

ĐÁNH GIÁ SỰ BỘC LỘ PD-L1 SP142 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ BỘ BA ÂM TÍNH TẠI BỆNH VIỆN K

Nông Thị Thùy Linh¹, Nguyễn Đình Thạch¹, Tạ Văn Tờ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính; bước đầu đánh giá sự bộc lộ PD-L1 SP 142 và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 237 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính tại Bệnh viện K3 trong thời gian từ tháng 1/2019 đến 30/9/2020. Đánh giá một số đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ PD-L1 SP 142. **Kết quả:** Nghiên cứu được thực hiện trên 237 bệnh nhân, trong đó có 14 bệnh nhân biểu mô xâm nhập không phải dạng đặc biệt chiếm 59,5%, thể dị sản 38,4%. Hầu hết là độ mô học III (94,94%). 39 trường hợp nhuộm PD-L1 SP 142 có 14 trường hợp (35,9%) bộc lộ với PD-L1 SP142 >1% IC. Tỷ lệ dương tính của PD-L1 SP142 liên quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số TILs. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 không ảnh hưởng bởi các yếu tố mô học khác như típ mô bệnh học, xâm nhập mạch, di căn hạch.

Từ khóa: Ung thư vú bộ ba âm tính, sự xâm nhập viêm trong u (TILs), PD-L1 SP142

SUMMARY

EVALUATION OF EXPRESSION OF PD-L1 SP142 IN CANCER PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

¹Bệnh viện K.

Chịu trách nhiệm chính: Nông Thị Thùy Linh

Email: thuylinh.nong@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Objectives: to describe some of histopathological features of triple-negative invasive breast cancer, to evaluate the expression of PD-L1 SP142 and correlation with some histopathological characteristics of triple negative invasive breast cancer.

Subject and method: A cross-sectional study involving 237 cases of triple negative invasive breast cancer diagnosed at Vietnam National Cancer Hospital from February 2019 to September 2020. We evaluated some histopathological features and the expression of PD-L1 SP142. **Result:** Invasive breast carcinoma of no special type (NST) and metaplastic carcinoma accounted for 59.5% and 38.4%, respectively. The most common histological grade was III (94.94). In 39 cases of PD-L1 SP142 staining, 14 cases (35.9%) were positive >1% IC. The positive rate of PD-L1 SP142 was statistically related to the TILs index. The expression of PD-L1 SP142 was not affected by histopathological factors such as histopathological type, lymphovascular invasion, lymph node metastasis.

Keyword: triple-negative invasive breast cancer, TILs, PD-L1 SP142.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) xâm nhập là loại ung thư biểu mô (UTBM) phổ biến nhất ở nữ giới, chiếm tới 24,2% tổng số loại ung thư (UT) thường gặp trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nữ. Trên toàn thế giới, có khoảng 2,1 triệu lượt trường hợp mới được chẩn đoán UTV năm 2018, chiếm

tỉ lệ cao nhất trong 4 loại UT thường gặp ở nữ. Theo GLOBOCAN 2018, UTV đứng thứ 4 (9,2%) trong 5 loại UT hàng đầu ở Việt Nam sau UT gan (15,4%), phổi (14,4%), dạ dày (10,6%), trên UT đại trực tràng (8,9%); tính riêng ở phụ nữ; UTV chiếm tỉ lệ cao nhất (20,6%)¹. UTV bộ ba âm tính (Triple-negative breast cancer-TNBC) được xác định bởi sự vắng mặt sự bộc lộ của thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesterone (PR) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (HER-2) bằng hóa mô miễn dịch (HMMD) và sinh học phân tử dẫn đến các lựa chọn điều trị nhắm đích hạn chế. Đây là một nhóm các khối u ác tính độ cao, tiến triển nhanh, chiếm 15% - 20% các trường hợp UTV xâm nhập và thường gặp ở người trẻ tuổi. Bệnh nhân TNBC có xu hướng tăng khả năng di căn xa, tái phát sớm sau 2 hoặc 3 năm điều trị và tỉ lệ sống sót thấp hơn so với các bệnh nhân mắc các típ UTV khác. Sự không đồng nhất về phân tử là rào cản chính trong cải thiện khả năng sống và điều trị đích cho bệnh nhân TNBC². Độ ác tính của UTV không chỉ phụ thuộc vào sự bất thường về mặt di truyền và đặc tính sinh học mà còn liên quan tới sự tương tác giữa các tế bào UT và vi môi trường u. Vi môi trường của UTV chứa nhiều loại tế bào bao gồm cả tế bào lympho thâm nhiễm khối u (tumour infiltrating lymphocytes - TILs). TILs trong UTV xâm nhập là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Số lượng các tế bào miễn dịch cao liên quan đến sự đáp ứng tốt hơn với liệu pháp tân được trong nhóm TNBC và nhóm HER-2 dương tính. TILs có giá trị tiên lượng, dự đoán khả năng sống sót không tái phát bệnh, thời gian

sống thêm không bệnh và thời gian sống chung trong nhóm các TNBC giai đoạn sớm được điều trị bằng hỗ trợ tiêu chuẩn hoặc tân hỗ trợ³.

Bên cạnh các phương pháp điều trị truyền thống, liệu pháp miễn dịch trong điều trị UTV đã và đang được nghiên cứu rộng rãi, hứa hẹn mang lại nhiều lợi ích trong cải thiện chất lượng điều trị, tăng thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Gần đây, các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch PD-L1/PD-1 đang được phát triển nhanh chóng đây là phương pháp điều trị hiệu quả trong nhiều loại ung thư khác nhau, như: UT phổi, dạ dày, thực quản, u hắc tố, UTV... giai đoạn muộn, tái phát hoặc di căn. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng pha III đã chỉ ra rằng biểu hiện PDL1 bằng HMMD bộc lộ $\geq 1\%$ của các tế bào miễn dịch trong TNBC di căn được dự đoán là có sự cải thiện đáng kể khả năng sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ khi điều trị nhắm trúng đích theo con đường PD-L1 với Atezolizumab⁴.

Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về sự bộc lộ của PD-L1 SP142 nhằm mục đích điều trị bệnh nhân TNBC. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá sự bộc lộ PD-L1 SP142 ở bệnh nhân UTV có bộ ba âm tính tại Bệnh viện K nhằm mục tiêu: (1) Mô tả một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính tại Bệnh viện K. (2) Bước đầu đánh giá sự bộc lộ PD-L1 SP 142 và mối tương quan với một số yếu tố mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 237 Bệnh

nhân UTV được xác định típ phân tử bộ ba âm tính, mô u đúc paraffin lưu trữ tại Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K, thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2020.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân UTV được đánh giá típ mô bệnh học; xác định típ phân tử bộ ba âm tính dựa trên HMMD và lai tại chỗ (FISH, CISH, Dual-ISH) với những trường hợp nghi ngờ (Her-2/neu 2⁺). Bệnh nhân có đầy đủ mẫu bệnh phẩm đúc paraffin và tiêu bản HE, HMMD.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân TNBC có khối u, tiêu bản nhưng chất lượng bệnh phẩm không tốt và/hoặc bệnh phẩm không đủ số lượng tế bào u nhuộm PD-L1.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

2.3. Chỉ số và biến số nghiên cứu

- Tuổi: được chia thành 2 nhóm (≤ 50 và > 50 tuổi).

- Đánh giá các đặc điểm mô bệnh học của TNBC:

+ Phân típ mô bệnh học UTV theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019⁵.

+ Đánh giá độ mô học theo Scarff Bloom và Richardson (thang điểm Nottingham).

+ Xác định tình trạng xâm nhập mạch ngoại vi khối u.

+ Đánh giá sự thâm nhiễm viêm trong u (chỉ số TILs), gồm ba nhóm⁶:

Nhóm A (0% -10% mô đệm TILs) => đại diện cho chỉ số TILs thấp.

Nhóm B (10% - 40% mô đệm TILs) => đại diện cho chỉ số TILs trung bình.

Nhóm C (40% - 90% mô đệm TILs) => đại diện cho chỉ số TILs cao.

+ Xác định tình trạng di căn hạch.

- Phân loại giai đoạn u theo hệ thống TNM của AJCC lần thứ 8 (2017)⁵.

- Ghi nhận sự bộc lộ PD-L1 SP142 trên các mẫu xét nghiệm. Xác định dương tính khi PD-L1 bộc lộ $\geq 1\%$ các tế bào miễn dịch (immune cells - IC) trong mô u xâm nhập.

- Nhập dữ liệu, xử lý theo phần mềm SPSS 20.0, trong đó sử dụng các thuật toán phù hợp để phân tích.

- Đề tài được Hội đồng Y đức Bệnh viện thông qua.

- Thông tin bệnh nhân bí mật. Người nghiên cứu chỉ sử dụng các số liệu phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và vị trí.

Nhóm tuổi	≤ 50		>50		Tổng	
Vị trí	n	%	n	%	n	%
Vú trái	50	21,0	53	22,4	103	43,4
Vú phải	67	28,3	67	28,3	134	56,6
Tổng	117	49,3	120	50,7	237	100
X $\pm$ SD	51,52 $\pm$ 11,59					

237 bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình mắc bệnh là 51,52 $\pm$ 11,59, nhóm tuổi ≤ 50 (49,3%) và trên 50 tuổi (50,7%). Chúng tôi gặp bệnh nhân trẻ nhất là 26 tuổi và lớn nhất là 87 tuổi.

Bảng 2: Đặc điểm mô bệnh học của TNBC.

Típ mô bệnh học	UTBM xâm nhập NST		UTBM thể dị sản		Loại khác		p
	n	%	n	%	N	%	
Tuổi							
≤ 50	59	24,9	55	23,2	3	1,3	p < 0,05
> 50	82	34,6	36	15,2	2	0,8	
Độ mô học							
II	11	4,6	0	0	1	0,4	p < 0,05
III	130	54,9	91	38,4	4	1,7	
Xâm nhập mạch							
Có xâm nhập	53	22,4	13	5,5	2	0,8	p < 0,01
Không xác định	88	37,1	78	32,9	3	1,3	
Di căn hạch							
N0	83	35,0	74	31,2	3	1,3	p < 0,01
N1	37	15,6	14	5,9	0	0	
N2	18	7,6	3	1,3	1	0,4	
N3	3	1,3	0	0	1	0,4	
Chỉ số TILs							
Nhóm A	88	37,1	59	24,9	4	1,7	p > 0,05
Nhóm B	34	14,3	21	8,9	1	0,4	
Nhóm C	19	8,0	11	4,7	0	0	
Giai đoạn							
I	55	23,2	50	21,0	2	0,8	p < 0,05
II	65	27,5	38	16,1	1	0,4	
III	21	8,9	3	1,3	2	0,8	

Đa số các trường hợp UTV xếp nhóm UTBM vú xâm nhập không phải dạng đặc biệt (NST), chiếm tới 59,5%. Thể dị sản có 91 bệnh nhân, chiếm 38,4%. Phần lớn u có độ mô học III (95%), không có trường hợp nào có độ mô học I. Nghiên cứu phát hiện 77 bệnh nhân (32,5%) có di căn hạch, hầu hết là N1 (51 trường hợp), chỉ có 4 bệnh nhân di căn hạch nhóm N3. 68 trường hợp phát hiện có xâm nhập mạch ngoại vi khối u, chiếm 28,7%. Hầu hết bệnh nhân TNBC ở giai đoạn I và II (chiếm 89%), 11% ở giai đoạn III. Hầu hết các u TNBC có chỉ số TILs thấp (nhóm A), chiếm 63,7%. Chỉ có 12,7 mô u có chỉ số TILs cao (nhóm C).

Bảng 3: Sự bộc lộ PD-L1 SP 142 ở một số trường hợp TNBC.

Sự bộc lộ PD-L1	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
<1 % IC	25	64,1
≥ 1% IC	14	35,9
Tổng	39	100

Chúng tôi có 39 trường hợp TNBC được nhuộm PD-L1 SP 142, trong đó có 14 bệnh nhân (35,9 %) xác định có ≥ 1% các tế bào miễn dịch bộc lộ PD-L1.

Bảng 4. Liên quan giữa sự bộc lộ PD-L1 SP 142 với một số yếu tố mô bệnh học.

Bộc lộ PD-L1	< 1% IC	≥ 1% IC	p
Típ mô bệnh học			p > 0,05
UTBM xâm nhập NST	12	8	
UTBM thể dị sản	13	6	
Loại khác	0	0	
Tình trạng di căn hạch			p > 0,05
Không di căn	17	9	
Có di căn hạch	8	5	
Xâm nhập mạch ngoại vi			p > 0,05
Có xâm nhập	4	5	
Không xác định	21	9	
Chỉ số TILs			p < 0,001
Nhóm A	23	3	
Nhóm B	2	9	
Nhóm C	0	2	

Sự bộc lộ PD-L1 Sp142 không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ở các típ mô bệnh học khác nhau. Tỷ lệ bộc lộ và không bộc lộ ở nhóm UTBM xâm nhập NST so với thể dị sản tương ứng là 8/12 và 6/13. Tình trạng di căn hạch và xâm nhập mạch ngoại vi cho kết quả tương tự. PD-L1 SP142 dương tính cao hơn hẳn ở nhóm chỉ số TILs trung bình và cao (nhóm B và C), với 11/14 ca bộc lộ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mô bệnh học của UTV có bộ ba âm tính.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trẻ nhất 26 tuổi, cao nhất là 87, độ tuổi trung bình $51,52 \pm 11,59$. Tỷ lệ mắc bệnh ở độ tuổi ≤ 50 và trên 50 tuổi khá tương đồng, trội hơn ở lứa tuổi trên 50 (chiếm 50,7%). Đặc biệt, độ tuổi ≤ 40 tuổi có 43 trường hợp (chiếm 18,1%). UT ở vú phải gặp nhiều hơn vú trái với tỷ lệ 56,6. Sự khác biệt này không có ý nghĩa. Típ UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt (NST), chiếm ưu thế với 59,5%. Thể dị sản có 91 bệnh nhân, chiếm 38,4%. Riêng thể dị sản, chúng tôi gặp chủ yếu là thứтип dị sản NST (64 bệnh nhân),

tiếp đến là típ dị sản vảy (21 bệnh nhân), 3 trường hợp dị sản xương-sụn và 3 ca dị sản tế bào thoi.

Nghiên cứu pha III ECOG 2197 and ECOG 1199 với 481 bệnh nhân TNBC cho thấy có 280 trường hợp ≤ 50 tuổi (58,2%), độ tuổi dao động từ 24-85 tuổi. Trong đó, 197 bệnh nhân không có di căn hạch (41%), 199 bệnh nhân (41,4%) di căn 1-3 hạch và 85 trường hợp (17,6%) di căn trên 3 hạch⁷. Chúng tôi gặp chủ yếu bệnh nhân thứтип xâm nhập NST nên tỷ lệ bệnh nhân > 50 tuổi chiếm ưu thế. Tuy nhiên, ở nhóm UTBM thể dị sản hầu hết bệnh nhân ≤ 50 tuổi.

Chúng tôi gặp phần lớn các u có độ mô học III (95%), không có trường hợp nào có

độ mô học I. Nhiều nghiên cứu độc lập chỉ ra rằng độ mô học có vai trò tiên lượng quan trọng ngang với tình trạng di căn hạch nách và quan trọng hơn kích thước của khối u. Trong số 77 bệnh nhân (32,5%) có di căn hạch: hầu hết di căn 1-3 hạch (51 trường hợp), 4 bệnh nhân di căn hạch N3 (trong đó, 3 bệnh nhân di căn > 9 hạch và 1 bệnh nhân có di căn hạch hạ đòn). 68 trường hợp phát hiện có xâm nhập mạch ngoại vi khối u, chiếm 28,7%. Đây là yếu tố tiên lượng quan trọng, có liên quan tới dự báo tái phát và di căn xa. Hầu hết bệnh nhân TNBC ở giai đoạn I và II (chiếm 89%), chỉ 11% ở giai đoạn III. Khi phân tích yếu tố mô học với các típ mô bệnh học, chúng tôi thấy tình trạng xâm nhập mạch ngoại vi u và di căn hạch gặp chủ yếu ở nhóm UTBM xâm nhập NST, ít gặp hơn ở nhóm UTBM thể dị sản ($p < 0,01$).

Xâm nhập mạch là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng UTV. Đây là bước đầu tiên để tế bào u di căn tới hạch nách và cơ quan khác. Chính vì vậy, hình ảnh xâm nhập mạch ngoài yếu tố tiên lượng còn là dấu hiệu cảnh báo cho bác sĩ ung thư và giải phẫu bệnh cần rất cẩn thận trong việc xác định di căn hạch nách và cơ quan khác. Xâm nhập mạch trong UTV được xác định ở vùng rìa u, xâm nhập mạch trong mô u không có giá trị. Nghiên cứu năm 2017 của Ke-Wen He và cs trên 255 bệnh nhân UTV: các bệnh nhân được đánh giá xâm nhập mạch và theo dõi trong 101 tháng⁸. Các tác giả nhận thấy xâm nhập mạch gặp ở 25,1% các trường hợp và nhận định rằng đây là một yếu tố tiên lượng xấu.

Tình trạng di căn hạch là yếu tố xếp giai đoạn bệnh đồng thời cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng dự đoán thời gian sống thêm và nguy cơ tái phát của khối u. Trong

nghiên cứu của Tạ Văn Tờ: nhóm bệnh nhân không có hạch di căn, tỉ lệ sống thêm 5 năm là 91,96%; trong khi đó nhóm bệnh nhân có hạch di căn, tỉ lệ này giảm xuống còn 53,03%. Ngoài ra, tỉ lệ sống thêm 5 năm còn phụ thuộc vào số lượng hạch di căn: 1-3 hạch là 60,59%, trên 3 hạch thời gian sống thêm giảm đi nhiều chỉ còn là 43,25%⁹.

4.2. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 và mối tương quan với một số yếu tố mô bệnh học

Hầu hết TNBC trong nghiên cứu này có chỉ số TILs thấp (nhóm A), chiếm 63,7%. Chỉ có 12,7 mô u có chỉ số TILs cao (nhóm C). Theo nghiên cứu ECOG 2197 và ECOG cho thấy có 332 (69%) trường hợp có TILs < 10%, 128 (26,6%) chỉ số TILs mức trung bình và 21 (4,4%) có TILs mức cao trên 40%⁷. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 39 trường hợp TNBC được nhuộm PD-L1 SP142, cho kết quả bộc lộ > 1% IC ở 14 trường hợp (chiếm 35,9%). Trong đó, hầu hết sự bộc lộ PD-L1 SP142 ở nhóm có chỉ số TILs mức trung bình và cao (11 trường hợp). Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,001$. So sánh với các yếu tố mô học khác như típ mô bệnh học, xâm nhập mạch, di căn hạch chúng tôi không thấy sự khác biệt. Hallie Wimberly và cs nhận thấy tỉ lệ PD-L1 SP 142 bộc lộ ở 30% bệnh nhân TNBC¹⁰. Trong nghiên cứu của Bruna Cerbelli và cs, tỉ lệ này là 35%¹¹. Các nhà khoa học đều khẳng định sự bộc lộ PD-L1 SP 142 có liên quan mật thiết với TILs và các TNBC có chỉ số TILs cao có tiên lượng tốt hơn các khối u có chỉ số TILs thấp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 237 trường hợp TNBC tại Bệnh viện K, thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2020; chúng tôi nhận thấy:

5.1. Đặc điểm mô bệnh học của TNBC

Độ tuổi trung bình $51,52 \pm 11,59$, nhóm tuổi ≤ 50 chiếm 49,3% và trên 50 tuổi chiếm 50%. Bệnh nhân trẻ nhất 26 tuổi và lớn nhất là 87 tuổi. Đa số các trường hợp là tít mô bệnh học UTBM xâm nhập NST chiếm tới 59,5%. Thở dị sản chiếm 38,4%; trong đó thứ tít dị sản NST có 64 bệnh nhân, tiếp đến là tít dị sản vảy (21 bệnh nhân), 3 trường hợp dị sản xương-sụn và 3 ca dị sản tế bào thoi. Độ mô học III chiếm ưu thế nổi bật (95%), không có trường hợp nào có độ mô học I. Chúng tôi ghi nhận 77 bệnh nhân (32,5%) có di căn hạch, hầu hết là N1 (51 trường hợp), chỉ có 4 bệnh nhân di căn hạch nhóm N3. Xâm nhập mạch ngoại vi khối u có 68 trường hợp, chiếm 28,7%. Hầu hết bệnh nhân TNBC ở giai đoạn I và II (chiếm 89%), chỉ 11% ở giai đoạn III. Các trường hợp có chỉ số xâm nhập viêm TILs thấp (nhóm A) chiếm 63,7%; 23,6% chỉ số TILs trung bình (nhóm B). Chỉ có 12,7% mô u có chỉ số TILs cao (nhóm C).

5.2. Sự bộc lộ PD-L1 SP 142 và mối tương quan với một số yếu tố mô bệnh học

Trong 39 trường hợp TNBC được nhuộm PD-L1 SP 142, có 14 trường hợp (35,9%) bộc lộ với PD-L1 SP142. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 có liên quan với chỉ số TILs. Tỷ lệ bộc lộ cao hơn hẳn ở nhóm chỉ số TILs mức độ trung bình và cao (11/14 trường hợp). Sự khác biệt này có ý nghĩa với $P < 0.001$. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 không ảnh hưởng bởi các yếu tố mô học khác như tít mô bệnh học, xâm nhập mạch, di căn hạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* ;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Sung Gwe Ahn, Seung Jun Kim, Cheungyeul Kim, and Joon Jeong (2016). Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. doi:10.4048/jbc.2016.19.3.223
3. X. Yu, Z. Zhang, Z. Wang, P. Wu, F. Qiu, and J. Huang (2020). Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. doi:10.1007/s12094-015-1391-y
4. Cyprian FS, Akhtar S, Gatalica Z, Vranic S (2019). Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* ;19(3):227-233. doi:10.17305/bjbms.2019.4204
5. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours* (2019). International Agency for Research on Cancer; (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>.
6. Zgura A, Galesa L, Bratila E, Anghel R (2018). Relationship between Tumor Infiltrating Lymphocytes and Progression in Breast Cancer. *Mædica*. 2018;13(4):317-320. doi:10.26574/maedica.13.4.317
7. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al (2014). Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG 1199. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* ; 32(27): 2959-2966. doi: 10.1200/JCO.2013.55.0491
8. He K-W, Sun J-J, Liu Z-B, et al (2017). Prognostic significance of lymphatic vessel invasion diagnosed by D2-40 in Chinese

- invasive breast cancers. *Medicine* (Baltimore);96(44):e8490. doi:10.1097/MD.00000000000008490
9. **Tạ Văn Tờ (2004)**. Nghiên cứu hình thái học, hoá mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú. Luận văn Tiến sĩ chuyên ngành Giải phẫu bệnh, trường Đại học Y Hà Nội.
10. **Wimberly H, Brown JR, Schalper K, et al (2015)**. PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res* ;3(4):326-332. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
11. **Cerbelli B, Pernazza A, Botticelli A, et al (2017)**. PD-L1 Expression in TNBC: A Predictive Biomarker of Response to Neoadjuvant Chemotherapy? *BioMed Res Int* :1750925. doi:10.1155/2017/1750925.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ GIẢI TRÌNH TỰ GEN THỂ HỆ MỚI (NGS) UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Thái Hòa*

TÓM TẮT

Xét nghiệm tìm đột biến có vai trò rất quan trọng trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa. Phương pháp giải trình tự gen thể hệ mới cho phép giải mã đồng thời hàng triệu trình tự DNA, qua đó nâng cao hiệu quả phát hiện đột biến. **Mục tiêu:** đánh giá kết quả giải trình tự gen thể hệ mới cho ung thư phổi không tế bào nhỏ tại bệnh viện K. **Đối tượng:** 931 mẫu xét nghiệm NGS, trong đó có 758 mẫu mô, còn lại là mẫu dịch hoặc máu làm cfDNA. **Phương pháp:** Mô tả hồi cứu. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến EGFR là 34,5%. Đột biến Del 19 53,9%; đột biến L858R 32,7%. Tỷ lệ đột biến ALK 4,8%; trong đó 5% có kết hợp đột biến EGFR. Tỷ lệ đột biến ROS1 0,9%; BRAF 2,3%; KRAS 20,8%. **Kết luận:** Kết quả của xét nghiệm

NGS tương đồng với những đánh giá trước đây trong y văn

Từ khoá: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, giải trình tự gen thể hệ mới.

SUMMARY

THE RESULTS OF NEW GENERATION SEQUENCING (NGS) OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT K HOSPITAL

Mutation testing is very important in treatment of advanced non-small cell lung cancer. New generation sequencing allows simultaneous decoding of millions of DNA sequences, there by improving the efficiency of mutation detection. **Objective:** Assess The results of new generation sequencing (NGS) of non-small cell lung cancer at K Hospital. **Enrollment:** 931 samples for NGS tests of non-small cell lung cancer patients at K hospital, of which 758 are in formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) tissue biopsy specimens. **Method:** Prospective study. **Results:** rate of

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hòa
Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS mutation are: 34.5%, 4.8%, 0.9%, 2.3%, 20.8% respectively. **Conclusion:** test results are similar to previous reviews in the literature

Keywords: new generation sequencing (NGS), non-small cell lung cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) là bệnh lý ác tính chiếm 85% các loại ung thư phổi. Ở giai đoạn tiến xa, việc điều trị chủ yếu là điều trị toàn thân. Với những điều trị nhắm đích phân tử mới được áp dụng trong thời gian gần đây, tiên lượng của nhóm bệnh nhân này đã từng bước tốt lên. Những hướng dẫn điều trị trên thế giới và tại Việt Nam cũng nhấn mạnh việc phát hiện đột biến trước khi tiến hành điều trị cho UTPKTBN giai đoạn tiến xa, các đột biến có điều trị đặc hiệu bao gồm EGFR, ALK, ROS1. Việc phát hiện ra những đột biến phân tử cũng có rất nhiều tiến bộ để tăng độ nhạy, độ đặc hiệu của phương pháp xét nghiệm nhằm tìm ra những điều trị đích thích hợp cho bệnh nhân. Không chỉ xét nghiệm trên mẫu mô, ngày nay sinh thiết lỏng cũng cho hiệu quả đáng khích lệ, được chỉ định cho những trường hợp mẫu mô không đủ hoặc không đảm bảo.

Phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (next generation sequencing – NGS) là công nghệ cho phép giải mã đồng thời hàng triệu trình tự DNA cùng lúc, qua đó giúp nâng cao hiệu suất của quá trình giải mã bộ gen của sinh vật nói chung và gen người nói riêng. Trong xét nghiệm phân tử của UTPKTBN, phương pháp NGS đã được áp dụng rộng rãi ở nhiều trung tâm ung thư và ngày càng trở nên phổ biến. Tại bệnh viện K, từ 3 năm trở lại đây chúng tôi đã hợp tác cùng Viện Di truyền Y học Thành phố Hồ Chí Minh thực

hiện xét nghiệm NGS cho một số bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: *“Đánh giá kết quả giải trình tự gen thế hệ mới ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện K”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Mẫu xét nghiệm làm NGS từ 1/2019 của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ điều trị tại Bệnh viện K

Tiêu chuẩn chọn:

- Có giải phẫu bệnh lý khẳng định là ung thư nguyên phát ở phổi
- Được làm xét nghiệm NGS bằng mẫu mô hoặc mẫu máu hoặc mẫu dịch màng phổi, màng tim

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Ung thư phổi loại tế bào nhỏ hoặc thần kinh nội tiết

2.2 Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu

Phương pháp xét nghiệm thực hiện:

- Mẫu: Nén đút, dịch, máu
- Bộ hoá chất: New England BioLabs, Hoa Kỳ
- Thiết bị: Hệ thống giải trình tự gen thế hệ mới (next generation sequencing) MiniSeq, Illumina, Hoa Kỳ
- Kỹ thuật: Massively parallel DNA by next generation sequencing technology
- Đột biến khảo sát chính: Các đột biến liên quan đến ý nghĩa lâm sàng của các gen EGFR, KRAS, NRAS, ALK, BRAF, ROS1 được kiểm tra. Chỉ các đột biến có tần suất cao hơn tần suất phát hiện (5% với mẫu mô và 1% với mẫu ADN tự do) được ghi nhận.

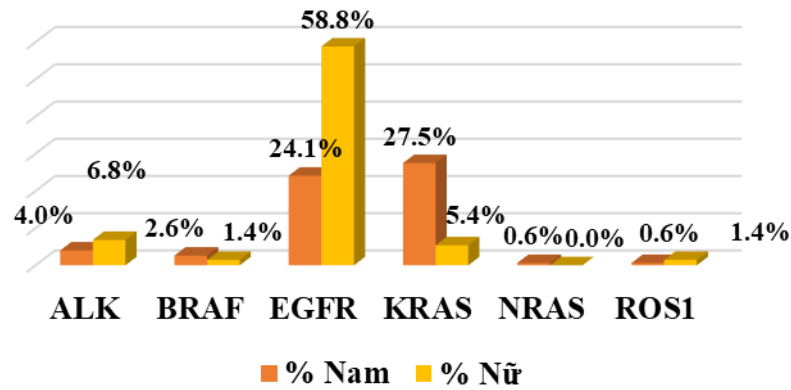
Sau khi có kết quả, chúng tôi sẽ thống kê và xử lý số liệu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

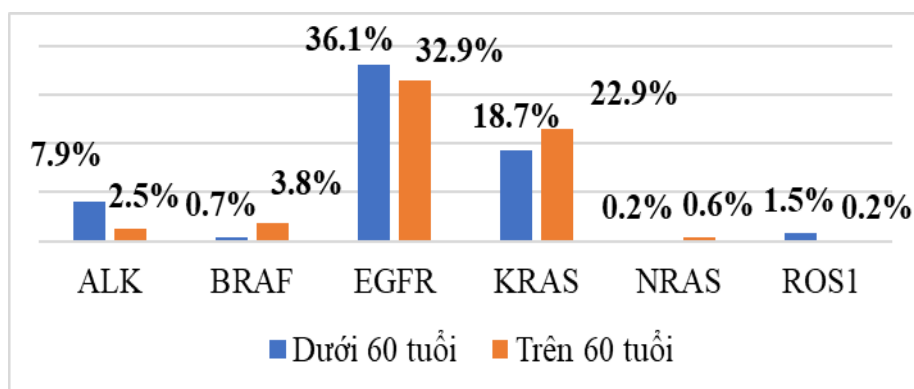
Bảng 3.1. Tỷ lệ các đột biến

Loại ĐB	n	Tỷ lệ %
Không ĐB	341	36,6%
ALK	45	4,8%
BRAF	21	2,3%
EGFR	321	34,5%
KRAS	194	20,8%
NRAS	4	0,4%
ROS1	8	0,9%
Tổng	931	

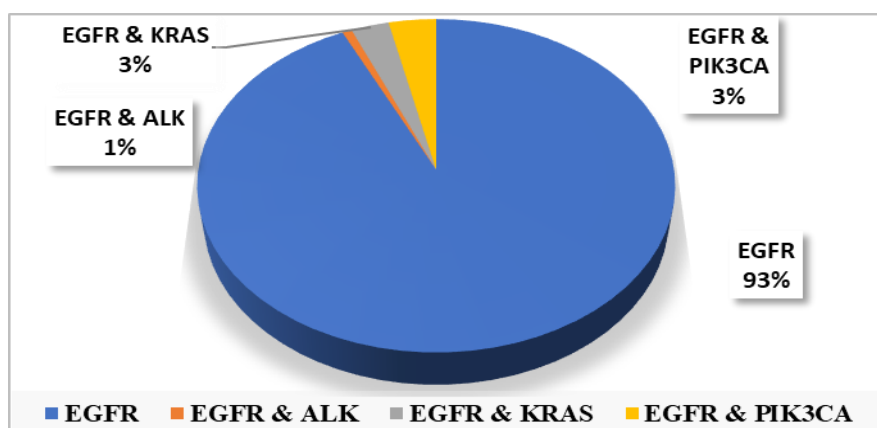
36,6% không có đột biến. Đột biến EGFR 34,5%; Đột biến ALK 4,8%, đột biến KRAS 20,8%

**Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ đột biến theo giới tính**

Đột biến EGFR và ALK phổ biến ở nữ hơn nam

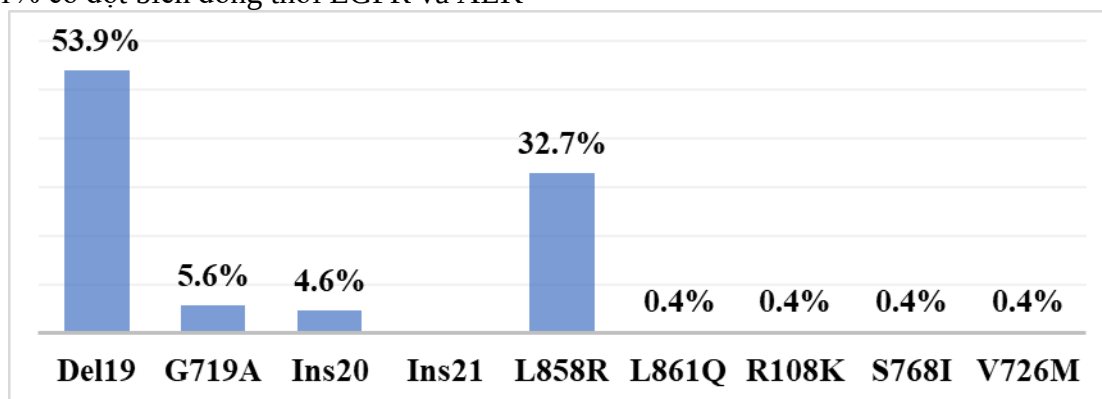
**Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đột biến theo độ tuổi**

Đột biến ALK, ROS1 phổ biến ở bệnh nhân dưới 60 tuổi



Biểu đồ 3.3. Phân bố đột biến gen EGFR (1)

1% có đột biến đồng thời EGFR và ALK



Biểu đồ 3.4. Phân bố đột biến trên gen EGFR (2)

53,9% đột biến Del 19, 32,7% đột biến L858R. Tỷ lệ T790M nguyên phát kết hợp cùng 2 đột biến thường gặp này là 2 % và 1%



Biểu đồ 3.5. Phân bố đột biến gen ALK

8% có đột biến ALK và 1 gen khác (EGFR, KRAS).

IV. BÀN LUẬN

Điều trị cơ bản của UTPKTBN giai đoạn tiến xa là điều trị toàn thân. Trước đây, việc điều trị cho nhóm bệnh nhân này dựa chủ

yếu vào thể mô bệnh học. Sự phát triển về sinh học phân tử trong thời gian gần đây đã thay đổi chiến lược điều trị và tiên lượng của nhiều ung thư nói chung và UTPKTBN nói

riêng. Đối với UTPKTBN, nhất là ung thư biểu mô tuyến, xét nghiệm đột biến gen để tìm các đột biến dẫn đường, đột biến có thuốc điều trị đích là hết sức cần thiết và được đề nghị trong các hướng dẫn điều trị trên thế giới. Từ 2019, chúng tôi thu thập được 931 mẫu làm xét nghiệm NGS, trong đó có 758 mẫu mô.

Đột biến EGFR là đột biến thường gặp nhất, lên tới 50% ở người châu Á, và chỉ xảy ra ở 10% bệnh nhân phương tây [1]. Các phương pháp xét nghiệm đột biến EGFR hiện nay là Realtime PCR, giải trình tự gen, và giải trình tự gen thế hệ mới NGS. Tỷ lệ đột biến EGFR ở người Việt Nam khá cao, tương đồng với kết quả ở Châu Á. Theo nghiên cứu PIONEER, tỷ lệ đột biến EGFR ở bệnh nhân UTPKTBN Việt Nam là 64,2% [2]. Một đánh giá NGS đa trung tâm tại Việt Nam cho tỷ lệ này là 33,2%[3]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đột biến EGFR là 34,5%, tương đồng với kết quả nghiên cứu này. Đột biến này thường xảy ra ở exon 18-21 của gen EGFR, bao gồm các đột biến nhạy thuốc và kháng thuốc. Hai vị trí thường gặp nhất là Del 19 và L858R, chiếm tỷ lệ hơn 90% các đột biến EGFR, đây là hai đột biến nhạy thuốc [2,3]. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với 53,9% là đột biến Del 19 và 32,7% đột biến L858R. Đột biến EGFR thường gặp hơn ở bệnh nhân nữ giới, đây cũng là kết quả tương đồng của phân tích này với các nghiên cứu khác. Ngoài các đột biến thường gặp kể trên, nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra khoảng 15% các trường hợp có đột biến hiếm gặp, phần lớn ở Exon 18, 20, 21. Đột biến thay thế T790M là đột biến kháng thuốc, thường gặp khoảng 50-60% các trường hợp sau kháng thứ phát với các thuốc ức chế Tyrosine Kinase. Đột biến T790M nguyên

phát rất hiếm gặp [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, T790M nguyên phát chiếm tỷ lệ 3%.

Đột biến ALK (tái sắp xếp ALK) là đột biến không thường gặp, xảy ra ở khoảng 5% các trường hợp UTPKTBN, ưu thế ở bệnh nhân nữ, không hoặc ít hút thuốc, ung thư biểu mô tuyến [5]. Các phương pháp xét nghiệm đột biến ALK được FDA chấp thuận bao gồm FISH, hoá mô miễn dịch. Xét nghiệm NGS ngày càng cho thấy tính hiệu quả và được sử dụng ngày càng rộng rãi. Trong thống kê của chúng tôi, tỷ lệ đột biến này là 4,8%, kết quả tương đồng với Anh - Thu Huỳnh Dang và cộng sự (5,4%). Kết quả của chúng tôi cao hơn so với phân tích ở các bệnh nhân phương Tây (3,9%) [6,7] và thấp hơn ở các nhóm châu Á khác (10%) [8]. Phân tích của chúng tôi cũng chỉ ra nhóm đột biến này hay gặp ở bệnh nhân dưới 60 tuổi và nữ giới. Đột biến ALK và EGFR có thể coi là những đột biến loại trừ vì thường không xảy ra đồng thời [3]. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 5% bệnh nhân có đột biến ALK mang thêm đột biến EGFR.

Ngoài hai đột biến là EGFR và ALK kết quả của chúng tôi cho thấy đột biến ROS1 là 0,9%, BRAF 2,3%, KRAS 20,8%.

V. KẾT LUẬN

Qua phân tích 931 mẫu xét nghiệm NGS của bệnh nhân UTPKTBN tại Bệnh viện K chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tỷ lệ đột biến EGFR là 34,5%. Đột biến Del 19 53,9%; đột biến L858R 32,7%
- Tỷ lệ đột biến ALK 4,8%; trong đó 5% có kết hợp đột biến EGFR
- Tỷ lệ đột biến ROS1 0,9%; BRAF 2,3%; KRAS 20,8%
- Đột biến EGFR thường gặp ở bệnh nhân nữ

- Đột biến ALK, ROS1 thường gặp ở bệnh nhân nữ, dưới 60 tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hirsch FR, Bunn PA, et al (2009). EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. *Lancet Oncol*;10:432-433. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410185>.
2. Yuankai Shi, Joseph Siu-Kie, Sumitra Thongprasert, et al (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*; 2014 Feb;9(2):154-62
3. Anh-thu Huynh Dang, Vu-Uyentran, Thanh-Truong chan, et al (2020). Actionable Mutation Profiles of non-Small cell Lung cancer patients from Vietnamese population. *Scientific Report* 2020, 10:2707.
4. Rosell R, Molina MA, Costa C, et al (2011). Pretreatment EGFR T790M mutation and BRCA1 mRNA expression in erlotinib-treated advanced non-small-cell lung cancer patients with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2011;17:1160-1168. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21233402>.
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al (2010). Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-1703. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20979469>.
6. Zehir A, Benayed R, Shah R H, et al (2017). Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med*. 23, 2017, 703–713
7. Jordan E. J, Hyunjae R Kim, Arcila M E, et al (2017). Prospective Comprehensive Molecular Characterization of Lung Adenocarcinomas for. *Cancer Discov*. 7, 2017, 596–609
8. Wang R, Zhang J, Pan Y, et al (2015). Comprehensive investigation of oncogenic driver mutations in Chinese non-small. *Oncotarget* 6, 2015, 34300–34308

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BỘC LỘ CD117, CD30 CỦA U TẾ BÀO MÀM TINH HOÀN Ở NGƯỜI LỚN

Bùi Thị Mỹ Hạnh¹, Thiều Mạnh Cường²

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Nhận xét một số đặc điểm mô bệnh học (MBH) của u tế bào mầm tinh hoàn

(UTbMTH) ở người lớn theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới (TCYTGTG) năm 2016. (2) Xác định tỉ lệ bộc lộ CD117, CD30 và đối chiếu với MBH. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** NC mô tả cắt ngang được thực hiện tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 6/2015 đến tháng 8/2020, tiến hành trên 41 bệnh nhân (BN). **Kết quả:** Seminoma hay gặp nhất (63,4%), sau đó là các u thuộc nhóm non-seminoma (34,2%). CD117 dương tính ở 68,3% UTbMTH ở người lớn, 88,5% seminoma. CD30 dương tính ở

¹Bệnh viện K,

²Trường Đại học Y Hà Nội.

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Mỹ Hạnh

Email: hanhmydhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

24,4% UTbMTH ở người lớn, 100% UTBM phôi. Đánh giá kết hợp CD30 và CD117 giúp chẩn đoán phân biệt seminoma và ung thư biểu mô (UTBM) phôi, tuy nhiên không có vai trò trong chẩn đoán các típ MBH khác. **Kết luận:** Seminoma hay gặp hơn non-seminoma. Đánh giá kết hợp CD30 và CD117 giúp chẩn đoán phân biệt seminoma và UTBM phôi.

Từ khóa: u tế bào mầm tinh hoàn, CD30, CD117.

SUMMARY

HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS AND EXPRESSION OF CD117, CD30 IN TESTICULAR GERM CELL TUMOURS IN ADULT

Objectives: (1) To evaluate some histopathological characteristics of testicular germ cell tumours (GCTs) in adult. (2) To evaluate CD117 and CD30 expression and compare with histopathological types. **Material and method:** A cross-sectional description study was proceeded at National Cancer Hospital during June 2015-August 2020. A total of 41 patients were recruited to this study. **Results:** Seminoma was the most common histopathological type (63.4%), followed by non-seminoma (34.2%). 68.3% testicular GCTs in adult and 88.5% seminoma were positive for CD117. 24.4% testicular GCTs in adult and 100% embryonal carcinoma were positive for CD30. Combined evaluation of CD117 and CD30 helped to well distinguish seminoma and embryonal carcinoma, but had no role in diagnosing other types. **Conclusions:** Seminoma was more common than non-seminoma. Combined evaluation of CD117 and CD30 expression helped to well distinguish seminoma and embryonal carcinoma.

Keywords: testicular germ cell tumour, CD30, CD117.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tinh hoàn là bệnh hiếm gặp, chỉ chiếm 1% ung thư ở nam giới, trong đó 95% là u tế bào mầm (UTbM). Năm 2003, Oosterhuis và cộng sự đã chia UTbMTH thành 3 típ: típ I (UTbMTH ở trẻ em, UTbMTH trước dậy thì), típ II (UTbMTH sau dậy thì) và típ III (u tinh bào). Năm 2016, TCYTTG cho ra mắt bảng phân loại mới về UTbMTH, cơ bản áp dụng phân loại trên của Oosterhuis. Trong khi UTbMTH ở trẻ em chỉ gồm ba típ MBH thì UTbMTH ở người lớn, gồm típ II và típ III, được phân loại phức tạp thành nhiều típ MBH với khác biệt lớn trong điều trị và tiên lượng. Ở Việt Nam, NC về GPB UTbMTH ở người lớn, là nhóm u ác tính và phức tạp hơn, mới chỉ có các báo cáo ca bệnh riêng lẻ và đều ra đời trước năm 2016. Việc phân típ MBH đa phần dựa trên tiêu bản nhuộm HE thường quy, tuy nhiên trong một số trường hợp khó cần thiết phải nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) để hỗ trợ chẩn đoán. Một số dấu ấn HMMD được sử dụng để xác định típ MBH của UTbMTH là CD30 và CD117. Kết hợp nhuộm dấu ấn CD117 và CD30 giúp chẩn đoán một số típ MBH trong UTbMTH, đặc biệt là với 2 típ có ý nghĩa lớn trong điều trị và tiên lượng là seminoma và UTBM phôi. Nhằm làm rõ hơn một số đặc điểm MBH và bộc lộ HMMD của UTbMTH ở người lớn, chúng tôi thực hiện NC này với hai mục tiêu: (1) Nhận xét một số đặc điểm MBH của UTbMTH ở người lớn theo phân loại của TCYTTG năm 2016. (2) Xác định tỉ lệ bộc lộ CD117, CD30 và đối chiếu với MBH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm NC: 41 bệnh nhân (BN) tại Bệnh viện K từ tháng 06/2015 đến hết tháng 08/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN trên 15 tuổi, có kết quả chẩn đoán MBH thuộc nhóm UTbMTH theo phân loại của TCYTTG năm 2016.

- Chưa hóa trị hoặc xạ trị trước phẫu thuật.

