

Điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng Methotrexate bằng phác đồ đơn hóa trị liệu Actinomycin D 5 ngày

Nguyễn Văn Thăng¹, Nguyễn Hà Bảo Vân¹, Lê Thị Thu Hương¹, Đoàn Thị Hảo¹
¹ Bệnh viện Phụ sản Trung ương

doi:10.46755/vjog.2021.4.1305

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Nguyễn Hà Bảo Vân, email: nguyenhabaovan313@gmail.com

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

Tóm tắt

Mục tiêu: Các yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng có ảnh hưởng đến kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng Methotrexate (MTX) điều trị bằng phác đồ đơn hóa trị liệu Actinomycin D (ACTD) 5 ngày.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 40 bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng MTX điều trị bằng ACTD 5 ngày tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương (BVPSTW) từ tháng 01/2019 - 10/2021.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang không đối chứng dựa trên hồ sơ bệnh án của Bệnh viện Phụ Sản Trung ương.

Kết quả: Tỷ lệ thành công chung là 85%, đặc biệt với nhóm bệnh nhân có nồng độ β hCG trước khi đổi phác đồ điều trị ≤ 300 IU/l thì tỷ lệ khỏi bệnh đạt tới 91,2% với $p = 0,033$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $OR = 10,33$ (CI 95%: 1,44 - 75,69). Điểm FIGO tại thời điểm chẩn đoán bệnh cũng góp phần tiên lượng khả năng đáp ứng điều trị. Từ 0-2 điểm, tỷ lệ kháng thuốc là 0%. Khả năng khỏi bệnh của nhóm có điểm FIGO từ 0-2 điểm lớn gấp 1,46 lần nhóm bệnh nhân từ 3 điểm trở lên. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Có 4 tác dụng không mong muốn chính (ADR) là nôn, viêm miệng, hạ bạch cầu, tăng men gan tuy nhiên tỷ lệ ghi nhận các tác dụng này trên lâm sàng không đáng kể và mức độ nhẹ.

Kết luận: Phác đồ Actinomycin D 5 ngày là phác đồ hiệu quả, an toàn trong điều trị nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng Methotrexate có nồng độ β hCG tại thời điểm chuyển phác đồ điều trị ≤ 300 IU/l và điểm FIGO từ 0-2 điểm.

Từ khóa: U nguyên bào nuôi nguy cơ thấp; Actinomycin D.

5 – day Actinomycin D regimen in the treatment of Methotrexate - resistant low - risk Gestational Trophoblastic Disease

Nguyen Van Thang¹, Nguyen Ha Bao Van¹, Le Thi Thu Huong¹, Doan Thi Hao¹

¹ National Hospital of Obstetrics and Gynecology

Abstract

Objectives: Clinical and subclinical characteristics of a group of patients with MTX-resistant low-risk gestational trophoblastic disease treated with a 5-day ActinomycinD (ACTD) monotherapy regimen.

Subjects and methods: 40 patients with MTX-resistant low-risk gestational trophoblastic disease treated with ACTD for 5 days at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 2019 to October 2021. Methods: A retrospective descriptive cross-sectional study without a control based on the medical records of the National Hospital of Obstetrics and Gynecology.

Results: The overall success rate was 85%, especially in the group of patients with pretreatment β hCG concentration ≤ 300 IU/l, the cure rate reached 91.2% with $p=0.033$. The difference is statistically significant with $OR=10.33$. 95% CI: 1.44-75.69. The FIGO score at the time of diagnosis also contributes to the prognosis of treatment response. From 0 to 2 points, there are no drug-resistant patients. The recovery ability of the group with the FIGO score from 0 to 2 points was 1.46 times greater than that of the group of patients with 3 or more points. The difference was statistically significant with $p=0.001$. There are 4 main adverse effects (ADRs) are vomiting, stomatitis, leukopenia, elevated liver enzymes.

