XỬ TRÍ UNG THƯ VÚ TRONG THAI KỲ

Trương Thị Thảo*, Võ Thị Ngọc Điệp**, Nguyễn Hoàng Quý***

* Bệnh viện Từ Dũ TP Hồ Chí Minh
**Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh
***Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh

ĐẠI CƯƠNG

- Ung thư vú là ung thư phổ biến nhất ảnh hưởng đến thai kỳ.
- Ung thư vú trong thai kỳ (PABC) được định nghĩa là ung thư vú được chẩn đoán trong thai kỳ hoặc trong năm đầu sau sinh.

Haan, J. de et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol. (2018).

ĐẠI CƯƠNG

- Tuổi trung bình của mẹ 33 tuổi
- Tuổi thai khoảng 21 tuần (vô kinh).
- Độ tuổi mắc bệnh thường trẻ nên ung thư vú trong thai kỳ thường có khuynh hướng di truyền theo kiểu đột biến BRCA1 hay BRCA2, và tiền căn gia đình có người mắc ung thư vú hay buồng trứng

Andersson TML, Johansson ALV, Hsieh CC, Cnattingius S, LambeM. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. Obstet Gynecol 2009

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH

- Giống như đặc điểm tổn thương ác tính tuyến vú của phụ nữ trẻ không mang thai.
- Carcinôm ống tuyến vú xâm lấn chiếm khoảng 70-90%,
- Carcinôm tiểu thùy xâm lấn với tỉ lệ khoảng 9%.
- Độ ác tính mô học grade 3 chiếm khoảng 40-95%

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH

- ER (+) và PR(+) < 30 % . Thấp hơn so với phụ nữ cùng tuổi không mang thai cùng bị mắc ung thư vú.
- Tăng biểu hiện HER-2 : 28 – 58 %.
- Tỉ lệ xâm lấn hạch 53 – 61%.
- Nguy cơ di căn xa tăng 2,5 lần tại thời điểm chẩn đoán .

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

- Khoảng 21,6 % bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú vào 3 tháng đầu
- 43,4% vào 3 tháng giữa
- 35,1 % vào 3 tháng cuối

Stensheim H, Møller B, van Dijk T, Fosså SD. Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: a registry-based cohort study. J Clin Oncol 2009

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

TỰ SỜ THẤY U VÚ

TiẾT DỊCH NÚM VÚ

CO RÚT NÚM VÚ
(ít gặp)

TÌNH HUỐNG LÂM SÀNG

- Bệnh nhân đến khám trễ hơn 1 tháng tăng tỉ lệ nguy cơ di căn hạch lên 0,9 %.

- Nếu có u vú kéo dài từ 2 tuần trở lên nên được đánh giá kỹ để tránh bỏ sót ung thư .

Mathelin C, Annane K, Treisser A, et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. Anticancer Res 2008

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT

THAY ĐỔI SỢI BỌC

BỌC SỮA

BƯỚU MỠ

ÁP XE VÚ

PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

- Siêu âm vú : độ nhạy, độ đặc hiệu cao đặc biệt không gây hại cho thai nhi.

- Nhũ ảnh 2 bên: cũng có thể chỉ định, đặc biệt cần bảo vệ khu vực bụng của người mẹ để tránh ảnh hưởng thai nhi nhất là 3 tháng đầu thai kỳ.

PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

- Tác giả ***Liberman*** nhận thấy độ nhạy của chụp nhũ ảnh khi phát hiện PABC chỉ là 78% do phần lớn là do sự gia tăng tuyến sữa và hàm lượng nước của mô vú đang mang thai.

Liberman L, et al. Imaging of pregnancy-associated breast cancer. Radiology. 1994

PHƯƠNG TIỆN CHẨN ĐOÁN

- Chụp cộng hưởng từ : chỉ định khi
- tổn thương nghi ngờ đa ổ
- nghi ngờ tổn thương di căn
- hoặc u tại chỗ tiến triển
- Sinh thiết trước khi điều trị luôn được chỉ định để có kết quả mô học của tổn thương
- Xạ hình xương và PET scan **chống chỉ định** trên bệnh nhân ung thư vú và thai kỳ.

Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012

Phối hợp điều trị đa chuyên khoa

PHẪU THUẬT UNG BƯỚU

NỘI KHOA UNG BỨOU

XẠ TRỊ UNG BƯỚU

SẢN KHOA

GÂY MÊ HỒI SỨC

NHI KHOA

CHẤM DỨT THAI KỲ

Đây là tình huống thường xảy ra trong 3 tháng đầu:

- ung thư đã tiến triển, di căn xa
- hóa trị tân hỗ trợ (đối với ung thư tiến triển tại chỗ),
- hóa trị cứu vớt/ hóa trị giảm nhẹ (đối với trường hợp di căn xa)
- Thời gian sống kỳ vọng của bệnh nhân thấp hơn thời gian để thai đủ trưởng thành.

Cá thể hóa điều trị phụ thuộc vào từng tính huống cụ thể của từng bệnh nhân

Selleret L, Genin AS, Uzan C,et al. Cancer du sein associé à la grossesse. Oncologie 2011

CHẤM DỨT THAI KỲ

Nếu bệnh diễn tiến trong 3 tháng giữa hoặc cuối :

- đánh giá tiên lượng sống còn của mẹ
- tuổi thai tính đến thời điểm trưởng thành
- nguyện vọng và hoàn cảnh cụ thể của từng bệnh nhân.

Cá thể hóa điều trị phụ thuộc vào từng tính huống cụ thể của từng bệnh nhân

Navrozoglou I et al. Breast cancer during pregnancy: a mini-review. Eur J Surg Oncol 2008

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ
PHẪU THUẬT

- Cầm máu kỹ do tình trạng tăng tạo mạch máu.
- Đoạn nhũ + nạo hạch
- Tái tạo trì hoãn sau sinh nhằm hạn chế thời gian gây mê .
- Sinh thiết hạch lính gác bằng xanh methylen chống chỉ định do độc tính của xanh methylene trên thai nhi.

Mathelin C, Annane K, Treisser A, et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. Anticancer Res 2008

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ

XẠ TRỊ

- Chỉ định xạ trị trong quá trình mang thai còn nhiều bàn cãi.
- Tuổi thai càng lớn thì nguy cơ tổn thương càng cao vì sẽ nằm gần trường chiếu xạ.
- Xạ trị vào những tháng cuối của thai kỳ sẽ không được chỉ định

Mathelin C, Annane K, Treisser A, et al. Pregnancy and post-partum breast cancer: a prospective study. Anticancer Res 2008

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ
HÓA TRỊ

- Ảnh hưởng của hóa trị trên thai nhi ít được ghi nhận trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ

Halaska MJ et al. Presentation,management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. Breast J 2009

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ

HÓA TRỊ

- ***Sinh lý bánh nhau*** : hoàn chỉnh vào tuần 12 – 14 của thai kỳ
- Bánh nhau: các bơm protein như P-glycoprotein + protein kháng đa thuốc + protein kháng lại tế bào ung thư vú
- Các thuốc độc tế bào đi vào thai thông qua bánh nhau ít gặp, cũng như các tế bào ung thư thư vú đi qua bánh nhau để vào **thai di (di căn thai nhi khi trên bệnh nhân ung thư vú**) chưa từng được ghi nhận trên y văn