- Có đầy đủ khối nén bệnh phẩm và thông tin cần NC.

Tiêu chuẩn loại trừ

- UTbMTH tái phát sau phẫu thuật.

- U từ cơ quan khác di căn tới tinh hoàn.

2.2. Thiết kế NC: Mô tả cắt ngang.

2.3. Cỡ mẫu và chọn mẫu: Cỡ mẫu 41 BN. Chọn mẫu toàn bộ, có chủ đích.

2.4. Quy trình NC

- Ghi nhận các thông tin về tuổi, kích thước u từ phiếu trả lời kết quả GPB.

- Tìm lại tiêu bản nhuộm HE (với các trường hợp hồi cứu) hoặc phẫu tích bệnh

phẩm, chuyển đúc cắt nhuộm HE thường quy (với các trường hợp tiến cứu).

- Đọc tiêu bản nhuộm HE, phân típ MBH theo phân loại TCYTTG năm 2016. Nhận xét các đặc điểm MBH.

- Nhuộm HMMD các dấu ấn CD30, CD117 bằng hệ thống máy nhuộm HMMD tự động của hãng Ventana (Mỹ). Dùng chứng dương ngoại: CD117 dùng u mô đệm dạ dày ruột (GIST), CD30 dùng u lympho Hodgkin. Đánh giá kết quả:

Dương tính (+): Có từ 1% trở lên tế bào (TB) u có màng TB bắt màu nâu.

Âm tính (-): Dưới 1% TB u có màng TB bắt màu nâu.

- Số liệu thu thập được trình bày trong mẫu bệnh án NC thống nhất.

- Mã hóa dữ liệu và xử lý thông tin bằng phần mềm SPSS 20.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN**3.1. Đặc điểm MBH của UTbMTH ở người lớn**

Tỉ lệ các típ MBH theo phân loại của TCYTTG năm 2016

Bảng 1: Tỉ lệ các típ MBH theo phân loại của TCYTTG năm 2016

Típ MBH	n	%
Tân sản TB mầm tại chỗ (GCNIS)	1	2,4
Seminoma	26	63,4
Non-seminoma	14	34,2
UTBM phôi	3	7,3
U túi noãn hoàng	0	0
U nguyên bào nuôi	0	0
U quái	0	0
U quái có thành phần sinh dưỡng ác tính	1	2,4
UTbM hỗn hợp	10	24,4
UTbM thoái triển	0	0
U tinh bào	0	0
Tổng	41	100

NC của chúng tôi cho thấy seminoma hay gặp hơn non-seminoma, giống như kết quả của đa số các báo cáo dịch tễ học, theo đó seminoma chiếm tỉ lệ 55-66% tùy từng NC,

tương đương với tỉ lệ của chúng tôi [1],[3],[7]. UTbM hỗn hợp là típ MBH hay gặp chỉ sau seminoma, chiếm 24,4% UTbMTH típ II nói chung và 71,4% số

trường hợp non-seminoma nói riêng. Kết quả này phù hợp với nhận xét của Ulbright và cs năm 2016: Ngoài seminoma, UTbM hỗn hợp là nhóm u hay gặp nhất, chiếm 32-54% UTbMTH típ II và chiếm 69% số trường hợp non-seminoma [3]. Cũng theo tác giả này, các típ MBH đơn thuần khác trong nhóm non-seminoma rất hiếm gặp, chiếm tỉ lệ 0-7% UTbMTH típ II [3], một số u trong nhóm này không gặp trong NC của chúng tôi. Đáng chú ý, chúng tôi ghi nhận 01 trường hợp u quái có thành phần sinh dưỡng ác tính (sarcoma cơ vân thể phôi). Đây là thành phần dễ bị bỏ sót khi chẩn đoán UTbMTH và không đáp ứng điều trị hóa chất, dễ tái phát, di căn, dẫn đến

tiên lượng bệnh tồi. Như vậy ngoại trừ seminoma, các típ MBH khác đều hay gặp ở thể hỗn hợp hơn là ở thể đơn thuần [3]. Vì vậy, khi gặp một típ MBH khác seminoma, nhà GPB trước tiên phải nghĩ đến UTbM hỗn hợp, chú ý tránh bỏ sót các thành phần có độ ác tính cao như UTBM phôi, u nguyên bào nuôi, thành phần sinh dưỡng ác tính.

Chúng tôi ghi nhận 01 trường hợp GCNIS. Đây là một chẩn đoán rất hiếm gặp, do BN thường không có triệu chứng và thăm khám lâm sàng không phát hiện bất thường [3]. Cần chuyển hết khối bệnh phẩm để loại trừ vùng u xâm nhập trước khi đặt ra chẩn đoán GCNIS.

Một số đặc điểm MBH của UTbMTH ở người lớn

Bảng 2: Một số đặc điểm MBH của UTbMTH ở người lớn

Đặc điểm		n	%
GCNIS ở mô tinh hoàn quanh u	Có	16	39,0
	Không	14	34,2
	Không đánh giá được	11	26,8
Giai đoạn pT	pTis	1	2,4
	pT1	24	58,5
	pT2	14	34,1
	pT3	2	4,9
	pT4	0	0

GCNIS là tổn thương tại chỗ của UTbMTH típ II. Oosterhuis và cs cho thấy 85% seminoma và 97% non-seminoma có GCNIS đi kèm [6]. NC của chúng tôi cho thấy GCNIS chỉ gặp trong 39,0% UTbMTH típ II, rất thấp so với tỉ lệ của tác giả trên, do có tới 26,8% số trường hợp không đánh giá được GCNIS ở mô tinh hoàn quanh u. Theo Reuter và cs, GCNIS còn được tìm thấy ở 4% tinh hoàn không xuống bìu, 5% tinh hoàn còn lại ở BN UTbMTH típ II và ở 1% bệnh nhân vô sinh được sinh thiết tinh hoàn, giúp

chứng minh vai trò yếu tố nguy cơ của một số tác nhân trên [2].

Đa số UTbMTH típ II còn khu trú ở tinh hoàn và thừng tinh, chưa xâm nhập mạch, chưa xâm nhập áo bọc tinh hoàn (giai đoạn pT1 58,5%). Dieckmann và cs năm 2018 NC ở 422 BN chỉ ra có 52,6% u ở giai đoạn pT1, tương tự kết quả của chúng tôi [1]. Trong khi đó, kích thước u trong NC của chúng tôi (5,6cm) lớn hơn đáng kể so với NC của tác giả trên (3cm) [1]. Điều này cho thấy sự tăng kích thước u không tỉ lệ thuận với giai đoạn bệnh trên MBH.

Liên quan giữa phân nhóm seminoma và non-seminoma với một số yếu tố**Bảng 3: Liên quan giữa phân nhóm seminoma và non-seminoma với một số yếu tố**

Đặc điểm	Seminoma	Non-seminoma	p
Tuổi trung bình (năm)	38,3	30,6	0,005 (T-test)
Kích thước u trung bình (cm)	4,9	6,8	0,015 (T-test)
Tỉ lệ u ở giai đoạn pT1 (n, %)	16 (64,0)	7 (46,7)	0,336 (χ^2)

Tuổi trung bình của seminoma cao hơn non-seminoma, lần lượt là 38,3 và 30,6 tuổi, tương tự với NC của các tác giả khác trên thế giới như Ruf và cs (lần lượt 39,0 và 31,0) hay Dieckman và cs (41,0 và 31,0) [1],[7]. Vì tuổi trung bình của seminoma đã đạt ngưỡng tuổi trung niên, Dieckmann và cs cho rằng quan niệm UTbMTH típ II hay gặp ở người lớn trẻ tuổi đã không còn đúng nữa.

Kích thước u trung bình của seminoma là 4,9cm, nhỏ hơn non-seminoma (6,8cm). Các con số này lớn hơn con số tương ứng của Dieckmann và cs NC năm 2018 (lần lượt là

2,8cm và 3,2cm) [1]. Điều này phản ánh thực tế là người dân Việt Nam thường đi khám bệnh muộn, với 57,8% u tinh hoàn đã to hơn 5cm khi BN đến khám. Seminoma có tuổi mắc bệnh cao hơn và kích thước u trung bình nhỏ hơn cũng phù hợp với sự tiến triển chậm của seminoma so với non-seminoma [3].

Về giai đoạn pT, có 64,0% seminoma và 46,7% non-seminoma được chẩn đoán ở giai đoạn pT1, tương tự kết quả của Dieckmann và cs (59,1% và 42,9%) [1]. Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

3.2. Đặc điểm bộc lộ CD117, CD30 trong UTbMTH ở người lớn**Bảng 4: Tỉ lệ bộc lộ CD117, CD30 trong UTbMTH ở người lớn**

Típ MBH	CD117 dương tính	CD30 dương tính
	(n, %)	
GCNIS	1/1 (100)	0/1 (0)
Seminoma	23/26 (88,5)	1/26 (3,8)
UTBM phôi	0/3 (0)	3/3 (100)
U quái có thành phần sinh dưỡng ác tính	0/1 (0)	0/1 (0)
UTbM hỗn hợp	4/10 (40,0)	6/10 (60,0)
Tổng	28/41 (68,3)	10/41 (24,4)

Sự bộc lộ CD30 trong UTbMTH típ II và phân bố theo típ MBH

NC của chúng tôi thấy CD30 bộc lộ ở 24,4% UTbMTH. Tuy nhiên, tỉ lệ bộc lộ CD30 trong UTbMTH rất khác nhau giữa các NC do phụ thuộc vào tỉ lệ UTBM phôi và UTbM hỗn hợp có thành phần UTBM phôi. Theo y văn, CD30 là dấu ấn có độ nhạy

cao với UTBM phôi [3],[4]. NC của chúng tôi thấy tất cả UTBM phôi có bộc lộ CD30 đều dương tính mạnh, lan tỏa. Trong các NC khác, tỉ lệ bộc lộ của CD30 trong UTBM phôi thay đổi từ 51,9% đến 100% tùy tác giả [3],[4]. Các tác giả đều coi CD30 dương tính chỉ khi dấu ấn này bộc lộ ở màng TB, và CD30 theo quy ước này hoàn toàn không bộc

lộ ở các típ MBH khác UTBM phôi [3],[4]. Khi đó, CD30 trở thành dấu ấn có giá trị cao để phân biệt UTBM phôi với các típ MBH khác trong UTbMTH.

Sự bộc lộ CD117 trong UTbMTH ở người lớn và phân bố theo típ MBH

Tỉ lệ bộc lộ CD117 trong NC của chúng tôi là 56,9%, tương đương NC của Lau và cs năm 2007 (60%) [4]. Tuy nhiên, do CD117 là một dấu ấn khá đặc hiệu cho seminoma, tỉ lệ bộc lộ CD117 trong UTbMTH típ II sẽ biến thiên tùy theo tỉ lệ seminoma trong UTbM của từng NC. Tỉ lệ bộc lộ CD117 ở seminoma trong NC của chúng tôi là 88,5%, tương đương với kết quả của Leroy và cs (90,6%), Lau và cs (92%) [4],[5]. So với tỉ lệ

bộc lộ CD117 là 87% ở u nghịch mầm buồng trứng, một u rất giống seminoma ở tinh hoàn, NC của chúng tôi có tỉ lệ bộc lộ tương đương. Đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh của seminoma, CD117 được thừa nhận rộng rãi là một dấu ấn khá đặc hiệu cho típ u này. Ngoài seminoma và thành phần seminoma trong UTbM hỗn hợp, chúng tôi không ghi nhận CD117 dương tính ở bất kỳ trường hợp nào khác. Tuy nhiên theo một số tác giả khác, CD117 còn bộc lộ trong một số UTbM khác như u tinh bào. Tương tự CD30, trong UTbMTH, nhiều tác giả quy ước chỉ coi là dương tính khi CD117 bộc lộ ở màng TB [4],[5].

Kiểu hình bộc lộ của CD30, CD117 và đối chiếu với típ MBH

Bảng 5: Đối chiếu kiểu hình bộc lộ của CD117 và CD30 với các típ MBH

Típ MBH	Tổng	Kiểu hình bộc lộ CD117 và CD30			
		CD117+ CD30+	CD117+ CD30-	CD117- CD30+	CD117- CD30-
		n (%)			
GCNIS	1 (100)	0 (0)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Seminoma	26 (100)	1 (3,8)	22 (84,6)	0 (0)	3 (11,5)
UTBM phôi	3 (100)	0 (0)	0 (0)	3 (100)	0 (0)
U quái có thành phần sinh dưỡng ác tính	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
UTbM hỗn hợp	10 (100)	2 (20,0)	2 (20,0)	4 (40,0)	2 (20,0)

Theo Leroy và cs, sử dụng kết hợp cả hai dấu ấn CD30 và CD117 rất hữu ích trong việc chẩn đoán phân biệt seminoma với UTBM phôi. Tác giả này thấy 93,1% seminoma có kiểu hình CD30-/CD117+, không gặp seminoma có kiểu hình CD30+/CD117- [5]. NC của chúng tôi cho kết quả tương tự, tuy nhiên tỉ lệ seminoma có kiểu hình CD30-/CD117+ thấp hơn (84,6%), do độ nhạy của CD117 với seminoma trong NC của chúng tôi thấp. Với UTBM phôi, cả

Leroy và chúng tôi đều thấy típ MBH này có kiểu hình ngược lại: 78,6-100% UTBM phôi có CD30+/CD117-, không trường hợp nào CD30-/CD117+. Cả CD30 và CD117 đều là các dấu ấn đã được sử dụng từ lâu trong chẩn đoán phân biệt seminoma và UTBM phôi. Hiện nay, giá trị của hai dấu ấn này vẫn rất lớn, do các dấu ấn mới như NANOG, OCT3/4, SALL4, D2-40 đều dương tính với cả seminoma và UTBM phôi [3],[4].

Với các non-seminoma khác, nhiều tác giả đều nhận định sử dụng CD30 và CD117 không giúp ích trong chẩn đoán các non-seminoma tít MBH đơn thuần như u túi noãn hoàng, u quái, do hai dấu ấn trên đều âm tính với các u này [3],[4]. Với UTbM hỗn hợp, chẩn đoán u này dựa vào sự xuất hiện của từ hai tít MBH trở lên trong một u theo định nghĩa. CD30 và CD117, cùng các dấu ấn khác sử dụng trong UTbM hỗn hợp có vai trò xác định tỉ lệ các thành phần trong u, có ý nghĩa trong tiên lượng bệnh, hơn là chẩn đoán xác định UTbM hỗn hợp. Đáng chú ý trong NC có 04 trường hợp có CD30+/CD117+, đây đều là u hỗn hợp gồm UTBM phôi và seminoma, trong đó thành phần UTBM phôi dương tính với CD30, thành phần seminoma dương tính với CD117.

IV. KẾT LUẬN

- Trong UTbMTH ở người lớn, seminoma hay gặp nhất (63,4%), sau đó là các u thuộc nhóm non-seminoma (34,2%). U thường gặp ở giai đoạn pT1. GCNIS ở mô tinh hoàn quanh u gặp trong 39,0% số trường hợp. Seminoma có tuổi trung bình cao hơn, kích thước u trung bình nhỏ hơn non-seminoma, nhưng không có sự khác biệt về giai đoạn pT giữa hai nhóm này.

- CD117 dương tính ở 68,3% UTbMTH ở người lớn, 88,5% seminoma. CD30 dương tính ở 24,4% UTbMTH ở người lớn, 100% UTBM phôi. Đánh giá kết hợp CD30 và CD117 giúp chẩn đoán phân biệt seminoma và UTBM phôi, tuy nhiên không có vai trò trong chẩn đoán các tít MBH khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dieckmann KP, Richter-Simonsen H, Kulejewski M, et al. (2018). Testicular Germ-Cell Tumours: A Descriptive Analysis of Clinical Characteristics at First Presentation, *Urologia Internationalis*. 100(4), pp. 409-419.
2. Reuter VE (2005). Origins and molecular biology of testicular germ cell tumors, *Modern Pathology*. 18(2), pp. S51-S60.
3. Ulbright TM, Amin MB, Balzer B, et al. (2016). Germ cell tumours. WHO classification of tumours of the urinary system & male genital organs, Lyon: IARC Press, Lyon, pp. 189-226.
4. Lau SK, Weiss LM, and Chu PG (2007). D2-40 immunohistochemistry in the differential diagnosis of seminoma and embryonal carcinoma: a comparative immunohistochemical study with KIT (CD117) and CD30, *Modern Pathology*. 20(3), pp. 320-325.
5. Leroy X, Augusto D, Leteurtre E, et al. (2002). CD30 and CD117 (c-kit) used in combination are useful for distinguishing embryonal carcinoma from seminoma, *J Histochem Cytochem*. 50(2), pp. 283-5.
6. Oosterhuis JW, Kersemaekers AM, Jacobsen GK, et al. (2003). Morphology of testicular parenchyma adjacent to germ cell tumours. An interim report, *Apmis*. 111(1), pp. 32-40.
7. Ruf CG, Isbarn H, Wagner W, et al (2014). Changes in epidemiologic features of testicular germ cell cancer: age at diagnosis and relative frequency of seminoma are constantly and significantly increasing, *Urol Oncol*. 32(1).

TÌNH TRẠNG NẢY CHỒI U TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ THỂ ỚNG XÂM NHẬP

Lê Thị Uyên¹, Nguyễn Văn Chủ²

TÓM TẮT

Nảy chồi u (NCU) được định nghĩa là tế bào u đơn lẻ hoặc cụm từ 2 đến 4 tế bào u trên diện xâm lấn của khối u. **Mục tiêu:** Nhận xét liên quan giữa NCU với một số đặc điểm giải phẫu bệnh (GPB) của ung thư biểu mô (UTBM) tuyến vú thể ống xâm nhập. **Đối tượng, phương pháp:** 57 bệnh nhân UTBM thể ống xâm nhập được nghiên cứu để đánh giá các đặc điểm GPB và NCU. Đánh giá NCU chia thành hai độ: độ thấp (0-4 chồi u) và độ cao (≥ 5 chồi u). **Kết quả:** NCU độ thấp chiếm 31,6% và NCU độ cao là 68,4%, NCU độ cao có mối liên quan này có ý nghĩa thống kê với kích thước u lớn hơn, tình trạng bộc lộ ER, tỷ lệ xâm nhập mạch cao và di căn nhiều hạch ($p < 0,05$). **Kết luận:** NCU được xem như một yếu tố tiên lượng quan trọng cùng các thông số khác trong việc đánh giá UTBM thể ống xâm nhập.

Từ khóa: nảy chồi u, ung thư biểu mô tuyến vú xâm nhập

SUMMARY

THE CONDITION OF TUMOR BUDDING IN INVASIVE DUCTAL BREAST CARCINOMA

Tumor budding is defined as a single tumor cell or a cluster of 2 to 4 tumor cells on the

invasive area of the tumor. **Objective:** To review the relationship between tumor budding and some pathological features of invasive ductal carcinoma (IDC). **Subjects and methodology:** 57 BC patients were assessed pathological characteristics and tumor budding. Evaluating the tumor budding on HE specimens in the hotspot region at the objective x20 and divide it into two degrees: low grade (0-4 tumor buddings) and high grade (≥ 5 tumor buddings). **Results:** 18 cases (31.6%) had low tumor budding and 39 cases with high tumor budding (68.4%), in which the group of patients with high tumor budding had tumor size larger, positive ER expression, vascular infiltration rate and more lymph node metastasis, the associations were statistically significant with $p < 0.05$. **Conclusion:** Tumor budding is considered an important prognostic factor with other parameters in the evaluation of invasive ductal carcinoma.

Keywords: tumor budding, invasion breast cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các yếu tố tiên lượng ung thư vú (UTV) đóng vai trò đặc biệt quan trọng, đánh giá khả năng di căn, tái phát, quyết định phương thức điều trị cho bệnh nhân. Gần đây, một yếu tố mới được đề cập là hình ảnh nảy chồi u (Tumor budding) thể hiện sự mất biệt hóa, mất kết dính của một nhóm nhỏ tế bào u. NCU được định nghĩa là tế bào u đơn lẻ hoặc cụm từ 2 đến 4 tế bào u trên diện xâm lấn của khối u². Thuật ngữ NCU đã được nghiên cứu trên rất nhiều loại ung thư không chỉ

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Uyên

Email: lethiuyen157@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

UTV. Trong UTBM thể ống xâm nhập, NCU độ cao tương quan với kích thước u lớn, xâm nhập mạch máu-bạch huyết và di căn hạch³. Có sự tương quan giữa NCU độ cao với giảm tỷ lệ sống 5 năm và thời gian sống thêm cho ung thư⁴. Do đó, mục tiêu của nghiên cứu này nhằm: *Nhận xét liên quan giữa NCU với một số đặc điểm GPB của UTBM tuyến vú thể ống xâm nhập.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 57 bệnh nhân được chẩn đoán UTBM thể ống xâm nhập, tại bệnh viện K, từ năm 2017 đến năm 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú với chẩn đoán mô bệnh học xác định là UTBM thể ống xâm nhập; có tiêu bản nhuộm HE, PR, Her2/neu và Ki67; khối u vú nguyên phát và chưa được điều trị hóa chất trước mổ cắt u.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đáp ứng được các tiêu chuẩn lựa chọn trên; ung thư biểu mô tuyến vú tại chỗ; UTV tái phát hoặc cơ quan khác di căn tới vú; UTV ở nam giới.

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

Các biến số và chỉ số: Kích thước u: $\leq 2\text{cm}$, $> 2\text{-}5\text{cm}$ và $> 5\text{cm}$; vị trí u; giai đoạn bệnh: theo AJCC8; hoại tử u; độ mô học; tình trạng bộc lộ ER, PR, Her-2; tỷ lệ tấp

phân tử: theo St Gallen 2013; chỉ số Nottingham (NPI): tốt/trung bình/xấu; tình trạng di căn hạch; xâm nhập lympho; xâm nhập mạch bạch huyết.

Phân tích số liệu: Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0, sử dụng test χ^2 để so sánh hai hay nhiều tỉ lệ. Các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Các bước chẩn đoán NCU

Bước 1: Xác định diện tích vùng đánh giá ở vật kính x20 theo đường kính thị trường của thị kính và hệ số quy đổi tương ứng.

Bước 2: Lựa chọn tiêu bản mà vùng rìa khối u có tính xâm lấn mạnh nhất.

Bước 3: Quét 10 vi trường ở vật kính x10 trên diện xâm lấn để xác định vùng “hotspot”.

Bước 4: Đếm số NCU trên vùng “hotspot” ở vật kính x 20.

Bước 5: Chia số NCU đếm được trên vùng “hotspot” cho hệ số quy đổi để xác định số NCU/0785mm².

$$\text{Số NCU/0785mm}^2 = \frac{\text{Số NCU đếm được}}{\text{Hệ số quy đổi}}$$

Phân độ NCU (Theo Ueno 2004): Thấp: 0-4 NCU/ 0785mm²; Cao: ≥ 5 NCU/ 0785mm²

III. KẾT QUẢ

Đối chiếu đặc điểm này chồi u với một số đặc điểm giải phẫu bệnh

	n (%)	Mức độ nảy chồi u		p
		Độ thấp n=18 (31,6)	Độ cao n=39 (68,4)	
Kích thước u (≤ 2 , $> 2\text{-}5$, > 5)	43(75,4)/11(19,3)/3(5,3)	18/0/0	25/11/3	0,014
Vị trí u (Phải/Trái)	33(57,9)/24(42,1)	10/8	23/16	0,808
Giai đoạn bệnh (I, II, III)	18(31,6)/31(54,4)/8(14)	4/11/3	14/20/5	0,666

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Hoại tử u (có/không)	16(28,1)/41(71,9)	3/15	13/26	0,193
Độ mô học (1,2,3)	4(7)/29(50,9)/24(42,1)	3/9/6	1/20/18	0,137
ER(-/+)	30(52,6)/27(47,4)	16/2	14/25	<0,001
PR(-/+)	28(49,1)/29(50,9)	11/7	17/22	0,219
HER2(-/+)	30(50,6)/27(47,4)	11/7	19/20	0,384
Típ phân tử (1,2,3,4,5)	15(26,3)/12(21,1)/4(7)/ 12(21,1)/14(24,6)	1/4/1/4/8	14/8/3/8/6	0,054
Di căn hạch (có/không)	15(26,3)/42(73,7)	0/18	15/24	0,001
Xâm nhập lympho (có/không)	37(64,9)/20(53,1)	12/6	25/14	0,85
Xâm nhập mạch (có/không)	20(35,1)/37(64,9)	1/17	19/20	0,002
NPI (tốt/trung bình/xấu)	12(21,1)/34(59,6)/11(19,3)	3/12/3	9/22/8	0,759

Trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi ở 57 bệnh nhân cho kết quả có 18 trường hợp (31,6%) có NCU độ thấp và 39 trường hợp (68,4%) có NCU độ cao. NCU độ thấp và độ cao có sự khác biệt giữa các 3 nhóm kích thước u, trong nhóm 2 và nhóm 3 với kích thước u >2 cm, 100% bệnh nhân có NCU độ cao ($p=0,014$). Đối với tình trạng di căn hạch nách, ở nhóm có di căn hạch nách cho thấy 100% có NCU độ cao ($p=0,02<0,05$). Đối với sự bộc lộ thụ thể ER, trong nhóm ER(+) tỉ lệ bệnh nhân có NCU độ thấp là 7,4%, NCU độ cao là 92,6%, ($p < 0,001$). Tỷ lệ xâm nhập mạch ở nhóm có NCU độ thấp là 5%, ở nhóm có NCU độ cao là 95% ($p=0,002$).

IV. BÀN LUẬN

Kích thước u: Kích thước u là một trong những yếu tố tiên lượng của UTV, kích thước u còn dùng để đánh giá giai đoạn và

chỉ số tiên lượng Nottingham. Việc tăng kích thước u khi được chẩn đoán có liên quan đến tăng khả năng di căn hạch và tăng tỉ lệ tử vong do UTV. Theo Sopik và cs⁵ nghiên cứu ở 819.647 bệnh nhân chỉ ra rằng bệnh nhân có khối u kích thước từ 1- 1,5cm có mối tương quan giữa việc tăng kích thước u và tỷ lệ di căn hạch khi chẩn đoán, tỷ lệ di căn xa khi chẩn đoán và tỷ lệ tử vong do UTV. Đối với khối u rất nhỏ (< 1cm) hoặc các khối u rất lớn (> 6cm) có rất ít mối tương quan giữa kích thước u và nguy cơ di căn. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự khác biệt về kích thước u giữa các mức độ NCU. Với nhóm u > 2cm có 100% thuộc nhóm NCU độ cao, còn với nhóm u ≤2cm, tỉ lệ NCU độ thấp và cao lần lượt là 41,9% và 58,1%. Những khối u có kích thước lớn thì có tỉ lệ NCU độ cao hơn những u có kích thước bé.

ER: ER dương tính là một yếu tố tiên lượng của bệnh nhân trong đáp ứng điều trị

nội tiết như Tamoxifen-làm phong tỏa sự tác động của estrogen, điều này giúp cho thời gian sống thêm của các bệnh nhân có ER⁺ tốt hơn ER⁻. Theo kết quả nghiên cứu Gujam và cs, cho thấy NCU cao có liên quan đáng kể với các khối u ER⁺⁴. Gần đây, đã có báo cáo rằng estrogen có liên quan đến quá trình EMT⁶, liên quan đến sự phá vỡ mối nối giữa các tế bào biểu mô và tăng khả năng vận động của các tế bào^{7,8}. Do đó, các khối u ER⁺ có thể trải qua quá trình EMT cao hơn và tiềm năng di căn nhiều hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm NCU độ cao có tỷ lệ bộc lộ ER⁺ cao hơn nhóm NCU độ thấp. Kết quả này tương tự với kết quả của Gujam và cs tiến hành ở 474 bệnh nhân, đồng thời phù hợp với quan sát của Salhia và cs (2015) nhuộm CK để đánh giá NCU⁹. Kết quả này khác với kết quả nghiên cứu của Gujam và cs ở 474 bệnh nhân, có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi khá bé và chỉ nghiên cứu trên UTBM thể ống xâm nhập.

Tình trạng di căn hạch: Di căn hạch là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong bệnh nhân UTV, liên quan đến thời gian sống còn cũng như điều trị hỗ trợ hóa chất cho bệnh nhân. Di căn hạch có mối liên quan mật thiết với xâm nhập mạch bạch huyết. Trong nghiên cứu của Chakraborty và cs¹⁰ ở 426 bệnh nhân nhận thấy có sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tình trạng di căn hạch với các yếu tố về độ mô học, kích thước u, sự xâm nhập mạch bạch huyết và sự bộc lộ Her2. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy nhóm NCU độ cao có liên quan với tình trạng có di căn hạch. Trong nhóm có di căn hạch, tỉ lệ bệnh nhân có NCU độ cao cao hơn tỉ lệ bệnh nhân có NCU độ thấp. Kết quả này cũng tương tự với các tác giả và nghiên cứu khác như Gujam và cs¹¹, Liang F và cs³, Kumarguru và cs¹², Sriwidyani NP và cs¹³.

Tình trạng xâm nhập mạch: là một trong những thông số quan trọng được sử dụng để xác định giai đoạn tiến triển, tiên lượng khối u và phương thức điều trị của UTV. Mạch bạch huyết đóng vai trò thụ động trong sự di căn của khối u, cung cấp con đường cho các tế bào khối u thâm nhập vào, điều chỉnh các phản ứng miễn dịch kháng khối u. Tình trạng xâm nhập mạch bạch huyết có liên quan chặt chẽ đến di căn hạch của bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng xâm nhập mạch có sự khác biệt giữa hai mức độ NCU, nhóm NCU độ cao có tỷ lệ xâm nhập mạch cao hơn NCU độ thấp với p=0,002. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả Gujam và cs, Liang F và cs, Kumarguru và cs¹³.

Hoại tử u: Hoại tử u được coi là một yếu tố tiên lượng, liên quan đến tỷ lệ tái phát, tỷ lệ tử vong sớm ở bệnh nhân có tình trạng di căn hạch dương tính và được sử dụng trong lập kế hoạch điều trị (theo Gilchrist và cs¹⁴) được tiến hành ở 766 bệnh nhân theo dõi trong 10 năm. Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt về các mức NCU với hoại tử u, kết quả này tương đương với nghiên cứu của Gujam và cs¹¹ ở 474 bệnh nhân. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của Kumarguru và cs¹² ở 50 trường hợp UTBM TVTOXN có sự khác biệt về hoại tử u giữa hai mức độ NCU là có ý nghĩa thống kê với p=0,004.

Mối liên quan giữa các mức độ NCU với giai đoạn bệnh có ý nghĩa trong các nghiên cứu được thực hiện bởi Liang F và cs, Kumarguru và cs nhưng không có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu hiện tại. Mối liên quan giữa các mức độ NCU với sự phân bố theo nhóm tuổi không có ý nghĩa thống kê trong các nghiên cứu được thực hiện bởi Liang F và cs, Gujam và cs, Kumarguru và cs và trong nghiên cứu hiện tại. Mối liên

quan giữa các mức độ NCU cao với các mức độ mô học không có ý nghĩa thống kê trong nghiên cứu của Liang F và cs, Gujam và cs, Kumarguru và cs cũng như trong nghiên cứu hiện tại nhưng có ý nghĩa trong nghiên cứu do Sriwidyani NP và cs¹³ thực hiện.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 57 trường hợp được chẩn đoán UTBM thể ống xâm nhập, chúng tôi rút ra một số kết luận sau: Sự liên quan có ý nghĩa thống kê giữa các mức độ NCU với kích thước u, tình trạng di căn hạch và xâm nhập mạch, tình trạng bộc lộ ER. Tình trạng NCU độ cao chiếm tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân có kích thước u lớn, tình trạng di căn hạch dương tính và có xâm nhập mạch. Không có sự khác biệt giữa các đặc điểm về tuổi, hoại tử u, giai đoạn bệnh, độ mô học, tình trạng PR, Her2, tỉ lệ phân tử, thâm nhập lympho và NPI với hai mức độ NCU.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. (2018). Global cancer statistics (2018): GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA: a cancer journal for clinicians. Nov 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. **Lugli A, Kirsch R, Ajioka Y, et al. (2016).** Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. Sep 2017;30(9):1299-1311. doi:10.1038/modpathol.2017.46
3. **Liang F, Cao W, Wang Y, Li L, Zhang G, Wang Z. (2013).** The prognostic value of tumor budding in invasive breast cancer. Pathology, research and practice. May 2013; 209(5): 269-75.doi:10.1016/j.prp.2013.01.009
4. **Gujam FJ, McMillan DC, Mohammed ZM, Edwards J, Going JJ. (2015).** The relationship between tumour budding, the tumour microenvironment and survival in patients with invasive ductal breast cancer. British journal of cancer. Sep 29 2015;113(7):1066-74 doi: 10.1038/bjc.2015.287
5. **Sopik V, Narod SA. (2018).** The relationship between tumour size, nodal status and distant metastases: on the origins of breast cancer. Breast cancer research and treatment. Aug 2018;170(3):647-656. doi:10.1007/s10549-018-4796-9
6. **Sun Y, Wang Y, Fan C, et al. (2014).** Estrogen promotes stemness and invasiveness of ER-positive breast cancer cells through Gli1 activation. Molecular cancer. Jun 3 2014;13:137. doi:10.1186/1476-4598-13-137
7. **Sanchez AM, Flamini MI, Baldacci C, Goglia L, Genazzani AR, Simoncini T. (2010).** Estrogen receptor-alpha promotes breast cancer cell motility and invasion via focal adhesion kinase and N-WASP. Molecular endocrinology (Baltimore, Md). Nov 2010;24(11):2114-25. doi:10.1210/me.2010-0252
8. **Jiménez-Salazar JE, Posadas-Rodríguez P, Lazzarini-Lechuga RC, et al. (2014).** Membrane-initiated estradiol signaling of epithelial-mesenchymal transition-associated mechanisms through regulation of tight junctions in human breast cancer cells. Hormones & cancer. Jun 2014;5(3):161-73. doi:10.1007/s12672-014-0180-3
9. **Salhia B, Trippel M, Pfaltz K, et al. (2015).** High tumor budding stratifies breast cancer with metastatic properties. Breast cancer

- research and treatment. Apr 2015;150(2):363-71. doi:10.1007/s10549-015-3333-3
10. **Chakraborty A, Bose CK, Basak J, Sen AN, Mishra R, Mukhopadhyay A. (2016).** Determinants of lymph node status in women with breast cancer: A hospital based study from eastern India. The Indian journal of medical research. May 2016; 143 (Supplement): S45-s51. doi: 10.4103/0971-5916.191761
 11. **Gujam FJ, Going JJ, Mohammed ZM, Orange C, Edwards J, McMillan DC. (2014).** Immunohistochemical detection improves the prognostic value of lymphatic and blood vessel invasion in primary ductal breast cancer. BMC cancer. Sep 18 2014;14:676. doi:10.1186/1471-2407-14-676
 12. **Kumarguru BN, Ramaswamy AS, Shaik S, Karri A, Srinivas VS, Prashant BM. (2020).** Tumor budding in invasive breast cancer - An indispensable budding touchstone. Indian journal of pathology & microbiology. Feb 2020; 63 (Supplement): S117-s122. doi:10.4103/ijpm.ijpm_731_18
 13. **Sriwidyani NP, Manuaba IBTW, Alit-Artha IG, Mantik-Astawa IN. Tumor Budding in Breast Carcinoma: Relation to E-Cadherin, MMP-9 Expression, and Metastasis Risk. Tumor budding, E-cadherin, MMP-9, metastasis, breast carcinoma. 2016. 2016-10-22 2016;5(3):5. doi:10.15562/bmj.v5i3.335**
 14. **Gilchrist KW, Gray R, Fowble B, Tormey DC, Taylor SGt. (1993).** Tumor necrosis is a prognostic predictor for early recurrence and death in lymph node-positive breast cancer: a 10-year follow-up study of 728 Eastern Cooperative Oncology Group patients. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. Oct 1993;11(10):1929-35. doi: 10.1200/jco.1993.11.10.1929.

PHÂN TẦNG NGUY CƠ THEO IHC4 VÀ NPI TRONG UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN I-II

Chu Thị Trang¹, Nguyễn Văn Chủ²

TÓM TẮT

Phân tầng nguy cơ ở bệnh nhân ung thư vú (UTV) giai đoạn sớm rất quan trọng, để đưa ra liệu pháp điều trị hỗ trợ phù hợp, tránh điều trị quá mức hoặc dưới mức cho bệnh nhân. **Mục tiêu:** Nhận xét mối liên quan giữa các nhóm

nguy cơ IHC4 với chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 226 bệnh nhân ung thư vú được phân tầng nguy cơ theo IHC4 bằng nhuộm HMMD với ER, PR, Her2neu, Ki67 và đánh giá mối liên quan với NPI. **Kết quả nghiên cứu:** UTV với IHC4 thấp hay gặp nhất nhóm NPI tốt (94,7%), trái lại nhóm nguy cơ cao chiếm tỷ lệ thấp nhất ở NPI tốt (62,8%). **Kết luận:** Các nhóm nguy cơ có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số tiên lượng NPI.

Từ khóa: Ung thư vú, Phân tầng nguy cơ, Chỉ số Nottingham.

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Chu Thị Trang

Email: chutrangpathohmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

SUMMARY**RISK CLASSIFICATION BY IHC4 AND NPI OF STAGE I-II BREAST CANCER**

Risk stratification in BC patients with early stage is very important, in order to provide appropriate adjuvant therapy, to avoid over or under treatment for the patient. **Objective:** To observe some relationships between the IHC4 risk groups and the Nottingham prognostic index. **Method:** 226 breast cancer patients were classified by IHC4 stain and evaluating relations to NPI. **Results:** Breast cancer with low IHC4 is most common in the good NPI group (94.7%), whereas the high-risk group has the lowest proportion of the good NPI (62.8%). **Conclusions:** Risk groups are strongly associated with the Nottingham prognostic index.

Keywords: Breast cancer, Risk stratification, Nottingham prognostic index.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phác đồ điều trị ung thư vú (UTV) giai đoạn sớm I, II có thụ thể nội tiết dương tính gồm liệu pháp nội tiết, cân nhắc sử dụng hóa chất với những trường hợp nguy cơ tái phát cao. Do vậy, việc phân tầng nguy cơ ở những bệnh nhân này rất quan trọng, để đưa ra liệu pháp điều trị phù hợp, tránh điều trị quá mức cho bệnh nhân. Trong những xét nghiệm phân tầng nguy cơ bệnh nhân, Oncotype DX có giá trị cao nhất và được đưa vào phân loại AJCC lần thứ 8 [1]. Những xét nghiệm đa gen khác như Mammaprint [2], EndoPredict [3], PAM50 [4], và chỉ số UTV (breast cancer index) [5] cũng cho kết quả tương tự nhưng chưa được đưa vào hệ thống phân loại TNM của AJCC lần thứ 8. Tuy nhiên, những xét nghiệm này đòi hỏi chi phí và công nghệ cao, nên chưa được áp dụng phổ biến ở các nước đang phát triển. Do vậy năm 2011, Cuzick và cs [6] đã thiết lập thang điểm

IHC4 (Immunohistochemistry 4) được tính toán dựa trên 4 dấu ấn ER, PR, HER-2 và Ki67, với cách tính toán đơn giản và chi phí thấp, nhằm tiên lượng thời gian tái phát của bệnh nhân UTV giai đoạn sớm có thụ thể nội tiết dương tính. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng thang điểm IHC4 có giá trị tiên lượng tương tự như thang điểm tái phát Oncotype Dx [6]. Ở Việt Nam rất ít nghiên cứu về vấn đề này. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài: *Nhận xét mối liên quan giữa các nhóm nguy cơ IHC4 với chỉ số tiên lượng Nottingham (NPI).*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán UTBM vú xâm nhập trên các bệnh phẩm phẫu thuật.

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: tại Bệnh viện K.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 05 năm 2019.

2.3 Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

2.4 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích. Cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi là 226 bệnh nhân.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- UTV nguyên phát giai đoạn I-II với chẩn đoán MBH là UTBM xâm nhập, nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) dương tính với thụ thể nội tiết.

- Có tiêu bản nhuộm HE và khối nén chứa bệnh phẩm đủ để nghiên cứu.

- Chưa được điều trị hóa chất và/hoặc xạ trị trước mổ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không thỏa mãn các tiêu chuẩn trên.

- UTV tại chỗ, tái phát hoặc ung thư từ

nơi khác di căn tới vú.

- UTV ở nam giới.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Lập danh sách, thu thập thông tin bệnh nhân sau đó tìm tiêu bản và khối nền.

Nghiên cứu mô bệnh học: Typ mô bệnh học (MBH), độ mô học (ĐMH), tình trạng hạch và tính điểm chỉ số tiên lượng NPI.

Nghiên cứu HMMD: Các mẫu mô được nhuộm HMMD bằng máy với các dấu ấn:

ER, PR, Her-2/neu và Ki67. Đánh giá kết quả HMMD theo các hướng dẫn quốc tế.

Phân tầng mức độ nguy cơ: thấp, trung bình và cao theo thang điểm IHC4:

$IHC4 = 94,7 \times [-0,1 ER_{10} - 0,079 PR_{10} + 0,586 HER2 + 0,240 \times \ln(1 + 10 \times Ki67)]$

Địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu này được thực hiện tại khoa Giải phẫu bệnh-tế bào, Bệnh viện K.

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

2.5 Phân tầng nguy cơ ung thư vú giai đoạn I-II theo IHC4

Bảng 1: Phân tầng nguy cơ ung thư vú giai đoạn I-II theo IHC4

Phân tầng nguy cơ	Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Thấp	19	8,4
Trung bình	86	38,1
Cao	121	53,5
Điểm IHC4 trung bình	41,04 ± 53,22	
Tổng	226	100,0

Điểm IHC4 từ -68,29 đến 185,72 (giá trị trung bình là 41,04, giá trị trung vị là 34,26; độ lệch chuẩn là 53,22). Nhóm UTV nguy cơ cao chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,5%, tiếp theo là nhóm có nguy cơ trung bình chiếm 38,1%, cuối cùng là UTV nguy cơ thấp là 8,4%.

2.6 Đặc điểm giải phẫu bệnh và mối liên quan với giá trị IHC4

Bảng 2: IHC4 theo kích thước u

Nhóm nguy cơ	Kích thước u (cm)			Tổng
	≤ 2	> 2-5	>5	
	n (%)			
Thấp	11 (57,9)	7 (36,8)	1 (5,3)	19 (8,4)
Trung bình	51 (59,3)	35 (40,7)	0 (0,0)	86 (38,1)
Cao	63 (52,1)	57 (47,1)	1 (0,8)	121 (53,5)
Tổng	125 (55,3)	99 (43,8)	2 (0,9)	226 (100,0)

Fisher's Exact test = 4,950; $p=0,264 > 0,05$

UTV nguy cơ thấp chỉ tỷ lệ cao nhất ở các u kích thước ≤ 2 cm (57,9%). Ở các u >5cm, có 2 trường hợp, 01 trường hợp có giá trị IHC4 thấp, và 01 trường hợp IHC4 cao. Tuy nhiên sự khác biệt giữa nhóm giá trị IHC4 và nhóm kích thước u là khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p=0,264 > 0,05$.

2.7 Mối liên quan giữa thang điểm IHC4 và độ mô học

Bảng 3: Thang điểm IHC4 theo độ mô học

Nhóm nguy cơ	Độ mô học			Tổng
	I	II	III	
	N (%)			
Thấp	2 (10,5)	17 (89,5)	0 (0,0)	19 (8,4)
Trung bình	9 (10,5)	65 (75,6)	12 (14,0)	86 (38,1)
Cao	1 (0,8)	99 (81,8)	21 (17,4)	121 (53,5)
Tổng	12 (5,3)	181 (80,1)	33 (14,6)	226 (100,0)

Fisher's Exact test= 14,979, $p=0,003 < 0,05$

UTV độ mô học I có giá trị IHC4 thấp, trung bình có tỉ lệ giống nhau 10,5% cao hơn trong nhóm giá trị IHC4 cao (chiếm 0,8%). Nhóm giá trị IHC4 thấp không có trường hợp nào có ĐMH III (0,0%). Sự khác biệt giữa độ mô học và các nhóm IHC4 là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,003 < 0,05$.