Conclusions: The 5-day actinomycin D is an effective and safe regimen in the treatment of Methotrexate-resistant low-risk gestational trophoblastic patients with β hCG levels ≤ 300 IU/l and FIGO score from 0-2 points

Keywords: low - risk gestational trophoblastic disease; Actinomycin D.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nguyên bào nuôi là nhóm bệnh lý ác tính gây ra bởi sự tăng sinh các nguyên bào nuôi. Trong phụ khoa, bệnh lý này thường đi sau một tiền sử thai sản và có 4 nhóm chính là ung thư nguyên bào nuôi, chửa trứng xâm lấn, u nguyên bào nuôi vùng rau bám và u nguyên bào nuôi dạng biểu mô [1].

Đây là nhóm bệnh lý có độ ác tính cao do sự di căn nhanh chóng của các tế bào ung thư theo cả 3 đường: Máu, bạch huyết và xâm lấn tại chỗ [2]. Vì thế, việc điều trị bằng phẫu thuật cho hiệu quả không cao. Điều trị toàn thân là biện pháp điều trị chủ yếu. Hóa chất là phương pháp điều trị đầu tay đối với nhóm bệnh lý này. Để làm căn cứ cho việc điều trị, hiện nay hầu hết các nước trên thế giới đều đồng thuận phân loại u nguyên bào nuôi dựa trên bảng điểm tiên lượng FIGO 2000 [3]. Kết quả điều trị hóa chất cho tiên lượng khá tốt ngay cả ở nhóm u nguyên bào nuôi nguy cơ cao.

Bài báo này tập trung vào đối tượng u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp. Trong nhóm này, hóa chất đầu tiên được sử dụng ở hầu hết các trung tâm ung thư là MTX. Kết quả khỏi bệnh hoàn toàn đạt trên 90%, tuy nhiên chỉ có khoảng 75% số bệnh nhân khỏi hoàn toàn khi điều trị MTX [4],[5]. Số còn lại kháng thuốc và phải đổi phác đồ khác. Việc đổi sang phác đồ nào tùy thuộc vào tình trạng bệnh nhân, mức thu nhập của người bệnh, kinh nghiệm điều trị của bác sĩ và điều kiện thực tế của trung tâm điều trị.

Phác đồ điều trị hầu như không thống nhất. Có nhiều khuyến cáo sử dụng đơn hóa trị liệu Actinomycin D cho những bệnh nhân kháng MTX có nồng độ β HCG tại thời điểm kháng thuốc là dưới 1000 IU/l hoặc dưới 300 IU/l. Khi kháng với phác đồ Actinomycin D thì chuyển sang phác đồ EMACO [6],[7]. Cách sử dụng Actinomycin D cũng có những điểm khác nhau tùy tình hình bệnh tật. Có thể chọn lựa giữa 2 phác đồ điều trị: Tiêm liều Actinomycin D 1,25 mg/m² da, nghỉ 2 tuần sau đó điều trị tiếp, hoặc tiêm liên tục trong 5 ngày liều Actinomycin D 0,5 mg sau đó nghỉ 2 tuần [8].

Tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương, trước năm 2019 chúng tôi sử dụng phác đồ EMACO để điều trị nhóm bệnh nhân kháng MTX này. Tuy nhiên từ năm 2019 trở lại đây, do có sự mở cửa hơn đối với việc nhập thuốc, chúng tôi đã sử dụng phác đồ đơn hóa trị liệu Actinomycin D 5 ngày để điều trị, khi kháng với Actinomycin D thì đổi sang phác đồ đa hóa trị liệu EMACO.

Do các khuyến cáo trên thế giới thay đổi qua từng năm, chưa có một sự đồng thuận nào về phác đồ tốt nhất dành cho nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng MTX. Hơn nữa, ở một số nghiên cứu thậm chí cho thấy Actinomycin D có hiệu quả tốt hơn MTX trong việc trở thành phác đồ đầu tay điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp [9]. Chúng tôi có mở rộng chỉ định điều trị Actinomycin D với nhóm đối tượng kháng MTX có nồng độ β HCG trên 1000 IU/l so với trong phác đồ của NCCN [6] và đánh giá mức độ đáp ứng của thuốc với tình trạng bệnh. Tất cả các

bệnh nhân được điều trị ở viện đã được giải thích kỹ về khả năng kháng thuốc và các tác dụng không mong muốn của thuốc.