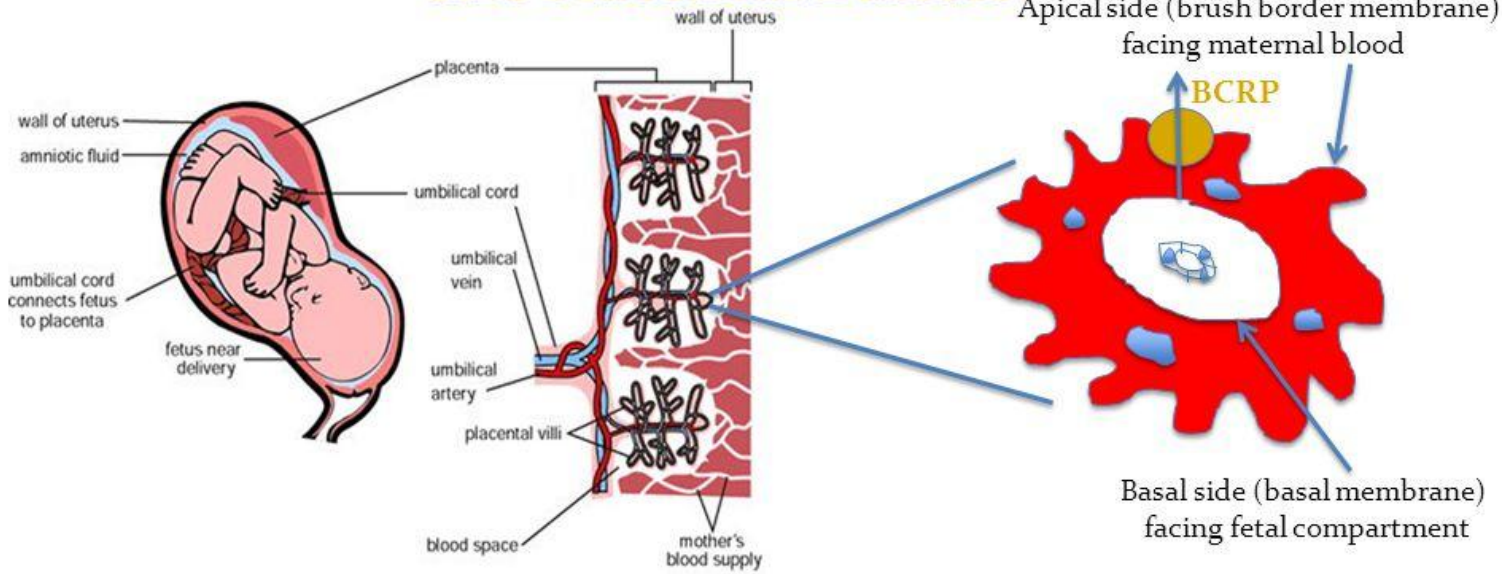
→ Bánh nhau được xem như là một hàng rào bảo vệ thai nhi trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ.

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ

HÓA TRỊ

SCHOOL OF PHARMACY
UNIVERSITY of WASHINGTON

The Placental Barrier



BCRP: Breast Cancer Resistance Protein/ABCG2
P-gp: P-glycoprotein/ABCB1
Both are ATP-binding cassette (ABC) transporters.

Our previous *in vitro* transport studies have shown that glyburide is an excellent BCRP substrate.

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ

HÓA TRỊ

- Trong 3 tháng đầu chống chỉ định hóa trị vì thuốc có thể đi vào phôi do bánh nhau chưa hoàn chỉnh về mặt cấu trúc và chức năng. Hóa trị chống chỉ định trước 10 tuần vô kinh để tránh tình trạng dị tật thai nhi, sẩy thai.
- Thông thường chỉ định hóa trị sẽ bắt đầu từ tuần lễ thứ 14

Halaska MJ et al. Presentation,management and outcome of 32 patients with pregnancy-associated breast cancer: a matched controlled study. Breast J 2009

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ
HÓA TRỊ

- Nghiên cứu của Mir, hóa trị **taxanes** và **vinorelbine** cho thấy an toàn trong 3 tháng giữa và cuối .
- Giảm nguy cơ thai chậm tăng trưởng trong tử cung và khả năng sinh non tháng.
- Không hóa trị sau 35 tuần (suy tủy thoáng qua)

Mir O et al. Emerging therapeutic options for breast cancer chemotherapy during pregnancy. Ann Oncol. 2008

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ
HÓA TRỊ

Liều hóa trị:

- Giống như liều sử dụng ở phụ nữ không có thai bị ung thư vú
- liều dựa trên cân nặng hiện tại của bệnh nhân khi mang thai và thay đổi liều theo mức độ tăng cân của bệnh nhân trong suốt thai kỳ .