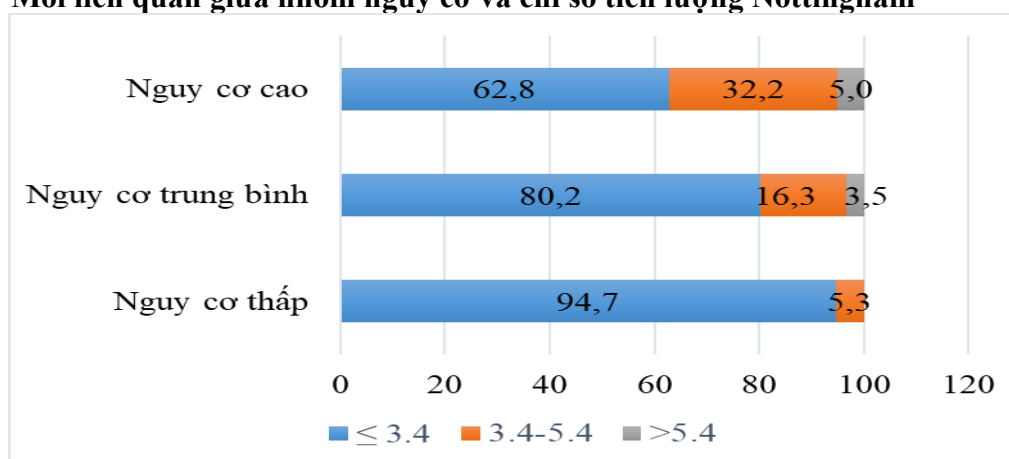
Bảng 4: Thang điểm IHC4 theo tình trạng hạch nách

Nhóm nguy cơ	Hạch n (%)		Tổng
	0	1-3	
Thấp	18 (94,7)	1 (5,3)	19 (8,4)
Trung bình	63 (73,3)	23 (26,7)	86 (38,1)
Cao	81 (66,9)	40 (33,1)	121 (53,5)
Tổng	162 (71,7)	64 (28,3)	226 (100,0)

$\chi^2 = 6,419$; $p=0,039 < 0,05$

UTV có giá trị IHC4 thấp, tỉ lệ bệnh nhân không di căn hạch chiếm 94,7%. Tỉ lệ nhóm di căn 1-3 hạch tăng dần trong các nhóm giá trị IHC4 từ thấp tới cao lần lượt là 5,3%; 26,7% và 33,1%. Sự khác biệt giữa nhóm hạch di căn và nhóm IHC4 là có ý nghĩa thống kê với $p=0,039 < 0,05$.

2.8 Mối liên quan giữa nhóm nguy cơ và chỉ số tiên lượng Nottingham

**Biểu đồ 1: Nhóm nguy cơ theo chỉ số tiên lượng Nottingham**

Fisher's Exact test=12,330; $p=0,010 < 0,05$

UTV với IHC4 thấp hay gặp nhất nhóm NPI tốt (chiếm 94,7%), và 0 trường hợp có giá trị NPI xấu (chiếm 0,0%). Tỷ lệ NPI tốt giảm dần ở các nhóm IHC4 nguy cơ thấp, trung bình và cao (lần lượt là 94,7%; 80,2% và 62,8%). Sự khác biệt giữa nhóm nguy cơ và NPI khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Phân tầng nguy cơ theo IHC4:

Ở những bệnh nhân giai đoạn sớm I, II việc điều trị hóa chất bổ sung sau phẫu thuật bên cạnh điều trị liệu pháp nội tiết còn nhiều tranh cãi, do vậy việc phân tầng nguy cơ để điều trị cá thể hóa thích hợp ngày càng quan trọng, tránh điều trị quá mức và điều trị dưới mức. Năm 2011, Cuzick và cs [6] đã thiết lập thang điểm IHC4 được tính toán dựa trên 4 dấu ấn HMMD là ER, PR, HER-2 và Ki67, với cách tính toán đơn giản và chi phí thấp, nhằm tiên lượng thời gian tái phát của bệnh nhân. Nghiên cứu đồng thời cũng chỉ ra rằng các tín hiệu đa gen khác và tiên lượng trong ung thư vú đáp ứng với hóa trị liệu hỗ trợ mới, cũng đã được kiểm tra bởi các nghiên cứu khác. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 1), nhóm có giá trị tiên lượng IHC4 dao động từ -68,29 đến 185,72 (giá trị trung bình là 41,04; độ lệch chuẩn là 53,22) nhóm giá trị IHC4 cao chiếm tỉ lệ cao nhất là 53,5% với 121 trường hợp, tiếp theo là nhóm có giá trị tiên lượng trung bình chiếm 38,1%, cuối cùng là nhóm có giá trị tiên lượng thấp chiếm 8,4%. So với nghiên cứu của Abubakar và cs [7] thấy giá trị IHC4 trung bình thấp hơn (33 ± 65), khoảng dao động rộng hơn (-148 tới 289), sự chênh lệch này có thể do mẫu nghiên cứu của nhóm tác giả này chọn lớn hơn (316 bệnh nhân có ER dương hoặc và PR dương tính). Nghiên cứu

khác của Bakre và cs [8] trên 543 bệnh nhân giá trị IHC4 chia thành 3 nhóm nguy cơ thấp chiếm 42,0%, nguy cơ trung bình chiếm 33,0%, cuối cùng là nhóm nguy cơ cao chiếm 25%. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng nhóm nguy cơ thấp ($n=226$) có thời gian sống không di căn xa (DMFS: 96%) cao hơn so với nhóm nguy cơ trung bình ($n=179$) (DMFS: 89%, $p=0,002$) và nhóm nguy cơ cao ($n=138$) (DMFS: 91%, $p=0,06$). Hai nhóm nguy cơ trung bình và cao có tỉ lệ tái phát xa sau 5 năm cao gấp $>2,4$ lần so với nhóm nguy cơ thấp.

Đặc điểm giải phẫu bệnh và mối liên quan với giá trị IHC4

a. Kích thước u: Kích thước u là một trong những yếu tố giúp phân loại giai đoạn bệnh, đồng thời có ý nghĩa tiên lượng bệnh. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 2), nhóm u kích thước ≤ 2 cm hay gặp nhất ở cả 3 nhóm nguy cơ, nhóm u kích thước 2-5cm, chiếm tỉ lệ cao ở nhóm IHC4 cao (47,1%), nhóm IHC4 trung bình (40,7%), thấp hơn ở nhóm IHC4 thấp (chiếm 36,8%). Theo Tan và cs [9], nghiên cứu chỉ ra rằng tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học của nhóm $u > 5$ cm và ≤ 5 cm là khác nhau với tỉ lệ lần lượt là 6,1% và 14,4% ($p=0,044 < 0,05$), đồng thời tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học thường có giá trị IHC4 thấp hơn ($p=0,012$). Lakhanpal và cs [10] nghiên cứu thang điểm IHC4 kết hợp với thang điểm điều trị lâm sàng dựa trên tình trạng di căn hạch, kích thước u, độ mô học và điều trị Anastrozole so với Tamoxifen để tiên lượng nguy cơ tái phát tại chỗ ở bệnh nhân ung thư sớm, cho kết quả tỉ lệ tái phát tại chỗ của nhóm nguy cơ thấp, trung bình, cao lần lượt là 2,7%; 22,2%; 23,7%. Đồng thời nghiên cứu cũng chỉ ra rằng sự kết hợp hai thang điểm này có giá trị nhất trong dự

đoán bệnh nhân có nguy cơ tái phát tại chỗ thấp. Phân tích thời gian sống không tái phát bệnh trong 5 năm cho kết quả tỉ lệ nhóm nguy cơ thấp, trung bình và cao lần lượt là 97%, 79%, 75,2% ($p=0,02$).

b. Độ mô học: ĐMH là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTBM vú. Trong nghiên cứu của chúng tôi (Bảng 3), ĐMH II hay gặp nhất ở 3 nhóm nguy cơ (chiếm >75%), nhóm nguy cơ thấp có tỉ lệ ĐMH I cao hơn so với trong nhóm nguy cơ cao (10,5% so với 0,8%). Ngược lại nhóm ĐMH III chiếm tỉ lệ tăng dần ở nhóm nguy cơ thấp đến cao (0,0 đến 17,4%), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Trong một số nghiên cứu (2020), sử dụng thang điểm IHC3 dựa trên thang điểm tái phát lâm sàng (ĐMH, hạch di căn), PR và Ki67 cho thấy nhóm nguy cơ tái phát thấp chủ yếu có ĐMH I, II (27,2% và 69,1%), trong khi nhóm nguy cơ tái phát cao chủ yếu có ĐMH II, III (lần lượt là 58,2% và 38,0%), thang điểm này có độ chính xác là 87,7%; thời gian sống thêm không bệnh giữa nhóm nguy cơ thấp và cao khác nhau có ý nghĩa thống kê.

c. Tình trạng hạch nách: Yếu tố hạch di căn là một trong những chỉ số tiên lượng quan trọng nhất của bệnh nhân UTV. Nhóm nguy cơ cao có tỉ lệ di căn 1-3 hạch nhiều nhất (chiếm 33,1%), so với hai nhóm nguy cơ còn lại. Trong khi đó, nghiên cứu của Cheang và cs [11] (2018), cho thấy nguy cơ tử vong (HR) của bệnh nhân di căn 1-3 hạch, di căn >3 hạch so với không di căn lần lượt là 1,92; 6,13 trong phân tích đơn biến; và 1,59; 4,24 trong phân tích đa biến. Đồng thời, giá trị IHC4 càng cao thì tiên lượng càng tồi. Sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi, giữa giá trị tiên lượng IHC4 và các nhóm di căn hạch khác biệt có ý nghĩa

thống kê với $p=0,039<0,05$.

Chỉ số tiên lượng Nottingham: Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 1) thấy rằng thấy nhóm tiên lượng Nottingham tốt chiếm tỉ lệ chủ yếu (>60%). Nhóm tiên lượng thấp hay gặp nhất là nhóm giá trị tiên lượng NPI tốt (chiếm 94,7%). Nhóm tiên lượng trung bình có tỉ lệ giá trị NPI tốt giảm dần, và các nhóm giá trị tiên lượng trung bình, tồi tăng dần. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Nghiên cứu của Tan và cs [9] (2016) đánh giá tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học (pCR) thấy chỉ số tiên lượng Nottingham càng cao thì tỉ lệ pCR càng thấp ($p=0,043<0,05$), giá trị thang điểm IHC càng cao thì tỉ lệ pCR càng thấp ($p=0,012<0,05$). Nghiên cứu đồng thời đưa ra thang điểm mới là sự kết hợp của IHC4 và NPI, so sánh với những bệnh nhân không đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học, thì tỉ lệ pCR với thời gian sống không bệnh kéo dài hơn ($p=0,048$). Những bệnh nhân có giá trị IHC4 thấp ($p=0,033$), NPI thấp ($p=0,047$) và NPI+IHC4 thấp ($p=0,025$) có thời gian sống không bệnh cao hơn rõ rệt.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 226 bệnh nhân UTBM vú xâm nhập giai đoạn I-II bằng HMMD để phân tầng nguy cơ, chúng tôi rút ra các kết luận sau:

- Sử dụng thang điểm IHC4 đã xác định được nhóm nguy cơ cao phổ biến nhất (53,5%), tiếp đến là nhóm nguy cơ trung bình và 8,4% là nhóm nguy cơ thấp.

- Các nhóm nguy cơ có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số tiên lượng NPI ($p<0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al.(2014).Prospective Validation of a 21-Gene

- Expression Assay in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373(21):2005-2014. doi:10.1056/NEJMoa1510764
2. **Drukker C, Bueno-de-Mesquita J, Retèl V, et al.** (2013). A prospective evaluation of a breast cancer prognosis signature in the observational RASTER study. *Int J Cancer J Int Cancer.* 2013;133(4):929-936. doi:10.1002/ijc.28082
 3. **Filipits M, Rudas M, Jakesz R, et al.** (2011). A new molecular predictor of distant recurrence in ER-positive, HER2-negative breast cancer adds independent information to conventional clinical risk factors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2011;17(18):6012-6020. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0926
 4. **Sestak I, Cuzick J, Dowsett M, et al.** (2015). Prediction of late distant recurrence after 5 years of endocrine treatment: a combined analysis of patients from the Austrian breast and colorectal cancer study group 8 and arimidex, tamoxifen alone or in combination randomized trials using the PAM50 risk of recurrence score. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(8):916-922. doi:10.1200/JCO.2014.55.6894
 5. **Sgroi DC, Sestak I, Cuzick J, et al.** (2013). Prediction of late distant recurrence in estrogen receptor positive breast cancer patients: prospective comparison of the Breast Cancer Index (BCI), Oncotype DX recurrence score, and IHC4 in TransATAC. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1067-1076. doi:10.1016/S1470-2045(13)70387-5
 6. **Cuzick J, Dowsett M, Pineda S, et al.** (2011). Prognostic value of a combined estrogen receptor, progesterone receptor, Ki-67, and human epidermal growth factor receptor 2 immunohistochemical score and comparison with the Genomic Health recurrence score in early breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011;29(32):4273-4278. doi:10.1200/JCO.2010.31.2835
 7. **Abubakar M, Figueroa J, Ali HR, et al.** (2019). Combined quantitative measures of ER, PR, HER2, and KI67 provide more prognostic information than categorical combinations in luminal breast cancer. *Mod Pathol.* 2019;32(9):1244-1256. doi:10.1038/s41379-019-0270-4
 8. **Bakre MM, Ramkumar C, Attuluri AK, et al.** (2019). Clinical validation of an immunohistochemistry-based CanAssist-Breast test for distant recurrence prediction in hormone receptor-positive breast cancer patients. *Cancer Med.* 2019;8(4):1755-1764. doi:10.1002/cam4.2049
 9. **Tan W, Luo W, Jia W, et al.** (2016). A combination of Nottingham prognostic index and IHC4 score predicts pathological complete response of neoadjuvant chemotherapy in estrogen receptor positive breast cancer. *Oncotarget.* 2016;7(52):87312-87322. doi:10.18632/oncotarget.13549
 10. **Lakhanpal R, Sestak I, Shadbolt B, et al.** (2016). IHC4 score plus clinical treatment score predicts locoregional recurrence in early breast cancer. *Breast Edinb Scotl.* 2016;29:147-152. doi:10.1016/j.breast.2016.06.019
 11. **Cheang MCU, Bliss JM, Viale G, et al.** (2018). Evaluation of applying IHC4 as a prognostic model in the translational study of Intergroup Exemestane Study (IES): PathIES. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;168(1):169-178. doi:10.1007/s10549-017-4543-7

ĐÁNH GIÁ SỰ BỘC LỘ PD-L1 SP142 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CÓ BỘ BA ÂM TÍNH TẠI BỆNH VIỆN K

Nông Thị Thùy Linh¹, Nguyễn Đình Thạch¹, Tạ Văn Tờ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính; bước đầu đánh giá sự bộc lộ PD-L1 SP 142 và mối liên quan với một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 237 bệnh nhân ung thư vú có bộ ba âm tính tại Bệnh viện K3 trong thời gian từ tháng 1/2019 đến 30/9/2020. Đánh giá một số đặc điểm mô bệnh học và sự bộc lộ PD-L1 SP 142. **Kết quả:** Nghiên cứu được thực hiện trên 237 bệnh nhân, trong đó có 14 bệnh nhân ung thư biểu mô xâm nhập không phải dạng đặc biệt chiếm 59,5%, thể di sản 38,4%. Hầu hết là độ mô học III (94,94%). 39 trường hợp nhuộm PD-L1 SP 142 có 14 trường hợp (35,9%) bộc lộ với PD-L1 SP142 >1% IC. Tỷ lệ dương tính của PD-L1 SP142 liên quan có ý nghĩa thống kê với chỉ số TILs. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 không ảnh hưởng bởi các yếu tố mô học khác như típ mô bệnh học, xâm nhập mạch, di căn hạch.

Từ khóa: Ung thư vú bộ ba âm tính, sự xâm nhập viêm trong u (TILs), PD-L1 SP142

SUMMARY

EVALUATION OF EXPRESSION OF PD-L1 SP142 IN CANCER PATIENTS WITH TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

¹Bệnh viện K.

Chịu trách nhiệm chính: Nông Thị Thùy Linh

Email: thuylinh.nong@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Objectives: To describe some of histopathological features of triple-negative invasive breast cancer, to evaluate the expression of PD-L1 SP142 and correlation with some histopathological characteristics of triple negative invasive breast cancer. **Subject and method:** A cross-sectional study involving 237 cases of triple negative invasive breast cancer diagnosed at Vietnam National Cancer Hospital from February 2019 to September 2020. We evaluated some histopathological features and the expression of PD-L1 SP142. **Result:** Invasive breast carcinoma of no special type (NST) and metaplastic carcinoma accounted for 59.5% and 38.4%, respectively. The most common histological grade was III (94.94). In 39 cases of PD-L1 SP142 staining, 14 cases (35.9%) were positive >1% IC. The positive rate of PD-L1 SP142 was statistically related to the TILs index. The expression of PD-L1 SP142 was not affected by histopathological factors such as histopathological type, lymphovascular invasion, lymph node metastasis.

Keyword : triple-negative invasive breast cancer, TILs, PD-L1 SP142.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) xâm nhập là loại ung thư biểu mô (UTBM) phổ biến nhất ở nữ giới, chiếm tới 24,2% tổng số loại ung thư (UT) thường gặp trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở nữ. Trên toàn thế giới, có khoảng 2,1 triệu lượt trường hợp mới được chẩn đoán UTV năm 2018, chiếm tỉ lệ cao nhất trong 4 loại UT thường gặp ở

nữ. Theo GLOBOCAN 2018, UTV đứng thứ 4 (9,2%) trong 5 loại UT hàng đầu ở Việt Nam sau UT gan (15,4%), phổi (14,4%), dạ dày (10,6%), trên UT đại trực tràng (8,9%); tính riêng ở phụ nữ; UTV chiếm tỉ lệ cao nhất (20,6%)¹. UTV bộ ba âm tính (Triple-negative breast cancer-TNBC) được xác định bởi sự vắng mặt sự bộc lộ của thụ thể estrogen (ER), thụ thể progesterone (PR) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì 2 (HER-2) bằng hóa mô miễn dịch (HMMD) và sinh học phân tử dẫn đến các lựa chọn điều trị nhắm đích hạn chế. Đây là một nhóm các khối u ác tính độ cao, tiến triển nhanh, chiếm 15% - 20% các trường hợp UTV xâm nhập và thường gặp ở người trẻ tuổi. Bệnh nhân TNBC có xu hướng tăng khả năng di căn xa, tái phát sớm sau 2 hoặc 3 năm điều trị và tỉ lệ sống sót thấp hơn so với các bệnh nhân mắc các típ UTV khác. Sự không đồng nhất về phân tử là rào cản chính trong cải thiện khả năng sống và điều trị đích cho bệnh nhân TNBC². Độ ác tính của UTV không chỉ phụ thuộc vào sự bất thường về mặt di truyền và đặc tính sinh học mà còn liên quan tới sự tương tác giữa các tế bào UT và vi môi trường u. Vi môi trường của UTV chứa nhiều loại tế bào bao gồm cả tế bào lympho thâm nhiễm khối u (tumour infiltrating lymphocytes - TILs). TILs trong UTV xâm nhập là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Số lượng các tế bào miễn dịch cao liên quan đến sự đáp ứng tốt hơn với liệu pháp tân dược trong nhóm TNBC và nhóm HER-2 dương tính. TILs có giá trị tiên lượng, dự đoán khả năng sống sót không tái phát bệnh, thời gian sống thêm không bệnh và thời gian sống chung trong nhóm các TNBC giai đoạn sớm

được điều trị bằng hỗ trợ tiêu chuẩn hoặc tân hỗ trợ³.

Bên cạnh các phương pháp điều trị truyền thống, liệu pháp miễn dịch trong điều trị UTV đã và đang được nghiên cứu rộng rãi, hứa hẹn mang lại nhiều lợi ích trong cải thiện chất lượng điều trị, tăng thời gian sống thêm cho bệnh nhân. Gần đây, các thử nghiệm lâm sàng liên quan đến phong tỏa điểm kiểm soát miễn dịch PD-L1/PD-1 đang được phát triển nhanh chóng đây là phương pháp điều trị hiệu quả trong nhiều loại ung thư khác nhau, như: UT phổi, dạ dày, thực quản, u hắc tố, UTV...giai đoạn muộn, tái phát hoặc di căn. Dữ liệu từ các thử nghiệm lâm sàng pha III đã chỉ ra rằng biểu hiện PDL1 bằng HMMD bộc lộ $\geq 1\%$ của các tế bào miễn dịch trong TNBC di căn được dự đoán là có sự cải thiện đáng kể khả năng sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ khi điều trị nhắm trúng đích theo con đường PD-L1 với Atezolizumab⁴.

Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về sự bộc lộ của PD-L1 SP142 nhằm mục đích điều trị bệnh nhân TNBC. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá sự bộc lộ PD-L1 SP142 ở bệnh nhân UTV có bộ ba âm tính tại Bệnh viện K nhằm mục tiêu: (1) Mô tả một số đặc điểm mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính tại Bệnh viện K. (2) Bước đầu đánh giá sự bộc lộ PD-L1 SP 142 và mối tương quan với một số yếu tố mô bệnh học của ung thư vú có bộ ba âm tính.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 237 Bệnh nhân UTV được xác định típ típ phân tử bộ ba âm tính, mô u đúc paraffin lưu trữ tại

Trung tâm GPB - SHPT, Bệnh viện K, thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2020.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân UTV được đánh giá típ mô bệnh học; xác định típ phân tử bộ ba âm tính dựa trên HMMD và lai tại chỗ (FISH, CISH, Dual-ISH) với những trường hợp nghi ngờ (Her-2/neu 2⁺). Bệnh nhân có đầy đủ mẫu bệnh phẩm đúc paraffin và tiêu bản HE, HMMD.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân TNBC có khối u, tiêu bản nhưng chất lượng bệnh phẩm không tốt và/hoặc bệnh phẩm không đủ số lượng tế bào u nhuộm PD-L1.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang.

2.3. Chỉ số và biến số nghiên cứu

- Tuổi: được chia thành 2 nhóm (≤ 50 và > 50 tuổi).

- Đánh giá các đặc điểm mô bệnh học của TNBC:

+ Phân típ mô bệnh học UTV theo phân loại của Tổ chức Y tế thế giới năm 2019⁵.

+ Đánh giá độ mô học theo Scarff Bloom và Richardson (thang điểm Nottingham).

+ Xác định tình trạng xâm nhập mạch ngoại vi khối u.

+ Đánh giá sự thâm nhiễm viêm trong u (chỉ số TILs), gồm ba nhóm⁶:

Nhóm A (0% -10% mô đệm TILs) => đại diện cho chỉ số TILs thấp.

Nhóm B (10% - 40% mô đệm TILs) => đại diện cho chỉ số TILs trung bình.

Nhóm C (40% - 90% mô đệm TILs) => đại diện cho chỉ số TILs cao.

+ Xác định tình trạng di căn hạch.

- Phân loại giai đoạn u theo hệ thống TNM của AJCC lần thứ 8 (2017)⁵.

- Ghi nhận sự bộc lộ PD-L1 SP142 trên các mẫu xét nghiệm. Xác định dương tính khi PD-L1 bộc lộ $\geq 1\%$ các tế bào miễn dịch (immune cells - IC) trong mô u xâm nhập.

- Nhập dữ liệu, xử lý theo phần mềm SPSS 20.0, trong đó sử dụng các thuật toán phù hợp để phân tích.

- Đề tài được Hội đồng Y đức Bệnh viện thông qua.

- Thông tin bệnh nhân bí mật. Người nghiên cứu chỉ sử dụng các số liệu phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và vị trí.

Nhóm tuổi	≤ 50		>50		Tổng	
Vị trí	n	%	n	%	n	%
Vú trái	50	21,0	53	22,4	103	43,4
Vú phải	67	28,3	67	28,3	134	56,6
Tổng	117	49,3	120	50,7	237	100
X $\pm$ SD	51,52 $\pm$ 11,59					

237 bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình mắc bệnh là 51,52 $\pm$ 11,59, nhóm tuổi ≤ 50 (49,3%) và trên 50 tuổi (50,7%). Chúng tôi gặp bệnh nhân trẻ nhất là 26 tuổi và lớn nhất là 87 tuổi.

Bảng 2: Đặc điểm mô bệnh học của TNBC.

Típ mô bệnh học	UTBM xâm nhập NST		UTBM thể dị sản		Loại khác		p
	n	%	n	%	N	%	
Tuổi							p < 0.05
≤ 50	59	24,9	55	23,2	3	1,3	
> 50	82	34,6	36	15,2	2	0,8	
Độ mô học							p < 0.05
II	11	4,6	0	0	1	0,4	
III	130	54,9	91	38,4	4	1,7	
Xâm nhập mạch							p < 0.01
Có xâm nhập	53	22,4	13	5,5	2	0,8	
Không xác định	88	37,1	78	32,9	3	1,3	
Di căn hạch							p < 0.01
N0	83	35,0	74	31,2	3	1,3	
N1	37	15,6	14	5,9	0	0	
N2	18	7,6	3	1,3	1	0,4	
N3	3	1,3	0	0	1	0,4	
Chỉ số TILs							p > 0,05
Nhóm A	88	37,1	59	24,9	4	1,7	
Nhóm B	34	14,3	21	8,9	1	0,4	
Nhóm C	19	8,0	11	4,7	0	0	
Giai đoạn							p < 0.05
I	55	23,2	50	21,0	2	0,8	
II	65	27,5	38	16,1	1	0,4	
III	21	8,9	3	1,3	2	0,8	

Đa số các trường hợp UTV xếp nhóm UTBM vú xâm nhập không phải dạng đặc biệt (NST), chiếm tới 59,5%. Thể dị sản có 91 bệnh nhân, chiếm 38,4%. Phần lớn u có độ mô học III (95%), không có trường hợp nào có độ mô học I. Nghiên cứu phát hiện 77 bệnh nhân (32,5%) có di căn hạch, hầu hết là N1 (51 trường hợp), chỉ có 4 bệnh nhân di

căn hạch nhóm N3. 68 trường hợp phát hiện có xâm nhập mạch ngoại vi khối u, chiếm 28,7%. Hầu hết bệnh nhân TNBC ở giai đoạn I và II (chiếm 89%), 11% ở giai đoạn III. Hầu hết các u TNBC có chỉ số TILs thấp (nhóm A), chiếm 63,7%. Chỉ có 12,7 mô u có chỉ số TILs cao (nhóm C).

Bảng 3: Sự bộc lộ PD-L1 SP 142 ở một số trường hợp TNBC.

Sự bộc lộ PD-L1	Số bệnh nhân	Tỉ lệ %
<1 % IC	25	64,1
≥ 1% IC	14	35,9
Tổng	39	100

Chúng tôi có 39 trường hợp TNBC được nhuộm PD-L1 SP 142, trong đó có 14 bệnh nhân (35,9 %) xác định có $\geq 1\%$ các tế bào miễn dịch bộc lộ PD-L1.

Bảng 4. Liên quan giữa sự bộc lộ PD-L1 SP 142 với một số yếu tố mô bệnh học.

Bộc lộ PD-L1	< 1% IC	$\geq 1\%$ IC	p
Típ mô bệnh học			p > 0,05
UTBM xâm nhập NST	12	8	
UTBM thể dị sản	13	6	
Loại khác	0	0	
Tình trạng di căn hạch			p > 0,05
Không di căn	17	9	
Có di căn hạch	8	5	
Xâm nhập mạch ngoại vi			p > 0,05
Có xâm nhập	4	5	
Không xác định	21	9	
Chỉ số TILs			p < 0,001
Nhóm A	23	3	
Nhóm B	2	9	
Nhóm C	0	2	

Sự bộc lộ PD-L1 Sp142 không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê ở các típ mô bệnh học khác nhau. Tỷ lệ bộc lộ và không bộc lộ ở nhóm UTBM xâm nhập NST so với thể dị sản tương ứng là 8/12 và 6/13. Tình trạng di căn hạch và xâm nhập mạch ngoại vi cho kết quả tương tự. PD-L1 SP142 dương tính cao hơn hẳn ở nhóm chỉ số TILs trung bình và cao (nhóm B và C), với 11/14 ca bộc lộ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm mô bệnh học của UTV có bộ ba âm tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân trẻ nhất 26 tuổi, cao nhất là 87, độ tuổi trung bình $51,52 \pm 11,59$. Tỷ lệ mắc bệnh ở độ tuổi ≤ 50 và trên 50 tuổi khá tương đồng, trội hơn ở lứa tuổi trên 50 (chiếm 50,7%). Đặc biệt, độ tuổi ≤ 40 tuổi có 43 trường hợp (chiếm 18,1%). UT ở vú phải gặp nhiều hơn vú trái với tỷ lệ 56,6. Sự khác biệt này không có ý nghĩa. Típ UTBM xâm nhập không phải dạng đặc biệt (NST), chiếm ưu thế với 59,5%. Thể dị sản có 91 bệnh nhân, chiếm

38,4%. Riêng thể dị sản, chúng tôi gặp chủ yếu là thứ típ dị sản NST (64 bệnh nhân), tiếp đến là típ dị sản vảy (21 bệnh nhân), 3 trường hợp dị sản xương-sụn và 3 ca dị sản tế bào thoi.

Nghiên cứu pha III ECOG 2197 and ECOG 1199 với 481 bệnh nhân TNBC cho thấy có 280 trường hợp ≤ 50 tuổi (58,2%), độ tuổi dao động từ 24-85 tuổi. Trong đó, 197 bệnh nhân không có di căn hạch (41%), 199 bệnh nhân (41,4%) di căn 1-3 hạch và 85 trường hợp (17,6%) di căn trên 3 hạch⁷. Chúng tôi gặp chủ yếu bệnh nhân thứ típ xâm nhập NST nên tỷ lệ bệnh nhân > 50 tuổi

chiếm ưu thế. Tuy nhiên, ở nhóm UTBM thể dị sản hầu hết bệnh nhân ≤ 50 tuổi.

Chúng tôi gặp phần lớn các u có độ mô học III (95%), không có trường hợp nào có độ mô học I. Nhiều nghiên cứu độc lập chỉ ra rằng độ mô học có vai trò tiên lượng quan trọng ngang với tình trạng di căn hạch nách và quan trọng hơn kích thước của khối u. Trong số 77 bệnh nhân (32,5%) có di căn hạch: hầu hết di căn 1-3 hạch (51 trường hợp), 4 bệnh nhân di căn hạch N3 (trong đó, 3 bệnh nhân di căn > 9 hạch và 1 bệnh nhân có di căn hạch hạ đòn). 68 trường hợp phát hiện có xâm nhập mạch ngoại vi khối u, chiếm 28,7%. Đây là yếu tố tiên lượng quan trọng, có liên quan tới dự báo tái phát và di căn xa. Hầu hết bệnh nhân TNBC ở giai đoạn I và II (chiếm 89%), chỉ 11% ở giai đoạn III. Khi phân tích yếu tố mô học với các típ mô bệnh học, chúng tôi thấy tình trạng xâm nhập mạch ngoại vi u và di căn hạch gặp chủ yếu ở nhóm UTBM xâm nhập NST, ít gặp hơn ở nhóm UTBM thể dị sản ($p < 0,01$).

Xâm nhập mạch là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng UTV. Đây là bước đầu tiên để tế bào u di căn tới hạch nách và cơ quan khác. Chính vì vậy, hình ảnh xâm nhập mạch ngoài yếu tố tiên lượng còn là dấu hiệu cảnh báo cho bác sĩ ung thư và giải phẫu bệnh cần rất cẩn thận trong việc xác định di căn hạch nách và cơ quan khác. Xâm nhập mạch trong UTV được xác định ở vùng rìa u, xâm nhập mạch trong mô u không có giá trị. Nghiên cứu năm 2017 của Ke-Wen He và cs trên 255 bệnh nhân UTV: các bệnh nhân được đánh giá xâm nhập mạch và theo dõi trong 101 tháng⁸. Các tác giả nhận thấy xâm nhập mạch gặp ở 25,1% các trường hợp và nhận định rằng đây là một yếu tố tiên lượng xấu.

Tình trạng di căn hạch là yếu tố xếp giai đoạn bệnh đồng thời cũng là yếu tố tiên lượng quan trọng dự đoán thời gian sống thêm và nguy cơ tái phát của khối u. Trong nghiên cứu của Tạ Văn Tờ: nhóm bệnh nhân không có hạch di căn, tỉ lệ sống thêm 5 năm là 91,96%; trong khi đó nhóm bệnh nhân có hạch di căn, tỉ lệ này giảm xuống còn 53,03%. Ngoài ra, tỉ lệ sống thêm 5 năm còn phụ thuộc vào số lượng hạch di căn: 1-3 hạch là 60,59%, trên 3 hạch thời gian sống thêm giảm đi nhiều chỉ còn là 43,25%⁹.

4.2. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 và mối tương quan với một số yếu tố mô bệnh học

Hầu hết TNBC trong nghiên cứu này có chỉ số TILs thấp (nhóm A), chiếm 63,7%. Chỉ có 12,7 mô u có chỉ số TILs cao (nhóm C). Theo nghiên cứu ECOG 2197 và ECOG cho thấy có 332 (69%) trường hợp có TILs $< 10\%$, 128 (26,6%) chỉ số TILs mức trung bình và 21 (4,4%) có TILs mức cao trên 40%⁷. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 39 trường hợp TNBC được nhuộm PD-L1 SP142, cho kết quả bộc lộ $> 1\%$ IC ở 14 trường hợp (chiếm 35,9%). Trong đó, hầu hết sự bộc lộ PD-L1 SP142 ở nhóm có chỉ số TILs mức trung bình và cao (11 trường hợp). Sự khác biệt này có ý nghĩa với $p < 0,001$. So sánh với các yếu tố mô học khác như típ mô bệnh học, xâm nhập mạch, di căn hạch chúng tôi không thấy sự khác biệt. Hallie Wimberly và cs nhận thấy tỉ lệ PD-L1 SP 142 bộc lộ ở 30% bệnh nhân TNBC¹⁰. Trong nghiên cứu của Bruna Cerbelli và cs, tỉ lệ này là 35%¹¹. Các nhà khoa học đều khẳng định sự bộc lộ PD-L1 SP 142 có liên quan mật thiết với TILs và các TNBC có chỉ số TILs cao có tiên lượng tốt hơn các khối u có chỉ số TILs thấp.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 237 trường hợp TNBC tại Bệnh viện K, thời gian từ tháng 1/2019 đến tháng 9/2020 chúng tôi nhận thấy:

5.1 Đặc điểm mô bệnh học của TNBC

Độ tuổi trung bình $51,52 \pm 11,59$, nhóm tuổi ≤ 50 chiếm 49,3% và trên 50 tuổi chiếm 50,%. Bệnh nhân trẻ nhất 26 tuổi và lớn nhất là 87 tuổi. Đa số các trường hợp là tít mô bệnh học UTBM xâm nhập NST chiếm tới 59,5%. Thể dị sản chiếm 38,4%; trong đó thứ tít dị sản NST có 64 bệnh nhân, tiếp đến là tít dị sản vảy (21 bệnh nhân), 3 trường hợp dị sản xương-sụn và 3 ca dị sản tế bào thoi. Độ mô học III chiếm ưu thế nổi bật (95%), không có trường hợp nào có độ mô học I. Chúng tôi ghi nhận 77 bệnh nhân (32,5%) có di căn hạch, hầu hết là N1 (51 trường hợp), chỉ có 4 bệnh nhân di căn hạch nhóm N3. Xâm nhập mạch ngoại vi khối u có 68 trường hợp, chiếm 28,7%. Hầu hết bệnh nhân TNBC ở giai đoạn I và II (chiếm 89%), chỉ 11% ở giai đoạn III. Các trường hợp có chỉ số xâm nhập viêm TILs thấp (nhóm A) chiếm 63,7%; 23,6 % chỉ số TILs trung bình (nhóm B). Chỉ có 12,7% mô u có chỉ số TILs cao (nhóm C).

5.2 Sự bộc lộ PD-L1 SP 142 và mối tương quan với một số yếu tố mô bệnh học

Trong 39 trường hợp TNBC được nhuộm PD-L1 SP 142, có 14 trường hợp (35,9 %) bộc lộ với PD-L1 SP142. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 có liên quan với chỉ số TILs. Tỷ lệ bộc lộ cao hơn hẳn ở nhóm chỉ số TILs mức độ trung bình và cao (11/14 trường hợp). Sự khác biệt này có ý nghĩa với $P < 0.001$. Sự bộc lộ PD-L1 SP142 không ảnh hưởng bởi các yếu tố mô học khác như tít mô bệnh học, xâm nhập mạch, di căn hạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* ;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Sung Gwe Ahn, Seung Jun Kim, Cheungyeul Kim, and Joon Jeong (2016). Molecular Classification of Triple-Negative Breast Cancer. *J Breast Cancer*. doi:10.4048/jbc.2016.19.3.223
3. X. Yu, Z. Zhang, Z. Wang, P. Wu, F. Qiu, and J. Huang (2020). Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. doi:10.1007/s12094-015-1391-y
4. Cyprian FS, Akhtar S, Gatalica Z, Vranic S (2019). Targeted immunotherapy with a checkpoint inhibitor in combination with chemotherapy: A new clinical paradigm in the treatment of triple-negative breast cancer. *Bosn J Basic Med Sci.* ;19(3):227-233. doi:10.17305/bjbms.2019.4204
5. The WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours* (2019). International Agency for Research on Cancer; (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 2). <https://publications.iarc.fr/581>.
6. Zgura A, Galesa L, Bratila E, Anghel R (2018). Relationship between Tumor Infiltrating Lymphocytes and Progression in Breast Cancer. *Mædica*. 2018;13(4):317-320. doi:10.26574/maedica.13.4.317
7. Adams S, Gray RJ, Demaria S, et al (2014). Prognostic value of tumor-infiltrating lymphocytes in triple-negative breast cancers from two phase III randomized adjuvant breast cancer trials: ECOG 2197 and ECOG

1199. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol ; 32(27): 2959-2966. doi: 10.1200/ JCO.2013. 55.0491
8. **He K-W, Sun J-J, Liu Z-B, et al (2017).** Prognostic significance of lymphatic vessel invasion diagnosed by D2-40 in Chinese invasive breast cancers. *Medicine (Baltimore)*;96(44):e8490. doi: 10.1097/ MD. 00000000000008490
9. **Tạ Văn Tờ (2004).** Nghiên cứu hình thái học, hoá mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú. Luận văn Tiến sĩ chuyên ngành Giải phẫu bệnh, trường Đại học Y Hà Nội.
10. **Wimberly H, Brown JR, Schalper K, et al (2015).** PD-L1 Expression Correlates with Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Breast Cancer. *Cancer Immunol Res* ; 3(4): 326-332. doi:10.1158/2326-6066.CIR-14-0133
11. **Cerbelli B, Pernazza A, Botticelli A, et al (2017).** PD-L1 Expression in TNBC: A Predictive Biomarker of Response to Neoadjuvant Chemotherapy? *BioMed Res Int*:1750925. doi:10.1155/2017/1750925.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH CỦA CÁC TỔN THƯƠNG TIỀN UNG THƯ VÀ UNG THƯ THỰC QUẢN SỚM TRÊN BỆNH PHẨM CẮT TÁCH DƯỚI NIÊM MẠC QUA NỘI SOI

Trần Trung Toàn¹, Trương Thị Hoàng Lan¹, Tạ Văn Tờ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm giải phẫu bệnh của các tổn thương tiền ung thư và ung thư thực quản sớm trên bệnh phẩm cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 64 bệnh nhân có tổn thương nghi ngờ ung thư thực quản sớm (UTTQS), được thực hiện cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi tại bệnh viện K. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,45 \pm 9,36$, kích thước tổn thương trung bình là $18,61 \pm 12,32$ mm. Các típ đại thể hay gặp nhất là típ phẳng dẹt 0Ib (43.8%) và phẳng gồ 0IIa (35.9%). Các tổn

thương UTTQS (ung thư biểu mô vảy tại chỗ và xâm nhập) chiếm chủ yếu 85,9%, tổn thương loạn sản độ thấp ít gặp hơn (14.1%). Tỷ lệ các trường hợp có diện cắt âm tính đạt: 85.9%. **Kết luận:** Trên số lượng hạn chế các trường hợp đã thực hiện, phương pháp cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi có hiệu quả bước đầu, với tỉ lệ diện cắt âm tính cao.

Từ khóa: Ung thư thực quản sớm, cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi.

SUMMARY

STUDY ON HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF EARLY OESOPHAGUS CANCER, PRECANCEROUS LESIONS IN ENDOSCOPIC SUBMUCOSAL DISSECTION SPECIMENS

Objective: Evaluating histopathological

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Trung Toàn

Email: trungtoanhmu89@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

characteristics of early oesophagus cancer, precancerous lesions in endoscopic submucosal dissection (ESD) specimens. **Materials and method:** This was a cross-sectional descriptive study of 64 patients with suspected early oesophagus cancer, performed endoscopic submucosal dissection at the National cancer hospital. **Results:** The mean age of the patients was 56.45 ± 9.36 , the mean lesion size was 18.61 ± 12.32 mm. The most common macroscopic are flat type 0IIb (43.8%) and slightly elevated type 0IIa (35.9%). Lesions of early oesophagus cancer (squamous cell carcinoma in situ and infiltration) accounted for mainly 85.9%, low-grade oesophageal dysplasia was less common (14.1%). The percentage of cases with a negative cross section reaches 85.9%. **Conclusions:** Based on the limited data presented, confirming that ESD is an effective therapeutic approach, with a high negative cross-section rate.

Keywords: Early oesophagus cancer, endoscopic submucosal dissection.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) nằm trong 10 loại ung thư phổ biến nhất, là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 7 do ung thư ở nam giới trên toàn thế giới [1]. UTTQ là bệnh khá thường gặp ở Việt Nam, đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư [2]. Trong điều trị UTTQ thường phối hợp 3 phương pháp: hóa trị, xạ trị và phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí u, giai đoạn bệnh, thể trạng bệnh nhân, trong đó phẫu thuật cắt thực quản là phương pháp điều trị chủ yếu. Tuy nhiên, phẫu thuật cắt thực quản cũng đi kèm với nhiều nguy cơ của biến chứng, chất lượng cuộc sống bệnh nhân thấp. Việc tầm soát qua nội soi, cùng với sự phát triển của các kỹ thuật nội soi mới, tỷ lệ phát hiện các tổn thương thực quản bề mặt bao gồm cả ung thư thực quản sớm

(UTTQS) ngày càng được cải thiện [3]. Đi kèm với đó là kỹ thuật cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi (endoscopic submucosal dissection, ESD) được triển khai và áp dụng trong điều trị các tổn thương tiền ung thư và UTTQS ở nhiều bệnh viện lớn của nước ta, trong đó có Bệnh viện K. Kỹ thuật này đem lại nhiều ưu điểm trong điều trị vì xâm lấn tối thiểu và đảm bảo duy trì chất lượng sống cho bệnh nhân. Việc đánh giá giải phẫu bệnh sau điều trị ESD có vai trò quan trọng để đánh giá mảnh cắt đạt triệt căn (completed resection) hay không và đặc điểm mô bệnh học. Trong trường hợp mảnh cắt không đạt triệt căn, cần phải chuyển sang phẫu thuật cắt thực quản và vét hạch. Hiện chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá đặc điểm giải phẫu bệnh của các trường hợp điều trị ESD thực quản tại Việt Nam vì đây là một phương pháp điều trị khá mới mẻ. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: Nhận xét đặc điểm giải phẫu bệnh của các tổn thương tiền ung thư và ung thư thực quản sớm trên bệnh phẩm cắt tách dưới niêm mạc qua nội soi.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: các trường hợp bệnh nhân điều trị ESD trên các tổn thương niêm mạc thực quản nghi ngờ UTTQS từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 10 năm 2020 tại Khoa nội soi và thăm dò chức năng và được xét nghiệm tại Trung tâm Giải phẫu bệnh – Sinh học phân tử, Bệnh viện K.

2.2. Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- + Các trường hợp đã nội soi ống mềm chẩn đoán UTTQS hoặc nghi ngờ UTTQS.
- + Không có di căn hạch vùng trên chụp cắt lớp vi tính.
- + Sinh thiết qua nội soi thực quản có kết quả loạn sản hoặc ung thư.

+ Mảnh cắt ESD nguyên khối, có tiêu bản lưu trữ, đảm bảo chất lượng chẩn đoán.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp không đầy đủ thông tin như trên hoặc tiêu bản, khối nên bị hỏng, mốc, không đảm bảo chất lượng.

2.4. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.5. Cỡ mẫu

+ Áp dụng phương pháp chọn mẫu toàn thể không xác suất.

+ Cỡ mẫu: 64 trường hợp được chẩn đoán sau điều trị ESD là loạn sản hoặc UTTQS tại Bệnh viện K Tân Triều.

2.6. Quy trình nghiên cứu:

+ Hồi cứu kết hợp tiền cứu: hồi cứu bệnh án và tiền cứu các trường hợp được chẩn đoán loạn sản hoặc UTTQS trên mảnh cắt ESD thực quản từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 10 năm 2020. Ghi nhận thông tin về tuổi, giới, vị trí u, phân loại đại thể trên nội soi và giải phẫu bệnh.

+ Chẩn đoán được thực hiện tại trung tâm Giải phẫu bệnh - Sinh học phân tử, Bệnh viện K, phân loại mô bệnh học (MBH) theo phân loại của Tổ chức y tế thế giới (WHO) năm 2019 [4] và Hiệp hội thực quản Nhật Bản [5].

2.7. Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu:

+ Đặc điểm đại thể: típ 0I- típ lồi, típ 0IIa phẳng gò, típ 0IIb phẳng dẹt, típ 0IIc phẳng lõm, típ 0III típ loét (theo hiệp hội thực quản Nhật bản [5]).

+ Tất cả mẫu được cố định formalin trung tính 10% và ghim vào băng xốp để giữ phẳng vật niêm mạc, không bị cuộn các rìa mép. Kích thước của vật niêm mạc và của khối u được ghi lại. Toàn bộ vật niêm mạc được kiểm tra và cắt thành các lát dày 2mm. Diện cắt xung quanh và diện cắt đáy được

đánh dấu bằng mực tàu.