Với mong muốn tìm hiểu về kết quả điều trị và rút kinh nghiệm khi áp dụng phác đồ này, chúng tôi làm nghiên cứu này để hoàn thành mục tiêu đã đưa ra.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 40 trường hợp được chẩn đoán u nguyên bào nuôi kháng MTX, sử dụng phác đồ Actinomycin D 5 ngày điều trị đến khi khỏi bệnh hoặc kháng thuốc tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương từ tháng 01/2019 đến tháng 10/2021.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Toàn bộ bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp có điểm FIGO ≤ 7 , được điều trị bằng phác đồ Methotrexate/ Acid folinic 8 ngày, khi kháng thuốc chuyển sang điều trị phác đồ Actinomycin D 5 ngày cho đến khi khỏi bệnh hoặc kháng thuốc hoặc chuyển phác đồ vì ngộ độc hoặc bỏ điều trị hoặc tử vong. Bệnh nhân được điều trị khỏi bệnh là bệnh nhân điều trị thành công. Bệnh nhân thất bại là kháng thuốc hoặc ngộ độc phải đổi phác đồ điều trị, bỏ cuộc, tử vong.

Tiêu chuẩn loại trừ: các bệnh nhân kháng phác đồ Methotrexate/ Acid folinic chuyển sang phác đồ đa hóa trị liệu EMACO.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang dựa trên hồ sơ bệnh án của Bệnh viện Phụ Sản Trung ương trong khoảng thời gian trên.

Tiêu chuẩn kháng thuốc: Nồng độ β HCG ở chu kỳ sau tăng lên so với chu kỳ trước hoặc bình nguyên (không tăng giảm dưới 10%) qua 3 chu kỳ liên tiếp. Xuất hiện nhân di căn mới.

Phác đồ Methotrexate/Acid Folinic: Methotrexate 50mg tiêm bắp ngày 1,3,5,7. Acid folinic 5mg tiêm bắp ngày 2,4,6,8. Nhắc lại sau 1 tuần. Khi xuất hiện kháng thuốc, chuyển đổi sang phác đồ khác, không tăng liều Methotrexate.

Phác đồ Actinomycin D 5 ngày: Actinomycin D 0,5mg tiêm bắp x 5 ngày. Nhắc lại sau 2 tuần.

Các biến số thu thập: Tiền sử sản khoa, điểm FIGO tại thời điểm chẩn đoán bệnh, nồng độ β HCG khi đổi phác đồ điều trị, số chu kỳ Actinomycin D đã điều trị, kết quả điều trị, tổng số ngày điều trị, các tác dụng không mong muốn: nôn, viêm miệng, hạ bạch cầu, tăng men gan.

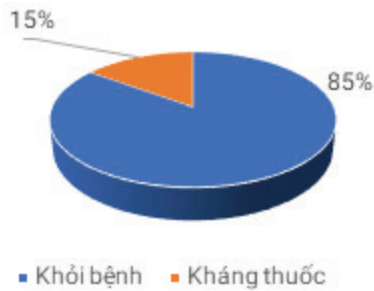
Xử lý số liệu: Phần mềm SPSS 25.0. Sử dụng các thuật toán T- Test tính trung bình, χ^2 , Fisher để kiểm định so sánh các kết quả. Sự khác nhau giữa các thông số được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả điều trị

- Số ngày điều trị trung bình: Từ 22 - 141 ngày, trung bình $75 \pm 26,47$ ngày.

- Kết quả điều trị



Biểu đồ 1. Kết quả điều trị

Ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ khỏi bệnh sau điều trị ở mức 85%. Ở nhóm 15% kháng thuốc, chúng tôi xem xét các yếu tố nguy cơ để tiên lượng trước khả năng kháng thuốc khi áp dụng phác đồ này.

3.2. Số chu kỳ điều trị Actinomycin

Từ 1 - 7 chu kỳ, trung bình $4 \pm 1,1$ chu kỳ.

