

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP UNG THƯ ĐƯỜNG MẬT TRONG GAN ĐIỀU TRỊ BẰNG PHÁC ĐỒ GEMCITABINE/CISPLATIN TẠI TRUNG TÂM UNG BƯỚU BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Trần Thị Kim Phượng*

Trường Đại học Y Dược - ĐH Thái Nguyên

TÓM TẮT

Tính chung, ung thư đường mật trong gan (UTĐMTG) chiếm khoảng 5-20% các trường hợp ung thư gan nguyên phát. Tuy nhiên, ở Việt Nam, tỷ lệ chính xác của UTĐMTG chưa được biết rõ ràng do việc chẩn đoán còn gặp nhiều khó khăn và thường được tính chung trong các trường hợp ung thư gan và đường mật trong gan. Tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, từ trước đến nay rất ít gặp các trường hợp UTĐMTG được chẩn đoán và điều trị. Nhân một trường hợp bệnh trên lâm sàng, chúng tôi xin báo cáo để cung cấp thêm một số thông tin về chẩn đoán cũng như đánh giá kết quả điều trị bệnh bước đầu. Bệnh nhân nam 36 tuổi được chẩn đoán UTĐMTG. Bệnh nhân được chụp CT Scanner phát hiện khối u lớn ở thùy gan trái, mô bệnh học là ung thư biểu mô đường mật. Chẩn đoán giai đoạn T3N0M0. Bệnh nhân được chỉ định hóa trị liệu phác đồ Gemcitabine/Cisplatin x 8 chu kỳ. Kết quả đạt đáp ứng bán phần với độc tính hạ bạch cầu độ 1, hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 1, hạ huyết sắc tố độ 1, nôn độ 1, không gặp độc tính trên gan, thận và các cơ quan khác.

Từ khóa: Ung thư; Ung thư đường mật; ung thư đường mật trong gan; hóa trị liệu; phác đồ Gemcitabine/Cisplatin.

Ngày nhận bài: 27/3/2019; Ngày hoàn thiện: 12/4/2019; Ngày duyệt đăng: 22/4/2019

A CASE REPORT OF INTRAHEPATIC CHOLANGIOCARCINOMA TREATED WITH GEMCITABINE/CISPLATIN AT ONCOLOGY CENTER OF THAI NGUYEN CENTRAL HOSPITAL

Tran Thi Kim Phuong*

University of Medicine and Pharmacy - TNU

ABSTRACT

In general, intrahepatic cholangiocarcinoma (IHCC) accounts for 5-20% of all primary liver cancer cases. However, in Vietnam, the exact incidence of IHCC is not known because it is not easy to be diagnosed and often is in combine with other type of liver cancer. At Oncology Center of Thai Nguyen Center Hospital, there are a few cases of IHCC diagnosed. With the aim of providing information for diagnosis and treatment, we report a case of 36 year-old man with IHCC in our Center. Abdominal CT scanner examination revealed the large tumour of the left liver lobe. Histopathology of the tumour was cholangiocarcinoma. The patient was diagnosed T3N0M0 IHCC and was treated with Gemcitabine/Cisplatin regiment for 8 cycles. Partial response was achieved with the good tolerance (leucopenia grade 1, neutropenia grade 1, anemia grade 1, vomiting grade 1, and there were no renal and liver toxicities). Preliminarily, IHCC is fairly sensitive with chemotherapy and Gemcitabine/Cisplatin regiment is probably suitable in the field of response and tolerance for the IHCC patients.

Keywords: Oncology; Cholangiocarcinoma; intrahepatic cholangiocarcinoma; chemotherapy; Gemcitabine/Cisplatin regiment.

