** The descriptive study and retrospective. **Results:** The cure rate by 15mg methotrexate was 92,5%, the failure rate was 7.5%. The cure rate in choriocarcinoma was 97%, invasive mole was 89.2%. The rate of mouth ulcers 10.5%, the rate of leucopenia 10.5%, the rate of hepatitis 11.9%. **Conclusion:** The results treatment low risk of Gestational Trophoblastic Diseases by 15mg methotrexate was very high and low side effects.

**Keywords:** choriocarcinoma, invasive mole.

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh u nguyên bào nuôi (UNBN) là một bệnh ác tính phát triển từ tế bào nuôi của tổ chức rau thai, rồi xâm lấn vào tổ chức người mẹ. Bệnh u nguyên bào nuôi là một bệnh hay gặp trên thế giới, các nước Châu á và ở nước ta [1], [4].

Trên thế giới, việc điều trị hóa chất cho bệnh u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp bằng Methotrexat (MTX) hàm lượng 0,4 mg/kg đã được áp dụng từ thập niên 1950. Hertz và cộng sự đã áp dụng điều trị MTX 0,4 mg/kg từ những năm 50, Hammond và cộng sự áp dụng điều trị MTX 0,4 mg/kg từ năm 1967, Wong và cộng sự áp dụng điều trị MTX 1 mg/kg từ năm 1976 [7], E. B. Smith và cộng sự nghiên cứu điều trị MTX 0,4 mg/kg và 1 mg/kg từ năm 1975- 1981 [6].

Ở Việt Nam, Đình Văn Thắng bắt đầu áp dụng

MTX hàm lượng 15 mg điều trị bệnh u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp từ năm 1973 [2]. Đình Thế Mỹ áp dụng điều trị MTX 15mg từ năm 1971- 1979 [3]. Và từ năm 1999 bắt đầu áp dụng điều trị MTX hàm lượng 50mg để điều trị bệnh u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp. ở Việt Nam, hiện nay vẫn áp dụng MTX 15mg và MTX 50mg để điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp. Nhưng chưa có một nghiên cứu cụ thể nào để chỉ ra tính ưu việt và hạn chế của mỗi phác đồ.

## ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 1. Địa điểm nghiên cứu.

Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

### 2. Đối tượng nghiên cứu.

- Là tất cả các hồ sơ của bệnh nhân được chẩn đoán là khối u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp được điều trị tại Bệnh Viện Phụ Sản Trung Ương trong 3 năm (2008-2010). Điều trị MTX 15 mg/24 giờ tiêm bắp trong 5 ngày, nghỉ 1 tuần sau đó xét nghiệm lại, siêu âm,  $\beta$ hCG sau mỗi đợt điều trị.

### 3. Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu.

- Các hồ sơ ghi đầy đủ các thông tin cần thu nhập.

- Các hồ sơ được chẩn đoán bệnh UNBN không di căn và UNBN di căn nguy cơ thấp: Theo nghiên cứu Viện Ung thư Hoa Kỳ: I, II A.

- Tất cả bệnh nhân được cắt tử cung và có giải phẫu bệnh lý: CTXL và UTNBN.

### 4. Tiêu chuẩn loại trừ.

- Các hồ sơ không ghi đầy đủ các thông tin cần thu nhập.

- Các hồ sơ được chẩn đoán bệnh UNBN di căn nguy cơ cao: Theo nghiên cứu Viện Ung thư Hoa Kỳ: IIB

- Tất cả bệnh nhân không cắt tử cung và không có giải phẫu bệnh lý: CTXL và UTNBN.

### 5. Thiết kế nghiên cứu.

Là phương pháp nghiên cứu mô tả và hồi cứu.

### 6. Cỡ mẫu nghiên cứu.

Là phương pháp hồi cứu, nên số lượng bệnh nhân được nghiên cứu dựa trên hồ sơ được chẩn đoán là chữa trứng xâm lấn và ung thư nguyên bào nuôi, trong 3 năm (2008 - 2010), chúng tôi thu thập được 67 bệnh nhân.

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Phân bố tuổi của nhóm bệnh nhân.

Số tuổi bệnh nhân	MTX 15 mg	
	Số lượng	Tỷ lệ%
21 – 30	11	16,4
31 – 40	17	25,4
≥ 40	39	58,2
Tổng số	67	100

Lứa tuổi tập trung nhiều nhất là  $\geq 40$  tuổi chiếm 58,2%.

Bảng 2: Giải phẫu bệnh lý ở tử cung.