3.3. Mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị

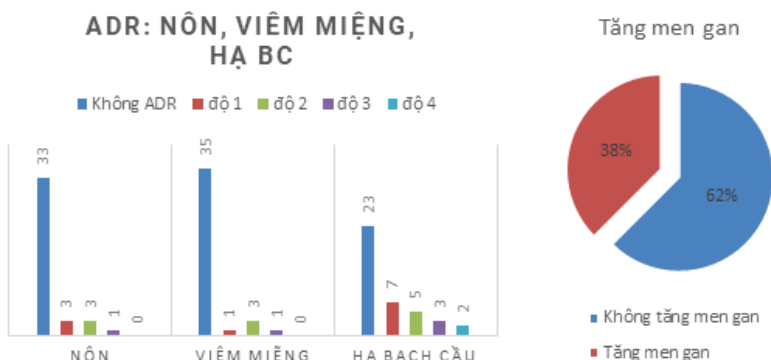
Bảng 1. Mối liên quan giữa một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị

Đặc điểm	Kết quả điều trị		Giá trị p	
	Khỏi bệnh n (%)	Kháng thuốc n (%)		
Tiền sử sản khoa	Thai trứng	30 (88,2%)	4 (66,6%)	p = 0,94
	Hồng thai	4 (11,8%)	1 (16,7%)	
	Thai đủ tháng	0 (0%)	1 (16,7%)	
	Tổng	34 (100%)	6 (100%)	
Điểm FIGO tại thời điểm chẩn đoán bệnh	Từ 0 - 2đ	21(61,8%)	0 (0%)	p = 0,001
	≥ 3 điểm	13 (38,2%)	6 (100%)	
	Tổng	34 (100%)	6 (100%)	
Nồng độ βhCG khi đổi phác đồ	≤ 300 IU/l	31 (91,2%)	3 (50%)	p = 0,03
	> 300 IU/l	3 (8,8%)	3 (50%)	OR: 10,33
	Tổng	34 (100%)	6 (100%)	CI 95%: 1,44 - 75,69

Điểm FIGO tại thời điểm chẩn đoán bệnh và nồng độ βhCG tại thời điểm đổi phác đồ điều trị là 2 yếu tố có liên quan đến kết quả điều trị. Điểm FIGO từ 0 - 2 điểm không có bệnh nhân nào kháng thuốc, khả năng khỏi bệnh của nhóm bệnh nhân có điểm FIGO từ 0 - 2 điểm lớn gấp 1,46 lần khả năng khỏi bệnh của nhóm bệnh nhân có điểm FIGO từ 3 điểm trở lên với p = 0,001. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95%CI: 1,077 - 1,984. Nồng độ βhCG ≤ 300 IU/l thì tỷ lệ thành công là 91,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,03, OR: 10,33, 95%CI: 1,44 - 75,69.

3.4. Tác dụng không mong muốn của Actinomycin D

Trên lâm sàng chúng tôi ghi nhận được 4 tác dụng không mong muốn (ADR) phổ biến nhất của ACTD là: nôn, hạ bạch cầu, tăng men gan và viêm miệng. Số bệnh nhân ghi nhận không xuất hiện ADR nào trong 4 ADR trên là 10 bệnh nhân, còn lại 30 bệnh nhân có xuất hiện ADR. Tần số xuất hiện của mỗi ADR riêng lẻ được ghi nhận lại trong biểu đồ ở dưới.



Hình 2. Một số tác dụng không mong muốn khi dùng ACTD

Mặc dù việc dùng ACTD ghi nhận phần lớn số bệnh nhân xuất hiện tác dụng không mong muốn (75%). Tuy nhiên mức độ xuất hiện của từng ADR riêng lẻ không nhiều, mức độ không nặng nề. Vì thế, Actinomycin D vẫn là một hóa chất điều trị ung thư khá an toàn cho người bệnh.

4. BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận chung về Actinomycin D

Actinomycin D là một kháng sinh gây độc tế bào. Cơ chế tác dụng của nó là ức chế tăng sinh tế bào bằng cách tạo nên phức hợp vững bền với DNA và gây cản trở tổng hợp RNA phụ thuộc DNA. Trên thế giới, những nghiên cứu đầu tiên ghi nhận tác dụng điều trị của Actinomycin D trên mặt bệnh u nguyên bào nuôi đã được công bố từ thập kỷ 60 của thế kỷ trước [10], [11]. Actinomycin D cũng được áp dụng khá rộng rãi và nằm trong phác đồ điều trị u nguyên bào nuôi của nhiều quốc gia [1], [6], [7]. Ngoài việc sử dụng trong các phác đồ đa hóa trị liệu như MAC, EMACO, EMAEP để điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ cao, Actinomycin D còn được sử dụng như một phác đồ đơn hóa trị liệu để điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp. Năm 1975, R. Osathanondh và cộng sự nghiên cứu điều trị Actinomycin D là phác đồ đầu tay trên 31 bệnh nhân u nguyên bào nuôi không di căn và 39 bệnh nhân có di căn đã thu được kết quả trong nhóm không di căn 94% số bệnh nhân thuyên giảm hoàn toàn và 67% số bệnh nhân có di căn cũng đáp ứng tốt điều trị [12]. Năm 1987, Petrilli và cộng sự nghiên cứu và đề xuất phác đồ điều trị 1 liều tiêm tĩnh mạch 1,25 mg/m² da cho 31 bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp mỗi 3 tuần một lần, tỷ lệ thành công là 94%, số liều Actinomycin D trung bình là 4 chu kỳ, và tác dụng không mong muốn chủ yếu là loét đường tiêu hóa nhưng trong giới hạn chịu đựng và không có trường hợp nào có nguy hiểm đến tính mạng [13]. Từ đó đến nay cũng đã có rất nhiều nghiên cứu đánh giá và so sánh tác dụng của 2 loại hóa chất MTX và Actinomycin D đối với nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp cũng như cách chia liều của 2 loại hóa chất này nhằm tìm ra phác đồ hóa chất có hiệu quả điều trị cao nhất, giảm thiểu những tác dụng không mong muốn cũng như tiết kiệm chi phí điều trị nhất [9], [14-18]. Qua các nghiên cứu đó, 2 loại hóa chất này đều chứng tỏ hiệu quả cao đối với nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp. Vì vậy, 2 loại hóa chất này vẫn luôn cạnh tranh vị trí là phác đồ điều trị đầu tay trên nhóm bệnh nhân này. Actinomycin D cho hiệu quả điều trị tốt hơn, nhưng MTX có giá thành rẻ hơn ở nhiều quốc gia và ít độc tính hơn, nên Methotrexate trở thành phác đồ đầu tay phổ biến hơn trong điều trị [15],[17]. Actinomycin D thường được dùng trong những trường hợp có suy gan và kháng MTX.

Tại Việt Nam, Actinomycin D thường được kết hợp trong các phác đồ EMACO, EMAEP chứ hiếm khi được sử dụng như một phác đồ đơn hóa trị liệu để điều trị u nguyên bào nuôi. Bệnh viện Phụ Sản Trung ương là một trong số những đơn vị điều trị ung thư đi tiên phong trong việc áp dụng phác đồ Actinomycin D 5 ngày trong điều trị u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng MTX. Qua 3 năm điều trị và thu thập, phân tích số liệu, chúng tôi cũng đã có một số kết luận được rút ra.

4.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị

Nhóm đối tượng nghiên cứu của chúng tôi gồm 40 bệnh nhân được chẩn đoán u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp, được điều trị bằng MTX thất bại, chuyển sang phác đồ Actinomycin D 5 ngày tiêm 0,5mg mỗi ngày, nghỉ 2 tuần rồi tiêm nhắc lại. Qua phân tích số liệu thấy tỷ lệ thành công nói chung là 85%. Chúng tôi so sánh với một thiết kế nghiên cứu tương tự là nghiên cứu của YM. Hoeijmaker và cộng sự (2020) [19] thấy có những nét tương đồng và khác biệt. Tác giả này chọn bệnh nhân nghiên cứu cũng không tính đến nồng độ β hCG huyết thanh trước điều trị nhằm mong muốn tìm ra điểm giới hạn không nên điều trị Actinomycin D để có kế hoạch điều trị bằng EMACO sớm. Tỷ lệ thành công của chúng tôi cao hơn tỷ lệ thành công của tác giả này là 66,7% số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, số bệnh nhân còn lại phải chuyển sang dùng phác đồ đa trị liệu. Cũng theo tác giả này, tiền sử thai nghén và nồng độ β hCG trước điều trị Actinomycin D là những nguy cơ dẫn đến điều trị thất bại với tỷ suất chênh và khoảng tin cậy tương ứng là OR 19,30, CI 95% 2,04-182,60, p = 0,01 và OR 2,77, CI 95% 1,18-6,50, p = 0,02, tương ứng với các biến trên. Trong khi đó, không thấy tác giả đề cập đến vai trò của điểm FIGO trong kết quả điều trị. Ở nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ β hCG huyết thanh cũng liên quan chặt chẽ với kết quả điều trị. Với nồng độ β hCG \leq 300IU/l, khả năng khỏi hoàn toàn lên đến 91,2% với p = 0,03, OR: 10,33. CI 95%: 1,44 -75,69. Khi phân tích đa biến thì thấy nồng độ β hCG \leq 300 IU/l, khả năng khỏi bệnh là 91,2%, từ 300 – \leq 1000 IU/l, khả năng khỏi bệnh là 8,8% và trên 1000 IU/l, khả năng khỏi bệnh là 0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p = 0,001 < 0,05. Điều này khá tương đồng với kết quả của tác giả Hoeijmaker. Tuy nhiên, khi phân tích tiền sử thai kỳ chúng tôi không thấy có sự liên quan về mặt thống kê với kết quả điều trị. Đây là sự khác biệt thú vị giữa kết quả của chúng tôi và của nhóm tác giả trên.