Received: 27/3/2019; Revised: 12/4/2019; Approved: 22/4/2019

* Corresponding author: Tel: 0912 867711; Email: phuonghong433tn@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Ung thư đường mật là một bệnh lý ác tính phát triển từ biểu mô đường mật. Bệnh hiếm gặp ở các nước Tây Âu, gặp nhiều hơn ở các nước Mỹ la tinh, và Đông Á. Tỷ lệ mắc của ung thư đường mật ở Mỹ là khoảng 1-2 ca/100.000 dân, trong khi đó tỷ lệ này có thể lên tới 85/100.000 dân ở Đông Bắc Thái Lan. Theo vị trí giải phẫu, bệnh được chia ra làm ba nhóm là ung thư đường mật trong gan (UTĐMTG), ngoài gan và ung thư đường mật vùng rốn gan, trong đó, UTĐMTG chiếm khoảng 5-20% tất cả các trường hợp ung thư gan. Mặc dù ung thư đường mật giai đoạn sớm thường được điều trị triệt căn bằng phẫu thuật nhưng tiên lượng chung của bệnh xấu do thường được chẩn đoán muộn [1]. Hóa trị liệu là một lựa chọn chính khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, di căn, nó giúp cải thiện chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Trong đó phác đồ Gemcitabine/Cisplatin được coi là phác đồ bước đầu cho bệnh nhân UTĐMTG giai đoạn tiến triển, cho kết quả sống thêm không tiến triển là 8 tháng và sống thêm toàn bộ là 11,7 tháng [2]. Ở Việt Nam, tỷ lệ mắc chính xác của UTĐMTG chưa được biết rõ ràng do việc chẩn đoán còn gặp nhiều khó khăn và thường được tính chung cho nhóm ung thư gan và đường mật trong gan. Tại trung tâm ung bướu Bệnh viện TW Thái Nguyên từ trước đến nay rất ít gặp các trường hợp UTĐMTG được chẩn đoán và điều trị. Nay nhân một trường hợp bệnh trên lâm sàng, chúng tôi xin báo cáo để cung cấp thêm một số thông tin về chẩn đoán cũng như đánh giá kết quả điều trị bệnh bước đầu.

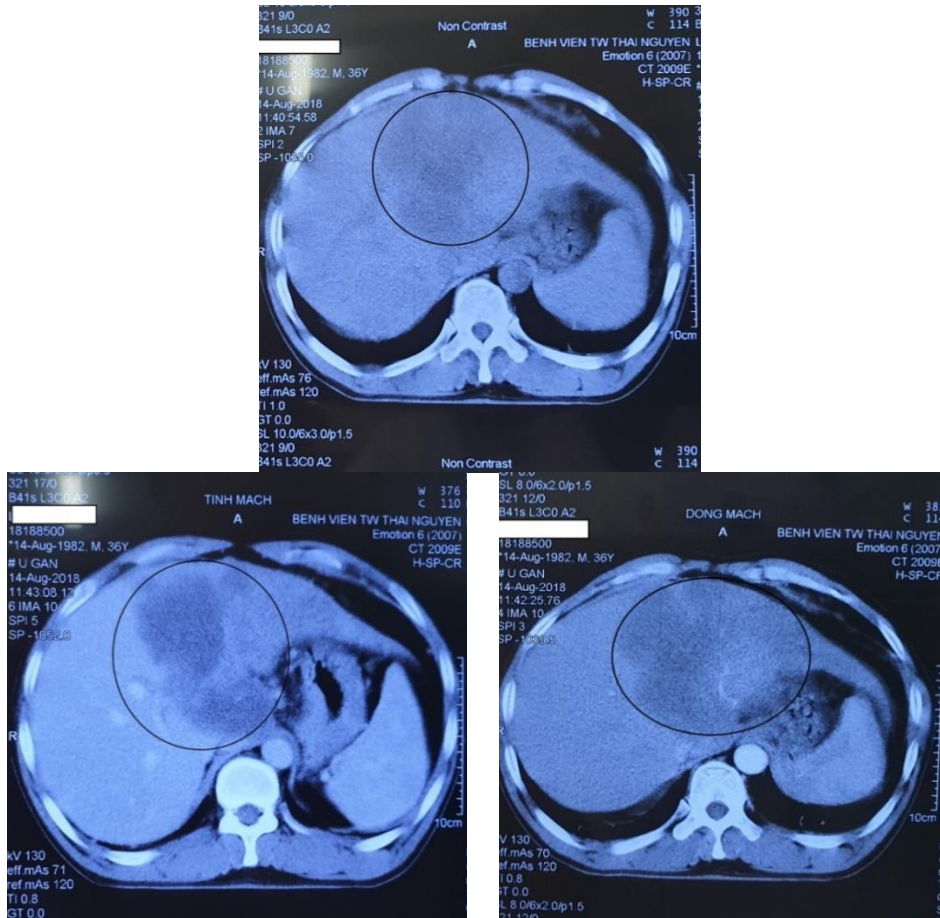
2. Thông tin ca bệnh

Bệnh nhân nam, 36 tuổi, vào viện ngày 13/8/2018 với lý do đau hạ sườn phải. Diễn biến bệnh ban đầu từ khoảng tháng 8 năm 2017 (1 năm trước) với triệu chứng đau tức hạ sườn phải, gầy sút cân khoảng 5 kg, ăn uống kém, sau đó tự sờ thấy có khối cứng chắc vùng hạ sườn phải. Bệnh nhân có tiền sử khỏe

manh, không có bệnh lý gì khác, tiền sử gia đình không có gì đặc biệt. Tháng 6/2018, bệnh nhân đã khám tại Bệnh viện K được chẩn đoán là UTĐMTG nhưng về nhà điều trị thuốc nam, bệnh không đỡ, đau tăng, đến tháng 8/2018 bệnh nhân đến bệnh viện TW Thái Nguyên khám và điều trị.