GPBL ở tử cung	MTX 15 mg	
	Số lượng	Tỷ lệ%
UTNBN	30	44,8
CTXL	37	55,2
Tổng số	67	100

Số bệnh nhân có giải phẫu bệnh lý là UTNBN có 30 bệnh nhân chiếm 44,8%, Số bệnh nhân có giải phẫu bệnh lý là CTXL có 37 bệnh nhân chiếm 55,2%

Bảng 3: Số đợt điều trị MTX.

Số đợt	UTNBN		CTXL		Tổng số	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
1 - 3 đợt	16	53,3	9	24,3	25	37,3
4 - 6 đợt	12	40,0	24	64,9	36	53,7
7 - 10 đợt	2	6,7	3	8,1	5	7,5
> 10 đợt	0	0,0	1	2,7	1	1,5
Tổng số	30	100	37	100	67	100

Số đợt điều trị MTX ở nhóm bệnh nhân UTNBN từ 1 - 3 đợt chiếm đa số có 16 bệnh nhân chiếm 53,3%, số đợt điều trị MTX ở nhóm bệnh nhân CTXL từ 4 - 6 đợt chiếm đa số có 24 bệnh nhân chiếm 64,9%.

Bảng 4: Tỷ lệ khỏi bệnh sau điều trị MTX ở bệnh UTNBN và CTXL.

Số bệnh nhân điều trị	UTNBN		CTXL		Tổng số	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
BN khỏi bệnh	29	97	33	89,2	62	92,5
BN điều trị thất bại	1	3	4	10,8	5	7,5
Tổng số	30	100	37	100	67	100

Tỷ lệ khỏi bệnh trong nhóm bệnh nhân UTNBN là 97%, tỷ lệ khỏi bệnh trong nhóm bệnh nhân CTXL là 89,2%. Một số tác dụng không mong muốn:

- + Loét miệng: Có 7 bệnh nhân loét miệng chiếm 10,5%
- + Giảm bạch cầu: Có 7 bệnh nhân loét miệng chiếm 10,5%
- + Viêm gan: Có 8 bệnh nhân loét miệng chiếm 11,9%
- + Không có bệnh nhân nào bị giảm tiểu cầu, viêm thận, nôn nạng, ỉa chảy, phát ban và rụng tóc.

#### BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, lứa tuổi tập trung nhiều nhất là  $\geq 40$  tuổi, chiếm 58,2%. Theo tác giả Lê Diễm [2], bệnh nhân  $\geq 40$  tuổi chiếm 26,5%. Theo tác giả Dương Thị Cương [1], bệnh nhân  $\geq 40$  tuổi chiếm 15,9%. Tỷ lệ bệnh nhân  $\geq 40$  tuổi của chúng tôi cao hơn Lê Diễm [2], Dương Thị Cương [1]. Đặc biệt tác giả Lê Diễm [2], còn gặp 8 trường hợp tiền mãn kinh và mãn kinh. Trong đó có 2 trường hợp đã mãn kinh 5 năm. Theo tác giả John Paul Robert [5], tuổi trung bình là 29,6 tuổi (14 - 53). Theo tác giả Wong và cộng sự [7], tuổi trung bình trong nhóm MTX 15mg là 26,5 tuổi (21 - 47). Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn tác giả John Paul Roberts [5],

Wong và cộng sự [7], điểm này được lý giải bởi tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân của chúng tôi là cắt tử cung và có giải phẫu bệnh lý, do vậy đa số bệnh nhân được mổ đều là lớn tuổi và đủ con, như vậy số tuổi tập trung nhiều ở lứa tuổi  $\geq 40$  tuổi.

Trong 67 bệnh nhân, có 30 bệnh nhân UTNBN được điều trị theo phác đồ MTX 15mg và có 37 bệnh nhân CTXL được điều trị theo phác đồ MTX 15mg.