So sánh với một nghiên cứu khác của tác giả Woo Dae Kang và cộng sự (2010) [20], tác giả này sử dụng phác đồ Actinomycin D 1,25mg/m² da tiêm 1 lần cho các bệnh nhân kháng MTX, sau đó cách 2 tuần tiêm nhắc lại đến khi khỏi bệnh hoặc kháng thuốc. Tỷ lệ thành công của tác giả này là 75, 7% và tỷ số chu kỳ Actinomycin D từ 2 - 7 chu kỳ, trung bình là 4 chu kỳ. Tỷ lệ này thấp hơn tỉ lệ thành công theo nghiên cứu của chúng tôi. Số chu kỳ Actinomycin D thì hoàn toàn tương đồng với kết quả của chúng tôi (đã được trình bày ở mục 3.2). Nghiên cứu này cũng chỉ ra giá trị nồng độ β hCG trước điều trị Actinomycin D có ảnh hưởng rất lớn đến kết quả điều trị. Theo nghiên cứu này, nhóm bệnh nhân có nồng độ β hCG trước điều trị \geq 1000 IU/l khả năng kháng thuốc cao gấp 8,91 lần so với nhóm bệnh nhân có nồng độ β hCG trước điều trị < 1000 IU/l. Ở nghiên cứu của chúng tôi, với bệnh nhân có nồng độ β hCG \geq 1000 IU/l không có bệnh nhân nào đáp ứng điều trị. Như vậy nồng độ β hCG trước điều trị Actinomycin D là một mốc quan trọng để tiên lượng khả năng thất bại trong điều trị.

Yếu tố thứ 2 có liên quan đến kết quả điều trị là điểm FIGO tại thời điểm chẩn đoán bệnh. Điểm FIGO từ 0-2 có tỷ lệ thành công lên đến 100%. Khả năng thành công khi bệnh nhân có điểm FIGO từ 0-2 điểm lớn gấp 1,4 lần

so với nhóm bệnh nhân có điểm FIGO trước điều trị từ 3 điểm trở lên với $p = 0,001$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với Như vậy, nhóm đối tượng có điểm từ 0-2 điểm FIGO được chỉ định điều trị Actinomycin D là một chỉ định hợp lý. Chúng tôi chọn điểm FIGO tại thời điểm chẩn đoán bệnh để phân tích mối liên hệ với kết quả điều trị chứ không chọn điểm FIGO tại thời điểm bệnh nhân kháng Methotrexate đổi phác đồ điều trị vì cách tính điểm FIGO khi thay đổi phác đồ điều trị vẫn chưa có sự thống nhất ở các hướng dẫn điều trị đã được công bố.