Các triệu chứng lâm sàng gồm: Bệnh nhân tỉnh, không sốt, chỉ số Performance status (PS)=1, không có vàng mắt, vàng da, không có ngứa ngoài da, không xuất huyết dưới da. Bệnh nhân có đau hạ sườn phải, chậm tiêu, ăn ngủ kém. Dấu hiệu sinh tồn: Mạch 75 l/p, nhiệt độ 37 °C, huyết áp 110/70 mmHg. Khám thấy gan to dưới bờ sườn khoảng 10 cm, cứng chắc, ấn đau. Hạch ngoại biên không to. Các cơ quan khác không phát hiện gì bất thường.

Các kết quả cận lâm sàng chính: Số lượng bạch cầu: 8,7 G/L; bạch cầu đa nhân trung tính: 7,6 G/L; bạch cầu lympho: 0,9 G/L; số lượng hồng cầu: 6,03 T/L; huyết sắc tố: 119 g/L; số lượng tiểu cầu: 202 G/L; HCT: 38,7%. Chức năng đông máu: ALT: 17,8 U/L; AST: 24,3 U/L; Bilirubin toàn phần: 9,2 Mmol/L; Bilirubin trực tiếp: 1,3 Mmol/L; Protein toàn phần: 77,3 g/L; Albumin: 42,3 g/L; Ure: 4,4 mmol/L; Creatinin: 60,4 Mmol/L; Glucose máu: 4,8 mmol/L. HBsAg, anti HCV: Âm tính. Huyết tủy đồ: Bình thường. X quang tim phổi bình thường. CT scanner ổ bụng có hình ảnh gan to, nhu mô gan không đồng nhất, gan trái có vùng giảm đậm lan tỏa trên diện rộng khoảng 10x15 cm với ngoại vi là các ổ giảm đậm nhỏ. Tổn thương ngấm thuốc cản quang kém ở vùng ngoại vi ở thì tĩnh mạch cửa. Đường mật trong gan giãn đặc biệt ở gan trái. Túi mật thành mỏng, căng, không thấy hình ảnh tổn thương khối, giồng túi mật không thấy bất thường. Lách, tụy, thận không thấy hình ảnh bất thường, không thấy hình ảnh hạch to trong ổ bụng. Ổ bụng có lớp dịch mỏng túi cùng Douglas. Kết luận: Hình ảnh phù hợp với UTĐMTG. Mô bệnh học nhuộm HE: Ung thư biểu mô đường mật.