Trong bệnh UTNBN, số đợt điều trị MTX là 3,6 đợt (2 - 8) và trong bệnh CTXL số đợt điều trị MTX 4,6 đợt (2 - 11). Theo tác giả Smith và cộng sự 1982 [6], số đợt điều trị trung bình nhóm MTX 15mg là 4 đợt. Theo tác giả Wong và cộng sự 1985 [7], số đợt điều trị trung bình nhóm MTX 15mg là 2 đợt. Nghiên cứu của chúng tôi, số đợt điều trị trung bình nhóm MTX 15mg là 4,1 đợt, như vậy, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả Smith và cộng sự [6].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ khỏi bệnh chung khi điều trị MTX liều 15mg là 92,5%, trong đó tỷ lệ khỏi bệnh ở nhóm bệnh UTNBN là 97%, tỷ lệ khỏi bệnh trong bệnh CTXL là 89,2%. Theo tác giả Smith và cộng sự (1982), điều trị MTX 15mg cho 39 bệnh nhân, tỷ lệ khỏi bệnh 92%. Theo tác giả Đinh Thế Mỹ (1980), điều trị MTX 15mg cho 231 bệnh nhân, tỷ lệ khỏi bệnh 90%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ thất bại là 7,5%. Tuy nhiên, sau khi chuyển qua phác đồ EMA - CO tất cả bệnh nhân này đều khỏi bệnh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân bị loét miệng là 10,5%, theo tác giả Smith và cộng sự [6], tỷ lệ loét miệng trong nhóm MTX 15mg là 10,3%, nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với tác giả này. Theo Đinh Thế Mỹ [3], tỷ lệ loét miệng là 8,7%. Tất cả các bệnh nhân đều ngừng điều trị hoá chất và tiêm folinat canci giải độc, sau khi bệnh nhân hết loét miệng bắt đầu điều trị tiếp. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ giảm bạch cầu là 10,5%. Theo tác giả Smith và cộng sự [6], tỷ lệ giảm bạch cầu là 49%, theo tác giả Berkowitz và cộng sự [4], tỷ lệ giảm bạch cầu là 11%. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả khác.

Tất cả bệnh nhân giảm bạch cầu đều được ngừng điều trị và điều trị bằng thuốc nâng bạch cầu (Leuco4, Leucogen), sau khi bạch cầu trở về bình thường bệnh nhân được điều trị tiếp.

Trong nghiên cứu này tỷ lệ viêm gan là 11,9%. Tất cả bệnh nhân điều trị trong nghiên cứu đều phải dừng điều trị hoá chất và được điều trị bằng thuốc bổ gan. Sau khi chức năng gan trở về bình thường, mới điều trị tiếp. Không có bệnh nhân nào bị viêm thận, nôn, buồn nôn, ỉa chảy, phát ban, rụng tóc.

#### KẾT LUẬN

1- Tỷ lệ khỏi bệnh điều trị MTX 15 mg là 92,5%, tỷ lệ thất bại là 7,5%. Tỷ lệ khỏi bệnh trong bệnh UTNBN là 97%, trong bệnh CTXL là 89,2%.

2- Các tác dụng phụ: Tỷ lệ loét miệng 10,5%, tỷ lệ giảm bạch cầu 10,5%, tỷ lệ viêm gan 11,9%. Không gặp các triệu chứng giảm tiểu cầu, viêm thận, buồn nôn, ỉa chảy, phát ban, rụng tóc.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dương Thị Cương, Nguyễn Thúy Nga (1987), “ Nhận xét 63 trường hợp Ung thư nguyên bào nuôi có di căn điều trị tại Viện BVBM TSS ”, *Hội nghị tổng kết nghiên cứu khoa học và điều trị*, Viện BVBM TSS, tr 37 – 44.
2. Lê Diễm, Ngọc Huệ, Minh Thu (1980), “ Tình hình chữa trứng và Chorio tại Bệnh viện Phụ sản Hải Phòng”, *Hội Nghị chuyên đề chữa trứng và Chorioepithelioma*, Hải Phòng, tr 11 – 16.
3. Đinh Thế Mỹ (1980), “ Điều trị bảo tồn tử cung Chorioepithelioma bằng hóa liệu pháp”, *Hội nghị chuyên đề chữa trứng và Chorioepithelioma*, Hải Phòng, tr 35 -41.
4. Berkowitz. R.S, Gold Stein DP (2003), “Gestational Trophoblastic Diseases”, *Text book Novak’s Gynecology*, section 6, chapter 34, P 1353-1373.
5. Robert. J. P, Lurain. J. R (1996), “ Treatment of low – risk metastatic Gestational Trophoblastic tumors with single – agent chemotherapy”, *American Journal of obstetrics and gynecology*, Vol 174, No 6, P 1917 - 1924.
6. Smith. E. B, J.C Weed, Lee Tyrey, Hammond. C. B (1982), “Treatment of nonmetastatic gestational trophoblastic disease: Results of methotrexate alone versus methotrexate – folinic acide”, *American journal of obstetrics & Gynecology*, Vol 144, No 1, P 88 –91.
7. Wong. L.C, Choo. Y. C and Ma H. K (1985), “Methotrexate with citovorum factor rescue in Gestational Trophoblastic Diseases”, *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Vol 152, No 1, P 59 - 62.