+ Chuyển đúc cắt nhuộm HE thường qui bằng máy.

+ Phân típ MBH của tổn thương dựa theo phân loại WHO năm 2019 [4].

+ Độ mô học đánh giá đối với ung thư biểu mô (UTBM) vảy thực quản theo phân loại WHO 2019 [4].

+ Độ sâu xâm lấn đánh giá theo hướng dẫn của Hiệp hội thực quản Nhật bản và phân loại WHO 2019: T0, loạn sản biểu mô độ thấp; m1, ung thư nội biểu mô hay loạn sản biểu mô vảy độ cao; m2, u xâm nhập mô đệm niêm mạc; m3, u xâm nhập cơ niêm; Sm, u xâm nhập lớp dưới niêm mạc [4,5].

+ Diện cắt xung quanh và diện cắt đáy được đánh dấu bằng mực màu đen, đánh giá tình trạng diện cắt trên vi thể.

+ Xâm nhập mạch bạch huyết được nhận định trên vi thể. Các trường hợp nghi ngờ có u xâm nhập mạch, nhuộm hóa mô miễn dịch với CD34 và D2-40 để hỗ trợ chẩn đoán.

2.8. Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tuân theo các vấn đề đạo đức được thông qua bởi hội đồng y đức bệnh viện.

2.9. Xử lý số liệu: Các số liệu xử lý trên phần mềm SPSS 16.0. Các phương pháp thống kê được sử dụng: thống kê mô tả (trung bình, độ lệch chuẩn), test Fisher's exact cho các biến định tính và Student t-test cho biến định lượng được sử dụng cho phân tích thống kê. Giá trị $p < 0.05$ được xác định là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân

Trong 64 bệnh nhân của nghiên cứu, toàn bộ là nam giới (chiếm tỷ lệ 100%), không có trường hợp nào là nữ giới. Tuổi trung bình là 56.45 ± 9.36 tuổi, bệnh nhân ít tuổi nhất là 39 tuổi, bệnh nhân cao tuổi nhất là 84 tuổi.

3.2. Đặc điểm đại thể các tổn thương trung bình là $18.61 \pm 12.32\text{mm}$, trường hợp tổn thương nhỏ nhất là 2mm, lớn nhất là 60mm.

Về kích thước tổn thương trên đại thể, trong nghiên cứu của chúng tôi kích thước

Bảng 1. Đặc điểm đại thể của 64 trường hợp ESD thực quản

Típ đại thể	Tần số	Tỉ lệ (%)
0I	1	1,6%
0IIa	23	35,9%
0IIb	28	43,8%
0IIc	10	15,6%
0IIa+c	2	3,1%
Tổng số	64	100%

Nhận xét: Típ đại thể trên nội soi hay gặp nhất là típ phẳng dẹt 0IIb chiếm 43.8%, tiếp theo là típ phẳng gồ 0IIa (chiếm 35.9%), ít gặp nhất là típ lõm 0I chiếm 1.6%.

3.3. Đặc điểm MBH các tổn thương tiền ung thư và UTTQS:

Bảng 2. Đặc điểm típ MBH trên các bệnh phẩm ESD thực quản

Típ MBH	Tần số	Tỉ lệ (%)
Loạn sản biểu mô vảy độ thấp	9	14,1%
Loạn sản biểu mô vảy độ cao	24	37,5%
UTBM vảy xâm nhập	31	48,4%
Tổng số	64	100%

UTBM vảy xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất với 31 trường hợp (chiếm 48,4%), tiếp theo là loạn sản biểu mô vảy độ cao hay UTBM vảy tại chỗ chiếm 37,5%.

Về độ mô học và tình trạng xâm nhập mạch: Trong nghiên cứu của chúng tôi có 31 trường hợp UTBM vảy, phân độ mô học theo WHO, đa phần các trường hợp là UTBM vảy biệt hóa vừa (độ 2), 30 trường hợp (chiếm 96,8%); chỉ có 1 trường hợp UTBM vảy biệt hóa cao (độ 1), chiếm 3,2%. Về tình trạng xâm nhập mạch, trong 31 trường hợp UTBM vảy chỉ có 1 trường hợp có xâm nhập mạch (chiếm 3,2%).

Bảng 3. Đặc điểm về chiều sâu xâm lấn

Độ sâu xâm lấn	Tần số	Tỉ lệ (%)
T0	9	14,1%
m1	24	37,5%
m2	11	17,2%
m3	9	14,1%
Sm	11	17,2%
Tổng số	64	100%

Tỷ lệ các trường hợp UTBM tại chỗ (loạn sản biểu mô vảy độ cao) với phân độ m1 gặp nhiều nhất, 24 trường hợp (chiếm 37,5%), tiếp đó là hai nhóm m2 và Sm đều có 11 trường hợp (chiếm 17,2%). Hai nhóm chiếm tỷ lệ thấp nhất là T0 và m3, đều chiếm 14,1% (mỗi

nhóm 9 trường hợp).

Bảng 4. Mối liên quan giữa típ MBH và tình trạng diện cắt

	Không còn u cả hai diện cắt đáy và xung quanh	Ít nhất 1 diện cắt còn u	P
Loạn sản biểu mô vảy độ thấp	9	0	P = 0,004 < 0,05
Loạn sản biểu mô vảy độ cao	24	0	
UTBM vảy xâm nhập	22	9	
Tổng	55	9	

Trong 64 trường hợp ESD trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng các trường hợp có cả diện cắt đáy và diện cắt xung quanh không còn u là 55 (chiếm 85,9%). Sự khác biệt về tình trạng diện cắt giữa các típ MBH có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Về đặc điểm lâm sàng bệnh nhân

Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của Hyung Chul Park và cộng sự năm 2016, các tác giả nghiên cứu trên 225 trường hợp ESD thực quản với tuổi trung bình của bệnh nhân là: 65 tuổi, nam giới chiếm chủ yếu (tỷ lệ nam:nữ là 21,5:1) [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào là nữ, một phần có thể do cỡ mẫu của chúng tôi còn hạn chế. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của Hyun Deok Lee và cộng sự năm 2020 trên 70 bệnh nhân ESD thực quản, tuổi trung bình của các bệnh nhân là $66,6 \pm 7,8$, và nam giới chiếm 93,7% [7].

4.2. Về đặc điểm đại thể

Trong nghiên cứu của chúng tôi kích thước các tổn thương trung bình là $18,61 \pm 12,32$ mm (tổn thương nhỏ nhất là 2mm, lớn nhất là 60mm). Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Hyung Chul Park và cộng sự với kích thước tổn thương trung bình trên bệnh phẩm ESD thực quản là 18,8mm (dao động từ 2mm đến 75mm) [6], theo

nghiên cứu của Hyun Deok Lee và cộng sự là kích thước trung bình 17mm [7].

Về đặc điểm đại thể trong nghiên cứu của chúng tôi, hình thái đại thể hay gặp nhất của các tổn thương tiền ung thư và UTTQS là típ phẳng dẹt 0IIb (chiếm 43,8%), tiếp đó là típ phẳng gồ 0IIa (chiếm 35,9%). Nghiên cứu của Mitsuhiro Fujishiro và cộng sự cho thấy hai típ đại thể hay gặp nhất là 0IIc và 0IIb (chiếm 60,3% và 34,5%) [8]. Trong nghiên cứu của Alessandro Repici và cộng sự trên 20 trường hợp UTTQS điều trị bằng phương pháp ESD cho thấy típ đại thể 0IIa chiếm 45% và 0IIb chiếm 30% là hai típ gặp nhiều nhất [9].

4.3. Về đặc điểm mô bệnh học

Kết quả của chúng tôi cho thấy UTBM vảy chiếm tỷ lệ cao nhất với 31 trường hợp (chiếm 48,4%), tiếp theo là loạn sản biểu mô vảy độ cao hay UTBM vảy tại chỗ chiếm 37,5%. Tổng cộng lại tỷ lệ UTBM vảy bao gồm cả tại chỗ và xâm nhập là 85,9% chiếm chủ yếu. Kết quả này cũng tương tự như của Hyung Chul Park và cộng sự, với tổn thương UTBM vảy là chủ yếu (73,2%) [6]. Kết quả của Mitsuhiro Fujishiro và cộng sự cho thấy

tỷ lệ UTBM tại chỗ và xâm nhập chiếm tỷ lệ chủ yếu (69% các trường hợp) [8].

Về đặc điểm xâm nhập mạch, nghiên cứu của chúng tôi gặp 1 trường hợp (chiếm 3,2% các trường hợp UTBM xâm nhập). Trong nghiên cứu của Hyun Deok Lee và cộng sự, tỷ lệ xâm nhập mạch là 11,1% [7], tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi.

Về đặc điểm chiều sâu xâm lấn, nhóm m1 (hay ung thư biểu mô tại chỗ pTis) chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm m3 và Sm chiếm tỷ lệ thấp. Kết quả này tương đồng với nhiều nghiên cứu khác trên thế giới như của Hyun Deok Lee và cộng sự, với tỷ lệ Tis là 47,6%, thấp nhất là nhóm Sm chiếm 12,7% [7]. Theo nghiên cứu của Hyung Chul Park và cộng sự nhóm m1 cũng chiếm tỷ lệ cao nhất (33%), m3 và Sm đều chiếm 7,3% [6].

Đánh giá tình trạng diện cắt, một trong những yếu tố quan trọng trong đánh giá mức độ triệt căn của mảnh cắt ESD. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ các trường hợp có cả diện cắt đáy và diện cắt xung quanh không còn u chiếm tỷ lệ cao, 85,9% (55 trường hợp), chỉ có 9 trường hợp trong nghiên cứu có ít nhất một trong hai diện cắt còn u đều là UTBM vậy, mối liên quan giữa tình trạng diện cắt với típ MBH có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Theo nghiên cứu của Mitsuhiro Fujishiro và cộng sự, tỷ lệ các trường hợp diện cắt âm tính khi điều trị các tổn thương thực quản bằng kỹ thuật ESD là 78% [8], trong nghiên cứu của Hyun Deok Lee và cộng sự là 82,5% [7]. Các kết quả này tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi.

V. KẾT LUẬN

Từ các kết quả nghiên cứu trên chúng tôi rút ra một số kết luận về đặc điểm giải phẫu

bệnh của các tổn thương tiền ung thư và UTTQS trên bệnh phẩm ESD như sau:

- Kích thước tổn thương trung bình là $18,61 \pm 12,32$ mm. Các típ đại thể hay gặp nhất là típ phẳng dẹt 0IIb (43,8%) và phẳng gồm IIa (35,9%).

- Các tổn thương UTTQS (UTBM tại chỗ và xâm nhập) chiếm chủ yếu 85,9%, loạn sản độ thấp ít gặp hơn (14,1%). Tỷ lệ xâm nhập mạch là 3,2%.

- Tỷ lệ các trường hợp có diện cắt âm tính đạt: 85,9%. Sự khác biệt về tình trạng diện cắt giữa các típ MBH có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

VI. KHUYẾN NGHỊ

ESD là một kỹ thuật ít xâm lấn và giảm nhiều biến chứng so với phẫu thuật cắt thực quản, với tỷ lệ diện cắt âm tính cao. Chúng tôi đề xuất kỹ thuật ESD nên được áp dụng nhiều hơn nữa ở nước ta trong điều trị các tổn thương tiền ung thư và UTTQS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. 2014. Cancer statistics, CA Cancer J Clin 2014; 64: 9-29.
2. Nguyễn Chấn Hùng, Phó Đức Mẫn, Cung Thị Tuyết Anh, et al (1993). Dịch tễ học ung thư hiện nay tại thành phố Hồ Chí Minh và các tỉnh phía Nam Việt Nam. Y học thực hành, 11, 31 - 37.
3. Kumagai Y, Monma K, Kawada K. 2004. Magnifying chromoendoscopy of the esophagus: in-vivo pathological diagnosis using an endocytoscopy system. Endoscopy ; 36:590- 594.
4. WHO Classification of Tumors. Digestive System Tumours (2019), 5th Edition.

5. **Japan Esophageal Society** (2017). Japanese Classification of Esophageal Cancer, 11th Edition: part I.
6. **Hyung Chul Park, Do Hoon Kim, Eun Jeong Gong et al. 2016** Ten-year experience of esophageal endoscopic submucosal dissection of superficial esophageal neoplasms in a single center. *Korean J Intern Med* 2016; 31:1064-1072.
7. **Hyun Deok Lee, Hyunsoo Chung, Yoonjin Kwak et al. 2020** Endoscopic Submucosal Dissection Versus Surgery for Superficial Esophageal Squamous Cell Carcinoma: A Propensity Score-Matched Survival Analysis. *Clin Transl Gastroenterol* 2020 Jul;11(7).
8. **Mitsuhiro Fujishiro, Naohisa Yahagi, Naomi Kakushima et al. 2016** Endoscopic submucosal dissection of esophageal squamous cell neoplasms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 Jun;4(6):688-94.
9. **Alessandro Repici, Cesare Hassan, Alessandra Carlino et al. 2010** Endoscopic submucosal dissection in patients with early esophageal squamous cell carcinoma: results from a prospective Western series. *Gastrointest Endosc* 2010 Apr;71(4):715-21.

ĐẶC ĐIỂM MÔ BỆNH HỌC VÀ SỰ BỘC LỘ PAX8, RCC TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO THẬN

Lê Văn Kỳ¹, Tạ Văn Tờ¹, Phan Thị Huyền²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét đặc điểm mô bệnh học của UTBMTBT theo phân loại mô bệnh học WHO 2016 và khảo sát sự bộc lộ PAX8, RCC trong UTBMTBT. **Đối tượng, phương pháp:** 132 bệnh nhân sau phẫu thuật cắt thận toàn bộ được chẩn đoán UTBMTBT. Phân loại tủy mô bệnh học trên tiêu bản HE, nhuộm HMMD và đánh giá sự bộc lộ PAX8, RCC trên tất cả đối tượng nghiên cứu. **Kết quả và kết luận:** UTBMTBT tế bào sáng chiếm tỷ lệ cao nhất 59,8%, tiếp theo là UTBMTBT kỵ màu 29,5%, UTBMTBT nhú chiếm 9,9% và UTBMTBT

chuyển đoạn họ MiT chiếm 0,8%. Tỷ lệ dương tính của PAX8 trong UTBMTBT là 89,4% (118/132) cao hơn RCC 65,9% (87/132), có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$). Sự bộc lộ PAX8, RCC khác nhau giữa các tủy mô bệnh học nhưng không phụ thuộc vào kích thước và độ mô học của u.

SUMMARY

RENAL CELL CARCINOMA: HISTOLOGICAL FEATURES AND PAX8, RCC EXPRESSION

Objectives: Analysis histopathology characteristics in RCC by WHO classification 2016 and survey PAX8, RCC expression in RCC. **Subjects and study methods:** The subjects were 132 patients who underwent nephrectomy and were histological diagnostic RCC. Classify histology RCC subtypes, immunohistochemical stain and evaluate PAX8,

¹Bệnh viện K,

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Kỳ

Email: Levanky7790@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

RCC expression was assessed of all subjects.

Results and conclusion: In RCC, clear cell RCC is the most common variant, representing 59,8%. Chromophobe RCC, papillary RCC and translocation MiT family RCC was 29,5%, 9,9% and 0,8%, respectively. PAX8 and RCC was positive in 89,4% (118/132) and 65,9% (87/132), respectively. Overall, ratio of PAX8 expression was significantly higher than RCC ($p = 0,000$). The expression of PAX8, RCC differs between histological types significantly, however, independent with tumor size and grade of tumor.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTBMTBT là tổn thương đặc thường gặp nhất trong các bệnh lý về thận và chiếm khoảng 90% tất cả các tổn thương ác tính của thận [1]. Phân loại mô bệnh học và độ mô học có ý nghĩa quan trọng liên quan đến tiên lượng và điều trị. Phân loại mô học của UTBMTBT theo WHO 2016 đã có một số thay đổi về thuật ngữ cũng như bổ sung các tủy mô học mới nhằm giúp các bác sĩ lâm sàng cá thể hóa trong điều trị. Các dấu ấn HMMD đóng vai trò quan trọng trong một số trường hợp u thận, bao gồm chẩn đoán phân biệt một khối u thận lành hay ác tính, chẩn đoán chính xác ung thư thận trong các mảnh sinh thiết, chẩn đoán xác định tủy mô bệnh học cũng như các trường hợp ung thư thận di căn. Một số dấu ấn cổ điển được các nhà giải phẫu bệnh sử dụng nhiều bao gồm RCC, CD10, vimentin, AMACR và CAIX) [2]. Tuy nhiên, các dấu ấn này không chỉ bộc lộ trên các khối u thận mà còn ở các cơ quan khác và bộc lộ với tỷ lệ rất khác nhau trên một số tủy mô bệnh học của thận. Gần đây, PAX8 (pair box 8) là một trong nhiều dấu ấn được NC nhiều trong các trường hợp UTBMTBT.³ Các nghiên cứu đã gợi ý rằng

PAX8 là dấu ấn có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong UTBMTBT nguyên phát và di căn. Tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về mô bệnh học cũng như các dấu ấn HMMD trong UTBMTBT, đặc biệt là RCC và PAX8. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *nhận xét đặc điểm mô bệnh học của UTBMTBT theo phân loại mô bệnh học WHO 2016 và khảo sát sự bộc lộ PAX8, RCC trong UTBMTBT.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

132 bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học xác định là UTBMTBT trên bệnh phẩm phẫu thuật cắt thận toàn bộ tại bệnh viện K, cơ sở Tân Triều, thời gian từ 01/12/2018 đến 31/08/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Các chọn mẫu: lấy mẫu toàn bộ và chọn mẫu có chủ đích, gồm 132 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMT đại trực tràng.

2.3. Phân loại mô bệnh học và độ mô học

132 bệnh nhân nghiên cứu, tiến hành đọc dưới kính hiển vi quang học ở các vật kính có độ phóng đại khác nhau, phân loại mô học theo WHO 2016. Các BN UTBMTBT tế bào sáng và nhú, phân loại độ mô học theo hệ thống WHO/ISUP (2016)⁴.

2.4. Đánh giá kết quả nhuộm HMMD

Mỗi trường hợp chọn ra một khối nền có độ mô học của u cao nhất tiếp giáp với mô thận lành, tiến hành cắt nhuộm HMMD 2 dấu ấn PAX8, RCC. Nhuộm HMMD tự động bằng máy VENTANA, sử dụng kháng thể PAX8, RCC pha sẵn của hãng, có chứng

Đánh giá kết quả nhuộm HMMD (Bảng 1):

Bảng 1. Đánh giá sự bộc lộ PAX8, RCC trên tiêu bản nhuộm HMMD

Dấu ấn	Dương tính	Âm tính
PAX8	Nhân tế bào bắt màu vàng nâu	Tế bào u không bắt màu
RCC	Màng tế bào u bắt màu vàng nâu	

2.5. Xử lý số liệu. Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0, áp dụng kiểm định χ^2 hoặc Fisher's Exact test nếu phù hợp, $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2. Tỷ lệ các typ mô bệnh học theo WHO 2016

Typ mô bệnh học	n (%)
UTBMTBT tế bào sáng	79 (59,8)
UTBMTBT nhú	13 (9,9)
UTBMTBT ký màu	39 (29,5)
UTBMTBT chuyển đoạn họ MiT	1(0,8)
Tổng	132 (100)

Bảng 3. Phân độ mô học theo hệ thống WHO/ISUP 2016 theo typ mô bệnh học

Týp MBH Độ mô học		UTBMTBT tế bào sáng n (%)		UTBMTBT nhú n (%)		Tổng n (%)	P
Thấp	I	59 (73,7)	3 (3,8)	11 (84,6)	0 (0)	70 (76,1)	
	II		56 (70,9)		11(84,6)		
Cao	III	20 (25,3)	16 (20,2)	2 (14,4)	1 (7,7)	22 (23,9)	
	IV		4 (5,1)		1 (7,7)		
Tổng		79 (100)		13 (100)		92 (100)	

Bảng 4. Mối liên quan giữa sự bộc lộ PAX8, RCC trong UTBMTBT

		RCC		Tổng	P
		Dương tính	Âm tính		
PAX8	Dương tính	84	32	118	0,000*
	Âm tính	3	11	14	
Tổng		87	45	132	

Bảng 5. Mối liên quan giữa sự bộc lộ PAX8, RCC với typ mô học, kích thước u và độ mô học trong UTBMBT

	Dấu ấn PAX8			Dấu ấn RCC		
	Âm tính	Dương tính	p	Âm tính	Dương tính	p
Typ mô bệnh học			0,000**	8	71	0,000**
Tế bào sáng	4	75		2	11	
Nhú	2	11		34	5	

Kỵ màu	7	32				
Kích thước u						
≤ 7 cm	11	105	0,377**	38	78	0,408*
> 7 cm	3	13		7	9	
Độ mô học						
Thấp	4	66	0,627**	5	65	0,391**
Cao	2	20		3	19	

Bảng 6. So sánh sự bộc lộ PAX8, RCC giữa các tít mô bệnh học thường gặp

	PAX8	RCC
	p	p
UTBMTBT tế bào sáng – nhú	0,199**	0,629*
UTBMTBT tế bào sáng – kỵ màu	0,039*	0,000**
UTBMTBT nhú – kỵ màu	1,000*	0,000**

*: Kiểm định χ^2 ; **: Fisher's Exact test

Nghiên cứu của chúng tôi gặp 4 tít mô bệnh học của UTBMTBT là tế bào sáng, nhú, kỵ màu và chuyển đoạn họ MiT. Trong đó UTBMTBT tế bào sáng chiếm tỷ lệ cao nhất 59,8% (79/132), tiếp theo là UTBMTBT kỵ màu 29,5% (39/132), UTBMTBT nhú chiếm 9,9% (13/132) và chỉ có 1 trường hợp UTBMTBT chuyển đoạn họ MiT chiếm 0,8%. Khi đánh giá độ mô học của các trường hợp UTBMTBT tế bào sáng và nhú thì chủ yếu u có độ mô học thấp chiếm 76,1% (70/92), u có độ mô học cao chiếm 23,9% (22/92) và không có mối liên quan giữa tít mô bệnh học và độ mô học của u ($p = 0,638$).

Khi tiến hành nhuộm HMMD hai dấu ấn PAX8, RCC trên 132 bệnh nhân thì tỷ lệ dương tính của PAX8, RCC là 89,4% và 65,9%. PAX8 có tỷ lệ bộc cao hơn so với RCC, có ý nghĩa thống kê với $p = 0,000$. Khi đối chiếu sự bộc lộ PAX8, RCC giữa các tít mô bệnh học, chúng tôi nhận thấy PAX8, RCC bộc lộ khác nhau giữa các tít mô bệnh học, có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000$). Sự bộc lộ PAX8, RCC trong UTBMTBT tế bào sáng

cao hơn trong tít kỵ màu nhưng không có sự khác biệt giữa tít tế bào sáng và nhú. RCC bộc lộ trong UTBMTBT nhú cao hơn tít kỵ màu nhưng ngược lại sự bộc lộ PAX8 trong hai dưới tít này không có sự khác biệt.

Trong nghiên cứu có 116/132 trường hợp (87,9%) u có kích thước ≤ 7 cm (giai đoạn pT1) và 16/132 trường hợp (12,1%) u có kích thước > 7 cm (giai đoạn pT2). Nghiên cứu chúng tôi đánh giá độ mô học của u theo hệ thống WHO/ISUP (2016) [3] trên 92 trường hợp bệnh nhân UTBMTBT tế bào sáng và nhú, trong đó u có độ mô học thấp chiếm tỷ lệ 76,1% cao hơn nhóm u có độ mô học cao 23,9%. Sự bộc lộ PAX8, RCC không có sự khác biệt giữa hai nhóm kích thước u và hai nhóm độ mô học.

IV. BÀN LUẬN

Trong hầu hết các nghiên cứu thì UTBMTBT tế bào sáng, kỵ màu và nhú là ba tít mô bệnh học phổ biến nhất, trong đó UTBMTBT tế bào sáng chiếm tỷ lệ cao nhất (60-89%) [5,6]. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả khá tương đồng với các nghiên cứu

của Wu J (2017) [5], Daugherty và cộng sự [6] khi UTBMTBT kỵ màu nhuộm chiếm tỷ lệ cao hơn so với UTBMTBT nhú. Một số tác giả khác lại cho kết quả UTBMTBT nhú có tỷ lệ cao hơn UTBMTBT kỵ màu. Điều này có thể do sự khác nhau về số lượng, tuổi của mỗi nghiên cứu, sự đánh giá chủ quan trên HE của các tốp mô bệnh học của các tác giả.

Độ mô học của nhân là một trong những yếu tố đáng tin cậy và được các nhà giải phẫu bệnh sử dụng nhiều nhất để đánh giá tiên lượng trên các bệnh nhân UTBMTBT, đặc biệt đối với UTBMTBT tế bào sáng và nhú. Trong NC của chúng tôi, u có độ mô học thấp chiếm tỷ lệ 76,1% cao hơn nhóm u có độ mô học cao 23,9%. Kết quả này tương đồng với các tác giả khác khi nhóm u có độ mô học thấp chiếm tỷ lệ (55-84,7%) cao hơn nhóm u có độ mô học cao (15,3 – 45%).

UTBMTBT là UTBM không có dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc trưng. Trong những thập niên trước, RCC là một trong những dấu ấn được sử dụng nhiều nhất cho UTBMTBT và một vài khối u khác của thận với độ nhạy khá cao từ 72% - 84%, đặc biệt là UTBMTBT tế bào sáng và nhú. Tuy nhiên, dấu ấn này chỉ có giá trị tham khảo nhiều hơn là khẳng định trên các khối u di căn có nguồn gốc từ thận vì RCC có độ nhạy cao nhưng độ đặc hiệu thì không cao lắm [2,7] Trong những năm gần đây, PAX8 được nhiều nhà giải phẫu bệnh nghiên cứu như là một dấu ấn đặc hiệu trong UTBMTBT nguyên phát và di căn. Tỷ lệ bộc lộ của PAX8 trong UTBMTBT nguyên phát và di căn lần lượt là 76% - 100% và 83% - 100% [3,7,8] Một số NC so sánh tỷ lệ bộc lộ của PAX8, RCC trên các tốp UTBMTBT cho kết

quả PAX8 có tỷ lệ bộc lộ cao hơn RCC. NC của Mark J⁷, Carvalho và cộng sự [8] cho thấy PAX8 có độ nhạy cao hơn RCC. Kết quả NC của chúng tôi tương đồng với các tác giả trên.

NC của Avery và cộng sự cho thấy có 25% UTBMTBT tế bào sáng độ mô học cao âm tính với RCC, gợi ý rằng có sự mất bộc lộ của glycoprotein 200 kD trong các khối u kém biệt hóa [2] NC khác của Ozcan và cộng sự cũng cho thấy sự bộc lộ của PAX8 giảm trong các khối u thận có độ mô học cao cũng như sự bộc lộ RCC không có sự khác biệt giữa các u có độ mô học thấp và cao của UTBMTBT tế bào sáng [3]. Tuy nhiên, các NC đều cho thấy không có mối liên quan giữa sự bộc lộ PAX8 hay RCC với độ mô học cũng như giai đoạn bệnh của các khối u thận [2,3] Kết quả NC của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên khi không có mối liên quan giữa sự bộc lộ PAX8, RCC và độ mô học với p lần lượt là 0,627 và 0,391, không có mối liên quan giữa sự bộc lộ PAX8, RCC với kích thước u với p lần lượt là 0,377 và 0,756. Điều này càng củng cố thêm nhận định PAX8, RCC là các dấu ấn có độ nhạy cao trong UTBMTBT. Sự bộc lộ của các dấu ấn này không phụ thuộc vào độ mô học của u, không phụ thuộc vào giai đoạn bệnh.

RCC thường bộc lộ trong UTBMTBT tế bào sáng và nhú với tỷ lệ khá cao, âm tính hoặc dương tính với tỷ lệ rất thấp trong UTBMTBT kỵ màu, UTBMT ống góp hay UTBM tùy thận. Trong NC của chúng tôi, không có sự khác biệt trong việc bộc lộ RCC giữa UTBMTBT tế bào sáng và nhú ($p = 0,629 > 0,05$) nhưng có sự khác biệt trong

việc bộc lộ RCC giữa UTBMTBT tế bào sáng và kỵ màu, UTBMTBT nhú và kỵ màu, có ý nghĩa thống kê ($p = 0,000 < 0,05$). Điều này có thể lí giải được do RCC là dấu ấn xuất hiện ở diềm bản chải của ống lượn gần² nên có độ nhạy trong các tít UTBM tế bào sáng và nhú có nguồn gốc từ biểu mô ống lượn gần cao hơn tít UTBM kỵ màu có nguồn gốc từ biểu mô ống lượn xa. Ngược lại, trong các tít mô bệnh học thường gặp của UTBMTBT gồm tế bào sáng, nhú và kỵ màu tỷ lệ bộc lộ của PAX8 khá cao (80 – 100%) và không chênh lệch nhau nhiều. Điều này có thể giải thích do PAX8 là dấu ấn xuất hiện ở tế bào biểu mô ống thận và ở bao Bowma [3] nên trong các tít mô bệnh học của UTBMTBT thận, độ nhạy của dấu ấn này khá là giống nhau. Kết quả NC của chúng tôi cho thấy, không có sự khác biệt của việc bộc lộ PAX8 giữa UTBMTBT sáng và nhú ($p = 0,139 > 0,05$), UTBMTBT nhú và kỵ màu ($1,000 > 0,05$) nhưng có sự khác biệt trong việc bộc lộ PAX8 giữa UTBMTBT tế bào sáng và kỵ màu. Do đó, trong một số trường hợp khó cần phân biệt UTBMTBT tế bào sáng biến thể ái toan và UTBMTBT kỵ màu, có thể dùng thêm RCC, PAX8 để hỗ trợ chẩn đoán xác định.

V. KẾT LUẬN

UTBMTBT là ung thư khá phổ biến, trong đó, UTBMTBT tế bào sáng là dưới tít thường gặp nhất. PAX8, RCC là hai trong nhiều dấu ấn có ích dùng để chẩn đoán UTBMTBT. Tuy nhiên, PAX8 có độ nhạy cao hơn RCC, đặc biệt trong UTBMTBT tế bào sáng. Bên cạnh đó, sự bộc lộ hai dấu ấn này không phụ thuộc vào kích thước và độ

mô học của u là hai yếu tố có giá trị tiên lượng trong UTBMTBT. Do đó, có thể sử dụng PAX8, RCC như là các dấu ấn chỉ điểm trong các trường hợp khó của các khối u thận.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Miller KD, Goding Sauer A, Ortiz AP, et al (2018).** Cancer Statistics for Hispanics/Latinos., CA Cancer J Clin. Nov 2018; 68(6): 425-445. doi:10.3322/caac.21494Ozcan A SS, Hamilton C, et al.
2. **Avery AK, Beckstead J, Renshaw AA, Corless CL (2000).** Use of antibodies to RCC and CD10 in the differential diagnosis of renal neoplasms. The American journal of surgical pathology. Feb 2000; 24(2):203-10. doi:10.1097/00000478-200002000-00006
3. **Ozcan A SS, Hamilton C, et al (2011).** PAX8 expression in non-neoplastic tissues, primaty tumours, and metastatic tumors: a comprehensive immunohistochemical study. Modern pathology: an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc. 2011;24:751-764. doi: 10.1038/modpathol.2011.3
4. **Delahunt B CJ, Martignoni G, Humphrey PA, Magi-Galluzzi C, McKenney J, et al (2013).** The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. Am J Surg Pathol. 2013; 37: 1490-504 doi: 10.1097/ PAS. b013e318299f0fb
5. **Wu J, Zhang P, Zhang G, et al (2017).** Renal cell carcinoma histological subtype distribution differs by age, gender, and tumor size in coastal Chinese patients. Oncotarget. Sep 22 2017;8(42):71797-71804. doi:10.18632/oncotarget.17894

6. Daugherty M, Blakely S, Shapiro O, Vourganti S, Mollapour M, Bratslavsky G (2016). Chromophobe Renal Cell Carcinoma is the Most Common Nonclear Renal Cell Carcinoma in Young Women: Results from the SEER Database. The Journal of urology. Apr 2016;195(4 Pt 1): 847-51. doi:10.1016/j.juro.2015.10.177
7. Mentrikoski MJ, Wendroth SM, Wick MR(2014): Immunohistochemical distinction of renal cell carcinoma from other carcinomas with clear-cell histomorphology utility of CD10 and CA-125 in addition to PAX-2, PAX-8, RCCma, and adipophilin. Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM. Oct 2014;22(9):635-41. doi:10.1097/pai.0000000000000004
8. Carvalho JC, Thomas DG, McHugh JB, Shah RB, Kunju LP (2012). p63, CK7, PAX8 and INI-1: an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated urothelial cell carcinoma from high-grade tumours of the renal collecting system. Histopathology. Mar 2012; 60(4):597-608. doi:10.1111/ j.1365-2559.2011.04093.x

ĐỘT BIẾN GEN TRONG MẪU MÔ U CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA TẠI BỆNH VIỆN K BẰNG KỸ THUẬT GIẢI TRÌNH TỰ GEN THẾ HỆ MỚI (NEXT-GENERATION SEQUENCING)

Bạch Thị Hoài Phương¹, Dương Minh Long¹, Nguyễn Văn Chủ^{1,2}

TÓM TẮT

Hiện nay, nhiều kết quả nghiên cứu đã cho thấy mối tương quan chặt chẽ giữa đột biến gen và hiệu quả điều trị đích trong việc điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN).

Mục đích: Xác định tỷ lệ đột biến gen đích của UTPKTBN giai đoạn tiến xa và một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp:** Giải trình tự 1 panel gen đích bao gồm EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, ALK, PIK3CA trên 100 bệnh

nhân UTPKTBN ở giai đoạn tiến triển. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến gen EGFR và KRAS tương ứng là 37,5%, 41,7%. Đột biến EGFR và KRAS chiếm ưu thế hơn so với các dạng đột biến gen khác như ALK (9,7%), BRAF (4,2%), NRAS (1,4%). Đối với gen EGFR, đột biến hay gặp ở phụ nữ, người không hút thuốc và ở giai đoạn IV. Đột biến điểm Del19 và L858R là 2 vị trí đột biến nhạy cảm với thuốc ức chế tyrosine kinase, có tỷ lệ gặp nhiều nhất tương ứng 66,7% và 20,8%. Đối với những bệnh nhân có xuất hiện những đột biến xảy ra tại 2 vị trí khác nhau trên cùng gen EGFR có thể làm tăng hoặc giảm tính nhạy thuốc. Điều này có ý nghĩa quan trọng việc cân nhắc phác đồ điều trị phù hợp và theo dõi diễn biến bệnh trong suốt quá trình thử nghiệm lâm sàng. **Kết luận:** Tỷ lệ xảy ra đột biến gen UTPKTBN cao được xác định bằng phương

¹Bệnh viện K,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bạch Thị Hoài Phương

Email: phuongbth19@bvk.org.vn

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

pháp giải trình tự gen thế hệ mới. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ đột biến gen EGFR là phụ nữ, không hút thuốc và đang ở giai đoạn IV.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến gen, giải trình tự thế hệ mới.

SUMMARY

DETECTION OF GENE MUTATIONS IN ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL BY NEXT-GENERATION SEQUENCING

Currently, many research results have shown a strong correlation between genetic mutations and target therapeutic efficacy in the treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC). **Purpose:** To determine the rate of targeted gene mutation of the advanced NSCLC patients and some related factors. **Objective and method:** Sequencing the target gene panel including EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, ALK, PIK3CA in 100 patients with advanced NSCLC. **Results:** The rates of EGFR and KRAS gene mutations were 37.5% and 41.7%, respectively. EGFR and KRAS mutations dominate over the other genetic mutations such as ALK (9.7%), BRAF (4.2%), NRAS (1.4%). For the EGFR gene, mutations are common in women, non-smokers, and in stage IV. Point mutations Del19 and L858R are 2 mutant sites sensitive to tyrosine kinase inhibitors, with the highest prevalence 66.7% and 20.8% respectively. In patients with mutations occurring at two different locations on the same EGFR gene can increase or decrease drug sensitivity. This has important implications for considering the right treatment regimen and monitoring disease progression throughout the clinical trial. **Conclusion:** Gene mutation of NSCLC occurs highly through the NGS method. Factors associated with the rate of EGFR gene

mutation are women, who are not smoking and are in stage IV.

Keywords: Non-small cell lung cancer, gene mutation, next-generation sequencing.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm khoảng 80-85% trong các loại ung thư phổi được chẩn đoán. Trong đó, ung thư biểu mô tuyến phổ biến nhất. Khoảng 40% bệnh nhân được chẩn đoán với UTPKTBN ở giai đoạn IV – khi khối u đã rất khó can thiệp phẫu thuật, hầu hết hóa trị là lựa chọn ưu tiên hàng đầu để cải thiện thời gian sống và giảm thiểu các tác dụng phụ đi kèm. Phương pháp hóa trị truyền thống cho thấy bệnh nhân đáp ứng kém và kết quả điều trị thấp. Y học cá thể hóa dựa trên những đặc điểm liên quan đến thông tin bộ gen người để lựa chọn sử dụng thuốc đích phù hợp đã kéo dài thời gian sống và giảm thiểu tác dụng phụ cho bệnh nhân¹. Thuốc đích hiện nay được FDA phê duyệt chia làm 3 nhóm chính: thuốc ức chế thụ thể tyrosine kinase (TKI), thụ thể asynaptic lymphoma kinase (ALK) và kháng thể đơn dòng¹. Sự biểu hiện quá mức của các thụ thể này thường liên quan đến đột biến gen EGFR và sự tái sắp xếp gen ALK. Những thay đổi khác như sự tái sắp xếp ROS1 và RET, sự biểu hiện quá mức gen MET và hoạt hóa biểu hiện gen BRAF, HER2, KRAS... cũng đóng vai trò tiềm năng cho hóa trị trong tương lai. EGFR, thụ thể tăng trưởng biểu bì, có khả năng tiếp nhận tín hiệu từ các yếu tố tăng trưởng để hoạt hóa con đường tín hiệu nội bào kích hoạt sự nhân lên, phân chia và biệt hóa nhanh chóng của tế bào. Đột biến gen EGFR thường xảy ra tại vị trí exon 18-21 là vùng mã hóa tyrosine kinase domain của protein EGFR dẫn tới sự kích thích liên tục và tự động các tín hiệu tăng sinh. Các

thuốc TKIs thế hệ I và II như Gefitinib, Erlotinib, Afatinib... đã cho thấy hiệu quả rõ rệt khi điều trị bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển có đột biến gen EGFR tại exon 18, 19, và 21. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: xác định các tỷ lệ đột biến gen trên các gen đích EGFR, KRAS, NRAS, BRAF, ALK, PIK3CA bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới NGS và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng

Nghiên cứu này được tiến hành trên 100 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tiến xa, được điều trị tại Bệnh viện K, giai đoạn từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2020, đáp ứng các tiêu chuẩn như sau:

- Bệnh nhân được chẩn đoán mô bệnh học UTPKTBN giai đoạn tiến xa (III, IV) chưa được điều trị toàn thân.
- Bệnh nhân có đầy đủ hồ sơ bệnh án bao gồm: thông tin hành chính, chẩn đoán lâm sàng giai đoạn bệnh và một số yếu tố nguy cơ.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Không nên mô u sinh thiết hoặc bệnh phẩm sau mổ đủ để làm xét nghiệm đột biến gen.

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K (Hà Nội)

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2020

2.3 Thiết kế nghiên cứu: mô tả hồi cứu cắt ngang

2.4 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: 100 mẫu mô u thu thập từ 100 bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn

tiến xa tại Bệnh viện K thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn lựa như trên.

2.5 Biến số, chỉ số trong nghiên cứu: thông tin hành chính cơ bản của đối tượng nghiên cứu (họ tên, tuổi, giới tính, địa chỉ, tình trạng hút thuốc lá, vị trí và phương pháp lấy mẫu, kết quả mô bệnh học, giai đoạn bệnh, loại UTPKTBN); kết quả xét nghiệm đột biến gen (đối với panel gen đích: EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, ALK, PIK3CA) bao gồm: có hay không có đột biến, loại đột biến, vị trí đột biến, thể đột biến, tần suất đột biến. Xác định mối liên quan giữa đột biến gen EGFR với các đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

2.6 Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu nghiên cứu

- Công cụ thu thập số liệu: Bộ câu hỏi bao gồm các thông tin hành chính và thông tin liên quan đến chẩn đoán mô bệnh học.
- Kỹ thuật thu thập số liệu: Các đối tượng nghiên cứu sẽ được phỏng vấn để điền vào bộ câu hỏi nghiên cứu dưới sự kiểm soát chặt chẽ của nghiên cứu viên. Các thông tin lâm sàng và cận lâm sàng sẽ được các bác sĩ đánh giá, đối chiếu với hồ sơ bệnh án và điền vào phần tương ứng trong bộ câu hỏi điều tra.

2.7 Nội dung nghiên cứu: Tuyển chọn 100 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa chưa qua điều trị (hóa trị, xạ trị). Thu thập mẫu mô u. Giải trình tự các gen đích trong panel gen EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, ALK, PIK3CA bằng kỹ thuật NGS.

2.8 Phân tích và xử lý số liệu: Các số liệu thu thập được được xử lý bằng phần mềm SPSS 23.0. Thống kê mô tả: tính tỷ lệ % đột biến xảy ra trong tổng số mẫu mô u thu được. Thống kê phân tích xác định một số yếu tố liên quan đến đột biến EGFR có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

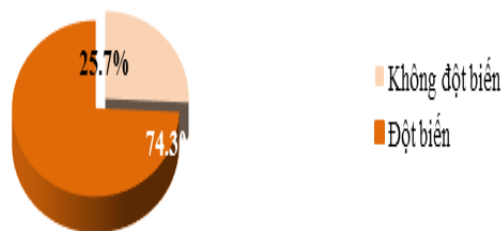
3.1 Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	74	74.0
	Nữ	26	26.0
Tiền sử hút thuốc lá	Đã hoặc đang hút	62	62.0
	Không	38	38.0
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	98	98.0
	Ung thư biểu mô vảy	1	1.0
	Ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy	1	1.0
Giai đoạn	III	19	19.0
	IV	81	81.0

Tỷ lệ nam giới trong nghiên cứu này cao gần gấp 3 lần so với nữ giới, chiếm 74% trong tổng số bệnh nhân mắc UTPKTBN. Trong đó, phần lớn có tình trạng hút thuốc lá (62%). Ung thư biểu mô tuyến được xác định nhiều nhất trong các phân typ mô bệnh học (98%). Hầu hết bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn muộn của bệnh, đặc biệt là giai đoạn IV (81%).

3.2 Tỷ lệ mô u xảy ra đột biến



Biểu đồ 1: Tỷ lệ đột biến gen ung thư phổi trong 100 mẫu mô u

Trong tổng số 100 mẫu mô u, phát hiện thấy 74.3% mẫu bị đột biến và 25.7% mẫu không mang đột biến gen ung thư phổi.

3.3 Tỷ lệ các gen bị đột biến

Bảng 2: Tỷ lệ đột biến xảy ra trên từng gen đơn lẻ và đồng thời 2 gen

	Đột biến	Số lượng đột biến	Tỷ lệ (%)
Đột biến trên 1 gen	EGFR	27	37,5
	ALK	7	9,7
	BRAF	3	4,2
	KRAS	30	41,7
	NRAS	1	1,4
Đột biến trên 2 gen	EGFR&KRAS	2	2,7
	ALK&KRAS	1	1,4
	PIK3CA&KRAS	1	1,4
Tổng số		72	

Trong số 72 đột biến phát hiện được bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới, đột biến xảy ra trên đơn gen, KRAS và EGFR chiếm tỉ lệ cao nhất (41,7% và 37,5%, tương ứng). Tỷ lệ đột biến gen NRAS rất hiếm, chỉ 1,4%. Mặt khác, đột biến xảy ra đồng thời ở 2 gen chiếm một tỉ lệ rất nhỏ như: EGFR&KRAS (2,7%), ALK&KRAS (1,4%), PIK3CA&KRAS (1,4%).

3.4 Đột biến gen EGFR

Bảng 3: Tỷ lệ đột biến gen EGFR trên từng vị trí điểm đột biến

Vị trí đột biến EGFR	Exon	Điểm đột biến	Số lượng đột biến	Tỷ lệ (%)
1 vị trí (n=24)	Exon 19	Del19	16	66,7
	Exon 21	L858R	5	20,8
	Exon 20	Ins20	3	12,5
2 vị trí (n=5)	Exon 18 + exon 20	G719C&S768I	2	40,0
	Exon 21 + exon 7	L858R&A289V	1	20,0
	Exon 19	Del19&A750P	1	20,0
	Exon 18	G719A&E709G	1	20,0

Nhận xét: Kết quả nghiên cứu cho thấy có 24 đột biến xảy ra tại 1 vị trí và 5 đột biến xảy ra đồng thời tại 2 vị trí trên gen EGFR. Đột biến mất đoạn Exon 19 hay gấp nhất chiếm khoảng 66,7%. Đột biến điểm trên exon 21, điển hình là L858R xảy ra với tỷ lệ 20,8%. Đột biến điểm xảy ra đồng thời tại 2 vị trí G719C và S768I phát hiện thấy ở 2 bệnh nhân.