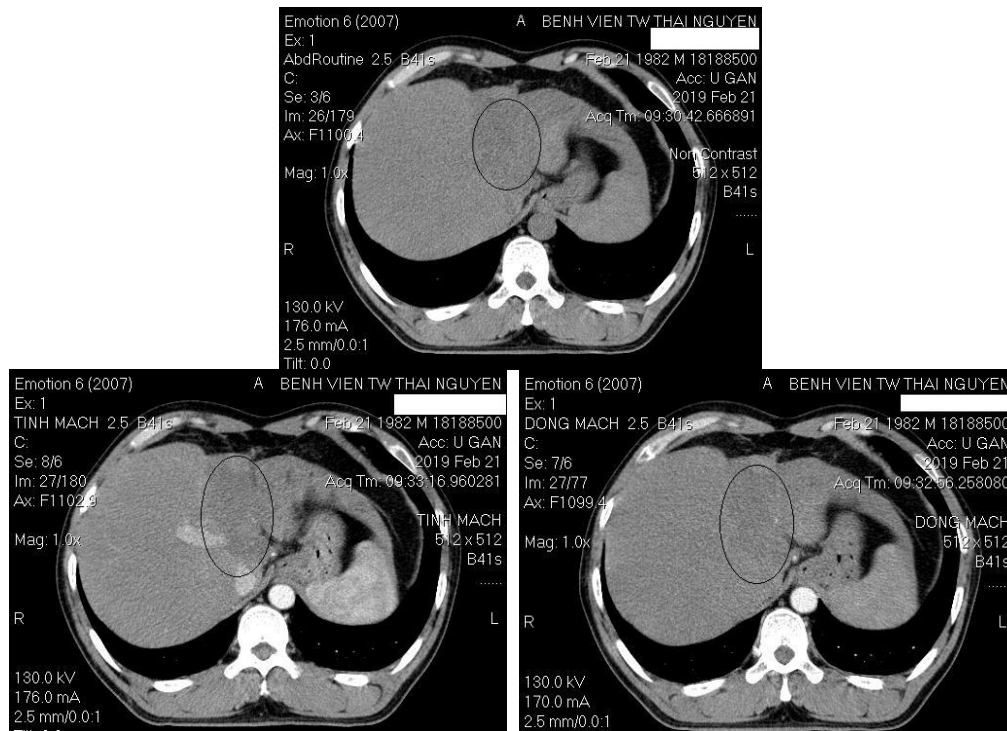


Hình 1. Kết quả chụp CT Scanner trước điều trị

Bệnh nhân được chẩn đoán UTĐMTG T3N0M0-giai đoạn IIIA. Bệnh nhân được chỉ định điều trị hóa trị phác đồ Gemcitabine/Cisplatin. Với liều lượng Gemcitabine 1000 mg/m^2 , N1 + 8, Cisplatin 25 mg/m^2 , N1+8, chu kỳ 21 ngày x 8 chu kỳ với liều Gemcitabine và Cisplatin đạt >95%. Bên cạnh đó được chỉ định dùng thuốc giảm đau bậc 2 (Paracetamol + codein Paracetamol + Tramadol). Đánh giá kết quả điều trị: Bệnh nhân sau điều trị đợt 1 giảm đau hạ sườn phải, ăn uống khá hơn, PS=0. Sau 2 đợt, bệnh nhân hết đau hạ sườn phải, không phải dùng thuốc giảm đau. Sau 3 đợt đánh giá lại tổn thương

trên siêu âm: Kích thước gan thu về bình thường tổn thương thu nhỏ với kích thước $46 \times 51 \text{ mm}$. Sau 8 đợt, CT Scanner cho hình ảnh gan không to, nhu mô gan trái có hình ảnh khối giảm tỷ trọng không đều ngấm thuốc cản quang kém, có hình ảnh giãn đường mật trong gan, túi mật không to, tĩnh mạch cửa không giãn, không có hạch ổ bụng, không có dịch tự do ổ bụng. Đánh giá đáp ứng bán phần.

Tác dụng phụ sau điều trị. Trên huyết học gặp hạ bạch cầu độ 1, hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 1, hạ huyết sắc tố độ 1. Ngoài huyết học: Nôn độ 1, không gặp độc tính trên gan, thận và các cơ quan khác.



Hình 2. Kết quả chụp CT Scanner sau điều trị

3. Bàn luận

Ung thư biểu mô đường mật trong gan là loại ung thư đứng hàng thứ hai của ung thư gan nguyên phát, sau ung thư biểu mô tế bào gan. Một số báo cáo cho thấy tỷ lệ UTĐMTG gia tăng trên phạm vi toàn cầu trong những thập niên gần đây [3], [4]. UTĐMTG có các yếu tố nguy cơ gần như tương tự ung thư biểu mô tế bào gan, đó là xơ gan, viêm gan virus mạn tính, xơ gan do rượu, tiểu đường type I và béo phì [5], [6]. Chẩn đoán UTĐMTG dựa vào lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ) và mô bệnh học. Các marker như CEA, CA19.9 có giá trị theo dõi, đánh giá kết quả điều trị và tiên lượng. Các phương pháp chẩn đoán này đều đã được triển khai và là những kỹ thuật thường quy trong chẩn đoán bệnh lý ung bướu nói chung tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Bệnh nhân đã được làm các xét nghiệm để chẩn đoán theo quy trình. Về điều trị, bệnh có thể điều trị triệt căn bằng phẫu thuật tuy nhiên thường khó được áp dụng vì bệnh nhân thường đến muộn, khi giai đoạn đã lan tràn

hoặc di căn. Trên bệnh nhân này, mặc dù đã có triệu chứng từ khoảng một năm trước nhưng sau gần 1 năm mới được chẩn đoán và không điều trị ngay nên khi bắt đầu điều trị thì bệnh đã vào giai đoạn lan rộng.