4.3. Các tác dụng không mong muốn của Actinomycin D

Về vấn đề tác dụng phụ của Actinomycin D, chúng tôi ghi nhận có 4 tác dụng không mong muốn phổ biến nhất của Actinomycin là nôn và buồn nôn, viêm miệng, hạ bạch cầu và tăng men gan. 75% số bệnh nhân điều trị có xuất hiện tác dụng không mong muốn của thuốc. Nhưng phân tích từng tác dụng không mong muốn riêng lẻ thì thấy số bệnh nhân xuất hiện tác dụng không mong muốn không nhiều và mức độ không nặng. Với triệu chứng nôn và buồn nôn, tổng số bệnh nhân xuất hiện triệu chứng nôn và buồn nôn là 17,5% trong đó nôn nặng chỉ chiếm 2,5%. Triệu chứng viêm miệng chỉ có 12,5% số bệnh nhân mắc, trong đó cũng chỉ có 2,5% số bệnh nhân loét miệng độ 3. Hạ bạch cầu và tăng men gan là hai tác dụng không mong muốn thường gặp hơn, trong đó số bệnh nhân xuất hiện hạ bạch cầu chiếm 42,5%, tuy nhiên số bệnh nhân hạ bạch cầu nặng cũng chỉ chiếm 5%. Tăng men gan có số bệnh nhân là 38%, nhưng mức độ tăng men gan cũng không nặng và có thể tự phục hồi vào chu kỳ điều trị tiếp theo mà không cần điều trị. Qua đó có thể thấy phác đồ đơn hóa trị liệu Actinomycin D là một phác đồ điều trị an toàn đối với nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi kháng MTX. So với việc điều trị EMACO thì phác đồ này có nhiều ưu điểm hơn như đường dùng thuốc đơn giản hơn, chăm sóc trước, trong, sau điều trị dễ dàng hơn, thời gian dùng thuốc cho bệnh nhân trong 1 ngày và số ngày điều trị trong 1 chu kỳ ít hơn so với dùng EMACO. Ngoài ra, bệnh nhân chỉ phải chịu độc tính của 1 loại hóa chất thay vì 5 loại hóa chất khác nhau với tác động không mong muốn cộng gộp. Do đó, bệnh nhân sẽ đỡ mệt và nhân viên y tế đỡ khó khăn hơn trong chăm sóc, điều trị bệnh nhân. Vì thế, việc sử dụng Actinomycin D thay thế phác đồ EMACO để điều trị nhóm bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp kháng MTX nên được khuyến khích áp dụng rộng rãi hơn.

5. KẾT LUẬN

Qua phân tích việc sử dụng phác đồ Actinomycin D 5 ngày trên 40 bệnh nhân kháng MTX, chúng tôi rút ra một số nhận xét sau: sử dụng Actinomycin D theo phác đồ đơn hóa chất liên tiếp 5 ngày cho các bệnh nhân u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp thất bại với MTX đem lại tỷ lệ thành công chung là 85% và lên tới 92,1% với nhóm bệnh nhân có nồng độ $\beta hCG \leq 300IU/l$. Đặc biệt, với nhóm bệnh nhân có điểm FIGO từ 0-2 điểm, tỷ lệ khỏi bệnh lên đến 100%. Các tác dụng phụ bao gồm nôn và buồn nôn, viêm miệng, tăng men gan và hạ bạch cầu nhưng không đáng kể hoặc ở mức độ nhẹ có thể chấp nhận được. Vì thế việc sử dụng phác đồ Actinomycin D 5 ngày thay thế