3.5 Phân tích một số yếu tố liên quan đến đột biến EGFR

Bảng 4: Một số yếu tố liên quan đến đột biến EGFR

Đặc điểm bệnh nhân	Tiêu chí phân loại	Số BN nghiên cứu	Số lượng phát hiện ĐB	Tỷ lệ ĐB	p
Giới tính	Nam	74	14	18,9	<0,001
	Nữ	26	15	57,7	
Tiền sử hút thuốc lá	Có	62	11	17,7	0,002
	Không	38	18	47,4	
Typ mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	98	29	29,6	0,659
	Ung thư biểu mô vảy	1	0	0	
	Ung thư biểu mô tuyến và biểu mô vảy	1	0	0	
Giai đoạn	III	19	2	10,5	0,049
	IV	81	27	33,3	
Nhóm tuổi	$x < 40$	5	0	0	0,665
	$40 \leq x < 50$	8	3	37,5	
	$50 \leq x < 60$	29	9	31,0	
	$60 \leq x < 70$	44	13	29,5	
	$x \geq 70$	14	4	28,6	

Tỷ lệ đột biến gen có sự khác biệt rõ rệt, có ý nghĩa thống kê về giới tính, tiền sử hút thuốc lá và giai đoạn bệnh với $p < 0,05$. Đột biến gen EGFR thường xảy ra ở phụ nữ, người không hút thuốc lá, giai đoạn IV. Nữ giới hay bị đột biến gen hơn nam giới, tỷ lệ tương ứng 57,7% cao hơn 3 lần so với 18,9%. Tỷ lệ đột biến này cũng xảy ra nhiều hơn đối với những bệnh nhân không hút thuốc lá (47,4%) so với những bệnh nhân hút thuốc lá (17,7%). Tuy nhiên ở đặc điểm về phân typ mô bệnh học và nhóm tuổi, chưa thấy có sự khác biệt nào có ý nghĩa thống kê đối với tỷ lệ đột biến.

IV. BÀN LUẬN

UTPKTBN thuộc loại ung thư phổi phổ biến nhất với tỷ lệ đột biến gen cao. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung phân tích các dạng đột biến gen có liên quan đến tính đáp ứng thuốc của 100 bệnh nhân

UTPKTBN tại Bệnh viện K. 06 gen phổ biến nhất được chọn lựa theo ghi nhận của ASCO và mạng lưới ung thư quốc tế, bao gồm: EGFR, KRAS, BRAF, NRAS, ALK, PIK3CA. Giới tính nam (74/100), đã hoặc đang hút thuốc lá (62/100), ung thư biểu mô

tuyến (98/100) và giai đoạn IV (81/100) là những đặc điểm dịch tễ hay gặp nhất đối với các đối tượng nghiên cứu này.

Kết quả giải trình tự thế hệ mới NGS cho thấy 74,3% bệnh nhân mang ít nhất 1 đột biến trong panel gen kiểm tra cao hơn so với hai nghiên cứu gần đây nhất trên quần thể người Việt Nam: 1 nghiên cứu thu thập 59 mẫu tại Huế (63,6%)³, 1 nghiên cứu thu thập 350 mẫu tại 4 bệnh viện khác nhau (66,3%)⁴. Điều này có thể lý giải do địa điểm thu mẫu khác nhau dẫn tới có sự chênh lệch về tỷ lệ đột biến gen ung thư; tuy nhiên kết quả này cũng phản ánh tỷ lệ đột biến cao của gen có liên quan tới UTPKTBN mặc dù bệnh nhân chưa áp dụng phương pháp điều trị toàn thân.

Đột biến gen EGFR và KRAS phổ biến nhất chiếm tới gần 80% trong tổng số các loại đột biến, trong khi những đột biến khác như ALK, BRAF, NRAS, PIK3CA rất hiếm gặp, tương tự như nghiên cứu của Zhuang và cộng sự trên quần thể người Trung Quốc vào năm 2019⁵. Đặc biệt, chúng tôi đã phát hiện ra 4 trường hợp bệnh mang các đột biến trên 2 gen khác nhau đồng thời, trong đó có EGFR & KRAS (2), ALK&KRAS (1) và PIK3CA & KRAS (1). Sự xuất hiện đồng thời đột biến trên 2 gen trong đó có gen KRAS có ý nghĩa rất quan trọng vì những đột biến gen này có thể làm giảm hiệu quả điều trị thuốc. Một nghiên cứu trước đây đã cho thấy đột biến gen KRAS làm tăng tính kháng thuốc thứ cấp đối với ALK TKIs như crizotinib bởi vậy mà đột biến đồng thời ở ALK và KRAS có thể liên quan đến tính kháng thuốc ban đầu của liệu pháp điều trị ALK-TKI⁶.

Đột biến EGFR có liên quan chặt chẽ tới tính kháng thuốc và nhạy thuốc với các thế hệ TKIs. Dữ liệu phân tích cho thấy loại đột biến này thường gặp ở phụ nữ, không hút

thuốc và ở giai đoạn IV ($p < 0,05$), tương đồng với các kết quả nghiên cứu trước đây^{4,7}. Đột biến gen EGFR xảy ra 24 lần tại 1 vị trí và 5 lần xảy ra tại 2 vị trí khác nhau với tần suất gặp nhiều nhất ở exon 19. Trong đó phổ biến nhất là đột biến nhạy thuốc mất đoạn exon 19 chiếm tới 66,7% trong tổng số các đột biến xảy ra tại 1 vị trí. Đột biến nhằm nghĩa A289V xảy ra ở exon 7 là đột biến hiếm gặp ở bệnh nhân UTPKTBN, thường hay gặp ở u nguyên bào thần kinh đệm⁸. Mặc dù chưa được điều trị gì, số liệu thống kê cho thấy có 3 trường hợp bệnh mang đột biến Ins20 có tính kháng với thế hệ thuốc TKIs đầu tiên, đây cũng là nhân tố thu hẹp phác đồ điều trị được lựa chọn. Bên cạnh đó, chưa phát hiện thấy đột biến T790M - đột biến kháng thuốc phổ biến nhất hiện nay, có lẽ do đối tượng nghiên cứu chưa được điều trị thuốc nên chưa phát triển đột biến thứ phát này. Các đột biến xảy ra đồng thời tại các vị trí exon hầu hết đều là những đột biến nhạy với TKIs. Cặp đột biến G719C và S768I thường xảy ra với tỷ lệ nhiều hơn các đột biến khác ở UTPKTBN, tương đồng với các nghiên cứu trước đây⁹. Lund-Iversen cùng cộng sự đã chỉ ra rằng đột biến G719C/S768I có khả năng đáp ứng với erlotinib hơn 14 tháng¹⁰, tuy nhiên nghiên cứu khác lại chỉ ra rằng thế đột biến này có tính nhạy thuốc kém hơn với gefitinib/erlotinib so với những đột biến thông thường khác của EGFR¹¹. Việc phối kết hợp giữa các đột biến có thể có tác động cộng hợp hoặc kìm hãm nhau trong phản ứng với các thế hệ thuốc TKIs và cần được nghiên cứu sâu hơn nữa.

V. KẾT LUẬN

Bằng công nghệ NGS từ 100 mẫu mô thu thập được tại bệnh viện K đã cho thấy tỷ lệ đột biến gen UTPKTBN giai đoạn tiến xa

chiếm hơn 2/3 số bệnh nhân được chỉ định làm xét nghiệm mang đến cơ hội cao tương thích với thuốc điều trị đích. Đột biến gen EGFR thường xảy ra ở các đối tượng là phụ nữ, không hút thuốc và giai đoạn bệnh IV; trong đó xuất hiện 1 tỷ lệ nhất định đồng thời xảy ra tại nhiều vị trí trên gen EGFR. Điều này có ý nghĩa quan trọng trong việc cân nhắc sử dụng phác đồ điều trị dựa trên biểu hiện cộng gộp hay làm giảm tính nhạy thuốc của các đột biến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jiang W, Cai G, Hu PC, Wang Y. (2018)** Personalized medicine in non-small cell lung cancer: a review from a pharmacogenomics perspective. *Acta pharmaceutica Sinica*. B.8(4):530-538.
2. **Zappa C, Mousa SA. (2016)** Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Translational lung cancer research*.5(3):288-300.
3. **Nguyen KH, Stehr H, Zhou L, et al. (2018)** Comparison of Genomic Driver Oncogenes in Vietnamese Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer in the United States and Vietnam. *Journal of global oncology*.4:1-9.
4. **Dang AH, Tran VU, Tran TT, et al. (2020)** Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. *Scientific reports*.10(1):2707.
5. **Zhuang X, Zhao C, Li J, et al. (2019)** Clinical features and therapeutic options in non-small cell lung cancer patients with concomitant mutations of EGFR, ALK, ROS1, KRAS or BRAF. *Cancer medicine*.8(6): 2858-2866.
6. **Doebele RC, Pilling AB, Aisner DL, et al. (2012)** Mechanisms of resistance to crizotinib in patients with ALK gene rearranged non-small cell lung cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*.18(5):1472-1482.
7. **Zhang YL, Yuan JQ, Wang KF, et al. (2016)** The prevalence of EGFR mutation in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*.7(48):78985-78993.
8. **An Z, Aksoy O, Zheng T, Fan QW, Weiss WA. (2018)** Epidermal growth factor receptor and EGFRvIII in glioblastoma: signaling pathways and targeted therapies. *Oncogene*.37(12):1561-1575.
9. **Leventakos K, Kipp BR, Rumilla KM, Winters JL, Yi ES, Mansfield AS. (2016)** S768I Mutation in EGFR in Patients with Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*.11(10):1798-1801.
10. **Lund-Iversen M, Kleinberg L, Fjellbirkeland L, Helland A, Brustugun OT. (2012)** Clinicopathological characteristics of 11 NSCLC patients with EGFR-exon 20 mutations. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*.7(9):1471-1473.
11. **Jakobsen JN, Santoni-Rugiu E, Grauslund M, Melchior L, Sorensen JB. (2018)** Concomitant driver mutations in advanced EGFR-mutated non-small-cell lung cancer and their impact on erlotinib treatment. *Oncotarget*.9(40):26195-26208.

NGHIÊN CỨU CÁC TÌNH TRẠNG ĐỘT BIẾN EGFR VÀ ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI ĐẶC ĐIỂM NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Khắc Dũng*, Nguyễn Ngọc Quang*, Bùi Thị Oanh*,
Tạ Thị Vân Anh*, Vũ Đức Hoàn*, Đào Văn Tú*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu tình trạng đột biến EGFR và mối liên quan với các đặc điểm của bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ (UPTKTBN). **Phương pháp:** Đột biến gen EGFR được đánh giá bằng công nghệ Scorpions và ARMS trên ngẫu nhiên 200 bệnh nhân UPTKTBN điều trị tại Bệnh viện K Trung ương. Mối quan hệ giữa đột biến EGFR và đặc điểm BN được phân tích bằng phần mềm thống kê R. **Kết quả:** Tỷ lệ đột biến EGFR là 41% (83/200), chủ yếu là đột biến Del19 (55,4%) và L858R (27,2%). 3,5% BN được phát hiện mang đột biến kép. Tỷ lệ nam/nữ UPTKTBN tham gia nghiên cứu là 2,33; tuy nhiên đột biến EGFR xảy ra nhiều hơn ở nữ giới ($n=45 / 83\text{BN}$, $p < 0,001$). Không có sự khác biệt về tuổi trung bình của BN có đột biến (57 ± 9) và không có đột biến (59 ± 9) ($p = 0,2$). Tần suất xuất hiện đột biến nhiều nhất là với Del19 (55,4%) và L858R (27,2%). Nghiên cứu ghi nhận 7 BN đột biến kép (chiếm tỷ lệ 8,4%) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nam và nữ có đột biến gen về mặt tuổi trung bình và mức hưởng bảo hiểm y tế ($p < 0,05$). **Kết luận:** Tỷ lệ đột biến gen EGFR đối với UTPKTBN có thể được hưởng lợi từ các liệu pháp nhắm trúng đích là 41%, phổ biến nhất là

Del19 và L858R.

Từ khóa: Ung thư phổi, EGFR, đột biến Del19, đột biến L858R.

SUMMARY

PREVALENCE OF EGFR MUTATION AND SOME INFLUENCED FACTORS AMONG NON-SMALL-CELL LUNG CANCER PATIENTS IN VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Aims: To investigate the distribution of epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations, and explore any relationships with characteristics of non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients. **Method:** EGFR mutations were assessed by Scorpions and ARMS technologies for randomized 200 NSCLC patients treated at the Vietnam National Cancer Hospital. Relationships between EGFR mutations and patient features were analyzed by R statistical software. **Results:** The EGFR mutation rate in NSCLC was 41% (83/200). NSCLC patients were mainly male (male/female ratio = 2.33, $p < 0.001$). However, EGFR mutation was more common in women ($n = 45 / 83$ patients, $p < 0.001$). We found no difference between age of mutant EGFR patients (57 ± 9 years) and wild-type EGFR patients (59 ± 9 years) ($p = 0.2$). Gender distribution was significantly different between the mutant group and wild-type group ($p < 0.001$). Del19 and L858R mutations occurred predominantly, accounting for 55.4% and 27.2%, respectively. We also

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khắc Dũng

Email: khacdung.nguyen@bvk.org.vn

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 24.11.2020

found 7 patients with double mutation (accounting for 8.4%) and there was a statistically significant difference between mutant EGFR men and women in terms of average age and Health Insurance Benefit Rate ($p < 0.05$). **Conclusion:** The EGFR mutation rate was 41% among Vietnamese NSCLC patients, who might benefit from targeted therapies. Further studies are required to have a comprehensive understanding about the other clinical characteristics and EGFR mutations in Vietnamese patients.

Keywords: Lung cancer, EGFR, Del19 mutation, L858R mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thống kê mới nhất của tổ chức nghiên cứu ung thư quốc tế IARC (International Agency for Research on Cancer) cho thấy, ung thư phổi (UTP) là loại ung thư có tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong cao hàng đầu [1]. Tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi trên 100.000 dân là 35,4 ở nam và 11,1 ở nữ với ước tính mỗi năm có khoảng 23000 ca mới mắc và gần 21 000 ca tử vong. UTP được chia thành 2 nhóm lớn, có sự khác biệt quan trọng trong tiên lượng cũng như điều trị là UTP tế bào nhỏ, chiếm khoảng 20% và UTP không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm 80%. Cho đến nay hiệu quả điều trị cho các bệnh nhân UTP nói chung còn thấp, tỉ lệ tử vong do bệnh còn ở mức cao do bệnh có xu hướng di căn sớm và đặc biệt bệnh thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn (60-80% số bệnh nhân) [2]. Trong những năm gần đây, sự phát triển mạnh mẽ của sinh học phân tử trong ung thư nói chung và ung thư phổi nói riêng đã mở ra các hướng mới trong nghiên cứu thử nghiệm các phương pháp điều trị ung thư cụ thể. Một trong số đó là việc phát hiện tình trạng đột biến Thụ thể yếu tố phát

triển biểu bì (EGFR - Epidermal Growth Factor Receptor) và ứng dụng trong liệu pháp điều trị đích cho bệnh nhân UTP. Do đó, kiến thức về loại đột biến EGFR cũng như tình trạng đột biến của EGFR là rất cần thiết trong điều trị cá thể. Tuy nhiên, có rất ít báo cáo về tình hình đột biến EGFR của bệnh nhân UTPKTBN ở Việt Nam nói riêng và ở các đang phát triển nói chung. Bên cạnh đó, mối quan hệ giữa đột biến EGFR và đặc điểm lâm sàng của UTPKTBN vẫn đang còn nhiều tranh cãi. Vì vậy, nghiên cứu này đã được thực hiện để nhằm đánh giá tỉ lệ hiện hành của đột biến gen EGFR trên bệnh nhân UTPKTBN ở Việt Nam thông qua dữ liệu bệnh nhân nhập viện tại Bệnh Viện K Trung ương và tìm hiểu mối quan hệ giữa đột biến gen EGFR và các đặc điểm của bệnh nhân UTP điều trị tại bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 200 bệnh nhân được điều trị tại Bệnh viện K với chẩn đoán Ung thư phổi trong giai đoạn từ tháng 01 năm 2015 tới tháng 12 năm 2020 được lấy ngẫu nhiên và thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ như sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn: 1) Trên 18 tuổi; 2) Được chẩn đoán Ung thư bằng mô học ung thư phổi không tế bào nhỏ; 3) Có thực hiện phân tích đột biến EGFR; 4) Có sẵn bệnh án và đầy đủ các thông tin cần thiết.

Tiêu chuẩn loại trừ: 1) Bệnh nhân có thêm ít nhất 1 Ung thư nguyên phát khác không phải UTPKTBN; 2) Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả hồi cứu. Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện K từ tháng 03/2020 tới tháng 12/2020.

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

- Đặc điểm bệnh nhân: tuổi, giới, quẻ quán, đối tượng bảo hiểm, mức hưởng bảo hiểm xã hội

- Đặc điểm đột biến: Loại đột biến EGFR theo đánh giá bằng công nghệ Scorpions và ARMS (therascreen® EGFR RGQ PCR Kit - Qiagen)

- Tỷ lệ đột biến EGFR và sự mối liên quan của của tuổi, giới tính, địa dư hành chính, bảo hiểm y tế (BHYT) và mức hưởng (theo Quyết định 1314/QĐ-BHXH của Bảo hiểm xã hội Việt Nam về việc ban hành Mã số ghi trên thẻ bảo hiểm y tế) giữa bệnh nhân có đột biến với bệnh nhân không có đột biến và giữa các nhóm đột biến.

2.3. Thu thập và phân tích số liệu:

Thông tin thu thập từ bệnh án sẽ được nhập liệu bằng phần mềm Microsoft Excel®. Dữ liệu sẽ được làm sạch, quản lý và phân tích bằng phần mềm R. Các kiểm định so sánh trung bình được sử dụng để so sánh tuổi giữa các nhóm bệnh nhân và các phân nhóm đột biến EGFR thông qua kiểm định phi tham số Mann-Whitney U hoặc kiểm định Student t-test. Kiểm định Chi-bình phương hoặc kiểm định Fisher được sử dụng để so sánh tỷ lệ giữa đột biến EGFR và đặc điểm của UTPKTBN, bao gồm giới tính, nhóm tuổi, địa dư, BHYT và mức hưởng BHYT. Tất cả các số liệu thống kê được thực hiện bởi phần mềm R, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê với kiểm định ở cả 2 phía (2-sided).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong tổng số 200 bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi ghi nhận 140 nam (70%) và 60 bệnh nhân nữ (30%). Các đặc điểm nhân khẩu học và hành chính của người bệnh được mô tả trong Bảng 1 và Bảng 2.

Bảng 1. Sự khác biệt giới tính với tuổi của người bệnh UTPKTBN tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nữ, N = 60	Nam, N = 140	p
Tuổi			<0,001
Trung bình (SD), năm	54,9 (8,3)	59,1 (9,1)	
Nhóm tuổi			0,007
30-39	1 (1,7%)	3 (2,1%)	
40-49	14 (23,3%)	14 (10,0%)	
50-59	30 (50,0%)	52 (37,1%)	
60-69	12 (20,0%)	54 (38,6%)	
70+	3 (5,0%)	17 (12,1%)	

Bảng 2. Đặc điểm nhân khẩu học - hành chính của người bệnh và giữa 2 nhóm có đột biến và không có đột biến

Đặc điểm	Tổng cộng, N = 200	Mutant EGFR, N = 83	Wild Type EGFR, N = 117	p ¹
Giới tính				<0,001
Nữ	60 (30,0%)	45 (54,2%)	15 (12,8%)	
Nam	140 (70,0%)	38 (45,8%)	102 (87,2%)	
Tuổi (năm)				

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Trung bình(SD)	57,9 (9,0)	56,5 (8,9)	58,8 (9,1)	0,2
Min, Max	33, 79	33, 72	37, 79	
Nhóm tuổi				0,3
30-39	4 (2,0%)	2 (2,4%)	2 (1,7%)	
40-49	28 (14,0%)	16 (19,3%)	12 (10,3%)	
50-59	82 (41,0%)	31 (37,3%)	51 (43,6%)	
60-69	66 (33,0%)	28 (33,7%)	38 (32,5%)	
70+	20 (10,0%)	6 (7,2%)	14 (12,0%)	
Địa dư				0,072
Nước ngoài	1 (0,5%)	1 (1,2%)	0 (0,0%)	
Tỉnh	164 (82,0%)	63 (75,9%)	101 (86,3%)	
Thành phố TW	35 (17,5%)	19 (22,9%)	16 (13,7%)	
Bảo hiểm y tế				0,6
Có	196 (98,0%)	82 (98,8%)	114 (97,4%)	
Không	4 (2,0%)	1 (1,2%)	3 (2,6%)	
Mức hưởng				0,8
Mức 2	67 (34,2%)	26 (31,7%)	41 (36,0%)	
Mức 3	26 (13,3%)	13 (15,9%)	13 (11,4%)	
Mức 4	101 (51,5%)	42 (51,2%)	59 (51,8%)	
Mức 5	2 (1,0%)	1 (1,2%)	1 (0,9%)	

¹ Kiểm định thống kê được áp dụng: Chi-bình phương; Fisher's exact; Student

Tỉ lệ bệnh nhân trong nghiên cứu tập trung phần lớn ở độ tuổi 50-59 với có độ tuổi trung bình là 58 (± 9) năm. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tuổi trung bình của bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ trong quần thể bệnh nhân nghiên cứu ($p < 0,001$). Bệnh nhân phần lớn tới từ các tỉnh (82%, chủ yếu là các tỉnh miền Bắc với lượng BN từ Hải Dương, Thanh Hóa chiếm tỉ lệ lớn, dữ liệu không được trình bày trong bảng) trong khi

đó người bệnh tới từ Thành phố trực thuộc Trung ương chỉ chiếm 18% (Hà Nội, Hải Phòng). 98% bệnh nhân có bảo hiểm y tế và nhiều nhất là bệnh nhân được chi trả ở Mức 4 (tương ứng 80% chi phí khám chữa bệnh thuộc phạm vi chi trả BHYT) với tỉ lệ 52%.

Đặc điểm bệnh nhân có đột biến EGFR và tỉ lệ các loại đột biến được mô tả trong Bảng 3 và Bảng 4:

Bảng 3. Đặc điểm bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR

Đặc điểm	Tổng cộng, N = 83	Nữ, N = 45	Nam, N = 38	P
Tuổi (năm)				0,004
Trung bình (SD)	56,5 (8,9)	54,4 (7,2)	59 (10,0)	
Min, Max	33, 72	38, 67	33, 72	
Địa dư				0,8
Nước ngoài	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	

Tỉnh	63 (75,9%)	35 (77,8%)	28 (73,7%)	0,5
Thành phố TW	19 (22,9%)	10 (22,2%)	9 (23,7%)	
Bảo hiểm y tế				
Có	82 (98,8%)	45 (100,0%)	37 (97,4%)	
Không	1 (1,2%)	0 (0,0%)	1 (2,6%)	
Mức hưởng				<0,001
Mức 2	26 (31,7%)	5 (11,1%)	21 (56,8%)	
Mức 3	13 (15,9%)	9 (20,0%)	4 (10,8%)	
Mức 4	42 (51,2%)	30 (66,7%)	12 (32,4%)	
Mức 5	1 (1,2%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	

Bảng 4. Các loại đột biến EGFR

Đột biến EGFR	Tổng cộng, N = 83	Nữ, N = 45	Nam, N = 38	p
Del19 ^a	46 (55,4%)	27 (60,0%)	19 (50,0%)	0,10
Del19+ L858R	1 (1,2%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	
G719X ^b	2 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	
G719X + S768I	2 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	
InSertion ^c	3 (3,6%)	3 (6,7%)	0 (0,0%)	
L858R ^d	23 (27,7%)	11 (24,4%)	12 (31,6%)	
L858R + S768I	1 (1,2%)	1 (2,2%)	0 (0,0%)	
L858R + T790M ^e	3 (3,6%)	2 (4,4%)	1 (2,6%)	
L861Q ^f	2 (2,4%)	0 (0,0%)	2 (5,3%)	

a: đột biến xóa đoạn ở exon 19, b: tăng nhạy với TKI, c: đột biến Cài ở exon 19/20, d: tăng nhạy với TKI, e: giảm nhạy với TKI, f: tăng nhạy với TKI.

Nghiên cứu ghi nhận 83 bệnh nhân có đột biến EGFR (chiếm 41,5% BN UTP tham gia nghiên cứu). Đột biến Del19 chiếm tỉ lệ nhiều nhất (55%) tiếp đó là tới đột biến L858R (33%). 07 BN ghi nhận đột biến kép (chiếm tỉ lệ 8,4%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa BN nam và BN nữ đột biến gen về mặt độ tuổi trung bình và mức hưởng BHYT ($p < 0,05$).

Bảng 5. So sánh 2 loại đột biến thường gặp

Đặc điểm	Del19, N = 46	L858R, N = 27	p
Giới tính			0,7
Nữ	27 (58,7%)	14 (51,9%)	
Nam	19 (41,3%)	13 (48,1%)	
Tuổi			>0,9
Trung bình (SD)	56,3 (8,9)	55,9 (9,1)	
Địa dư			>0,9
Nước ngoài	1 (2,2%)	0 (0,0%)	
Tỉnh	34 (73,9%)	21 (77,8%)	

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Thành phố TW	11 (23,9%)	6 (22,2%)	
Bảo hiểm y tế			
Có	45 (97,8%)	27 (100,0%)	>0,9
Không	1 (2,2%)	0 (0,0%)	
Mức hưởng BHYT			
Mức 2	15 (33,3%)	8 (29,6%)	>0,9
Mức 3	7 (15,6%)	4 (14,8%)	
Mức 4	22 (48,9%)	15 (55,6%)	
Mức 5	1 (2,2%)	0 (0,0%)	

Giữa 2 nhóm bệnh nhân có đột biến Del19 và L858R, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mặt tuổi, giới, địa dư, BHYT và mức hưởng.

IV. BÀN LUẬN

Xét nghiệm đột biến gen EGFR do đó có vai trò trong việc xác định tình trạng đột biến gen của tế bào u, làm căn cứ cho việc lựa chọn phương pháp điều trị đích cho bệnh nhân (BN). Tỷ lệ đột biến của EGFR khác nhau ở các khu vực địa lý khác nhau trên khắp thế giới, dao động từ 10% đến 20% ở các nước phương Tây, trong khi tỉ lệ này ước tính khoảng từ 30% đến 50% ở châu Á [3], [4]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra tỉ lệ đột biến EGFR ở BN UTPKTBN của Việt Nam là 41,5%, kết quả này tương đương với các công bố của các nghiên cứu trên BN Châu Á. Tuy nhiên tỉ lệ này thấp hơn so với kết quả của tác giả Nguyễn Minh Hà với tỉ lệ đột biến EGFR 58,6% [5]. Nghiên cứu chung tôi ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về giới tính giữa BN có đột biến và không có đột biến. Sự khác biệt của tỷ lệ đột biến EGFR giữa nữ và nam có thể được giải thích do tỷ lệ hút thuốc ở nam cao hơn. Điều này cũng tương đồng với các nghiên cứu đã công bố trên BN châu Á [3], [4].

Tình trạng đột biến của EGFR và loại đột biến là rất cần thiết cho áp dụng các thuốc EGFR-TKI ở bệnh nhân UTPKTBN. Các trường hợp có khối u mang đột gen EGFR ở exon 18, 19 và 21 có chỉ định điều trị đích

với thuốc ức chế tyrosinkinase (TKI); ngược lại, các trường hợp không mang đột biến EGFR hiếm khi đáp ứng với thuốc TKI. Trong nghiên cứu này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đột biến gen EGFR của bệnh nhân UTPKTBN ở Việt Nam (bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện K) và đã chỉ ra 2 loại đột biến phổ biến nhất là Del19 và L858R. Tuổi trung bình của 2 nhóm bệnh nhân tương đương nhau ($p>0,9$). Không có khác biệt về giới tính giữa 2 nhóm Del19 và L858R, kết quả này tương tự công bố của Zhuo và cộng sự năm 2017 [6]. Chúng tôi cũng ghi nhận không có sự khác biệt nào về địa dư và đối tượng BHYT giữa 2 nhóm bệnh nhân này. Ngoài ra, nghiên cứu cũng ghi nhận một số đột biến hiếm có mối liên quan tới tăng/giảm nhạy cảm với thuốc TKI như S768I, L861Q, đột biến Cài ở exon 19/20 (InSertion), xuất hiện với tỉ lệ thấp từ 2-4%.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu chúng tôi ghi nhận tỉ lệ đột biến ở BN Việt Nam là 41,5%. Tần suất xuất hiện đột biến Del19 và L858R là nhiều nhất. Nghiên cứu ghi nhận 07 BN đột biến kép (chiếm tỉ lệ 8,4%) và có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa BN nam và BN nữ đột

biến gen về mặt độ tuổi trung bình và Mức hưởng BHYT ($p < 0.05$). Cần phải tiến hành những nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để làm sáng tỏ mối quan hệ giữa các loại đột biến cụ thể với đặc điểm điều trị và kết cục của BN UTPKTBN ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO (2018). GLOBOCAN 2018: Summary statistic - Vietnam, .
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. và cộng sự. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 68(6), 394–424.
3. Shi Y., Au J.S.-K., Thongprasert S. và cộng sự. (2014). A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer, 9(2), 154–162.
4. Tomita M., Ayabe T., Chosa E. và cộng sự. (2014). Epidermal growth factor receptor mutations in Japanese men with lung adenocarcinomas. Asian Pac J Cancer Prev APJCP, 15(24), 10627–10630.
5. Nguyễn Minh Hà (2014). Xác định đột biến gen EGFR và gen KRAS quyết định tính đáp ứng thuốc trong điều trị bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ. Luận án tiến sĩ Chuyên ngành Hóa sinh y học, trường Đại học Y Hà Nội.
6. Zhuo M., Zheng Q., Zhao J. và cộng sự. (2017). Survival difference between EGFR Del19 and L858R mutant advanced non-small cell lung cancer patients receiving gefitinib: a propensity score matching analysis. Chin J Cancer Res, 29(6), 553.

ĐẶC ĐIỂM NẢY CHỒI U VÀ GIẢI PHẪU BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ ĐẠI TRỰC TRÀNG

Lê Văn Kỳ¹, Lương Viết Bằng², Tạ Văn Tò¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Mô tả đặc điểm nẩy chồi u và mô bệnh học ung thư biểu mô đại trực tràng. (2) Đối chiếu đặc điểm nẩy chồi u với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng. **Đối tượng nghiên cứu:** 213 bệnh

nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô (UTBM) đại trực tràng (ĐTT) nguyên phát trên bệnh phẫu thuật từ tháng 04/2020 đến tháng 09/2020 **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu. Lấy mẫu toàn bộ và chọn mẫu có chủ đích. **Kết quả và kết luận:** Ung thư biểu mô tuyến tụy thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất(70,9%), tiếp đó là UTBM tuyến nhầy (18,8). Mức độ biệt hoá vừa chiếm tỷ lệ cao nhất (85,1%). Tỷ lệ NCU cao là (39,5%). Tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa NCU cao với độ mô học(0,046), tình trạng di căn hạch(<0,001), xâm nhập mạch (0,01) và xâm nhập thần kinh (0,02).

¹Bệnh viện K

²Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Kỳ

Email: Levanky7790@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

Từ khoá: Mô bệnh học, Ung thư biểu mô đại trực tràng, nảy chồi u

SUMMARY

COLORECTAL CARCINOMA: CHARACTERISTIC OF TUMOR BUDDING AND HISTOPATHOLOGICAL FEATURES

Objectives: (1) To describe characteristics of tumor budding and histopathological features of colorectal carcinoma. (2) To correlate tumor budding with some pathological features in colorectal carcinoma. **Subjects:** 213 patients diagnosed with primary colorectal carcinoma on surgical specimen from 04/2020 to 09/2020. **Study methods:** a prospective, cross-sectional, descriptive study. Intentional sampling. **Results and conclusion:** Conventional adenocarcinoma accounted for the highest rate (70.9%), followed by mucinous adenocarcinoma (18.8%). Moderately differentiated adenocarcinoma had the highest proportion (85.1%). The rate of high budding (Bd3) was 39.5%. There was the statistic relationship between high budding and histological grade (0.046), lymph node metastasis (<0.001), lymphovascular invasion (0.01) and perineural invasion (0.02).

Key words: Histopathology, colorectal carcinoma, tumor budding

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là ung thư phổ biến thứ ba sau ung thư phổi và ung thư vú. Phân loại giai đoạn TNM của UTĐTT dựa vào mức độ xâm nhập, số hạch di căn, và tình trạng di căn xa là yếu tố quan trọng nhất [1]. Trong những năm gần đây, các đặc điểm hình thái trên vi thể cũng được sử dụng phổ biến hơn trong tiên lượng ung thư đại trực tràng. Một trong các đặc điểm đang ngày càng nhận được nhiều sự quan

tâm là hiện tượng nảy chồi u (Tumor budding: TB). Khái niệm nảy chồi u (NCU) được đưa ra lần đầu tiên vào năm 1949 tại Nhật Bản bởi Imai [2]. Tuy nhiên, NCU đã bị “lãng quên” trong y văn đến tận những năm 1980 khi có các báo cáo cho thấy sự tương quan mạnh giữa NCU và di căn hạch ung thư đại trực tràng (UTĐTT) giai đoạn sớm [2]. Theo Hội nghị Đồng thuận Quốc tế về Nảy chồi u (ITBCC) “Nảy chồi u được định nghĩa là tế bào u đơn lẻ hoặc cụm từ 2 đến 4 tế bào u trên diện xâm lấn của khối u”. Nảy chồi u được nghiên cứu nhiều nhất ở ung thư đại trực tràng và đã được xác định là một yếu tố tiên lượng xấu của ung thư đại trực tràng [3]. Tại Việt Nam, NCU vẫn còn là một khái niệm mới, chưa có nhiều nghiên cứu về nảy chồi u trên ung thư nói chung và trên ung thư đại trực tràng nói riêng. Do đó tôi thực hiện đề tài với hai mục tiêu: (1) *Mô tả đặc điểm nảy chồi u và mô bệnh học ung thư biểu mô đại trực tràng.* (2) *Đối chiếu đặc điểm nảy chồi u với một số đặc điểm giải phẫu bệnh ung thư biểu mô đại trực tràng.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

Các bệnh nhân được chẩn đoán UTBM ĐTT, từ tháng 04/2020 đến tháng 09/2020, thỏa mãn tất cả các tiêu chuẩn lựa chọn và không phạm vào tiêu chuẩn loại trừ.

2.2 Tiêu chuẩn chọn mẫu

Được chẩn đoán UTBM ĐTT trên bệnh phẩm phẫu thuật, có đủ hồ sơ bệnh án ghi chép các thông tin, đủ tiêu bản HE và khối nén đủ để cắt, nhuộm HE khi cần.

2.3 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân đã hóa trị trước mổ. Bệnh nhân có kèm theo ung thư ở cơ quan khác
- Các trường hợp UTBM tại chỗ và ung thư tái phát

- Ung thư di căn từ nơi khác đến đại tràng

2.4 Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến cứu.

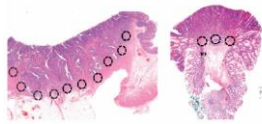
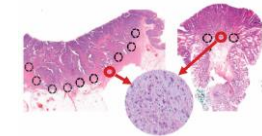
Các chọn mẫu: lấy mẫu toàn bộ và chọn mẫu có chủ đích, gồm 213 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMT đại trực tràng.

2.5 Quy trình đọc và thẩm định kết quả

Tiêu bản nhuộm HE được đọc bởi tác giả, những trường hợp khó hội chẩn cùng các bác sĩ và chuyên gia tại trung tâm.

Đặc điểm mô bệnh học: đọc tiêu bản nhuộm HE trên kính hiển vi quang học Olympus BX50 và phân tích kết quả.

Quy trình đánh giá NCU:

1. Lựa chọn tiêu bản mà vùng rìa khối u có tính xâm lấn mạnh nhất	
2. Quét 10 vi trường ở vật kính x10 trên diện xâm lấn để xác định vùng “hotspot”	
3. Đếm số NCU trên vùng “hotspot” ở vật kính x20	
4. Chia số NCU đếm được trên vùng “hotspot” cho hệ số quy đổi để xác định số NCU/0785mm ² . Trong nghiên cứu của chúng tôi, hệ số quy đổi là 1,21.	

Xử lý số liệu: Xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20. Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm: Thống kê mô tả: trung bình, độ lệch chuẩn. So sánh tỷ lệ: test χ^2 , Fisher exact test.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

	Đặc điểm	Số trường hợp (n)	Tỷ lệ (%)
Tuổi	<30	4	1,9
	30-49	12	5,6
	40-49	42	19,8
	50-59	84	39,4
	60-69	54	25,3
	70-79	15	7,1
	≥80	2	0,9
Giới	Nam	117	55
	Nữ	96	45
Tổng		213	100

Trong 213 trường hợp nghiên cứu của chúng tôi, lứa tuổi có tỷ lệ cao nhất là 50-59 tuổi (39,4%), sau đó là 60-69 tuổi (25,3%), lứa tuổi <30 và ≥80 chiếm tỷ lệ thấp nhất (1,9% và 0,9%). Lứa tuổi ≥ 40 chiếm đại đa số các trường hợp (86%). Tuổi trung bình là $58,2 \pm 12,1$, tuổi nhỏ nhất là 24 và tuổi lớn nhất là 83. Kết quả nghiên cứu này tương tự

nghiên cứu của Đoàn Minh Khuy (2020) khi độ tuổi trung bình là $62,3 \pm 13,2$ và nhóm tuổi mắc bệnh hay gặp nhất là từ 50-69 [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam có tỷ lệ mắc cao hơn nữ (54,9% so với 45,1%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,2/1. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Đoàn Minh Khuy (2020) khi tỷ lệ mắc bệnh của nam/nữ là 1,3/1 [4].

Bảng 2: Phân bố bệnh nhân theo típ mô bệnh học

Típ mô bệnh học	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Ung thư biểu mô tuyến, típ thông thường	151	70,9
Ung thư biểu mô tuyến nhầy	40	18,8
Ung thư biểu mô tuyến răng cưa	5	2,3
Ung thư biểu mô vi nhú	7	3,3
Ung thư biểu mô tuyến dạng u tuyến	5	2,3
Ung thư biểu mô tế bào nhân	4	1,5
Ung thư biểu mô tuyến vảy	1	0,4
Tổng	213	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, UTBM típ thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất (70,9%), sau đó là ung thư biểu mô tuyến nhầy (18,8%), các típ mô học khác chiếm tỷ lệ thấp từ 0,4 đến 3,3%. Theo nghiên cứu của Đoàn Minh Khuy (2020), UTBM típ thông thường và UTBM típ nhầy chiếm tỷ lệ lần lượt là 75,1% và 12,3% [4]. Nghiên cứu của Betge (2012) ở 120 BN, UTBM típ thông thường chiếm 81,5% và UTBM típ nhầy là 18,3% [5]. Kết quả các nghiên cứu này tương tự nghiên cứu của chúng tôi.

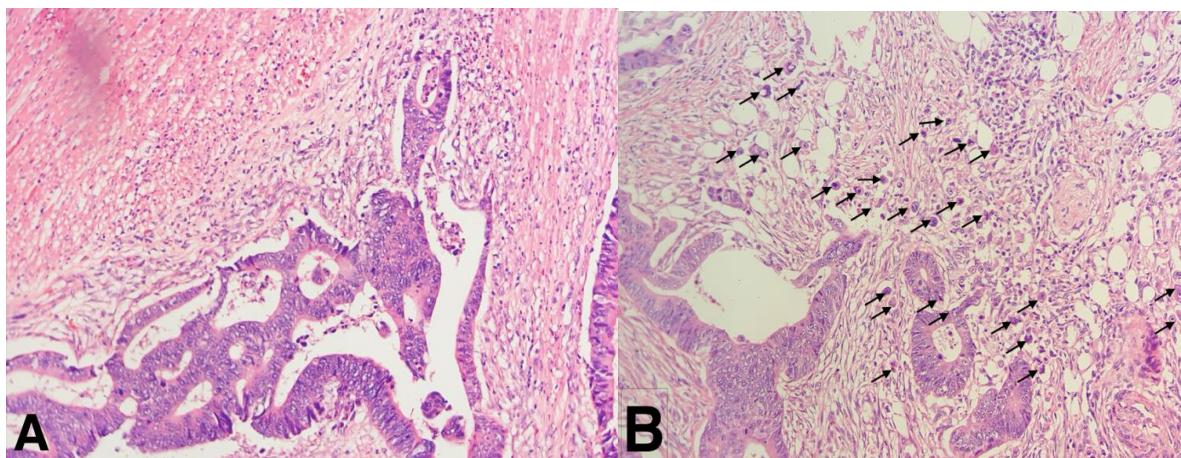
Trong nghiên cứu của chúng tôi, 7 trường hợp ung thư biểu mô tuyến dạng u tuyến (3,3%), đây là thứ típ mới được bổ sung trong phân loại mới của WHO 2019. Dưới típ này được mô tả trước đó với các tên như ung thư biểu mô tuyến nhung mao (Villous adenocarcinoma) và ung thư biểu mô tuyến nhú xâm nhập (Invasive papillary

adenocarcinoma). U này được định nghĩa là ung thư với ≥ 50% vùng xâm nhập có cấu trúc giống u tuyến với cấu trúc nhú, độ mô học thấp. Phản ứng xơ hóa của mô đệm trong u ít và có hình thái phát triển dạng đè đẩy (Pushing Growth Pattern). U có tỷ lệ đột biến KRAS cao và tiên lượng tốt. Tỷ lệ gặp của dưới típ này là 3-9%, trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,3%.

UTBMT ĐTT típ thông thường được phân thành 3 mức độ biệt hoá cơ bản dựa trên tỷ lệ cấu trúc tuyến với lòng ống rõ. Trong NC của chúng tôi có 151 BN UTBMT típ thông thường, u biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 85,4 %, u biệt hóa cao chiếm 8,6% và u kém biệt hóa chiếm 6,0%, tương tự kết quả nghiên cứu của Đoàn Minh Khuy (2020), tỷ lệ này lần lượt là 14,9%, 74,8% và 10,4% [4]. Nghiên cứu của Wang (2009) cũng cho thấy nhóm u biệt hoá vừa chiếm tỷ lệ cao nhất với 72,6% [6].

Bảng 3: Tỷ lệ nẩy chồi u

Nẩy chồi u	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Thấp	91	42,7
Vừa	47	22,1
Cao	75	39,5
Tổng	213	100

**Hình 1: (A) NCU thấp (BN Phạm Thị V 39t); (B) NCU cao (BN Đặng Văn H 1951t)****Bảng 4: Mối liên quan giữa đặc điểm nẩy chồi u với các đặc điểm mô bệnh học**

	Nẩy chồi u Đặc điểm	Tổng N(%)	Thấp-Vừa N(%)	Cao N(%)	P
Típ mô học	Típ thông thường	151(70,9)	94(68,1)	57(76,0)	0,196
	Típ nhầy	40(18,8)	30(21,7)	10(13,3)	
	Típ khác	22(10,3)	14(10,1)	8(10,7)	
Độ mô học	Cao	13(8,6)	11(12,8)	2(3,1)	0,046
	Vừa	129(85,4)	72(83,7)	57(87,7)	
	Kém	9 (6,0)	3(3,5)	6(9,2)	
Mức độ xâm lấn	T1-2	43 (20,2)	27(19,6)	16(21,3)	0,759
	T3-4	170(79,8)	111(80,4)	59(58,7)	
Di căn hạch	N0	130(61,0)	102(74)	28(37,3)	<0,001
	N1	53(24,9)	25(18,1)	28(37,3)	
	N2	30(18,8)	11(7,9)	19(25,3)	
Xâm nhập mạch	Có	42 (19,7)	20 (14,5)	22(29,3)	0,01
	Không	171(80,3)	118(85,5)	53(70,7)	
Xâm nhập TK	Có	58(27,2)	28(20,3)	30(40)	0,02
	Không	155(76,8)	110(79,7)	45(70)	

Khái niệm nẩy chồi u (NCU) được đưa ra lần đầu tiên vào năm 1949 tại Nhật Bản bởi Imai khi ông đề xuất hệ thống phân giai đoạn CPL cho ung thư dạ dày dựa trên 3 tiêu chí: C – sự “nảy mầm” của tế bào u (mà hiện nay gọi là nẩy chồi u), P – phản ứng mô đệm quanh u, và L – xâm nhập mạch máu và bạch huyết [2]. Năm 2016, Hội nghị Đồng thuận Quốc tế về Nảy chồi u (ITBCC) đã đưa ra định nghĩa và cách đánh giá thống nhất về NCU cũng như áp dụng lâm sàng của NCU trong UTĐTT. Theo ITBCC 2016: “Nảy chồi u là những tế bào u đơn lẻ hoặc các cụm lên đến 4 tế bào u trên diện xâm lấn” [3].