Laas E et al. Prise en charge du cancer du sein découvert au cours et au décours de la grossesse.mt Médecine de la Reproduction, Gynécologie Endocrinologie (2014)

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ
HÓA TRỊ

Phác đồ hóa trị:

- FEC: 5-fluoro-uracil + epirubicine + cyclophosphamide
- AC: adriamycine + cyclophosphamide
- CMF (Cyclophosphomide + Methotrexate + 5 FU)
- Taxane + vinca alkaloide
- **Methotrexate** có liên quan đến hệ thống thần kinh trung ương, xương, dạ dày-ruột, và dị dạng tim, và thậm chí tử vong của bào thai.

Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2009

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ
HÓA TRỊ

- Một nghiên cứu tại 37 trung tâm ở 16 quốc gia thống kê trong vòng 20 năm trên 1170 bệnh nhân ung thư trong quá trình mang thai vừa được công bố trên Lancet vào tháng **1/2018.**

Haan, J. de et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol. (2018).

TIẾP TỤC DUY TRÌ THAI KỲ
HÓA TRỊ

Kết quả nghiên cứu :

- Ung thư vú chiếm tỉ lệ cao nhất trong các loại ung thư trong quá trình mang thai.
- Độc tính: tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung được ghi nhận trên nhóm bệnh nhân hóa trị bằng nhóm platine, tình trạng nhập khoa ICU sơ sinh được ghi nhận ở nhóm hóa trị bằng taxane .

→Vấn đề theo dõi chặt chẽ ở nhóm bệnh nhân hóa trị bằng nhóm **platin và taxane**.

Haan, J. de et al. Oncological management and obstetric and neonatal outcomes for women diagnosed with cancer during pregnancy: a 20-year international cohort study of 1170 patients. Lancet Oncol. (2018).

LIỆU PHÁP ĐÍCH

Chống chỉ định Trastuzumab (quá biểu hiện Her2)

- Suy thận thai nhi và tử vong thai nhi
- Chứng đau thắt ngực (mẹ)
- Thiểu ối

Molckovsky A, Madarnas Y. Breast cancer in pregnancy: a literature review. Breast Cancer Res Treat. 2008

LIỆU PHÁP NỘI TIẾT

Chống chỉ định TAMOXIFEN / PABC vì

- Dị dạng thai nhi (dị dạng sọ mặt và bất thường về giới tính thai nhi)

- Sẩy thai, sanh non, dị tật đường sinh dục tương tự như những phơi nhiễm với diethylstilbestrol.

Amant F,et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. EurJ Cancer 2010

CÁC THUỐC HỖ TRỢ KHÁC

- Giảm đau hay corticoide.

- Chống chỉ định Biphosphonate dù có di căn xương vì bpp qua được nhau thai gây ảnh hưởng đến tình trạng phát triển hệ xương khớp và rối loạn chuyển hóa calci

Amant F,et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. EurJ Cancer 2010

CÁC THUỐC HỖ TRỢ KHÁC

- Thuốc chống nôn (ondansentron và meticlopramide)

- Thuốc kích thích tăng trưởng bạch cầu hạt (GCSF) và erythropoietin -→ hạn chế sử dụng trừ những trường hợp thật sự cần thiết nếu đe dọa tính mạng của bệnh nhân như tình trạng nhiễm trùng cấp tính do giảm bạch cầu hạt.

Amant F,et al. Breast cancer in pregnancy: recommendations of an international consensus meeting. EurJ Cancer 2010

ĐỨNG TỪ GÓC ĐỘ SẢN KHOA

- Theo dõi thai kỳ
- Đánh giá những tổn thương dị dạng thai nhi trước khi điều trị
- Đánh giá tình trạng thai chậm tăng trưởng trong tử cung khi người mẹ đang điều trị
- Có thể chấm dứt thai kỳ kể từ 35 tuần .