Phương pháp điều trị chính ung thư đường mật trong gan ở giai đoạn sớm là phẫu thuật triệt căn. Với giai đoạn lan tràn, khi phẫu thuật không còn chỉ định thì hóa trị toàn thân là một lựa chọn phù hợp. Hóa trị với mục đích tạm thời sử dụng các tác nhân như Fluorouracil, Leucovorin, Etoposide cho kết quả kiểm soát triệu chứng tốt được báo cáo lần đầu tiên trong nghiên cứu pha III của Glimelius trên bệnh nhân ung thư tụy và ung thư đường mật, trong đó có 37 bệnh nhân ung thư đường mật giai đoạn tiến triển [7]. Trong một nghiên cứu của tác giả Sharma, phác đồ GEMOX (Gemcitabin, Oxaliplatin) đã cải thiện có ý nghĩa tỷ lệ sống thêm không tiến triển và sống thêm toàn bộ so với phác đồ có Fluorouracil [8]. Kết quả của một số thử nghiệm pha II sau đó cũng đã khẳng định vai trò của hóa trị trong ung thư đường mật giai

đoạn tiền triển [9], [10]. Các nghiên cứu cho thấy hiệu quả vượt trội của phác đồ kết hợp Gemcitabin/Cisplatin và hiện nay nó được coi là phác đồ chuẩn cho điều trị bước một UTĐMTG. Kết quả của thử nghiệm pha III ABC-02 so sánh giữa Gemcitabine đơn thuần và Gemcitabine/Cisplatin cho thấy hiệu quả vượt trội của Gemcitabine/Cisplatin với HR cho sống thêm toàn bộ là 0,64, 95% CI 0,52-0,80; với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 81,4% ở nhóm Gemcitabine/Cisplatin so với 71,8% ở nhóm Gemcitabine, thời gian sống thêm trung bình của Gemcitabine đơn thuần so với Gemcitabine/Cisplatin là 8,1 so với 11,7 tháng ($p < 0,001$) [2]. Thử nghiệm pha II của một tác giả Nhật Bản (BT22) cho thấy sống thêm 1 năm tốt hơn ở nhóm bệnh nhân điều trị với Gemcitabine/Cisplatin (31,0% ở nhóm Gemcitabine và 39% ở nhóm Gemcitabine/Cisplatin) [11]. Các tác nhân khác được chỉ định điều trị như là S-1, một dạng fluoropyrimidine đường uống cũng được coi là một trong những tác nhân có nhiều hứa hẹn. Tỷ lệ đáp ứng là 35,5%; thời gian sống thêm trung bình 9,4 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình 3,7 tháng [12]. Các nghiên cứu khác về kết hợp Gemcitabine/S-1 cho tỷ lệ đáp ứng 34%, sống thêm trung bình 11,6 tháng, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình 5,9 tháng [13]. Hay tỷ lệ sống thêm 1 năm của Gemcitabine/S-1 là 52,9%, ưu thế hơn S-1 là 40% [13], [14], [15]. Tuy nhiên, hiện tại, ở Việt Nam phác đồ thường quy bước một cho UTĐMTG về cơ bản là phác đồ Gemcitabine/Cisplatin và hiện tại chúng tôi cũng chưa có số liệu về tỷ lệ đáp ứng hay sống thêm của phác đồ này tại Việt Nam. Đối với ca bệnh của chúng tôi cho kết quả bước đầu khá tốt. Triệu chứng cơ năng được cải thiện nhanh và kết quả đáp ứng sau điều trị đạt đáp ứng bán phần.

Tác dụng phụ sau điều trị trên bệnh nhân của chúng tôi là hạ bạch cầu độ 1, hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 1, hạ huyết sắc tố độ 1,

nôn độ 1, không gặp độc tính trên gan, thận và các cơ quan khác. Sơ bộ đánh giá bệnh nhân có mức độ dung nạp tốt với phác đồ. Tham khảo nghiên cứu của tác giả Valle và cộng sự, chúng tôi thấy mức độ dung nạp của phác đồ là chấp nhận được với độc tính độ 3,4 trên bạch cầu là 15,7%, hạ bạch cầu hạt 25,3%, hạ huyết sắc tố 7,6%, hạ tiểu cầu 8,6%, nôn gặp 5,1%, độc tính trên gan là 16,7%, độc tính trên thận gặp 1,5% [2].