Dựa vào bảng 3: BN trong nghiên cứu của tỷ lệ NCU độ cao chiếm 39,5%, mức độ vừa là 22,1% và mức độ thấp là 42,7%. Tỷ lệ NCU độ cao gấp nhiều hơn ở nhóm bệnh nhân có độ biệt hóa kém, tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch và xâm nhập thần kinh. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nghiên cứu của Đoàn Minh Khuy (2020) cũng tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa NCU cao với tình trạng di căn hạch, xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh ($p < 0,001$) [4]. Mối liên quan này cũng được tìm thấy ở nghiên cứu ở nước ngoài của Wang (2009) [6], Graham (2015) [7], Betge (2012) [5] và Uneo (2004) [8].

Trên ung thư đại trực tràng, NCU độ cao có sự tương quan với tăng tỷ lệ tái phát, bao gồm cả tái phát tại chỗ và tại vị trí di căn xa. Như một hệ quả, NCU độ cao cũng có sự tương quan với giảm thời gian sống thêm không bệnh trong 5 năm [6][5][7][8]. Trong Ueno và đồng nghiệp đã chứng minh nẩy chồi u độ cao là một yếu tố tiên lượng độc lập khi phân tích dữ liệu từ 2 NC trên 638 và 476 bệnh nhân. Tỷ lệ sống 5 năm ở 2 nghiên cứu là thấp hơn ở bệnh nhân nẩy chồi u độ cao (41%-43%) so với nẩy chồi u độ thấp

(83%-84%)[8]. Nghiên cứu của Graham và cộng sự trên 553 trường hợp ung thư đại trực tràng cho thấy tỷ lệ nẩy chồi u độ cao là 32%. Tỷ lệ tử vong ở nhóm bệnh nhân nẩy chồi u độ cao gấp 2 lần nhóm bệnh nhân nẩy chồi u độ thấp.

V. KẾT LUẬN

Qua 214 trường hợp UTBM ĐTT, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau: UTBM tuyến tụy thông thường chiếm tỷ lệ cao nhất (70,9%), UTBM tuyến nhầy chiếm (18,8%). Trong 152 trường hợp UTBM tuyến tụy thông thường, mức độ biệt hoá vừa chiếm tỷ lệ cao nhất với 85,4%. Tỷ lệ nẩy NCU cao là 35,2%. Có mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa NCU cao với mức độ biệt hoá, tình trạng di căn hạch, xâm nhập hạch và thần kinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Board WC of TE. (2019).** The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system, World Health Organization.
2. **Lino-Silva L.S., Salcedo-Hernández R.A., và Gamboa-Domínguez A (2018).** Tumour budding in rectal cancer. A comprehensive review. Contemporary Oncology, 22(2), 61.
3. **Lugli A., Kirsch R., Ajioka Y. và cộng sự (2017).** Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. Modern pathology, 30(9), 1299–1311.
4. **Đoàn Minh Khuy (2020),** Nghiên cứu đặc điểm mô bệnh học và một số thành phần vi môi trường u trong ung thư biểu mô đại trực tràng, Luận văn Bác sỹ chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội.
5. **Betge J., Kornprat P., Pollheimer M.J. và cộng sự (2012).** Tumor budding is an

- independent predictor of outcome in AJCC/UICC stage II colorectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 19(12), 3706–3712.
6. **Wang L.M., Kevans D., Mulcahy H. và cộng sự (2009).** Tumor budding is a strong and reproducible prognostic marker in T3N0 colorectal cancer. *The American journal of surgical pathology*, 33(1), 134–141.
7. **Graham R.P., Vierkant R.A., Tillmans L.S. và cộng sự (2015).** Tumor budding in colorectal carcinoma: confirmation of prognostic significance and histologic cutoff in a population-based cohort. *The American journal of surgical pathology*, 39(10), 1340.
8. **Ueno H., Price A.B., Wilkinson K.H. và cộng sự (2004).** A new prognostic staging system for rectal cancer. *Annals of surgery*, 240(5), 832.

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ HÓA MÔ MIỄN DỊCH CỦA UNG THƯ BIỂU MÔ GAN NGUYÊN PHÁT TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Khuyên¹, Tạ Văn Tò¹, Nguyễn Cảnh Hiệp²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch của ung thư biểu mô gan nguyên phát tại Bệnh viện K theo phân loại mới của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019 và khảo sát một số mối liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô gan nguyên phát. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở 150 trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô gan nguyên phát được phẫu thuật tại Bệnh viện K-cơ sở Tân Triều trong thời gian từ tháng 10

năm 2018 đến tháng 11 năm 2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân lúc chẩn đoán là $55,45 \pm 10,16$; tỷ lệ nam/nữ=5,5/1. Tỷ lệ bệnh nhân có HbsAg dương tính chiếm 76,7%. Nồng độ AFP huyết thanh trung bình là $1055,44 \pm 3690,49$ ng/ml; CA19-9 huyết thanh trung bình là $62,83 \pm 231,16$ U/mL. HCC chiếm 82%, ICC chiếm 11,3% và CHCC-CC chiếm 6,7%. U thường đơn độc (92%), kích thước khối u trung bình lớn nhất là $5,97 \pm 2,94$ cm. 100% ICC dương tính với CK7, CK19, EMA dương tính kiểu lòng ống trong ung thư biểu mô tụy vi ống mật, dương tính kiểu màng với ICC tụy ống nhỏ. **Kết luận:** Việc phân loại đầy đủ các tụy mô bệnh học có vai trò quan trọng trong chẩn đoán, điều trị và tiên lượng trong ung thư gan nguyên phát.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật trong gan, ung thư biểu mô tế bào gan-đường mật kết hợp

¹Trung tâm Giải phẫu bệnh-Sinh học phân tử, Bệnh viện K

²Bệnh viện Bạch Mai, Khoa Bệnh học, Đại học Kanazawa, Nhật Bản

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Khuyên
Email: khuyennguyenhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

SUMMARY

**STUDY ON SOME CLINICAL,
HISTOPATHOLOGICAL AND
IMMUNOHISTOCHEMICAL
CHARACTERISTICS OF PRIMARY
LIVER CANCERS AT VIETNAM
NATIONAL CANCER HOSPITAL**

Objective: Describe some clinical, histopathological and immunohistochemical characteristics of primary liver carcinoma at Viet Nam National Cancer Hospital, according to the new World Health Organization 2019 classification and identify correlation between histopathological features and clinical and subclinical features of primary hepatic carcinoma. **Materials and methods:** Cross-sectional study based on 150 cases of primary liver cancer at Viet Nam National Cancer Hospital, base 3 from 10/2018 to 11/2020. **Results:** The mean age of the patients at diagnosis was 55.45 ± 10.16 ; the ratio of male/female = 5.5/1. The proportion of patients with positive HBsAg accounted for 76.7%. The mean serum AFP concentration was 1055.44 ± 3690.49 ng/ml; the mean serum CA19-9 concentration was 62.83 ± 231.16 U/mL. The hepatocellular carcinoma accounts for 82%, the intrahepatic cholangiocarcinoma accounts for 11.3%, and the combined hepatocellular-cholangiocarcinoma accounts for 6.7%. The tumor is usually solitary (92%), with the largest mean tumor size being 5.97 ± 2.94 cm. 100% ICC positive for CK7, CK19, luminal positivity for EMA in cholangiolocarcinoma, and cytoplasmic positivity for small duct type ICC. **Conclusion:** The complete classification of histopathology plays an important role in the diagnosis, treatment and prognosis of primary liver cancers.

Keyword: Hepatocellular carcinoma, Intrahepatic cholangiocarcinoma, Combined hepatocellular-cholangiocarcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN 2018 tại Việt Nam ung thư nguyên phát gan (UTGNP, Primary liver cancers) là ung thư phổ biến nhất về cả số trường hợp mắc mới và tỉ lệ tử vong, ước tính có 25.335 trường hợp mắc mới và 25.404 trường hợp tử vong^{1,2}. UTGNP chủ yếu gồm ung thư biểu mô tế bào gan (Hepatocellular carcinoma, HCC) chiếm 75-85%, ung thư biểu mô đường mật trong gan (Intrahepatic cholangiocarcinoma - ICC) chiếm 10-15% và ung thư biểu mô tế bào gan- đường mật kết hợp (combined hepatocellular-cholangiocarcinoma- cHCC-CC) chiếm tỉ lệ từ 1,3-14,2% tùy thuộc vào từng nghiên cứu². Sự phân biệt 3 thể bệnh này là quan trọng trên lâm sàng vì liên quan đến việc cân nhắc lựa chọn điều trị khác nhau đối với HCC và ICC, đặc biệt liên quan đến ghép gan, điều trị cắt bỏ triệt căn, hóa trị liệu toàn thân và tiên lượng bệnh. Hiện nay nhờ sự phát triển của khoa học công nghệ, đặc biệt là hóa mô miễn dịch cũng như bệnh học phân tử, các ung thư nói chung và ung thư biểu mô gan nguyên phát nói riêng đã có thể chẩn đoán xác định, phân loại chi tiết hơn về bản chất u, típmô bệnh học, các biến đổi gen liên quan, từ đó giúp cho điều trị và tiên lượng bệnh được tốt hơn.

Năm 2019, Tổ chức Y tế Thế giới công bố bảng phân loại mới về ung thư biểu mô gan nguyên phát, trong đó đã có nhiều thay đổi cập nhật các típmô bệnh học, đặc biệt bổ sung một số típmô học mới của ICC và cHCC-CC². Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch của ung thư biểu mô gan nguyên phát tại Bệnh viện K với mục tiêu mô tả một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học, hóa mô miễn dịch của

ung thư biểu mô gan nguyên phát tại Bệnh viện K theo phân loại mới của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019 và khảo sát một số mối liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của ung thư biểu mô gan nguyên phát.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện ở 150 trường hợp được chẩn đoán bằng xét nghiệm mô bệnh học kết hợp lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh, thực hiện tại Trung tâm Giải phẫu bệnh-Sinh học phân tử, Bệnh viện K, cơ sở Tân Triều từ tháng 10 năm 2018 đến tháng 11 năm 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Các trường hợp được chẩn đoán ung thư gan nguyên phát bao gồm chẩn đoán HCC, ICC, cHCC-CC. Bệnh nhân có thông tin hành chính đầy đủ. Bệnh nhân có thông tin đánh giá tình trạng bệnh lý gan nền, giai đoạn trước phẫu thuật. Tiêu bản lưu trữ đảm bảo chất lượng để chẩn đoán và còn khối nén có đủ bệnh phẩm để chẩn đoán mô bệnh học và hóa mô miễn dịch.

Tiêu chuẩn loại trừ: Các trường hợp thiếu bất kỳ một trong các tiêu chuẩn lựa chọn nêu trên. Các trường hợp ung thư gan thứ phát, tái phát hoặc di căn, xâm lấn đến gan. Các trường hợp có ung thư khác kèm theo.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Phương pháp mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiền cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, toàn bộ và có chủ đích.

Thống kê, xử lý số liệu: Số liệu được thống kê và phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0, áp dụng kiểm định χ^2 , Fisher's exact

test, One way ANOVA test... nếu phù hợp. Với $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.3 Đánh giá đặc điểm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch

Phân loại các típ mô bệnh học, độ biệt hóa của khối u dựa theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2019; đánh giá tình trạng xâm nhập mạch, thần kinh. Sự bộc lộ HepPar-1, Arginase-1, Glypican-3: âm tính: $<5\%$ tế bào u dương tính, dương tính. Sự bộc lộ CK7, CK19: âm tính: $<5\%$ tế bào u dương tính, dương tính. Sự bộc lộ EMA: Âm tính, Dương tính: kiểu màng, kiểu lòng ống; CD56: Âm tính, dương tính.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

150 trường hợp được chẩn đoán ung thư biểu mô gan nguyên phát trên bệnh phẩm sau mổ có tuổi trung bình lúc chẩn đoán là $55,45 \pm 10,16$, thấp nhất là 23 tuổi và cao nhất là 77 tuổi; nam giới chiếm tỷ lệ là 84,7% và nữ giới chiếm tỷ lệ là 15,3%. Tỷ lệ bệnh nhân có HbsAg dương tính chiếm 76,7%, antiHCV dương tính chiếm 3,3%. Nồng độ AFP huyết thanh trung bình là $1055,44 \pm 3690,49$ (1,02-32927)ng/ml, trung vị là 39,10ng/ml; CA19-9 huyết thanh trung bình là $62,83 \pm 231,16$ (0,60-1962) U/mL, trung vị là 16,49 U/mL.

Trong 150 trường hợp được đưa vào nghiên cứu của chúng tôi, u thường đơn độc với 138 trường hợp, kích thước khối u trung bình lớn nhất là $5,97 \pm 2,94$ (1,2-16) cm, trong đó nhóm khối u có kích thước > 5 cm chiếm tỷ lệ cao nhất (54,0%). Trong đó có 123 trường hợp là HCC (chiếm tỷ lệ 82,0%), 17 trường hợp là ICC (chiếm tỷ lệ 11,3%) và 10 trường hợp là cHCC-CC. U có độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (74,0%). Tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh chiếm tỷ lệ lần lượt là 21,3%, 4,7%.

Bảng 1. Đặc điểm mô bệnh học của ung thư biểu mô gan nguyên phát

Đặc điểm mô bệnh học		n	%
Kích thước khối u (cm)	<2	2	1,3
	2-5	67	44,7
	>5	81	54,0
Số lượng khối u	Đơn độc	138	92,0
	Nhiều khối	12	8,0
Típ mô bệnh học	HCC	123	82,0
	ICC	17	11,3
	cHCC-CC	10	6,7
Độ mô học	1	7	4,7
	2	111	74,0
	3	32	21,3
Xâm nhập mạch	Có	32	21,3
	Không	118	78,7
Xâm nhập thần kinh	Có	7	4,7
	Không	143	95,3
Tổng		150	100

Trong 123 trường hợp HCC, chúng tôi gặp 109 trường hợp HCC thể thông thường, 02 trường hợp HCC thể gan nhiễm mỡ, 07 trường hợp HCC thể tế bào sáng, 03 trường hợp HCC thể bề lớn, 02 trường hợp HCC dạng sarcoma-được chẩn đoán bằng nhuộm hóa mô miễn dịch với các dấu ấn của gan (Heppar-1, Arginase-1, Glypican-3), CK và Vimentin. Trong 17 trường hợp ICC, chúng tôi gặp 12 trường hợp ICC típ ống nhỏ thông thường, 3 trường hợp ung thư biểu mô típ vi ống mật, 01 trường hợp ICC biến thể dạng biểu bì nhầy và 01 trường hợp ICC biến thể tuyến-vảy. Chúng tôi thực hiện nhuộm hóa mô miễn dịch với CK7, CK19, CD56, EMA với tất cả các trường hợp này cho kết quả:

100% ICC dương tính với CK7, CK19; với dưới típ vi ống mật hoặc ICC típ ống nhỏ có thành phần ung thư biểu mô típ vi ống mật bộc lộ 100% dương tính kiểu lòng ống với EMA và 100% dương tính bào tương với CD56; ICC típ ống nhỏ thông thường dương tính 100% kiểu màng với EMA và âm tính với CD56. Trong 10 trường hợp cHCC-CC, chúng tôi có nhuộm với cả dấu ấn của gan (Heppar-1, Glypican-3, Arginase-1) và dấu ấn của đường mật (CK7, CK19) để bổ sung cho chẩn đoán. Chúng tôi nhận thấy 100% vùng biệt hóa HCC dương tính với dấu ấn gan và 100% vùng biệt hóa ICC dương tính với dấu ấn đường mật.

Bảng 2. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học với một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng		Típ mô bệnh học (n,%)			P
		HCC	ICC	cHCC-CC	
Tuổi trung bình (năm)		55,91±10,18	57,65±8,84	46,10±7,48	0,008*
Giới	Nam	107 (87,0)	12 (70,6)	8 (80,0)	0,159**
	Nữ	16 (13,0)	5 (29,4)	2 (20,0)	
HbsAg	Dương tính	99 (80,5)	9 (52,9)	7 (70,0)	0,037**
	Âm tính	24 (19,5)	8 (47,1)	3 (30,0)	
AntiHCV	Dương tính	5 (4,1)	0 (0)	0 (0)	1,000**
	Âm tính	118 (95,9)	17 (100,0)	10 (100,0)	
Nồng độ AFP (ng/ml)		1161,50 ± 926,29	11,34 ± 8,51	1525,89 ± 3748,82	0,000***

*Test Anova, **Fisher's Exact test, ***Kruskal-wallis H

Tuổi trung bình của bệnh nhân khi được chẩn đoán của HCC và ICC cao hơn nhóm cHCC-CC. Phần lớn HCC và cHCC-CC có nồng độ AFP huyết thanh cao hơn nhóm ICC. Tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B cao ở HCC (80,5%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa các típ mô bệnh học ($p < 0,05$). Ngược lại, giữa các típ mô bệnh học không có sự khác biệt về giới, tỷ lệ nhiễm virus viêm gan C với $p > 0,05$.

Bảng 3. Mối liên quan giữa típ mô bệnh học và một số đặc điểm giải phẫu bệnh

Đặc điểm giải phẫu bệnh		Típ mô bệnh học (n,%)			P
		HCC	ICC	cHCC-CC	
Số lượng u	Đơn độc	111 (90,2)	17 (100,0)	10 (100,0)	0,389**
	Nhiều khối	12 (9,8)	0 (0)	0 (0)	
Kích thước u (cm)	<2	2 (1,6)	0 (0)	0 (0)	0,033**
	2-5	52 (42,3)	13 (76,5)	2 (20,0)	
	>5	69 (56,1)	4 (23,5)	8 (80,0)	
Độ mô học	1	6 (4,9)	1 (5,9)	0 (0)	0,280**
	2	87 (70,7)	14 (82,4)	10 (100,0)	
	3	30 (24,4)	2 (11,8)	0 (0)	
Xâm nhập mạch	Có	27 (22,0)	3 (17,6)	2 (20,0)	1,000**
	Không	96 (78,0)	14 (82,4)	8 (80,0)	
Xâm nhập thần kinh	Có	121 (98,4)	13 (76,5)	9 (90,0)	0,002**
	Không	2 (1,6)	4 (23,5)	1 (10,0)	

**Fisher's Exact test

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy sự khác biệt về số lượng u, độ mô học và xâm nhập mạch giữa các típ mô bệnh học là không có ý nghĩa thống kê (với $p > 0,05$). Tuy nhiên, giữa các típ này có sự khác biệt về kích thước u và xâm nhập thần kinh với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trong 150 trường hợp nghiên cứu, HCC chiếm 82%, ICC chiếm 11,3% và cHCC-CC chiếm 6,7%. Theo GLOBOCAN 2018, HCC chiếm 75-85%, ICC chiếm 10-15%, và cHCC-CC chiếm 1,3-14,2% tùy nghiên cứu^{1,2}. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với tỷ lệ này.

Một số đặc điểm lâm sàng: Tuổi trung bình lúc chẩn đoán của bệnh nhân là $55,45 \pm 10,16$, thấp nhất là 23 tuổi và cao nhất là 77 tuổi. Trong đó, tuổi trung bình của bệnh nhân khi được chẩn đoán của HCC và ICC cao hơn nhóm cHCC-CC. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa các típ mô bệnh học ($p=0,008<0,05$). Kết quả này tương tự so với nghiên cứu của tác giả Trịnh Quốc Đạt (2017)³. Tỷ lệ nam/nữ ở 150 trường hợp nghiên cứu là 5,5/1. Tuy nhiên, không có sự khác biệt tỷ lệ nam/nữ giữa các típ mô bệnh học ($p=0,159$). Theo nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đình Song Huy (2018)⁴ tỷ lệ nam/nữ là 4,48/1, của Huỳnh Quang Huy (2015)⁵ là 8,28/1, theo GLOBOCAN 2018, trên nhóm UTNPG tại Việt Nam tỷ lệ nam/nữ là 3,16/1¹. Có thể thấy rằng có sự thay đổi về tỉ lệ nam/nữ ở bệnh nhân UTNPG nhưng tỷ lệ nam giới luôn cao gấp nhiều lần nữ ở HCC. Điều này có thể là do sự khác biệt về phơi nhiễm với các nguyên nhân hoặc yếu tố nguy cơ (nghiện rượu, viêm gan mạn tính). Sự khác biệt tỉ lệ nam/nữ giữa các nghiên cứu có thể là do yếu tố địa lý, văn hóa, tỷ lệ mắc các yếu tố nguy cơ.

Một số đặc điểm cận lâm sàng: Nồng độ AFP huyết thanh trung bình là $1055,44 \pm 3690,49$ (1,02-32927) ng/ml, trung vị là 39,10ng/ml. Giá trị này trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu trên

thế giới. Sự khác biệt này có thể là do khác biệt tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, giai đoạn bệnh và độ mô học khác nhau. CA19-9 huyết thanh trung bình là $62,83 \pm 231,16$ (0,60-1962) U/mL, trung vị là 16,49 U/mL. Trong đó, CA19-9 cao hơn ngưỡng bình thường gấp trong nhóm ICC. Tuy nhiên, các nghiên cứu trong nước có sự chênh lệch khá lớn về tỷ lệ bệnh nhân có CA19-9 tăng cao. Theo nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có HbsAg dương tính chiếm 76,7%, antiHCV dương tính chiếm 3,3%, các trường hợp này mắc đồng nhiễm với viêm gan B. Có sự khác biệt tỷ lệ nhiễm virus viêm gan B giữa các típ mô bệnh học. Kết quả này cũng tương đương với các nghiên cứu trong nước. Điều này giải thích là do Việt Nam nằm trong khu vực có tỷ lệ mắc virus viêm gan B cao¹.

Đặc điểm đại thể: Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phần lớn u thường đơn độc với 138 trường hợp (chiếm tỷ lệ 92%). Kết quả này tương đương với kết quả của: Nguyễn Hoàng (2017)⁶ cho thấy 91,3% trường hợp có 1 u, Trịnh Quốc Đạt (2019)⁷ cho thấy có 86,8% trường hợp có 1 u. Kích thước khối u trung bình lớn nhất là $5,97 \pm 2,94$ cm, trong đó nhóm khối u có kích thước > 5 cm chiếm tỷ lệ cao nhất (54,0%). Sự khác biệt kích thước khối u giữa các típ mô bệnh học có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$). Điều này có thể là do các bệnh nhân thường được phát hiện ở giai đoạn muộn khi kích thước u lớn.

Đặc điểm vi thể: Trong nghiên cứu của chúng tôi, mô u có độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (74,0%). Tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh chiếm tỷ lệ lần lượt là 21,3%, 4,7%. Tình trạng xâm nhập mạch hay gặp ở các trường hợp HCC thể thông thường có thành phần bề lớn hoặc HCC thể bề lớn². Đây là một thể mới theo

phân loại WHO 2019, có tiên lượng xấu hơn các dưới típ còn lại. Theo phân loại WHO 2019, ICC gồm 2 típ mô học chính: ICC típ ống nhỏ và ICC típ ống lớn, có đặc điểm lâm sàng, yếu tố nguy cơ, cơ chế bệnh sinh, đặc điểm mô bệnh học, bệnh học phân tử và tiên lượng khác nhau². Trong 17 trường hợp ICC, chúng tôi gặp 12 trường hợp ICC típ ống nhỏ thông thường, 3 trường hợp ung thư biểu mô típ vi ống mật và không gặp trường hợp ICC típ ống lớn. Ung thư biểu mô típ vi ống mật là một dưới típ mô bệnh học mới của ICC típ ống nhỏ có tiên lượng tốt hơn, tuy nhiên, đặc điểm lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh dễ nhầm lẫn với HCC. Trong đó, 100% ICC dương tính với CK7, CK19; với dưới típ vi ống mật hoặc ICC típ ống nhỏ có thành phần ung thư biểu mô típ vi ống mật bộc lộ 100% dương tính kiểu lòng ống với EMA và 100% dương tính bào tương với CD56; ICC típ ống nhỏ thông thường dương tính 100% kiểu màng với EMA và âm tính với CD56². Chúng tôi ghi nhận 10 trường hợp cHCC-CC và nhận thấy 100% vùng biệt hóa HCC dương tính với dấu ấn gan và 100% vùng biệt hóa ICC dương tính với dấu ấn đường mật. Theo WHO 2019, chẩn đoán cHCC-CC khi trên mô u có thành phần HCC điển hình và thành phần ung thư biểu mô đường mật điển hình, nằm tách rời hoặc xen lẫn nhau trong cùng một khối u. Hóa mô miễn dịch chỉ hỗ trợ chẩn đoán. Tiên lượng của nhóm này xấu hơn HCC và phụ thuộc vào tỷ lệ thành phần ung thư biểu mô đường mật trong mô u⁸.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện ở 150 trường hợp ung thư gan nguyên phát được phẫu thuật tại Bệnh viện K-cơ sở Tân Triều, chúng tôi rút ra một số kết luận: HCC chiếm 82%,

ICC chiếm 11,3% và cHCC-CC chiếm 6,7%. Tuổi trung bình của bệnh nhân lúc chẩn đoán là $55,45 \pm 10,16$, trong nhóm của HCC và ICC cao hơn nhóm cHCC-CC; tỷ lệ nam/nữ=5,5/1. Tỷ lệ bệnh nhân có HbsAg dương tính chiếm 76,7%, chủ yếu ở HCC. Nồng độ AFP huyết thanh trung bình là $1055,44 \pm 3690,49$ ng/ml, trung vị là 39,10ng/ml; CA19-9 huyết thanh trung bình là $62,83 \pm 231,16$ U/mL, trung vị là 16,49 U/mL. Phần lớn HCC và cHCC-CC có nồng độ AFP huyết thanh cao hơn nhóm ICC. Các sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê giữa các típ mô bệnh học ($p < 0,05$). U thường đơn độc (92%), kích thước khối u trung bình lớn nhất là $5,97 \pm 2,94$ (1,2-16) cm, trong đó nhóm khối u có kích thước > 5 cm chiếm tỷ lệ cao nhất (54,0%). U có độ mô học 2 chiếm tỷ lệ cao nhất (74,0%). Tình trạng xâm nhập mạch, xâm nhập thần kinh chiếm tỷ lệ lần lượt là 21,3%, 4,7%. HCC thể thông thường hay gặp nhất (88,6%), ICC típ ống nhỏ (100%, ung thư biểu mô típ vi ống mật chiếm 17,6%). 100% ICC dương tính với CK7, CK19, EMA dương tính kiểu lòng ống trong ung thư biểu mô típ vi ống mật, dương tính kiểu màng với ICC típ ống nhỏ.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu thu được chúng tôi kiến nghị: Cần kết hợp lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, mô bệnh học và HMMD để chẩn đoán và phân loại đầy đủ các típ mô bệnh học và các dưới típ trong mỗi nhóm. Cần phân loại chi tiết ICC để tiên lượng, dự đoán tái phát, thời gian sống còn cho bệnh nhân ICC ở Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, et al (2018). Global cancer statistics

- 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6):394-424.
2. **Paradis V, Fukayama M, Park YN, Schirmacher P (2019).** Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. World Health Organization.
 3. **Trịnh Quốc Đạt (2017).** Nghiên cứu kiểu gen TP53 và MDM2 trong ung thư biểu mô tế bào gan. Luận án Tiến sỹ chuyên ngành Hóa sinh, trường Đại học Y Hà Nội.
 4. **Nguyen-Dinh S-H, Do A, Pham TND, et al (2018).** High burden of hepatocellular carcinoma and viral hepatitis in Southern and Central Vietnam: Experience of a large tertiary referral center, 2010 to 2016. *World J Hepatol*, 10(1):116-123.
 5. **Huỳnh Quang Huy (2015).** Nghiên cứu vai trò cộng hưởng từ trong chẩn đoán và đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp nút mạch hóa dầu. Luận án tiến sỹ chuyên ngành Chẩn đoán hình ảnh, trường Đại học Y Hà Nội.
 6. **Nguyễn Hoàng (2017).** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật cắt gan do ung thư tế bào gan sau nút động mạch gan. Luận án tiến sỹ chuyên ngành Ngoại tiêu hóa, trường Đại học Y Hà Nội.
 7. **Trịnh Quốc Đạt (2019).** Nghiên cứu ứng dụng kỹ thuật kiểm soát chọn lọc cuống Glisson trong cắt gan điều trị ung thư tế bào gan. Luận án tiến sỹ chuyên ngành Ngoại tiêu hóa, trường Đại học Y Hà Nội.
 8. **Brunt E., Aishima S., Clavien P.-A., et al (2018).** cHCC-CCA: Consensus terminology for primary liver carcinomas with both hepatocytic and cholangiocytic differentiation. *Hepatol Baltim Md*, 68(1), 113–126.

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM DI CĂN HẠCH CỦA UNG THƯ HẮC TỔ DA TẠI BỆNH VIỆN K TỪ 2015 ĐẾN 2020

Vũ Thanh Phương¹, Nguyễn Văn Chủ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và liên quan di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học của ung thư hắc tố da. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 60 bệnh nhân UHTT da giai đoạn II, III được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn. Thiết kế nghiên cứu mô tả

tiên cứu. **Kết quả:** bệnh hay gặp 40 đến 60 tuổi. Nữ/nam 1,2/1. Vị trí hay gặp chi dưới 70%, u màu đen 65%, hình thái u nốt ruồi to 38,3%, thể lan tràn nông 73,3%. Di căn hạch 28,3%. Bề dày u T3 55%, loét 23,3%, Clark IV 56,7%, giai đoạn phát triển thẳng đứng 90%, xâm nhập mạch 18,3%, có vệt tinh 31,7%. Nhóm thừa thốt lympho xâm nhập u 61,1%, di căn hạch thể nốt 75,0%. Di căn hạch nhóm u bề dày T3, T4 cao hơn nhóm T1, T2, 34% và 7,7%. Di căn hạch nhóm loét cao hơn nhóm không loét, 42,8% và 23,9%. Di căn hạch nhóm xâm lấn Clark IV-V cao hơn nhóm Clark I-II-III, 34% và 7,7%. Di

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thanh Phương

Email: vuthanhphuonghm@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

căn hạch ở nhóm giai đoạn phát triển thẳng đứng cao hơn nhóm không giai đoạn phát triển thẳng đứng, 31,5% và 0%. Di căn hạch nhóm xâm nhập mạch cao hơn nhóm không xâm nhập mạch, 90,9% và 14,3%. Di căn hạch nhóm có vệ tinh cao hơn nhóm không vệ tinh, 47,4% và 19,5%. Di căn hạch nhóm không lympho bào, lympho bào thừa thốt, dày đặc 52,6%, 20%, 0%.

Kết luận: Bệnh hay gặp 40-60 tuổi. Nữ/nam 1,2/1. Chi dưới 70%, màu đen 65%, nốt ruồi to 38,3%. Thể lan tràn nông 73,3%. Di căn hạch 28,3%. Bề dày u > 2mm gặp tỷ lệ cao 86,7%, loét u 23,3%. Clark IV, V 78,4%. Giai đoạn phát triển thẳng đứng 90%. Xâm nhập mạch 18,3%. Có vệ tinh 31,7%. Nhóm thừa thốt lympho bào và không có lympho bào xâm nhập gặp tỷ lệ cao 92,6%. Tỷ lệ di căn hạch có liên quan đến các thể mô bệnh học. Tỷ lệ di căn hạch tăng khi: bề dày u tăng, có loét u, xâm lấn Clark tăng, có giai đoạn phát triển, u xâm nhập mạch, có nhân vệ tinh, lympho xâm nhập u.

Từ khóa: ung thư hắc tố da.

SUMMARY

STUDY LYMPH NODE METASTASIS FEATURES OF CUTANEOUS MELANOMA AT K HOSPITAL FROM 2015 TO 2020

Objective Comment clinical, histopathological features and relation between the lymph node metastasis and some pathological factors of cutaneous melanoma. **Subjects and methods:** a prospective study on 60 cutaneous melanoma patients in stage II, III were treated with radical surgery. **Results:** Common age from 40 to 60 years. Female/male is 1.2/1. Tumors are often located in the lower limbs 70%, black tumors 65%, big mole 38.3%, superficial spreading melanoma 73.3%. Lymph node metastasis 28.3%. Thickness in T3 55%, ulcer 23.3%, Clark IV 56.7%. The vertical

development stage 90%, invasion to blood vessel 18.3%, satellite around the tumor 31.7%. The less invasive lymph node group 61.1%, lymph node metastasis in nodular melanoma 75%. Lymph node metastasis in thickness tumor (T3, T4) higher than one (T1, T2), 34% and 7.7%. Lymph node metastasis in tumors with ulceration higher than one without ulceration, 42.8% and 23.9%. Lymph node metastasis in vasive group Clark IV-V is higher than one Clark I-II-III, 34% and 7.7%. Lymph node metastasis in the vertical development stage group is higher than group without one, 31.5% and 0%. Lymph node metastasis in invasive group to blood vessel higher than group without invasive, 90.9% and 14.3%. Lymph node metastasis in tumors with satellite higher than one without satellite, 47.4% and 19.5%. Lymph node metastasis in group without invasive lymph node, sparse invasive group, dense invasive group 52.6%, 20%, 0%.

Conclusion: Common age from 40 to 60 years. Female/male 1.2/1. Lower limbs 70%, black tumors 65%, big mole 38.3%. Superficial spreading melanoma 73.3%. Lymph node metastasis 28.3%, > 2mm thickness 86.7%,; ulcer 23.3%, Clark IV, V 78.4%. Tumors with the vertical development stage 90%. Lymph node metastasis relates to histopathology, thickness, ulcer, clark, stage, invasive to blood vessel, satellite, invasive lymph node.

Keyword: Cutaneous melanoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư hắc tố (UTHT) da là bệnh lý ác tính của các tế bào sinh sắc tố melanin ở da. Các tế bào này phân bố chủ yếu ở lớp đáy của thượng bì (90%), niêm mạc, màng não, võng mạc mắt, sinh dục, đại trực tràng, ống hậu môn,... UTHT da là bệnh rất ác tính, tiến triển nhanh, di căn sớm. Tỷ lệ mắc UTHT da tăng liên tục ở hầu hết các nước

trong nhiều thập kỷ qua, tỷ lệ mắc mỗi năm tăng lên nhanh chóng 4-6%. Bệnh này đang ngày càng có xu hướng thành bệnh phổ biến ở các nước châu Âu, châu Mỹ, Úc và Newzealand. Tại Mỹ, theo hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, 2020 ước tính 100.350 ca mắc mới trong đó 60.190 nam, 40.160 nữ và 6.850 ca tử vong do bệnh này trong đó 4.610 nam và 2.240 nữ. Là bệnh phổ biến thứ năm ở nam giới và thứ 6 ở nữ giới, và là một trong những ung thư phát triển nhanh nhất trong các bệnh ung thư ở Mỹ [1], [2]. Ở Việt Nam, gần đây, chưa có công bố cụ thể về tỷ lệ mắc và tử vong UHTT da. Theo ghi nhận của Đoàn Hữu Nghị năm 1990, tỷ lệ mắc là 0,3-0,4/100.000 dân. UHTT da là bệnh ít gặp, nhưng đến khám và điều trị tại bệnh viện K tăng lên hàng năm [3]. Điều trị UHTTda, hiện nay phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu khi bệnh ở giai đoạn tại chỗ, tại vùng, điều trị bằng hóa chất ít hiệu quả, mang tính chất hỗ trợ khi bệnh ở giai đoạn muộn. Trên thực tế, chưa có nghiên cứu nào về đặc điểm di căn hạch của ung thư hắc tố da. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nghiên cứu đặc điểm di căn hạch của ung thư hắc tố da tại Bệnh viện K” nhằm hai mục tiêu:

1. Nhận xét đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư hắc tố da.

2. Nghiên cứu liên quan di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học của chúng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 60 bệnh nhân UHTT da giai đoạn II, III, có u nguyên phát, được điều trị phẫu thuật triệt căn tại Bệnh viện K từ 1/2015-10/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả tiến cứu.

2.3. Kỹ thuật thu thập số liệu: trực tiếp khám và nghi đầy đủ theo mẫu bệnh án nghiên cứu, gồm tuổi, giới, vị trí u, hình thái, màu sắc, một số yếu tố MBH

2.4. Các biến số và chỉ số: tuổi, giới, vị trí u, màu sắc, hình thái u, typ mô bệnh học, di căn hạch, xâm nhập mạch, bề dày u, clark, loét u, vệ tinh, lympho xâm nhập u, giai đoạn phát triển thẳng đứng.

2.5. Xử lý số liệu: số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0, tính tần suất, tỷ lệ phần trăm. Sử dụng kiểm định χ^2 để phân tích mối liên quan giữa các biến, trường hợp mẫu quan sát dưới 5 sẽ dùng phương pháp kiểm định chính xác (Exact Probability Test Fisher và Phi and Cramer's).

2.6. Vấn đề đạo đức: Đề cương nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng chăm sóc bệnh viện K. Các biến số, chỉ số được thu thập một cách trung thực và khoa học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới

LỨA TUỔI	NAM		NỮ		TỔNG	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
< 20	0	0	0	0	0	0
20-39	4	6.7	6	10	10	16.7

40-59	17	28.3	19	31.7	36	60
60-79	6	10	7	11.6	13	21.6
> 80	0	0	1	1.7	1	1.7

Tuổi trung bình $52,2 \pm 11,2$, tuổi thấp nhất 20, tuổi cao nhất 86; hay gặp 40-60 tuổi (60%), nữ/nam là 1,2/1.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng và một số yếu tố mô bệnh học

Bảng 3.2. Đặc điểm lâm sàng

Vị trí	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đầu cổ	4	6,6
Thân mình	6	10,0
Chi trên	8	13,3
Chi dưới	42	70,0
Tổng số	60	100
Màu sắc		
Màu đen	39	65,0
Màu nâu sẫm	15	25,0
Không nhiễm sắc	6	10,0
Tổng số	60	100
Hình thái		
Loét	5	8,3
Loét sùi	15	25,0
Nốt ruồi to	23	38,3
Sùi	11	18,3
Phẳng	6	10,0
Tổng	60	100
Bề dày u (mm)		
≤ 1	0	0,0
1,01-2	8	13,3
2,01-4	33	55,0
≥ 4	19	31,7
Tổng	60	100
Loét u		
Không	46	76,7
Có	14	23,3
Tổng	60	100

Vị trí gặp nhiều chi dưới 70%, chi trên 13,3%, đầu cổ 6,6%. Màu đen 65,%, nâu sẫm 25,0%. Nốt ruồi to 38,3%, loét + loét sùi 33,3%. Bề dày T3, T4 tỷ lệ cao 86,7%, T2 13,3%. Loét u 23,3%.

Bảng 3.3. Một số yếu tố mô bệnh học

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Di căn hạch		
N0	43	71,7
N1	7	11,7
N2	6	10
N3	4	6,6
Tổng	60	100
Típ mô bệnh học		
Thể lan tràn nông	44	73,3
Thể nốt	8	13,3
Thể nốt ruồi son	5	8,3
Thể nốt ruồi son đỉnh	3	5,0
Tổng	60	100
Xâm lấn Clark		
I	0	0,0
II	4	6,6
III	9	15,0
IV	34	56,7
V	13	21,7
Tổng	60	100
Giai đoạn phát triển		
Có phát triển thẳng đứng	54	90,0
Không có giai đoạn phát triển thẳng đứng	6	10,0
Tổng	60	100
Xâm nhập mạch		
Có xâm nhập mạch	11	18,3
Không có xâm nhập mạch	49	81,7
Tổng	60	100
Vệ tinh vi thể		
Có	19	31,7
Không	41	68,3
Tổng	60	100
Mức độ lympho xâm nhập u		
Dày đặc	4	7,4
Thưa thớt	33	61,1
Không có lympho bào	17	31,5
Tổng	54	100

Di căn hạch 28,3%, N1 11,7%, N2 10%, N3 6,6%. Thở lan tràn nông 73,3%, thở nổi 13,3%, nốt ruồi son 8,3%, thở ruồi son đỉnh 5,0%. Clark IV 56,7%, Clark V 21,7%, Clark III, II 15,0% và 6,6%. Có phát triển thẳng đứng 90,0%. Xâm nhập mạch 18,3%. Có vệ tinh 31,7%. Nhóm thừa thớt lympho bào xâm nhập 61,1%.

3.2. Liên quan di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học

Di căn hạch với típ mô bệnh học, bề dày u, loét u

Bảng 3.4. Di căn hạch với típ mô bệnh học, bề dày u, loét u

Típ mô bệnh học (n=60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn	
Thở lan tràn nông	6	38	13,6
Thở nổi	6	2	75,0
Thở nổi ruồi son	1	4	20,0
Thở nổi ruồi son đỉnh	2	1	66,7
p	< 0,05		
Bề dày khối u (n=60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn	
T1, T2	1	12	7,7
T3, T4	16	31	34,0
p	< 0,05		
Loét u (n=60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn	
Có	6	8	42,8
Không	11	35	23,9
p	< 0,05		

Di căn hạch thể nốt cao nhất 75,0%, thể nốt ruồi son đỉnh 66,7%, thể nốt ruồi son 20%, lan tràn nông 13,6%, ($p < 0,05$). Di căn hạch ở nhóm u có bề dày T3, T4 cao hơn nhóm T1, T2, 34% và 7,7%. Di căn hạch ở nhóm có loét u cao hơn nhóm không loét, 42,8% và 23,9% ($p < 0,05$).

Di căn hạch với Clark, giai đoạn phát triển, xâm nhập mạch

Bảng 3.5. Di căn hạch với Clark, giai đoạn phát triển, xâm nhập mạch

Clark (n=60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn (%)
	Di căn hạch	Không di căn	
I-II-III	1	12	7,7
IV-V	16	31	34,0
p	< 0,05		
Giai đoạn phát triển (n=60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn (%)
	Di căn hạch	Không di căn	

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Pha phát triển tỏa tia	0	6	0,0
Pha phát triển thẳng đứng	17	37	31,5
p	< 0,05		
Xâm nhập mạch (n=60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn (%)
	Di căn hạch	Không di căn	
Có xâm nhập mạch	10	1	90,9
Không có xâm nhập mạch	7	42	14,3
p	< 0,05		

Nhóm Clark I-II-III di căn hạch 7,7%, thấp hơn nhóm Clark IV-V di căn hạch 34,0% ($p < 0,05$). Di căn hạch nhóm phát triển thẳng đứng cao hơn nhóm phát triển không thẳng đứng, 31,5% và 0%. Nhóm xâm nhập mạch di căn hạch cao hơn không xâm nhập, 90,9% và 14,3% ($p < 0,05$).

Di căn hạch với vệ tinh, lympho xâm nhập u

Bảng 3.6. Di căn hạch với vệ tinh, lympho xâm nhập u

Vệ tinh vi thể (n=60)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn	
Có	9	10	47,4
Không	8	33	19,5
p	< 0,05		
Mức độ lympho xâm nhập u(n=54)	Di căn hạch		Tỷ lệ di căn hạch (%)
	Di căn hạch	Không di căn	
Dày đặc	0	4	0
Thưa thớt	7	26	21,2
Khg có lympho bào	10	7	58,8
p	< 0,05		

Di căn hạch nhóm có vệ tinh 47,4% cao hơn không có vệ tinh 19,5%. Nhóm lympho bào xâm nhập dày đặc u không có di căn hạch 0%, nhóm thưa thớt 21,2%, nhóm không có lympho bào xâm nhập 58,8%. Mức độ xâm nhập lympho bào càng tăng, tỷ lệ di căn hạch càng giảm ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

Phân bố theo tuổi, giới: tuổi trung bình $52,2 \pm 11,2$; trẻ nhất 20, già nhất 86 tuổi; hay gặp 40-60 tuổi (60%), nữ/ nam 1,2. Kết quả nghiên cứu của Masback A, tuổi TB 53,2, trẻ nhất 12, già nhất 86; hay gặp 50-70 tuổi (76,6%), Nữ/nam 1,3 [4].

Vị trí, màu sắc, hình thái u: Kết quả của chúng tôi hay gặp chi dưới 70%, u màu đen và nâu sẫm 90%, nốt ruồi to 38,8%, sùi lét 25%. Kết quả của Bartoli C u ở chi dưới 34,9%, sự khác nhau có thể bệnh nhân của chúng tôi đa số là nông dân, da bàn chân sừng hóa nhiều, màu đen và nâu sẫm 85%, nốt ruồi to 34,5%, sùi lét 22%, tương tự kết

quả của chúng tôi [5].

Di căn hạch, típ mô bệnh học, bề dày u: Kết quả của chúng tôi, di căn hạch vùng 28,3%, thể lan tràn nông 73,3%, thể nốt 13,3%, u có bề dày T1 0%, T2 13,3%, T3 55%, T4 31,7%. Kết quả của Mandala di căn hạch 18,8%, thể lan tràn nông 70%, thể nốt 15%, bề dày u T1 24,3%, T2 28,4%, T3 32,1%, T4 15,2%[6]. Kết quả di căn hạch và bề dày u của chúng tôi có khác so với Mandala, có thể do bệnh nhân của chúng tôi đến viện ở giai đoạn muộn hơn, còn các thể lâm sàng cho kết tương tự như kết quả của Mandala.