Selleret L, Genin AS, Uzan C,et al. Cancer du sein associé à la grossesse. Oncologie 2011

ĐỨNG TỪ GÓC ĐỘ SẢN KHOA

- Nếu thai đã trưởng thành mà bệnh nhân vẫn đang hóa trị, nên chấm dứt thai kỳ sau khi kết thúc chu kỳ hóa trị 3 tuần để tránh tình trạng giảm bạch cầu hạt ảnh hưởng đến tình trạng huyết động học của thai nhi sau khi sổ thai và những ngày đầu sau sanh

- Sinh thường bằng ngã âm đạo hoặc sinh mổ như thai phụ bình thường

Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012

ĐỨNG TỪ GÓC ĐỘ SẢN KHOA

- Sau khi sanh, bánh nhau nên được đánh giá giải phẫu bệnh để tránh trường hợp tổn thương thứ phát di căn bánh nhau trong một số ca ghi nhận trên y văn.

- Hiện tại chưa ghi nhận tình trạng di căn thai nhi trong y văn

Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012

ĐIỀU TRỊ SAU SINH:
MẸ

- Điều trị về mặt ung thư có thể tiến hành liền sau đó nếu sanh thường không biến chứng, và có thể tiến hành 1 tuần nếu sanh mổ
- Hóa trị, xạ trị hỗ trợ, phẫu thuật tái tạo vú trì hoãn hay liệu pháp nội tiết.

Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012

ĐIỀU TRỊ SAU SINH:
MẸ

- Nếu bệnh nhân có hóa trị trong quá trình mang thai → không nuôi con bằng sữa mẹ (hóa chất tích tụ trong sữa - nhóm taxans)
- Điều trị hỗ trợ tâm lý phòng ngừa các biến chứng trầm cảm sau sanh
- Tư vấn di truyền đối với chị em ruột, mẹ trong gia đình hay cho lần có thai sau đó

Amant F, Loibl S, Neven P, Van Calsteren K. Breast cancer in pregnancy. Lancet 2012

ĐIỀU TRỊ SAU SINH: CON

Theo dõi định kỳ để đánh giá các dị tật

- Tâm thần kinh
- Tim mạch
- Các bệnh ác tính khác có thể xuất hiện muộn sau sinh.

Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2009

MANG THAI SAU KHI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

- Tất cả phụ nữ tiền mãn kinh chẩn đoán ung thư vú nên được tư vấn về khả năng thụ thai trong tương lai và các biện pháp tránh thai → tránh dùng các liệu pháp hormon.
- Tái phát ung thư vú xảy ra trong vòng 2 năm sau khi chẩn đoán

Roche N. Follow-up after treatment for breast cancer in young women. Breast. 2006

MANG THAI SAU KHI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

- Nếu bệnh nhân mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản, các lựa chọn bao gồm bảo quản lạnh buồng trứng hoặc phôi.
- Tuy nhiên, chưa có nhiều những nghiên cứu thành công
- Nguy cơ vô sinh do hóa trị
- Mãn kinh sớm

Roche N. Follow-up after treatment for breast cancer in young women. Breast. 2006

KẾT LUẬN

- Tỷ lệ ung thư vú ngày càng tăng và xuất hiện ở tuổi sinh sản, chúng ta có thể sẽ phải đối mặt với nhiều trường hợp ung thư vú trong thai kỳ

- Ung thư vú là một trong những bệnh lý ung thư thường gặp trong khi mang thai.

- Mức độ ác tính của bệnh so với phụ nữ cùng độ tuổi không mang thai lại cao.

KẾT LUẬN

- Chẩn đoán và điều trị cần cân nhắc từng tình huống cụ thể dựa trên tinh thần hội chẩn phối hợp nhiều chuyên khoa (sản khoa, phẫu thuật ung bướu, ung bướu nội khoa, xạ trị, giải phẫu bệnh, chẩn đoán hình ảnh, gây mê và nhi khoa)

- Trị liệu đa mô thức như sản khoa, phẫu thuật bảo tồn, hóa trị, xạ trị hay chấm dứt thai kỳ tùy theo hoàn cảnh, tình huống cụ thể và nguyện vọng của mỗi bệnh nhân

KẾT LUẬN

- Tối ưu hóa điều trị nhằm mang lại lợi ích cho mẹ và hạn chế độc tính trên thai nhi luôn được đặt ra.

- Điều trị y khoa chính xác dựa vào cá thể hóa bệnh nhân để nhằm mang lại lợi ích tốt nhất cho cả mẹ lẫn con.

CHÂN THÀNH CÁM ƠN