4. Kết luận

Ung thư đường mật trong gan thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn nên điều trị triệt căn bằng phẫu thuật còn được chỉ định hạn chế vì vậy tiên lượng chung của bệnh thường xấu. Với các trường hợp bệnh giai đoạn tiền triển và di căn, hóa trị được chỉ định với mục đích điều trị tạm thời. Phác đồ chuẩn bước đầu được khuyến cáo là Gemcitabine/Cisplatin. Qua ca bệnh UTĐMTG đầu tiên được hóa trị liệu phác đồ Gemcitabine/Cisplatin, chúng tôi thấy bệnh tương đối nhạy cảm với hóa trị và phác đồ Gemcitabine/Cisplatin cho đáp ứng tốt với khả năng dung nạp tốt. Hiện tại bệnh nhân mới kết thúc điều trị được hai tháng vì vậy chúng tôi cần theo dõi tiếp để có kết quả sống thêm lâu dài. Tuy vậy, kết quả điều trị bước đầu trên bệnh nhân này cũng là tiền đề để chúng tôi triển khai tiếp phác đồ trên lâm sàng ở phạm vi lớn hơn, góp phần kết luận đầy đủ về hiệu quả cũng như độc tính của phác đồ trên bệnh nhân ung thư đường mật trong gan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1]. V. P. K. Babu, V. Talwar, S. Raina, et al., "Gemcitabine with carboplatin for advanced intrahepatic cholangiocarcinoma: A study from North India Cancer Centre", *Indian J. Cancer*, 55(3), pp. 222-225, 2018.
- [2]. J. Valle, H. Wasan, D. H. Palmer, D. Cunningham et al., "Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer", *N. Engl. J. Med.*, 362(14), pp. 1273-1281, 2010.
- [3]. H. Malhi, G. J. Gores, "Cholangiocarcinoma: modern advances in understanding a deadly old disease", *J. Hepatol*, 45(6), pp. 856-867, 2006.

- [4]. Y. Nakanuma, Y. Kakuda, "Pathologic classification of cholangiocarcinoma: New concepts", *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol*, 29(2), pp. 277-293, 2015.
- [5]. B. Doherty, V. E. Nambudiri, W. C. Palmer, "Update on the Diagnosis and Treatment of Cholangiocarcinoma", *Curr. Gastroenterol Rep.*, 19(1), pp. 2, 2017.
- [6]. K. Nagata, T. Einama, A. Kimura et al., "A case of intrahepatic cholangiocarcinoma that was difficult to diagnose prior to surgery: A case report", *Oncol. Lett*, 17(1), pp. 823-830, 2019.
- [7]. B. Glimelius, K. Hoffman, P. O. Sjoden et al., "Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer", *Ann. Oncol.*, 7(6), pp. 593-600, 1996.
- [8]. A. Sharma, A. D. Dwary, B. K. Mohanti et al., "Best supportive care compared with chemotherapy for unresectable gall bladder cancer: a randomized controlled study", *J. Clin. Oncol.*, 28(30), pp. 4581-4586, 2010.
- [9]. A. F. Hezel, A. X. Zhu, "Systemic therapy for biliary tract cancers", *Oncologist*, 13(4), pp. 415-423, 2008.
- [10]. B. Glimelius, K. Hoffman, P. O. Sjoden et al., "Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer", *Ann. Oncol.*, 7(6), pp. 593-600, 1996.
- [11]. T. Okusaka, K. Nakachi, A. Fukutomi, et al., "Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan", *Br. J. Cancer*, 103(4), pp. 469-474, 2010.
- [12]. J. Furuse, T. Okusaka, N. Boku et al., "S-1 monotherapy as first-line treatment in patients with advanced biliary tract cancer: a multicenter phase II study", *Cancer Chemother Pharmacol*, 62(5), pp. 849-855, 2008.
- [13]. T. Sasaki, H. Isayama, Y. Nakai et al., "Multicenter phase II study of S-1 monotherapy as second-line chemotherapy for advanced biliary tract cancer refractory to gemcitabine", *Invest New Drugs*, 30(2), pp. 708-713, 2012.
- [14]. C. Morizane, T. Okusaka, J. Mizusawa et al., "Randomized phase II study of gemcitabine plus S-1 versus S-1 in advanced biliary tract cancer: a Japan Clinical Oncology Group trial (JCOG 0805)", *Cancer Sci.*, 104(9), pp. 1211-1216, 2013.
- [15]. C. Morizane, M. Ueno, M. Ikeda et al., "New developments in systemic therapy for advanced biliary tract cancer", *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 48(8), pp. 703-711, 2018.