Loét u, Clark, giai đoạn phát triển: Kết quả nhóm loét u 23,3%, Clark IV, V 78,4%, mô u phát triển thẳng đứng chiếm 90%, tương tự kết quả của Mandala 27,2% u có loét, xâm lấn Clark và mô u phát triển thẳng đứng cao hơn kết quả của Mandala 50,2% và 62,9%, do bệnh nhân của chúng tôi đến viện muộn hơn [6].

Xâm nhập mạch, vệ tinh, lympho xâm nhập u: Kết quả của chúng tôi, xâm nhập mạch 18,3%, có nhân vệ tinh 31,7%, nhóm lympho xâm nhập thưa thớt 61,1%, nhóm không có xâm nhập 31,5%, nhóm xâm nhập dày đặc 7,4%. Kết quả của chúng tôi xâm nhập mạch thấp hơn kết quả của Mandala xâm nhập mạch là 34,9%, nhân vệ tinh cho kết quả tương tự của Mandala là 17,4%, lympho xâm nhập u cũng cho kết quả tương tự Mandala là lympho xâm nhập u dày đặc và thưa thớt 95,7%, lympho không xâm nhập 4,3% [6].

4.2. Liên quan di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học

Đặc điểm các típ mô bệnh học: Kết quả của chúng tôi, di căn hạch thể nốt 75%, nốt ruồi son đỉnh 66,7%, thể nốt ruồi son 20%, thể lan tràn nông 13,6%, có sự khác biệt $p <$

0,05. Tương tự kết quả của Mandala di căn hạch thể nốt, nốt ruồi son đỉnh, nốt ruồi son, lan tràn nông lần lượt 64,3%, 49,3%, 22,1%, 12,3% ($p < 0,05$) [6].

Bề dày u nguyên phát, loét u nguyên phát: Kết quả của chúng tôi, nhóm có bề dày u càng lớn thì di căn hạch càng cao, cụ thể bề dày u T3, T4 di căn hạch 34,0% và u T1, T2 di căn hạch 7,7% ($p < 0,05$). Kết quả của Mandala di căn hạch tăng lên theo độ dày u, T1, T2, T3, T4 lần lượt là 4,2%, 25,0%, 30,5%, 40,3% ($p < 0,05$) [6]. Di căn hạch của nhóm loét cao hơn nhóm không loét, tương ứng 42,8% so với 23,9%, tương tự như kết quả của Mandala di căn hạch của nhóm loét cao hơn nhóm không loét, tương ứng 49,3% so với 16,5% ($p < 0,05$).

Xâm lấn Clark, giai đoạn phát triển: Kết quả của chúng tôi, Clark I-II-III di căn hạch 7,7%, thấp hơn Clark IV-V di căn hạch 34,0% ($p < 0,05$), tương tự kết quả của Mandala di căn hạch Clark I-II-III 7,6% thấp hơn Clark IV-V 32,2% ($p < 0,05$) [6]. Có 0% di căn hạch ở pha phát triển tỏa tia và 31,5% di căn hạch ở pha phát triển thẳng đứng. Kết quả của Taran, pha phát triển tỏa tia di căn hạch chỉ 3,9%, pha phát triển thẳng đứng di căn hạch 31,2% ($p < 0,05$) [7].

Xâm nhập mạch, nhân vệ tinh: Kết quả của chúng tôi, nhóm xâm nhập mạch cho di căn hạch cao hơn nhóm không xâm nhập mạch, tương ứng 90,9% so với 14,3%, ($p < 0,05$). Kết quả của Xiaowei di căn hạch nhóm xâm nhập mạch cao hơn nhóm không xâm nhập mạch, tương ứng 85,4% so với 12,7% ($p < 0,05$) [13]. Nghiên cứu của chúng tôi di căn hạch nhóm có vệ tinh cao hơn nhóm không có vệ tinh, tương ứng là 47,4% so với 19,5%, ($p < 0,05$). Nghiên cứu của Xiaowei di căn hạch của nhóm có vệ tinh 64,2% và nhóm không vệ tinh chỉ 18,2% (p

< 0,05) [8].

Xâm nhập lympho vào u: Kết quả của chúng tôi, nhóm lympho bào xâm nhập dày đặc di căn hạch 0%, nhóm lympho bào xâm nhập thưa thớt di căn hạch 21,2%, nhóm không có lympho bào xâm nhập di căn hạch 58,8% ($p < 0,05$), mức độ xâm nhập lympho bào càng tăng, di căn hạch càng giảm. Kết quả của Mandala, nhóm không có lympho bào, thưa thớt và dày đặc tương ứng là 5,5%, 18,3%, 27,8% [6].

V. KẾT LUẬN

5.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học: Bệnh hay gặp 40-60 tuổi, tuổi trung bình là $52,3 \pm 10,6$, tỷ lệ nữ/nam 1,2/1, vị trí hay gặp là chi dưới 70%, u màu đen hay gặp 65%. Hình thái hay gặp là nốt ruồi to 38,3%, loét và loét sùi 33,3%, thể lan tràn nông gặp tỷ lệ cao 73,3%, tỷ lệ di căn hạch vùng là 28,3%. Bề dày u > 2mm gặp tỷ lệ cao 86,7%, loét u là 23,3%, Clark IV, V 78,4%, giai đoạn phát triển thẳng đứng 90%, xâm nhập mạch máu 18,3%, nhân vệt tinh 31,7%. Nhóm thưa thớt lympho bào và không có lympho bào xâm nhập gặp tỷ lệ cao 92,6%.

5.2. Liên quan di căn hạch với một số yếu tố mô bệnh học: Tỷ lệ di căn hạch có liên quan đến các thể mô bệnh học. Tỷ lệ di căn hạch tăng khi: bề dày u tăng, có loét bề mặt u, xâm lấn Clark tăng, có giai đoạn phát triển, u xâm nhập mạch máu, có nhân vệt tinh, có lympho xâm nhập u.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albino A.P, Reed J.A., McNutt N.S et al. (1997). Molecular Biology of Cutaneous Melanoma, Principles and practice of Oncology. Lippincott Raven, 2, 46.
2. Marc Hurlbert (2020). 2020 Melanoma mortality rates decreasing despite ongoing increase in incidence. Melanoma research Alliance.
3. Đoàn Hữu Nghị (1999). U hắc tố ác tính; Hướng dẫn thực hành chẩn đoán, điều trị ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, 1: p. 67-78
4. Masback A., Westerdahl J., Ingvar et al. (1997). Cutaneous malignant melanoma in southern Sweden 1965, 1975 and 1985 – prognostic factors and histologic correlations. Cancer, 83, 275-83.
5. Bartoli. (1996). Clinical Diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. Cancer, 177, 888-92.
6. M. Mandala, G.L. Imberti, et al. (2009). Clinical and histopathological risk factors to predict sentinel lympho node positivity. European journal of cancer, 45, 2537-2545
7. Taran JM, Heenan PJ. (2001). Clinical and histological features of level 2 cutaneous malignant melanoma associated with metastasis. Cancer, 91, 1822–1825.
8. Xiaowei Xu MD, Phyllis A. et al. (2008). Lymphatic invasion revealed by multispectral imaging is common in primary melanomas and associates with prognosis. Human Pathology, 39, 901-909.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT BẢO TỒN VÀ SINH THIẾT HẠCH CỬA TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN VÚ TỪ 2012-2014 TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Hồng Khoa¹, Mai Tiến Đạt¹,
Lê Hồng Quang¹, Đào Thanh Bình¹, Trần Thị Thanh Thúy¹

TÓM TẮT

Phương pháp: Đánh giá kết quả phẫu thuật bảo tồn và sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú từ 2012-2014 tại Bệnh viện K bằng phương pháp nhuộm màu xanh methylene trên 84 bệnh nhân giai đoạn I, II, kích thước u ≤ 3 cm, không sờ thấy hạch nách trên lâm sàng, với thời gian theo dõi trung bình 74,2 tháng (16,5-98,7 tháng). **Kết quả:** Kích thước u giai đoạn T1 có 74 ca chiếm tỷ lệ 88,1% (trong đó T1a: 11,9%; T1b: 28,6%; T1c: 47,6%), giai đoạn T2 có 10 ca tương đương 11,9%, kích thước u trung bình 1,4 (cm). Tỷ lệ nhận diện hạch cửa là 100%. Với 176 hạch cửa màu xanh, số hạch cửa trung bình 1,5 (sentinel lymph nodes) được phẫu thuật, cắt lạnh làm sinh thiết tức thì để đánh giá hạch cửa. Tỷ lệ di căn hạch nách nhóm nghiên cứu là 5,9%. Di chứng sau phẫu thuật vùng nách: đau, phù tay và cảm giác tê bì mặt trong cánh tay, lần lượt là 2,4% và 3,6%. Tái phát tại nách không gặp trường hợp nào ở cả nhóm vét hạch và chỉ sinh thiết hạch cửa. Tái phát tại chỗ (tại vú cùng bên) gặp 2 trường hợp (2,4%). Di căn xa gặp 5 trường hợp (6%), có 3 ca tử vong chiếm tỷ lệ 3,6%. Kết quả sống thêm toàn bộ 8 năm của cả nhóm nghiên cứu ước tính đạt 96,3%. Sống thêm không bệnh đạt 94,5%.

SUMMARY

OUTCOME OF BREAST- CONSERVING SURGERY COMBINED WITH SENTINEL LYMPH NODE BIOSPY IN THE EARLY BREAST CANCER AT K HOSPITAL

Methods: From 2012 to 2014, in the Department of Breast Surgery at National Cancer Hospital, 84 patients with early breast cancer with $T \leq 3$ cm and clinically negative axillae underwent sentinel lymph node biopsy (SLNB) by the use of blue methylene and breast conserving surgery (BCS). Sentinel lymph nodes (SLN) were assessed by frozen section immediate. Axillary lymph node dissection (ALND) only done with positive SLN or not identified. With the average follow-up period of 74,2 months. **Results:** Tumor size was 1,4 cm (T1: 88,1%; T2: 11,9%). The identification rate of sentinel lymphnodes (SNs) was 100% using the dye with the SLN positive was 5,9%. Morbidity lymphadema 2,4%. Arm numbness caught 3,6%. The local recurrence was 2,4% among groups with breast conserving surgery and there was no recurrence in ipsilateral axillae. The rate of distance metastases 6% and death was 3,6% all of patients. 8 years of overall survival (OS) and disease – free survival (DFS) was 96,3% and 94,5% respectively.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hồng Khoa
Email: phamhongkhoa1974@gmail.com
Ngày nhận bài: 9.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020
Ngày duyệt bài: 30.11.2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Đánh giá hạch nách là bước không thể thiếu trong chẩn đoán và điều trị UTV. Tình trạng hạch nách có hoặc không di căn là yếu

tổ tiên lượng chính. Mức độ di căn hạch nách không chỉ đánh giá giai đoạn bệnh mà còn quyết định lựa chọn phác đồ điều trị trong thực hành lâm sàng. Hội nghị Quốc tế về UTV St Gallen năm 2003 đã thống nhất: “không nạo vét hạch nách cho các bệnh nhân UTV giai đoạn sớm, có kết quả sinh thiết hạch cửa âm tính”. Sinh thiết hạch cửa trở thành một phương pháp thường quy trong phẫu thuật điều trị UTV giai đoạn sớm [1][2]. UTV là bệnh có tiên lượng tốt đặc biệt là ở giai đoạn sớm. 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 tỉ lệ tái phát và không làm giảm thời gian sống thêm của bệnh nhân. Tại Việt Nam, sàng lọc và phát hiện sớm UTV là một trong những trọng điểm của Chương trình Mục tiêu Quốc gia Phòng chống Ung thư. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá kết quả điều trị bảo tồn UTV kết hợp sinh thiết hạch cửa với các mục tiêu sau: (1) Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu. (2) Đánh giá kết quả sống thêm, tái phát, di căn trên những bệnh nhân bảo tồn và sinh thiết hạch cửa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chuẩn bệnh nhân

- Bệnh nhân nữ mắc UTV, đánh giá giai đoạn lâm sàng T1, T2 ($u \leq 3\text{cm}$), N0, M0 theo phân loại của UICC 2011. Chẩn đoán UTV trước mổ bằng bộ ba kinh điển (bao gồm khám lâm sàng, chụp x-quang tuyến vú và xét nghiệm tế bào học khối u vú) hoặc có kết quả giải phẫu bệnh là UTV qua sinh thiết kim hoặc sinh thiết mở.

- U cách rìa núm vú trên 2cm.
- Được điều trị bảo tồn vú (cắt 1/4 tuyến vú hoặc lấy rộng u vú kết hợp sinh thiết hạch

cửa nách cùng bên) tại Bệnh viện K.

- Mô bệnh học thuộc loại ung thư biểu mô tuyến vú.

- Được xạ trị hậu phẫu, điều trị hỗ trợ hóa chất đủ đợt nếu có di căn hạch, điều trị nội tiết (Tamoxifen) nếu thụ thể nội tiết ER và (hoặc) PR dương tính.

- Có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

2.2 Quy trình nghiên cứu

- Các BN ung thư vú đủ tiêu chuẩn nghiên cứu (tiêu chuẩn trong mục đối tượng nghiên cứu) và đồng ý tham gia nghiên cứu được lựa chọn vào nghiên cứu.

2.2.1 Thu thập các thông tin về lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm NC

○ Tuổi, Chỉ số BMI, Kích thước u, Vị trí u.

○ Kết quả cận lâm sàng và mô bệnh học.

2.2.2 Phân tích sống thêm: chúng tôi phân tích

○ Sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh.

○ Sống thêm toàn bộ theo: tình trạng tái phát di căn. Sống thêm toàn bộ theo tình trạng thụ thể nội tiết.

Kết quả ghi nhận theo mẫu thống nhất gồm tái phát, thời gian sống thêm không có tái phát, thời gian sống thêm toàn bộ và các triệu chứng xuất hiện ở người bệnh trong quá trình điều trị. Thông tin thu thập bằng cách gửi thư hoặc gọi điện, điền theo mẫu (phụ lục), qua khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, chụp x quang, CT scanner, MRI, PET Scan...) và kết quả chọc hút tế bào hoặc xét nghiệm giải phẫu bệnh. Các khái niệm trong nghiên cứu về sống thêm được hiểu:

2.3. Phương pháp phân tích và xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0,

- Ước tính thời gian sống thêm sử dụng phương pháp Kaplan-Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm bệnh nhân****Kích thước u****Bảng 1: Phân loại theo kích thước u**

Kích thước u (cm)		n	%
T1a	$(U \leq 0,5)$	10	11.9
T1b	$(0,5 < U \leq 1)$	24	28.6
T1c	$(1 < U \leq 2)$	40	47.6
T1	$(U \leq 2)$	74	88,1
T2	$(2 < U \leq 3)$	10	11,9
Tổng		84	100
Kích thước u đại thể (cm)			n
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	
0,2	2,5	$1,4 \pm 0,6$	84

Kích thước u ở giai đoạn T1 hay gặp nhất (74 trường hợp) chiếm tỷ lệ 88,1%, kích thước trung bình u trong nhóm nghiên cứu là $1,4 \pm 0,6$ (cm).

3.2. Kết quả kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa bằng xanh methylene**Tỷ lệ nhận diện hạch cửa****Bảng 2. Hạch cửa trong nghiên cứu**

Một số kết quả của thủ thuật	n	%
Tỷ lệ nhận diện hạch cửa		
Không	0	0
Có	84	100
Tổng	84	100
Số lượng hạch cửa (cái)	n	%
1	29	34.5
2	21	25.0
3	31	36.9
4	3	3.6
Tổng	84	100.0
Biến chứng của thủ thuật		
Sốc phản vệ	0	
Mề đay và bong nước	0	
Số lượng hạch cửa (cái): 176		
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình
1	4	1,5
Lệch chuẩn		
0,8		
84		

Hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi nhận diện được 84/84 ca, chiếm tỷ lệ 100% trong đó:

- Số lượng 1 hạch cửa chiếm tỷ lệ 34,5%, từ 2 hạch cửa trở lên 65,5%.
- Tổng số hạch cửa màu xanh sinh thiết được 176 hạch, số hạch cửa trung bình $1,5 \pm 0,8$.

Kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh hạch cửa STTT

Bảng 3. Tình trạng di căn theo số lượng hạch cửa STTT

Tình trạng hạch cửa	1 hạch		Trên 1 hạch		n	p
	n	%	n	%		
Di căn	0	0	5	9,1	5	
Không di căn	29	100	50	90,9	79	0,09
Tổng số	29	34,5	55	65,5	84	

Trong số 5 trường hợp sinh thiết tức thì hạch cửa có kết quả dương tính: Nhóm 1 hạch cửa: không có hạch di căn. Gặp di căn hạch cửa ở nhóm có từ 2 hạch trở lên, chiếm tỷ lệ 9,1% tổng số ca.

3.3. Một số di chứng sau phẫu thuật vùng nách

Đau và phù tay

Bảng 4. Di chứng đau và phù tay trong nhóm nghiên cứu

Mức độ	n	%
Bình thường	82	97,6
Đau và phù nhẹ	2	2,4
Tổng	84	100,0

Trong số 2 ca đau và phù tay (2,4%) có: 1 trường hợp sinh thiết hạch cửa và 1 trường hợp vét hạch nách hạch.

Tê bì mặt trong cánh tay (tê bì MTCT)

Bảng 5. Đánh giá chủ quan di chứng tê bì mặt trong cánh tay ở 2 nhóm có và không vét hạch nách

Tê bì mặt trong cánh tay	n	%
Không	81	96,4
Có	3	3,6
Tổng	84	100

Trong số 3 ca (3,6%) có tê bì mặt trong cánh tay thì đều gặp ở nhóm vét hạch.

3.4. Theo dõi sống thêm trong nhóm nghiên cứu

Sống thêm toàn bộ

Bảng 6. Kết quả sống thêm toàn bộ

Thời gian theo dõi (tháng)				N	
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Lệch chuẩn	84	
16,5	98,7	74,2	19,9		
Tình trạng	Số bệnh nhân N	Sự kiện chết	Còn sống		
			n	%	
Sống thêm toàn bộ	84	3	81	96,3	

Với thời gian theo dõi trung bình 74,2 tháng, tính từ lúc bệnh nhân được phẫu thuật đến khi có thông tin cuối cùng. Tỷ lệ sống thêm 8 năm toàn bộ ước tính đạt 96,3%.



Biểu đồ 1. Kết quả sống thêm toàn bộ 8 năm

Sống thêm không bệnh

Bảng 7. Thời gian theo dõi bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

Thời gian theo dõi (tháng)				n
Tối thiểu	Tối đa	Trung bình	Lệch chuẩn	84
16,5	98,7	74,2	19,9	
Tình trạng	Số bệnh nhân N	Sự kiện tái phát, di căn	Sống không bệnh	
			n	%
Sống thêm không bệnh	84	7	77	94,5

Với thời gian theo dõi trung bình 74,2 tháng, tỷ lệ sống thêm 8 năm không bệnh ước tính đạt 94,5%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Kích thước khối u: Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân có giai đoạn u lâm sàng bao gồm T1, T2 với kích thước nhỏ hơn hoặc bằng 3cm theo khuyến cáo của ASCO, hội nghị đồng thuận St-Galen và hướng dẫn của Saint-Paul-de-Vence (2011), sinh thiết hạch cửa đạt được độ tối ưu khi chỉ định với khối u có kích thước từ 3cm trở xuống [6]. Kết quả bảng 3.2 cho thấy: trong số 84 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, đánh giá kích thước u cho

thấy có tới 74 bệnh nhân ở giai đoạn T1 (88,1%) trong đó T1a: 10 (11,9%); T1b: 24 (28,6%); T1c: 40 bệnh nhân (47,6%) và chỉ 10 bệnh nhân có u kích thước trên 2cm (11,9%).

4.2. Kết quả sinh thiết hạch cửa

Tỷ lệ nhận diện hạch cửa: Với kỹ thuật hiện hình bằng xanh methylen đơn thuần, trong số 243 bệnh nhân nghiên cứu, Phạm Hồng Khoa và CS cho thấy: tỷ lệ nhận diện hạch cửa 98,4% (239 trường hợp). Lê Hồng Quang (2012) với 170 bệnh nhân nghiên cứu, tỷ lệ nhận diện 98,2%, Nguyễn Đỗ

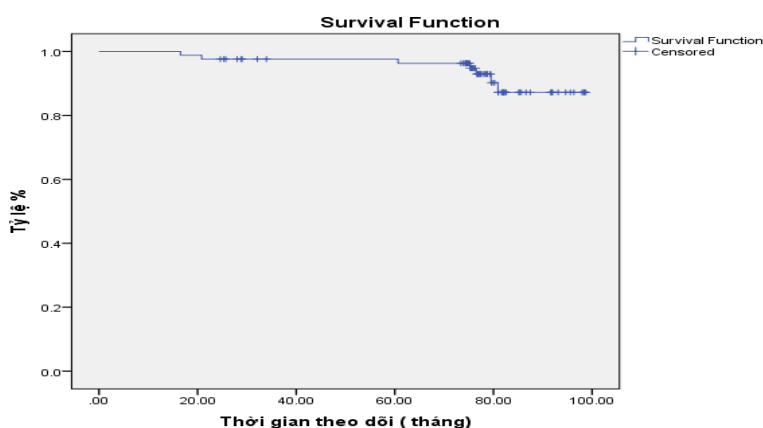
Thùy Giang và CS (2014) tỷ lệ này là 98,6% [5],[7]. Trần Tứ Quý nghiên cứu trên 76 bệnh nhân, báo cáo tỷ lệ phát hiện 90,8% khi sử dụng xanh methylene. Trong NC này, tỷ lệ nhận diện của chúng tôi không có ca nào không đạt.

Số lượng hạch cửa và kết quả xét nghiệm mô học

Số lượng hạch cửa: Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng hạch cửa phẫu tích nhiều nhất là 4, số lượng hạch trung bình thu được $1,5 \pm 0,8$ (bảng 3.3). Trong nghiên cứu của Lê Hồng Quang (2012) số hạch cửa trung bình là $1,53 \pm 0,77$, của Trần Tứ Quý (2010) con số này là $1,62 \pm 0,8$, theo số liệu của Trần Văn Thiệp (2010) là $2,5 \pm 0,8$ [5].

Kết quả xét nghiệm sinh thiết tức thì hạch cửa: Tỷ lệ nhận diện hạch cửa và âm tính giả là 2 vấn đề mà được nhiều tác giả quan tâm và nhiều báo cáo cho thấy tỷ lệ âm tính giả lý tưởng trong sinh thiết hạch cửa đạt dưới 5%, cho phép dao động từ 5-10%. Để đạt được mục tiêu như vậy, khâu lựa chọn bệnh nhân cũng rất quan trọng để thực hiện qui trình này. Với nhóm bệnh nhân có 1 hạch cửa 29 bệnh nhân (34,5%): không có trường hợp nào di căn. Với nhóm bệnh nhân có nhiều hơn 1 hạch cửa: trong tổng số 55 trường hợp (65,5%) có 5 trường hợp di căn (9,1%) và 50 trường hợp không di căn (90,9%).

4.3. Đánh giá kết quả theo dõi



Biểu đồ 2. Kết quả sống thêm 8 năm không bệnh.

Đánh giá di chứng đau, phù và tê bì mặt trong cánh tay sau phẫu thuật vùng nách: Trong nghiên cứu này, việc đánh giá mức độ đau, phù tay và mức độ tê bì mặt trong cánh tay hầu hết phụ thuộc cảm giác chủ quan của người bệnh, các thông tin thu được dựa vào trả lời câu hỏi qua gửi thư và xác minh qua điện thoại. Kết quả thu được qua ghi nhận hồ sơ với thông tin từ gửi thư và điện thoại của 84 bệnh nhân được trình bày ở bảng 3.5 và 3.6: có 2 trường hợp đau và phù tay mức độ nhẹ trong đó nhóm vết

hạch (1 bệnh nhân) và nhóm không vết hạch có 1 bệnh nhân. Tê bì mặt trong cánh tay: kết quả có 3 trường hợp có cảm giác tê bì mặt trong cánh tay bên mổ trong tổng số 84 ca. Tỷ lệ đau, phù tay và tê bì mặt trong cánh tay còn được so sánh giữa các tác giả bảng 4.1. Tỷ lệ dù có khác nhau nhưng tất cả các kết quả nghiên cứu của các tác giả đều thống nhất là di chứng tay to, phù bạch huyết và rối loạn cảm giác cánh tay ở nhóm vết hạch nách cao hơn so với nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa đơn thuần [7].

Bảng 8. So sánh tỷ lệ mắc di chứng sau sinh thiết hạch cửa và vết hạch nách ở những bệnh nhân UTV xâm lấn của một số tác giả

(nguồn: Guillo E, Coutant C, Bézu C et al 2009) [7]

Tác giả	Số bệnh nhân			Đau và Phù tay		Tê bì	
	Thời gian theo dõi (tháng)	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách	Sinh Thiết hạch cửa	Vết hạch nách	Sinh thiết hạch cửa	Vết hạch nách
Veronesi	24	100	100	0	12%	8%	39%
Barranger	24	54	51	0	22%	20%	53%
Crane-Okada	57	119	68	2%	9%	9%	19%
Del Bianco	24	335	339	3%	10%	8%	11%
Phạm H Khoa (2016)	33	212	31	3,8%	45,2%	3,8%	38,5%

Tái phát, di căn và tử vong: Trong 7 bệnh nhân tái phát, di căn xa, số bệnh nhân tử vong trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận được 3 ca, 9 ca không có thông tin đầy đủ.

Kết quả thử nghiệm IBCSG 23-01 (2001-2010) báo cáo năm 2013: Với thời gian theo dõi trung bình 5 năm: kết quả tái phát tại chỗ trong nhóm vết hạch nách là 2,1%, nhóm chỉ sinh thiết hạch cửa 1,7%. Tái phát tại vùng 0,2% so với 1%. Sống

thêm 5 năm không bệnh là 88% so với 84% (khác biệt không có ý nghĩa thống kê) trong nhóm hạch nách di căn [3].

Sống thêm: Các ưu việt của phương pháp sinh thiết hạch cửa đem lại trong điều trị UTV giai đoạn sớm đã được nhiều tác giả nghiên cứu: giảm di chứng sau vết hạch nách, không làm tăng tỷ lệ tái phát và di căn, tỷ lệ tử vong không có sự khác biệt so với nhóm vết hạch nách thường qui.

Bảng 9. So sánh với một số tác giả về kết quả điều trị
(nguồn Hoàng Thanh Quang 2011) [8]

Nghiên cứu	N	Tái phát và di căn%	Sống thêm Toàn bộ %	Thời điểm báo cáo (năm)
NSABP B-06 (1995)	5.485	10	62	12
Swedish (2002)	4.694	17,8	85,3	10
Tạ Xuân Sơn (2005)	189	5	97,5	4
H. Thanh Quang (2011)	64	11,5	90,2	5
Phạm Hồng Khoa (2020)	84	8,4	96,3	≈8

Mục tiêu điều trị bảo tồn trong UTV là đảm bảo một sự tương đương về tỷ lệ tái phát, sống thêm so với cắt tuyến vú nhưng đồng thời cũng đảm bảo về mặt thẩm mỹ tại vú được điều trị. Một số lượng tương đối lớn các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đã được tiến hành nhằm xác định sống thêm sau điều trị bảo tồn vú có tương đương với sống thêm sau phẫu thuật cắt tuyến vú hay không? Kết quả của nhiều thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên tương lai, hiện tại đã được công bố so sánh phẫu thuật bảo tồn và xạ trị với phẫu thuật cắt tuyến vú. Tất cả các thử nghiệm này đều cho tỉ lệ sống thêm tương đương giữa 2 nhóm bảo tồn và cắt tuyến vú. Tính ổn định lâu dài của kết quả đã được khẳng định bằng báo cáo theo dõi 20 năm của 2 nghiên cứu lớn: Thử nghiệm Milan I, thử nghiệm NSABP B-06 [3].

Sống thêm toàn bộ: Trong số 84 bệnh nhân trong nghiên cứu có 3 trường hợp tử vong với thời gian theo dõi trung bình 72,4 tháng (từ 16,5 đến 98,7 tháng), có 9 trường hợp không xác định được thông tin vào thời điểm cuối cùng. Ước tính tỷ lệ sống thêm 8 năm toàn bộ đạt 96,3% được trình bày kết quả ở bảng 3.7 và biểu đồ 3.2. Kết quả của chúng tôi cũng tương tự của Zavagno (2008) khi nghiên cứu 2 nhóm sinh thiết hạch cửa có và không vét hạch nách với 697 bệnh nhân, thời gian theo dõi trung bình 55,6 tháng ước tính thời gian sống thêm toàn bộ ở 2 nhóm sinh thiết hạch cửa và vét hạch lần lượt là 95,5% và 94,8% [2].

Sống thêm không bệnh: Sống thêm không bệnh trong nhóm nghiên cứu ước tính 94,5% bảng 3.8 và biểu đồ 3.3. Tỷ lệ này cũng khá cao có lẽ một phần do thời gian

theo dõi chưa đủ dài, bệnh nhân nhóm nghiên cứu hầu hết có u nhỏ dưới 2cm, tỷ lệ di căn hạch nách trong nhóm nghiên cứu cũng không cao 6%, tỷ lệ tái phát tại chỗ khá thấp 2 ca, di căn xa 5 ca. Theo tính toán để dự đoán khả năng bỏ sót hạch di căn trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi là: tỷ lệ âm tính giả nhân với tỷ lệ hạch di căn được phát hiện, con số này theo lý thuyết chiếm: $30\% \times 10\% = 3\%$.

V. KẾT LUẬN

5.1. Kết quả hiện hình hạch cửa đánh giá tình trạng di căn hạch nách trong điều trị UTV giai đoạn sớm bằng phương pháp nhuộm màu xanh methylene.

Kích thước u: kích thước u giai đoạn T1 có 74 ca chiếm tỷ lệ 88,1% (trong đó T1a: 11,9%; T1b: 28,6%; T1c: 47,6%), giai đoạn T2 có 10 ca tương đương 11,9%, kích thước u trung bình trong nhóm nghiên cứu là 1,4(cm).

Tỷ lệ nhận diện hạch cửa: tỷ lệ nhận diện (thành công) hạch cửa là 100%. Với 176 hạch cửa màu xanh, số hạch cửa trung bình 1,5 (sentinel lymph nodes) được phẫu tích, cắt lạnh làm sinh thiết tức thì để đánh giá hạch nách. Tỷ lệ di căn hạch nách nhóm nghiên cứu là 5,9%.

5.2. Đánh giá kết quả điều trị phẫu thuật bảo tồn UTV giai đoạn sớm bằng phương pháp sinh thiết hạch cửa tại Bệnh viện K

Thời gian theo dõi trung bình 74,2 tháng, dài nhất 98,7 tháng, ngắn nhất 16,5 tháng. Thông tin thu được qua gửi thư, điện thoại và khám định kì, kết quả điều trị như sau:

Di chứng sau phẫu thuật vùng nách:

đánh giá đau, phù tay và cảm giác tê bì mặt trong cánh tay, di chứng này ở nhóm sinh thiết hạch cửa trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 2,4% và 3,6%.

Tỷ lệ tái phát và di căn: kết quả tái phát tại hạch nách không gặp trường hợp nào ở cả nhóm vết hạch và chỉ sinh thiết hạch cửa. Tái phát tại chỗ (tại vú cùng bên) xảy ra trên 2 trường hợp, chiếm tỷ lệ 2,4%. Di căn xa gặp 5 trường hợp (6%), có 3 ca tử vong chiếm tỷ lệ 3,6%.

Kết quả sống thêm: với thời gian theo dõi trung bình 74,2 tháng, chúng tôi sử dụng phương pháp Kaplan-Meier để ước tính thời gian sống thêm 8 năm. Kết quả sống thêm toàn bộ 8 năm của cả nhóm nghiên cứu ước tính đạt 96,3%. Sống thêm không bệnh đạt 94,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Hồng Quang (2012)**, Ứng dụng kỹ thuật hiện hình và sinh thiết hạch cửa trong đánh giá tình trạng di căn hạch nách của bệnh nhân UTV, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Veronesi U, Viale G, Paganelli G et al (2010)**, Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study, *Ann Surg*, 251: 595-600.
3. **Nguyễn Đỗ Thùy Giang, Nguyễn Chấn Hùng, Trần Văn Thiệp và CS (2014)**, Khả năng ứng dụng sinh thiết hạch nách gác bằng xanh methylene trong điều trị UTV giai đoạn sớm, Tài liệu hội thảo ung thư Thành phố Hồ Chí Minh lần thứ 17.
4. **Trần Tứ Quý (2008)**, Đánh giá bước đầu tình trạng di căn hạch nách trong UTV, *Y Học Tp.HCM*, 12(4): 256-9.
5. **Krag D.N, Anderson S.J, Julian T.B et al (2010)**, Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial, *Lancet*, 11: 927-33.
6. **Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V et al (1997)**, Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes, *Lancet*, 349: 1864-7.
7. **Hoàng Thanh Quang (2011)**, “Đánh giá kết quả điều trị bảo tồn UTV nữ giai đoạn I-II từ năm 2003-2006 tại Bệnh viện K”. Luận văn Thạc sỹ Y học, Đại học Y Hà Nội.
8. **Phạm Hồng Khoa (2017)**, Nghiên cứu ứng dụng sinh thiết hạch cửa trong điều trị ung thư biểu mô tuyến vú giai đoạn sớm. Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
9. **Tạ Xuân Sơn (2009)**, Nghiên cứu phẫu thuật bảo tồn điều trị UTV nữ giai đoạn I-II tại bệnh viện K, Luận án tiến sỹ y học, Học Viện Quân Y.

TIẾP CẬN MỚI TRONG UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG GIAI ĐOẠN SỚM: LẬP BẢN ĐỒ BẠCH HUYẾT VÀ SINH THIẾT HẠCH CỬA

Nguyễn Tiến Quang ¹, Nguyễn Văn Hà ¹, Phạm Văn Bình ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Báo cáo những kết quả đầu tiên của lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa trong ung thư nội mạc tử cung. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 20 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm được thực hiện lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa, sau đó được vét hạch một cách hệ thống, sử dụng một trong hai chất đánh dấu là mực xanh lam hoặc mực xanh lá. **Kết quả:** Tỷ lệ phát hiện hạch cửa toàn bộ là 90%, với mực xanh lam là 60%, với mực xanh lá là 100%; tỷ lệ hiện hình hạch cửa hai bên chậu là 80%, trong nhóm sử dụng mực xanh lá là 93%. Có ba trường hợp di căn hạch được ghi nhận, chính tại hạch cửa, tỷ lệ âm tính giả của sinh thiết hạch cửa là 0%. **Kết luận:** Sinh thiết hạch cửa là khả thi trong ung thư nội mạc tử cung, tỷ lệ phát hiện toàn bộ là 90%, không có trường hợp nào âm tính giả. Indocyanine xanh lá cây cho tỷ lệ phát hiện hạch cửa 100%.

Từ khóa: sinh thiết hạch cửa, ung thư nội mạc tử cung, indocyanine green.

SUMMARY

A NEW APPROACH IN EARLY-STAGE ENDOMETRIAL CANCER: LYMPHATIC MAPPING AND SENTINEL LYMPH NODE BIOPSY

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tiến Quang

Email: ntienquangbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Objectives: we aim to report preliminary results of lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in endometrial cancer. **Materials and method:** a prospective cohort of 20 apparent early-stage endometrial cancer patients who underwent sentinel lymph node mapping and systematic lymphadenectomy by using either blue dye or green dye. **Results:** The overall detection rate was 90%, 60% with blue dye and 100% with green dye. Bilateral mapping was achieved in 80% of all patients and 93% when indocyanine green was used. Lymph node involvement was found in three patients, the false negative rate was 0%. **Conclusion:** SLN biopsie is feasible in endometrial cancer, with a detection rate of 90% and no false negative case. Indocyanine green gives 100% sentinel lymph node detection rate.

Keywords: endometrial cancer, sentinel lymph node biopsy, lymphatic mapping, indocyanine green.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung là ung thư phụ khoa phổ biến nhất ở các nước phát triển. Đa phần bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, không có di căn, và có tiên lượng tốt. Mặc dù tỷ lệ di căn hạch trong ung thư nội mạc tử cung là thấp nhưng điều trị chuẩn vẫn bao gồm vét hạch chậu hoàn chỉnh có hay không kèm theo vét hạch cạnh động mạch chủ, như là một phần của phẫu thuật định giai đoạn một cách đầy đủ [1]. Theo đó, nhiều bệnh nhân sẽ trải qua vét hạch hoàn chỉnh mặc dù bệnh chỉ giới hạn ở tử cung, với

những biến chứng, trong đó có phù bạch huyết chi dưới [2,3]. Một số trung tâm khác lại hoàn toàn bỏ qua vết hạch trên một nhóm bệnh nhân nhất định, tuy nhiên để xác định được chính xác nhóm bệnh nhân được coi là có nguy cơ di căn hạch rất thấp đó, đòi hỏi phải sinh thiết tức thì bệnh phẩm tử cung. Hai thử nghiệm ngẫu nhiên lớn từ châu Âu, với kết quả phủ định lợi ích về sống thêm của vết hạch một cách hệ thống trong ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm, đã nhận nhiều chỉ trích xung quanh việc thiếu một quy trình vết hạch được chuẩn hóa và chỉ định điều trị hỗ trợ không thống nhất [2,3]. Giá trị của vết hạch hệ thống trong ung thư nội mạc tử cung vẫn là đề tài tranh luận, song việc xác định tình trạng di căn hạch vẫn không thể bỏ qua, bởi nó cung cấp thông tin cho tiên lượng và tham gia vào chỉ định điều trị hỗ trợ [1]. Áp dụng lập bản đồ bạch huyết và sinh thiết hạch cửa như một con đường trung gian giữa việc vết hạch một cách hệ thống và việc hoàn toàn không đánh giá hạch bằng phẫu thuật. Lập bản đồ hạch cửa dựa trên ý niệm rằng di căn hạch là một quá trình có trật tự, rằng bạch huyết được dẫn lưu theo các con đường đặc hiệu với khối u, và theo đó nếu như hạch cửa – (một hay các) hạch đầu tiên là âm tính thì những hạch khác cũng không có di căn [4]. Trong ung thư nội mạc tử cung, sinh thiết hạch cửa đã được chứng minh về tính khả thi và khả năng đánh giá chính xác tình trạng hạch, được ủng hộ bởi nhiều nhà ung thư phụ khoa, và nhận được nhiều quan tâm nghiên cứu trong những năm qua [4]. Chúng tôi đã bắt đầu thực hiện kỹ thuật này tại bệnh viện K, báo cáo này có mục tiêu đánh giá kết quả bước đầu của lập bản đồ hạch cửa sử dụng chất chỉ thị màu trong phẫu thuật ung thư nội mạc tử cung giai đoạn sớm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung được chẩn đoán giai đoạn lâm sàng là giai đoạn FIGO I, II (FIGO 2009), phân nhóm nguy cơ thấp, trung bình, trung bình cao và cao theo ESMO – ESGO – ESTRO 2016. Bệnh nhân được phẫu thuật tại khoa Điều trị yêu cầu Quán Sứ, bệnh viện K, mổ mở hoặc mổ nội soi. Đầu tiên, ổ bụng được quan sát, đánh giá. Trong trường hợp có di căn phúc mạc, từ bỏ sinh thiết hạch cửa và loại khỏi nghiên cứu. Trường hợp không phát hiện bệnh vượt quá giai đoạn chẩn đoán ban đầu, bệnh nhân được sinh thiết hạch cửa kèm vết hạch một cách hệ thống. Chỉ thị sử dụng là mực xanh lam hoặc mực xanh lá. Tiêm cổ tử cung vị trí 3 giờ và 9 giờ, 2ml mực mỗi vị trí. Trường hợp sử dụng mực xanh lá (ICG), hệ thống truyền dẫn và xử lý hình ảnh chuyên dụng cùng ánh sáng cận hồng ngoại được dùng để trực quan hóa hạch và mạch bạch huyết. Ban đầu, dẫn lưu bạch huyết được quan sát qua phúc mạc, sau đó phúc mạc thành chậu được mở, các khoang ảo của tiểu khung được bóc lộ, hạch cửa được phẫu tích. Phúc mạc thành bụng sau chỉ được mở khi quan sát được hạch bắt màu chất chỉ thị thuộc lưu vực hạch cạnh động mạch chủ, hoặc bệnh nhân có chỉ định vết hạch nhóm này. Hạch cửa được ghi nhận về số lượng, vị trí. Cắt lạnh có thể được thực hiện hoặc không. Sau đó hạch chậu hai bên được vét một cách hệ thống trong tất cả các trường hợp. Cắt tử cung được thực hiện sau vết hạch. Vết hạch chậu chung và hạch cạnh động mạch chủ phụ thuộc vào phân nhóm nguy cơ. Mạc nối lớn được cắt bỏ trong trường hợp thể giải phẫu bệnh là thể thanh dịch.

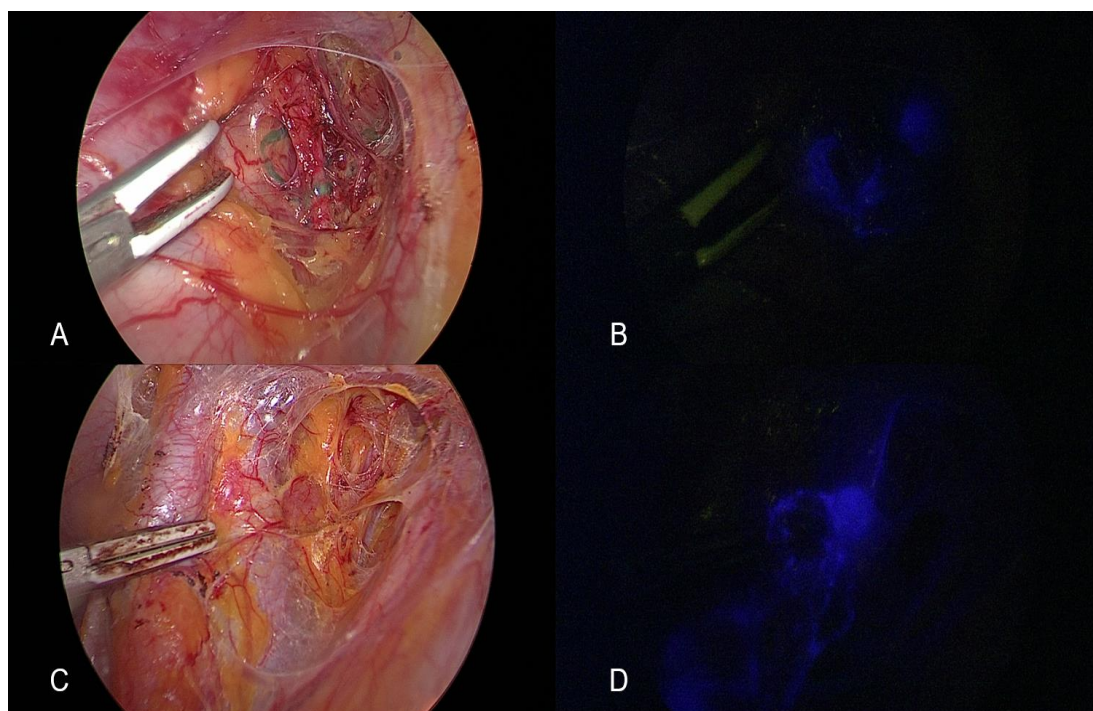
Đây là một sê ri can thiệp tiền cứu, không đối chứng, với chỉ tiêu nghiên cứu chính là tỷ lệ phát hiện hạch cửa toàn bộ, tỷ lệ phát

hiện hạch cửa với từng loại mực. Các chỉ tiêu nghiên cứu khác: tỷ lệ hiện hình hạch cửa thuộc lưu vực hạch chậu ở cả hai bên, tỷ lệ chỉ hiện hình một bên chậu, tỷ lệ hiện hình hạch cửa tại lưu vực hạch cạnh động mạch chủ, tỷ lệ hạch cửa di căn, tỷ lệ hạch không cửa di căn, giá trị dự báo âm tính. Tỷ lệ phát hiện toàn bộ được tính bằng số ca có tối thiểu một hạch cửa được phát hiện trên tổng số ca có tiêm chất dẫn đường và dự định lập bản đồ bạch huyết. Âm tính giả là khi hạch cửa âm tính nhưng hạch không cửa dương tính. Giá trị dự báo âm tính là tỷ lệ số trường hợp mà tất cả các hạch âm tính trên số trường hợp hạch cửa âm tính.

III. KẾT QUẢ

Từ tháng 6 tới tháng 10 năm 2020, 20 bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung đầu tiên được thực hiện lập bản đồ bạch huyết và sinh

thiết hạch cửa tại cơ sở, tuổi bệnh nhân từ 40 tới 72, 13 trường hợp bệnh ở giai đoạn IA, 6 trường hợp bệnh ở giai đoạn IB, 1 trường hợp còn lại bệnh giai đoạn II; 19/20 bệnh nhân có thể giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung. Chất thử thị được sử dụng là mực xanh lam trong 5 trường hợp, và mực xanh lá (ICG) trong 15 trường hợp. Tỷ lệ phát hiện hạch cửa toàn bộ là 90% (18/20). Số lượng hạch cửa và phân bố thô được trình bày trong bảng 1. Trung vị số lượng hạch cửa được phát hiện là 4 hạch (từ 0 tới 11 hạch). Hạch cửa được phát hiện tại cả hai bên chậu trong 16/20 trường hợp (80%), có hai trường hợp hạch cửa chỉ được phát hiện tại một bên chậu. Tại lưu vực hạch cạnh động mạch chủ, có bốn trường hợp hạch cửa hiện hình (20%). Bản đồ chi tiết vị trí hạch cửa không phải là mục tiêu của báo cáo này.