EMACO trong những trường hợp u nguyên bào nuôi nguy cơ thấp thất bại với điều trị MTX có điều kiện nồng độ $\beta hCG \leq 300IU/l$ và điểm FIGO từ 0- 2 điểm nên được ứng dụng rộng rãi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế. Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh sản phụ khoa. Ban hành kèm theo Quyết định số 315/QĐ - BYT ngày 29/01/2015.
2. John R.L. Gestation trophoblast disease I: Epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestation trophoblast disease, and management of hydatidiform mole. American Journal of Obstetrics & Gynecology. December 2010:531-539
3. Fang Yang, Xirun Wan, Tao Xu et al. Evaluation and suggestions for improving the FIGO 2000 staging criteria for gestational trophoblastic neoplasia: A ten-year review of 1420 patients. Gynecol Oncol. 2018 Apr; 10. pii: S0090-8258(18)30271-3
4. Kiều Thanh Vân. Đánh giá tình hình điều trị bệnh u nguyên bào nuôi bằng MTX đơn thuần tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương trong 5 năm 2006 -2010. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II. Trường đại học Y Hà Nội. 2011.
5. Phan Chí Thành. Nghiên cứu tỷ lệ kháng thuốc và các yếu tố liên quan trong điều trị u nguyên bào nuôi bằng MTX và Acid Folic tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương. Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú bệnh viện. Trường Đại học Y Hà Nội. 2012.
6. National comprehensive cancer network, Inc. NCCN guidelines version 1.2022: Gestational trophoblastic neoplasia Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gtn.pdf (ngày truy cập: 09/11/2021)
7. A. Sita Lumsden, D Short, I Lindsay et al. Treatment outcomes for 681 women with gestational trophoblastic tumours following a molar pregnancy at the Charing Cross Hospital, 2000 - 2009. British Journal of Cancer. 2012; 107:1810- 1814.
8. Ngan HYS, Michael J Seckl, Ross S Berkowitz. Update on the diagnosis and management of gestational trophoblastic disease. International Journal of Obstetrics and Gynecology. 2015; 131: 123- 126
9. Fariba Yarandi, Zahra Eftekhari, Hadi Shojaei et al. Pulse MTX versus pulse actinomycin D in the treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia. International Journal of Gynecology and Obstetrics. 2008; 103, 33-37
10. Li MC. Management of choriocarcinoma and related tumours of uterus and testis. Med. Clin. N. Am. 1961; 45: 661- 676, 1961.
11. Griff T. Ross, Leo L. Stolbach, Roy Hertz. Actinomycin D in the treatment of MTX resistant trophoblastic disease in women. American Association for cancer research. 1962; 23. 1015-1017.
12. R.Osathanondh , D.P.Goldstein, G.R.Pastofide. Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease. Cancer. 1975; 36:863-866,
13. Petrilli ES, Twiggs LB, Blessing JA, Teng NH, Curry S. Single-dose actinomycin-D treatment for nonmetastatic gestational trophoblastic disease: a prospective phase II

trial of the Gynecologic Oncology Group. *Cancer*. 1987; 60(9):2173–6.

14. Elza Maria Hartmann Uberti, Maria do Carmo Fajardo, Adriana Gerhardt Vieira da Cunha et al. Treatment of low-risk gestational trophoblastic neoplasia comparing biweekly eight-day MTX with folinic acid versus bolus-dose Actinomycin-D, among Brazilian women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2015; 37(6):258-65.

15. Caela R Miller, Nicole P Chappell, Caitlin Sledge, Charles A Leath 3rd et al. Are different MTX regimens as first line therapy for low risk gestational trophoblastic neoplasia more cost effective than the dactinomycin regimen used in GOG 0174. *Gynecol Oncol*. 2017;144(1):125-129.

16. Jiatao Hao , Weihua Zhou , Mengzhao Zhang et al. Direct comparisons of efficacy and safety between actinomycin-D and MTX in women with low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a meta-analysis of randomized and high-quality non-randomized studies. *BMC Cancer*. 2021; 21(1):1122

17. Arb-Aroon Lertkhachonsuk, Piya Han Voravong Chai. Comparison of Cost-Effectiveness Between Actinomycin D Versus MTX-Folinic Acid in the Treatment of Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *J Reprod Med*. 2016; 61(5-6):230-4

18. Azamsadat Mousavi 1, Fatemeh Cheraghi, Fariba Yarandi, Mitra Modares Gilani, Hadi Shojaei. Comparison of pulsed actinomycin D versus 5-day MTX for the treatment of low-risk gestational trophoblastic disease. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012; 116(1):39-42

19. Y M Hoeijmakers, Fcgj Sweep, Car Lok, P B Ottevanger. Risk factors for second-line dactinomycin failure after MTX treatment for low-risk gestational trophoblastic neoplasia: a retrospective study. *BJOG*. 2020; 127(9):1139-1145

20. Woo Dae Kang, Cheol Hong Kim, Moon Kyoung Cho, Jong Woon Kim, Hye Yon Cho, Yoon Ha Kim ,Ho Sun Choi, and Seok Mo Kim. Serum hCG Level and Rising World Health Organization Score at Second-Line Chemotherapy (Pulse Dactinomycin) Poor Prognostic Factors for MTX-Failed Low-Risk Gestational Trophoblastic Neoplasia. *International Journal of Gynecological Cancer*. 2010; Volume 20, Number 8. 1424-1428.