Hình 1. Sinh thiết hạch cửa sử dụng ICG và ánh sáng cận hồng ngoại, A và B: hạch cửa tại nhóm bịt bên phải; C và D: hạch cửa tại nhóm bịt bên trái

Bảng 1. Số lượng và phân bố hạch cửa

TT	Tuổi	BMI	Chẩn đoán giai đoạn trước mổ	Thể GPB, độ mô học (sau mổ)	Đường mổ	Loại mực sử dụng	Phát hiện hạch cửa	Số lượng hạch cửa tại các nhóm		
								Chậu phải	Chậu trái	Cạnh ĐMC
1	61	22.6	IA	EEC G2	Nội soi	Xam lam	Không	0	0	0
2	52	20.8	IA	EEC G2	Nội soi	Xam lam	Có	1	2	0
3	62	21.9	IA	EEC G2	Nội soi	Xam lam	Không	0	0	0
4	52	22.7	II	EEC G2	Mở bụng	Xam lam	Có	2	1	0
5	56	21.6	IB	EEC G3	Nội soi	Xanh lá	Có	1	2	0
6	65	19.3	IA	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	1	1	0
7	56	25.3	IA	Carcinosarcoma	Nội soi	Xanh lá	Có	1	2	0
8	65	18.7	IB	EEC G3	Nội soi	Xanh lá	Có	0	3	0
9	58	23.4	IA	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	2	3	1
10	55	23.4	IA	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	2	3	1
11	56	21.9	IA	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	1	3	2
12	61	26.6	IA	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	3	1	0
13	40	21.1	IB	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	1	2	0
14	56	25.5	IA	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	2	2	0
15	50	21.3	IA	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	2	3	0
16	72	21.4	IB	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	2	3	0
17	60	24.5	IB	EEC G3	Nội soi	Xanh lá	Có	2	3	0
18	56	24.6	IB	EEC G2	Nội soi	Xanh lá	Có	3	4	4
19	55	23.3	IA	EEC G1	Nội soi	Xanh lá	Có	3	4	0
20	55	23.2	IA	EEC G2	Nội soi	Xam lam	Có	0	1	0
EEC: ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc tử cung, G1: độ mô học 1, G2: độ mô học 2, G3: độ mô học 3, BMI: chỉ số khối cơ thể, ĐMC: động mạch chủ										

Tính riêng 15 trường hợp sử dụng Indocyanine green, tỷ lệ phát hiện hạch cửa đạt 100%, tỷ lệ phát hiện hạch cửa tại cả hai bên chậu là 93% (14/15), tỷ lệ phát hiện hạch cửa tại nhóm hạch cạnh động mạch chủ là 27% (4/15).

Có ba trường hợp có di căn hạch, tất cả các hạch di căn đều là hạch cửa, chưa có

trường hợp nào phát hiện hạch không cửa di căn. Ngoại trừ ba trường hợp có di căn hạch, trong 15 trường hợp phát hiện hạch cửa còn lại, cả hạch cửa và hạch không cửa đều âm tính, giá trị dự báo âm tính đạt 100%. Siêu định giai đoạn (ultrastaging) được thực hiện trên 15 bệnh nhân hạch cửa âm tính sau xét nghiệm thường quy với nhuộm H&E. Chưa

có trường hợp vi di căn hay ổ tế bào u đơn độc nào được phát hiện trong số này.

Một số kết quả về mặt ngoại khoa được trình bày trong bảng 2. Không có biến chứng nào được ghi nhận.

Bảng 2. Kết quả ngoại khoa

	Trung vị	Khoảng
Thời gian mổ (da tới da, phút)	100	75 - 135
Lượng máu mất ước tính (ml)	20	5 -120
Thời gian nằm viện (ngày)	6	4 - 7
Biến chứng	0	
Chuyển mổ mở	0	

IV. BÀN LUẬN

Mặc dù hai thử nghiệm tiền cứu, đa trung tâm, ngẫu nhiên đã không cho thấy lợi ích về sống thêm toàn bộ từ vết hạch một cách hệ thống trong ung thư nội mạc tử cung, đánh giá tình trạng hạch vẫn là một trong những việc quan trọng trong chẩn đoán giai đoạn bằng phẫu thuật [1-3]. Tình trạng hạch vẫn là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất và tham gia vào chỉ định điều trị hỗ trợ [1].

Trong khi vết hạch một cách hệ thống làm tăng tỷ lệ biến chứng, như hình thành nang bạch huyết, phù bạch huyết chi dưới, có thể làm ảnh hưởng tới chất lượng sống của bệnh nhân, sinh thiết hạch cửa đã được chứng minh về tính khả thi và tính chính xác trong việc đánh giá giai đoạn hạch đồng thời giảm được biến chứng so với vết hạch [4]. Khi được thực hiện bởi những ê kíp giàu kinh nghiệm, áp dụng sinh thiết hạch cửa thay thế hoàn toàn cho vết hạch đã cho những kết quả ngoạn mục: tăng tỷ lệ phát hiện hạch di căn trong khi giảm số lượng hạch lấy bỏ, giảm tỷ lệ biến chứng mà không làm giảm kết quả xa về mặt ung thư [4]. Vì những kết quả hứa hẹn đó mà sinh thiết hạch cửa đang thu hút nhiều nỗ lực áp dụng và nghiên cứu tại nhiều

trung tâm trên thế giới.

Khi chúng tôi sử dụng mực xanh lam làm chất dẫn đường, thành công 3, thất bại 2. Hai trường hợp không phát hiện hạch cửa, đều có hiện hình mạch bạch huyết, song chúng tôi đã không thể tìm thấy hạch bắt màu chất chỉ thị. Có thể đã có một lượng mực nhất định tới một số lượng hạch nào đó, nhưng không đủ để chúng tôi có thể nhận định được dưới ánh sáng trắng. Theo các báo cáo, tỷ lệ phát hiện hạch cửa khi sử dụng mực xanh lam đơn thuần là 44-84%. Nhược điểm của mực xanh lam không chỉ ở tỷ lệ phát hiện hạch cửa thấp hơn so với các chất dẫn đường khác, mà còn ở việc nhuộm màu phẫu trường mức độ nhiều, dù điều này không quá ảnh hưởng tới việc cắt tử cung trong ung thư nội mạc tử cung.

Sau đó, mực xanh lá (indocyanine green – ICG) đã được sử dụng để lập bản đồ hạch với tỷ lệ phát hiện hạch cửa toàn bộ là 100%, phát hiện hạch cửa hai bên chậu 90%, là tương đồng với kết quả của những báo cáo có tỷ lệ phát hiện cao với chất chỉ thị này [5,6]. ICG đã được chứng minh là vượt trội so với mực xanh lam để làm hiện hình hệ thống bạch huyết [5]. Khi so sánh với phối hợp đánh dấu phóng xạ và mực xanh lam,

ICG cho tỷ lệ phát hiện hạch của toàn bộ là tương đương, nhưng cho tỷ lệ phát hiện hai bên chậu cao hơn [6]. Nhược điểm duy nhất của mực xanh lá là đòi hỏi phải có hệ thống thiết bị hình ảnh chuyên dụng.

Vị trí tiêm chất đánh dấu là chủ đề đã được nghiên cứu và thảo luận. Trong sơ ri này của chúng tôi, tất cả các trường hợp đều áp dụng tiêm cổ tử cung hai vị trí 3 giờ và 9 giờ, mỗi vị trí tiêm 1ml dưới niêm mạc, 1ml tiêm vào mô đệm cổ tử cung (sâu 1-2cm). Đây là một trong những cách tiêm được khuyến cáo và được nhiều ê kíp ứng dụng trong ung thư nội mạc tử cung bởi sự tiện lợi và tỷ lệ phát hiện hạch của cao [4]. Một số tác giả ủng hộ luận điểm tiêm cổ tử cung nên được coi là thực hành chuẩn đối với cả ung thư cổ tử cung lẫn ung thư nội mạc tử cung. Những nghi ngại cho rằng tiêm cổ tử cung có thể không phản ánh dẫn lưu bạch huyết thực tế của u trong trường hợp u nằm tại đáy tử cung, và rằng tiêm cổ tử cung có thể cho tỷ lệ không cao phát hiện hạch của tại nhóm hạch cạnh động mạch chủ, đã dẫn tới việc một số trung tâm chủ trương thực hiện tiêm chất đánh dấu vào nội mạc và cơ tử cung tại vị trí quanh u qua soi buồng tử cung, hoặc tiêm dưới thanh mạc tại đáy tử cung [7,8]. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của những trung tâm này cho thấy tỷ lệ phát hiện hạch của toàn bộ giữa hai nhóm tiêm cổ tử cung và tiêm qua soi buồng tử cung là không có sự khác biệt. Bên cạnh đó, trong nhóm tiêm qua soi buồng tử cung, đa số các trường hợp hạch của vẫn được phát hiện tại chậu, số ít các trường hợp có kèm theo hạch của được phát hiện tại nhóm hạch cạnh động mạch chủ, tỷ lệ phát hiện hạch của tại nhóm này là 12% [7]. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi là 20% khi tính chung cả hai loại mực, và là 27% nếu chỉ tính riêng nhóm sử dụng ICG.

Với những kết quả đầu tiên của chúng tôi, tiêm cổ tử cung ICG tỏ ra hữu hiệu trong việc phát hiện hạch của tại nhóm hạch này.

Với số lượng còn hạn chế, chúng tôi chưa bàn luận về tỷ lệ âm tính giả, giá trị dự báo âm tính, cũng như độ nhạy của sinh thiết hạch của trong việc phát hiện di căn hạch, tại thời điểm này.

V. KẾT LUẬN

Sinh thiết hạch của trong ung thư nội mạc tử cung cho kết quả khả quan với tỷ lệ phát hiện hạch của toàn bộ là 90%. Indoxyanine xanh lá cây là chất đánh dấu hữu hiệu, tỷ lệ phát hiện hạch của 100%, tỷ lệ hiện hình hạch của hai bên chậu 93%. Chưa có trường hợp nào âm tính giả cho tới thời điểm hiện tại, kết quả ban đầu của sinh thiết hạch của tỏ ra đáng tin cậy.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bogani G, Dowdy SC, Cliby WA, et al. (2014).** Role of pelvic and paraaortic lymphadenectomy in endometrial cancer: current evidence. *Obstet Gynaecol Res.*; 40:301–11.
2. **P. Benedetti Panici, S. Basile, F. Maneschi, A. Alberto Lissoni, M. Signorelli, G.Scambia, et al., (2008).** Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial, *J. Natl. Cancer Inst.*100; 1707–1716.
3. **H. Kitchener, A.M. Swart, Q. Qian, C. Amos, M.K. Parmar, (2009).** Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study, *Lancet* 373; 125–136.
4. **Abu-Rustum NR, Khoury-Collado F, Pandit-Taskar N, Soslow RA, Dao F, Sonoda Y, et al. (2009).** Sentinel lymph node mapping for grade 1 endometrial cancer: is it

- the answer to the surgical staging dilemma? *Gynecol Oncol*; 113:163-9.
5. **Buda A1, Di Martino G, Vecchione F, et al. (2015).** Optimizing strategies for sentinel lymph node mapping in early-stage cervical and endometrial cancer: comparison of real-time fluorescence with indocyanine green and methylene blue. *Int J Gynecol Cancer*;25:1513Y1518.
 6. **Papadia A, Zapardiel I, Bussi B et al (2017)** Sentinel lymph node mapping in patients with stage I endometrial carcinoma: a focus on bilateral mapping identification by comparing radiotracer Tc99m with blue dye versus indocyanine green, fluorescent dye. *J Cancer Res Clin Oncol* 143:475–480.
 7. **Perrone AM, Casadio P, Formelli G, et al. (2008).** Cervical and hysteroscopic injection for identification of sentinel lymph node in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*;111:62–7.
 8. **Ditto A, Martinelli F, Bogani G, et al. (2015).** Sentinel node mapping using hysteroscopic injection of indocyanine green and laparoscopic near-infrared fluorescence imaging in endometrial cancer staging. *J Minim Invasive Gynecol*; 22:132–3.

DI CĂN BUỒNG TRỨNG CHUYỂN VỊ TỪ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG ĐÃ ĐIỀU TRỊ: BÁO CÁO MỘT TRƯỜNG HỢP

**Nguyễn Văn Hà¹, Nguyễn Thị Hà², Trương Văn Hợp²,
Đặng Thị Vân Anh¹, Trần Giang Châu¹, Đào Văn Tú¹**

TÓM TẮT

Di căn buồng trứng trong ung thư cổ tử cung là hiếm gặp. Các báo cáo chủ yếu ghi nhận ca bệnh, chòm ca bệnh. Chúng tôi báo cáo trường hợp một phụ nữ 38 tuổi, chẩn đoán ung thư cổ tử cung giai đoạn lâm sàng FIGO IIA1, được phẫu thuật triệt căn khởi đầu trong đó buồng trứng được bảo tồn và chuyển vị. Với kết quả hạch chậu di căn, bệnh nhân được điều trị hỗ trợ bằng hóa xạ trị đồng thời và xạ trị áp sát suất liều cao. Sáu tháng sau khi kết thúc điều trị, bệnh nhân vào viện với triệu chứng đau bụng hố chậu trái.

Một khối u tại buồng trứng trái bảo tồn và chuyển vị lên rãnh đại tràng trái đã được phát hiện qua siêu âm và cộng hưởng từ. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt u buồng trứng trái, sinh thiết tức thì cho kết quả ung thư biểu mô tuyến nhày, xử trí tiếp theo là cắt buồng trứng bên còn lại, cắt mạc nối lớn, sinh thiết tổn thương nghi ngờ tại phúc mạc tiêu kfhung. Đối chiếu kết quả giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch sau mổ, hồi cứu lại tổn thương từ hai lần phẫu thuật xác định đây là trường hợp ung thư biểu mô tuyến của cổ tử cung di căn buồng trứng hai bên, di căn phúc mạc, một trường hợp ít gặp trong y văn.

SUMMARY

**OVARIAN METASTASIS ON
TRANSPOSED OVARY IN PATIENT
TREATED FOR CERVICAL
CARCINOMA: A CASE REPORT**

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Hà

Email: nguyenvanha.yhn@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Cervical cancers rarely metastasize to the ovaries. Most of reports are cases and case clusters. We present a case report of a 38-year-old woman, who was diagnosed with clinical stage FIGO IIA1 cervical cancer. She underwent primary radical surgery, in which the ovaries were preserved and transposed. With the result of pathologically involved lymph nodes, adjuvant therapy was administered. Six months after completing treatment, she presented with an 1-week history of left iliac abdominal pain. Ultrasound and MRI pelvis revealed a mass seen within the left ovary, which was preserved before. Surgery was performed to remove the left ovarian tumor for histologic diagnosis. With the result of mucinous adenocarcinoma, the following steps were removed both ovaries, greater omentum and obtained a suspicion specimen at pelvic peritoneum. Comparing the results of pathology, immunohistochemistry between two surgeries, the patient was finally diagnosed with bilateral ovarian and peritoneal metastasis from cervical mucinous adenocarcinoma, which is very rare in the literature.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung di căn buồng trứng là hiếm gặp, tỉ lệ được phát hiện tại thời điểm phẫu thuật từ 0,7 đến 1,5 % [1-3]. Trong ung thư biểu mô vảy, tỷ lệ di căn buồng trứng được báo cáo là 0,5-0,79%; tỷ lệ này đối với ung thư biểu mô tuyến là 1,7-5,31% [1-3]. Ca bệnh được báo cáo tại đây là một trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhày của cổ tử cung ở nữ bệnh nhân 38 tuổi đã được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn khởi đầu.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ, 38 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, đã có hai con. Tháng 11 năm 2019, bệnh nhân được chẩn đoán ung thư cổ tử cung, chẩn đoán giai đoạn trước mổ là giai đoạn

FIGO IIA1, T2a1N0M0, với khối u mô sau cổ tử cung đường kính 3,5cm trên lâm sàng, đã xâm lấn túi cùng sau âm đạo, mức độ ít, sinh thiết cổ tử cung cho kết quả ung thư biểu mô tuyến, chưa định dưới nhóm. Cộng hưởng từ chậu có đối quang cho thấy một khối u cổ tử cung kích thước 38x37mm và không phát hiện hạch bất thường. Những chiến lược điều trị đã được thảo luận, phẫu thuật triệt căn khởi đầu được lựa chọn, cho phép bảo tồn chức năng nội tiết của buồng trứng – cũng là nguyện vọng của bệnh nhân, sau khi đã tính đến một nguy cơ không cao di căn buồng trứng ở giai đoạn lâm sàng này.

Bệnh nhân đã trải qua cắt tử cung triệt căn type C1, vét hạch chậu hai bên, bảo tồn và chuyển vị hai buồng trứng. Trong mổ, hạch chậu về đại thể không nghi ngờ, hai vòi tử cung có đại thể bình thường và được cắt bỏ, hai buồng trứng có đại thể bình thường, được bảo tồn và treo lên rãnh đại tràng hai bên. Tồn thương là một khối u cổ tử cung kích thước lớn nhất 4cm, xâm lấn 1/3 sâu mô đệm cổ tử cung, xâm lấn một phần túi cùng âm đạo, xâm lấn tới thân tử cung, chưa xâm lấn trực tiếp vào parametrium. Hình ảnh vi thể là ung thư biểu mô tuyến, có xâm nhập mạch bạch huyết, di căn 1/4 hạch chậu phải và 1/7 hạch chậu trái, không thấy xâm lấn vi thể tại parametrium.

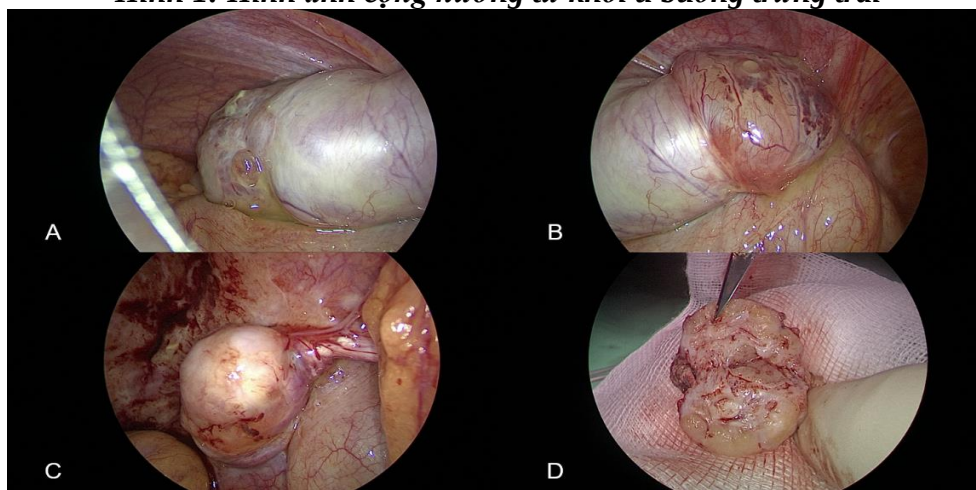
Sau mổ bệnh nhân được điều trị hỗ trợ với hóa xạ trị đồng thời, trong đó xạ trị toàn chậu liều 50Gy, 25 phân liều, hóa trị với Cisplatin 40mg/m² da trong 5 tuần, xạ trị áp sát suất liều cao với liều 600cGy trong 3 đợt. Bệnh nhân ra viện tháng 4 năm 2020. Tháng 10, bệnh nhân quay trở lại với triệu chứng đau bụng hố chậu và thắt lưng trái, ngoài ra không có triệu chứng cơ năng khác. Khám bụng, thăm âm đạo không thấy tái phát trung tâm, nghi ngờ có khối vị trí thắt lưng, hố

chậu trái, kích thước 7x5cm, ấn tức. Siêu âm cho thấy hình ảnh một khối hỗn hợp dịch và tổ chức đặc kích thước 46x64 mm, dịch ổ bụng dày 41mm. Cộng hưởng từ có hình ảnh u buồng trứng trái nhiều nang, vách, giảm tín hiệu trên T1, tăng tín hiệu trên T2, nang lớn có đường kính 22mm, không thấy tín hiệu tổ chức trong u. Nội soi đại trực tràng, nội soi dạ dày không phát hiện tổn thương. Định lượng các chỉ điểm u: SCC: 3,09 ng/mL, CA 12-5: 48,77 U/mL, HE4: 65,36 pmol/L, CEA: 8,93 ng/mL. Chẩn đoán trước mổ: u buồng trứng trái/ung thư cổ tử cung đã điều trị. Đầu cuộc mổ, toàn bộ ổ bụng được đánh giá: khoảng 150ml ít dịch vàng, trong, tập trung chủ yếu tại tiểu khung, phúc mạc vị trí mặt ruột của bàng quang và mỏm cụt âm đạo

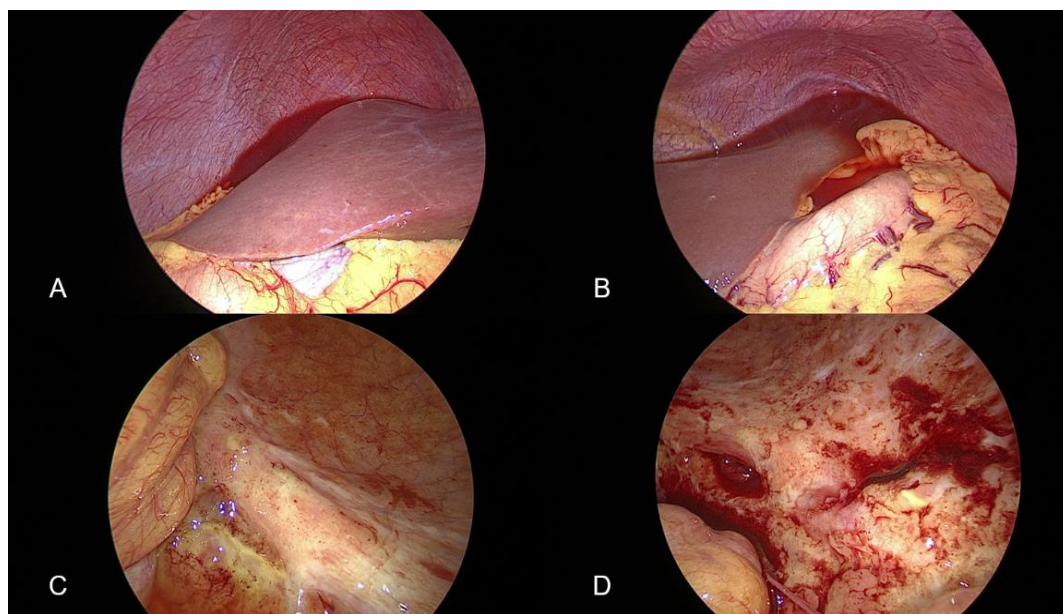
có một số tổn thương nghi ngờ, kích thước lớn nhất 0,3 cm, phúc mạc còn lại nhẵn, mạc nối lớn không nhìn thấy nhân di căn, tử cung và hai vòi tử cung đã cắt, nằm tại rãnh đại tràng trái có khối u buồng trứng kích thước 7x5cm, có nụ sùi bề mặt, buồng trứng phải kích thước 3x2cm, không rõ u. Khối u buồng trứng trái được gỡ dính khỏi đại tràng sigma và cắt bỏ. Lấy bệnh phẩm trong túi, ra ngoài ổ bụng, cho thấy một khối u có nhiều nang, vách, chứa dịch nhầy, trong nang có nụ sùi nhỏ, u được xét nghiệm giải phẫu bệnh tức thì cho kết quả ung thư biểu mô tuyến nhầy. Xử trí tiếp theo là cắt buồng trứng bên còn lại, cắt mạc nối lớn, sinh thiết tổn thương nghi ngờ tại phúc mạc tiểu khung.



Hình 1: Hình ảnh cộng hưởng từ khối u buồng trứng trái



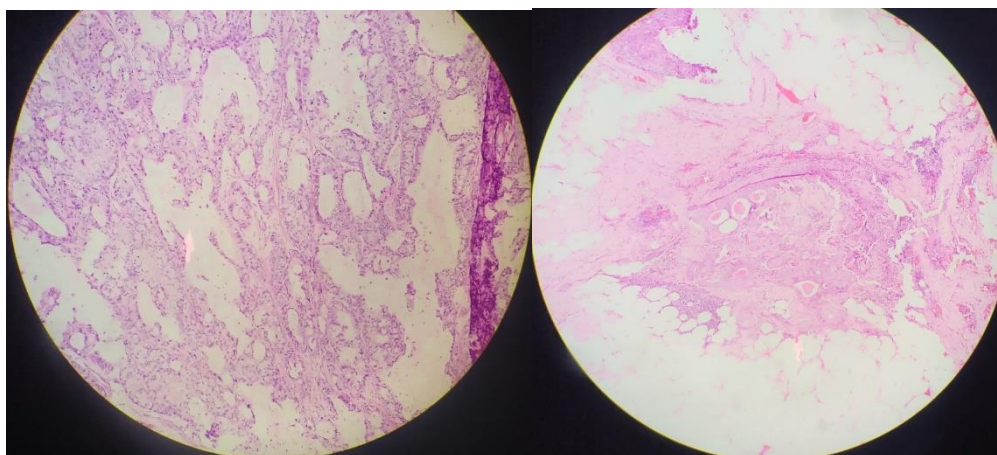
Hình 2: Hình ảnh trong mổ; A,B: Khối u buồng trứng trái ở vị trí rãnh đại tràng trái; C,D: Buồng trứng phải



**Hình 3: A,B: Phúc mạc vòm hoành và mạc nối lớn nhẵn, không nhìn thấy tổn thương;
C,D: Phúc mạc tiểu khung có tổn thương nghi ngờ**

Kết quả giải phẫu bệnh sau mổ cho thấy có di căn của ung thư biểu mô tuyến nhày tại cả hai buồng trứng, tại mạc nối lớn, và tại tổn thương phúc mạc tiểu khung được sinh thiết. Nhuộm hóa mô miễn dịch cho kết quả hướng tới tổn thương nguyên phát từ cổ tử cung. Hội chẩn lại kết quả giải phẫu bệnh cổ tử cung từ lần mổ đầu là ung thư biểu mô tuyến có thành phần chế nhày, hình thái vi

thể của các tổn thương ở cổ tử cung, buồng trứng hai bên, và phúc mạc tiểu khung là tương tự nhau. Chẩn đoán sau mổ là ung thư cổ tử cung tái phát di căn buồng trứng hai bên, di căn phúc mạc, dự kiến điều trị tiếp theo bằng hóa trị phác đồ paclitaxel-carboplatin và cân nhắc sử dụng bevacizumab.



Hình 3: Hình ảnh vi thể của cổ tử cung và buồng trứng trái

IV. BÀN LUẬN

Phẫu thuật và xạ trị là những vũ khí chính để điều trị ung thư cổ tử cung - gánh nặng bệnh tật vẫn tồn tại đặc biệt ở các nước đang phát triển. Mất chức năng buồng trứng do buồng trứng bị cắt bỏ trong phẫu thuật hay do suy buồng trứng không hồi phục sau xạ trị sẽ dẫn tới mãn kinh sớm với những triệu chứng như bốc hỏa, khô, teo âm đạo, giảm ham muốn, đồng thời làm tăng nguy cơ loãng xương, tăng nguy cơ biến cố tim mạch, Alzheimer, hay các vấn đề về tâm lý xã hội, ảnh hưởng tới sức khỏe và chất lượng sống của người bệnh.

Cho phép bảo tồn được buồng trứng là một ưu điểm của điều trị ung thư cổ tử cung bằng phẫu thuật triệt căn khởi đầu. Dù giữ lại buồng trứng trong phẫu thuật ung thư cổ tử cung với mong muốn bảo tồn chức năng nội tiết đã được thực hiện từ trước nhưng chỉ cho tới năm 1958, qua một báo cáo rất chi tiết, Mc Call mới chứng minh rằng nguy cơ di căn buồng trứng ở ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm là thấp, và cho rằng không cần cắt buồng trứng nếu như chúng bình thường về đại thể [4]. Sau đó, Mann đã báo cáo hai trường hợp di căn buồng trứng ẩn ở ung thư biểu mô tuyến của cổ tử cung và nghi ngại rằng việc bảo tồn buồng trứng trong trường hợp ung thư biểu mô tuyến có thể không an toàn [5]. Kể từ đó, trong nhiều năm, vẫn kéo dài những tranh luận xung quanh câu hỏi liệu ung thư biểu mô tuyến có thực sự là một yếu tố nguy cơ của di căn buồng trứng. Sutton đã báo cáo kết quả nghiên cứu của GOG: tỷ lệ di căn buồng trứng của ung thư biểu mô vảy và tuyến đối với giai đoạn IB lần lượt là 0,5% (4/770) và 1,7% (2/121), không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, nhóm ung thư phụ khoa kết luận rằng có thể bảo tồn buồng trứng ở ung thư biểu mô tuyến [2]. Dữ liệu

hồi cứu đa trung tâm của Landoni từ 1965 bệnh nhân giai đoạn IA2-IIA cho kết quả ngược lại, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ di căn buồng trứng ở hai nhóm ung thư biểu mô vảy là 0,5% (7/1284), và ung thư biểu mô tuyến là 2,4% (9/380) [3]. Mặc dù các nghiên cứu cho những kết luận khác nhau về có hay không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ di căn buồng trứng trong hai thể mô bệnh học, nhưng có hai điểm mà các nghiên cứu cho kết quả tương tự nhau. Một là ở cùng một giai đoạn thì tỷ lệ di căn buồng trứng ở ung thư biểu mô tuyến có xu hướng cao hơn so với ung thư biểu mô vảy, hai là tỷ lệ di căn buồng trứng có xu hướng tăng lên theo giai đoạn bệnh, bất kể thể giải phẫu bệnh [2,3,6,7].

Mới đây, để trả lời câu hỏi liệu bảo tồn buồng trứng trong ung thư biểu mô tuyến có an toàn khi xét tới kết quả xa về mặt ung thư học, trong một phân tích gộp các tác giả kết luận rằng bảo tồn buồng trứng ở phụ nữ trẻ với ung thư biểu mô tuyến của cổ tử cung là an toàn và không có tác động âm tính tới sống thêm toàn bộ cũng như sống thêm không tiến triển, với tỷ lệ di căn buồng trứng được báo cáo trong ung thư biểu mô tuyến là 0%, 2,8%, 3,8% lần lượt ở các giai đoạn IA, IB, IIA [6].

Trong nhiều năm áp dụng phẫu thuật triệt căn khởi đầu cho ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm, chúng tôi bảo tồn buồng trứng cho các bệnh nhân ung thư cổ tử cung dưới 45 tuổi, giai đoạn bệnh IA-IIA, ung thư biểu mô vảy hay tuyến. Một dữ liệu tại bệnh viện K trên 134 bệnh nhân giai đoạn IB1, phẫu thuật trong khoảng thời gian 2009 – 2015, với thời gian theo dõi trung bình 42,5 tháng, trong số 40 bệnh nhân bảo tồn buồng trứng, không có bệnh nhân nào có bằng chứng tái phát tại buồng trứng bảo tồn. Có một bệnh nhân sau

này phải mô với chẩn đoán u buồng trứng, với kết quả giải phẫu bệnh lành tính. Trong số 94 bệnh nhân có cắt buồng trứng trong phẫu thuật, không phát hiện trường hợp nào di căn buồng trứng [8].

Bên cạnh thể giải phẫu bệnh và giai đoạn, các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh khác cũng đã được nghiên cứu để xem xét mối liên quan với di căn buồng trứng như kích thước u, di căn hạch, xâm lấn mạch bạch huyết, xâm lấn thân tử cung, xâm lấn âm đạo, xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung, và tuổi bệnh nhân [1,3,6,7]. Tuy nhiên giá trị dự báo di căn buồng trứng của các yếu tố này cũng không thực sự hằng định qua các nghiên cứu, Shimada đã không thể tìm được các yếu tố nguy cơ của di căn buồng trứng, tác giả báo cáo hai bệnh nhân di căn buồng trứng hoàn toàn không có bất kì một yếu tố nào trong số các yếu tố trên [1].

Di căn hạch được coi là có mối liên quan chặt chẽ với di căn buồng trứng [3,6,7]. Tuy nhiên sử dụng di căn hạch như một yếu tố nguy cơ để cân nhắc chỉ định cắt buồng trứng có một vấn đề, đó là không phải lúc nào yếu tố này cũng xác định được chính xác trước khi có kết quả giải phẫu bệnh thường quy. Bệnh nhân trong báo cáo của chúng tôi có di căn hạch chậu hai bên, hạch chậu không nghi ngờ trong mổ, cũng như trên cộng hưởng từ, cũng không được sinh thiết tức thì. Yếu tố xâm lấn khoang mạch bạch huyết cũng gặp phải vấn đề tương tự, vì ít khi thông tin này được trả lời trên bệnh phẩm sinh thiết. Một số yếu tố khác như xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung, xâm lấn thân tử cung, xâm lấn âm đạo và kích thước u thì có thể xác định được trước mổ và trong mổ. Nghiên cứu của Nakanishi cho thấy cùng với di căn hạch, xâm lấn nội mạc tử cung cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ di căn buồng trứng,

riêng trong nhóm ung thư biểu mô tuyến thì kích thước u lớn hơn 3cm cũng là một yếu tố nguy cơ [7]. Theo kết quả nghiên cứu, một ung thư biểu mô tuyến với u nhỏ hơn 3cm thì di căn buồng trứng là hiếm gặp [7].

Phần lớn các phân tích chỉ dựa vào các yếu tố dự báo riêng rẽ, và cho tới nay, vẫn chưa có một mô hình dự báo đa yếu tố nào được thiết lập, cũng không có đồng thuận về chỉ định bảo tồn buồng trứng ở ung thư cổ tử cung.

Dữ liệu có trong y văn cho tới thời điểm này đã không cho những bằng chứng thực sự mạnh về yếu tố nguy cơ của di căn buồng trứng. Một tiên cứu ngẫu nhiên thì không thể thực hiện được do vấn đề về đạo đức, và đòi hỏi một số lượng rất lớn bệnh nhân. Bảo tồn buồng trứng vẫn sẽ được tiếp tục vì lợi ích của việc duy trì chức năng nội tiết của buồng trứng ở phụ nữ trẻ mà không làm tăng một cách có ý nghĩa nguy cơ tái phát của nhóm bệnh nhân này. Để kết luận, dựa vào y văn hiện có, chúng tôi chủ trương tiếp tục bảo tồn buồng trứng ở phụ nữ trẻ mắc ung thư cổ tử cung, cả trong trường hợp ung thư biểu mô tuyến, trường hợp giai đoạn IIA1, tất nhiên sau khi bệnh nhân đã được giải thích về nguy cơ tái phát tại buồng trứng bảo tồn. Song trước một bệnh nhân giai đoạn IIA1, ung thư biểu mô tuyến, kích thước u lớn (hơn 3cm), xâm lấn thân tử cung, xâm lấn sâu mô đệm cổ tử cung như bệnh nhân trên thì giải pháp an toàn là điều trị nội tiết thay thế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Shimada M, Kigawa J, Nishimura R, et al. (2006). Ovarian metastasis in carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*; 101:234–7
2. Sutton GP, Bundy BN, Delgado G, et al. (1999). Ovarian metastases in stage IB

- carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. Am J Obstet Gynecol;166:50–3
3. **Landoni F, Zanagnolo V, Lovato-Diaz L, et al. (2007).** Ovarian metastases in early-stage cervical cancer (IA2-IIA): a multicenter retrospective study of 1965 patients (a cooperative task force study). Int J Gynecol Cancer;17:623–8
 4. **McCall ML, Keaty EC, Thompson JD. (1958).** Conservation of ovarian tissue, I. The treatment of the carcinoma of the cervix with radical surgery. Am J Obstet Gynecol;75:590–605
 5. **Mann W, Chumas J, Amalfitano T, Westermann, Patsner, B: Ovarian metastases from Stage I adenocarcinoma of the cervix. (1987).** Cancer 60:1123–1126
 6. **Cheng H, Huo L, Zong L, et al. (2019).** Oncological Outcomes and Safety of Ovarian Preservation for Early Stage Adenocarcinoma of Cervix: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Oncol; 9: 777.
 7. **Nakanishi T, Wakai K, Ishikawa H, et al. (2001).** A comparison of ovarian metastasis between squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the uterine cervix. Gynecol Oncol;82:504–9
 8. **Nguyễn Văn Hà (2016).** Đánh giá kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn FIGO IB1 bằng phẫu thuật triệt căn. Luận văn tốt nghiệp Bác sỹ Nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT TẠO HÌNH VÚ BẰNG VẬT DA CƠ THẺ BỤNG SAU CẮT TUYẾN VÚ TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Hồng Quang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật tạo hình vú sau phẫu thuật cắt toàn bộ vú bằng vật da cơ thẳng bụng tại Bệnh viện K. **Phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang dựa trên 55 bệnh nhân ung thư vú được tạo hình vú sử dụng vật cơ thẳng bụng tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K từ năm 2018 đến năm 2020. **Kết quả:** tuổi trung bình 43; 50 bệnh nhân tạo hình ngay, 5 bệnh nhân tạo hình trì hoãn. Cắt tuyến vú kinh điển

45,5%, cắt tuyến vú bảo tồn da và cắt tuyến vú bảo tồn núm lần lượt 14,5% và 40%, 6 bệnh nhân (10,9%) can thiệp cân chỉnh vú đối bên. Thời gian phẫu thuật trung bình 236 phút, tỉ lệ biến chứng chung 18,2%. Kết quả vú đẹp, tốt, trung bình lần lượt 38,2%, 60% và 1,8%, tỉ lệ rất hài lòng và hài lòng lần lượt 65,5% và 30,9%. **Kết luận:** Phẫu thuật có tính khả thi về mặt kỹ thuật, tỉ lệ tai biến, biến chứng ở mức chấp nhận được và đem lại sự hài lòng cao cho người bệnh.

Từ khóa: ung thư vú, vật cơ thẳng bụng.

SUMMARY

BREAST RESCONSTRUCTION WITH THE TRAM FLAP AFTER SURGERY FOR BREAST CANCER IN K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Lê Hồng Quang

Email: bslequang@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Objective: Evaluate result of breast reconstruction with TRAM flap at K hospital. **Method:** A cross-sectional study based on 55 breast cancer patients undergoing breast reconstruction using TRAM flap at the Breast surgery Department, K Hospital from 2018 to 2020. **Results:** mean age was 43, immediate reconstruction in 50 patients and delayed reconstruction in 5 patients. Standard mastectomy, skin-sparing mastectomy and nipple-sparing mastectomy in 45.5%, 14.5% and 40%. The average time of operation was 236 minutes, general complication rate was 18.2%. Excellent, good and average cosmetic results were 38.3%, 60% and 1.8%. Satisfaction rate was 96.4%. **Conclusions:** the research confirms the feasibility of the technique with a acceptable rate of complications and high rate of satisfaction.

Keywords: breast cancer; TRAM flap.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật cắt toàn bộ vú điều trị ung thư vú để lại nhiều di chứng cho người bệnh, đặc biệt là tổn thương về mặt tâm lý [1]. Với sự cải thiện của thời gian sống sau điều trị ung thư vú, nhu cầu tạo hình vú cho những phụ nữ cắt toàn bộ vú ngày càng lớn. Các kỹ thuật tạo hình vú được giới thiệu từ những năm đầu thế kỷ XX, sau hơn một thế kỷ phát triển, có thể tóm lược các kỹ thuật tạo hình vú vào hai nhóm chính: tạo hình bằng các vật tự thân và tạo hình bằng chất liệu tổng hợp. Mỗi kỹ thuật đều có ưu, nhược điểm riêng, việc lựa chọn kỹ thuật nào cần được cá thể hóa trên mỗi người bệnh. Về thời điểm tiến hành tạo hình vú, có thể tiến hành tạo hình ngay hoặc tạo hình trì hoãn. Các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng tạo hình ngay không làm tăng tỉ lệ tái phát và không làm giảm thời gian sống thêm của người bệnh, trong khi

hiệu quả thẩm mỹ của tạo hình ngay tỏ ra vượt trội hơn nhờ áp dụng thường xuyên hơn kỹ thuật cắt tuyến vú bảo tồn da và cắt tuyến vú bảo tồn núm vú [2]. Tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng lần đầu được giới thiệu bởi Hartrampf năm 1982 [3]. Ưu điểm của vật cơ thẳng bụng là cho phép lấy được lượng lớn mô vùng bụng dưới, chỉ định tốt trong những trường hợp tạo hình vú thể tích trung bình-lớn. Mặc dù thời gian gần đây các vật vi phẫu được sử dụng ngày càng nhiều trong tạo hình vú, vật cơ thẳng bụng vẫn có chỗ đứng nhất định nhờ tính ổn định cao của vật và khả năng thực hiện phù hợp với điều kiện nước ta hiện nay. Tại Bệnh viện K, tạo hình vú sử dụng vật cơ thẳng bụng được phát triển trong vòng năm năm trở lại đây nhưng áp dụng thường quy thì mới chỉ trong vòng ba năm gần đây. Hiện tại cũng chưa có nhiều báo cáo được công bố về kỹ thuật tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng. Mục đích của nghiên cứu này là tổng kết kết quả ban đầu triển khai kỹ thuật tạo hình vú sử dụng vật cơ thẳng bụng tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu cắt ngang dựa trên 55 bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật cắt tuyến vú và tạo hình bằng vật cơ thẳng bụng tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K trong thời gian từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 6 năm 2020. Đối tượng tham gia là bệnh nhân nữ có chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng xét nghiệm mô bệnh học. Bệnh nhân có nguyện vọng tạo hình ngay được tiến hành tạo hình vú ngay sau phẫu thuật cắt tuyến vú. Các bệnh nhân đã phẫu thuật cắt vú, tiến hành tạo hình vú sau khi kết thúc điều trị hóa

chất và xạ trị ít nhất một năm. Chống chỉ định của phẫu thuật là các bệnh nhân có bệnh lý tim mạch và hô hấp nặng, bệnh nhân rối loạn đông máu, bệnh nhân có can thiệp vùng bụng trước đó gây ảnh hưởng tới cấp máu vật, bệnh nhân ung thư tiến triển. Tuổi cao đơn thuần không phải là chống chỉ định, bệnh nhân hút thuốc lá cần ngừng hút thuốc ít nhất 6 tuần trước phẫu thuật, bệnh nhân béo phì cần giảm cân trước phẫu thuật. Lựa chọn bệnh nhân cho phẫu thuật cắt tuyến bảo tồn núm vú thỏa mãn các điều kiện: khối u nhỏ cách rìa quầng vú ít nhất 2 cm, không có chảy dịch núm vú, không có vi vôi hóa dưới núm trên phim X-quang vú, vú không sa trễ hoặc sa trễ mức độ nhẹ (độ I theo phân loại của Regnault).

Các bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú (cắt tuyến vú kinh điển, cắt tuyến vú bảo tồn da, cắt tuyến vú bảo tồn núm), tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng theo quy trình kỹ thuật đã được hội đồng đạo đức và hội đồng chuyên môn của Bệnh viện K thông qua. Sau phẫu thuật, các bệnh nhân có chỉ định điều trị bổ trợ được tiến hành điều trị theo phác đồ điều trị ung thư vú áp dụng tại Bệnh viện K. Các bệnh nhân được theo dõi trong vòng ít nhất ba tháng để phát hiện và xử trí các tai biến, biến chứng.

Kết quả thẩm mỹ được đánh giá ngay sau mổ, một tháng sau mổ và ba tháng sau mổ. Điểm thẩm mỹ vú được chấm theo thang điểm Lowery – Carlson.

Bảng 1: Thang điểm Lowery – Carlson đánh giá kết quả thẩm mỹ

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ	Biến dạng nhẹ	Tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

Xếp loại: Đẹp: 7 - 8 điểm, tốt: 6 điểm, trung bình: 5 điểm, kém: < 5 điểm. Sự hài lòng của bệnh nhân được chấm trên thang điểm ba mức độ: rất hài lòng, hài lòng và không hài lòng. Các thông tin được ghi nhận theo mẫu bệnh án thống nhất, được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi trung bình 43 tuổi (28 – 61). Cỡ áo ngực 34, 36, 38, 40 lần lượt 3,7%, 47,3%, 41,8% và 7,3%. BMI trung bình 23,2. Không có bệnh nhân nào hút thuốc lá.

Phẫu thuật tạo hình ngay 50 bệnh nhân (90,9%), tạo hình trì hoãn 5 bệnh nhân (9,1%). Phẫu thuật cắt tuyến vú kinh điển 25 bệnh nhân (45,5%), cắt tuyến vú bảo tồn da 8 bệnh nhân (14,5%), cắt tuyến vú bảo tồn

núm 22 bệnh nhân (40%). 6 bệnh nhân (10,9%) có can thiệp vú đối diện trong đó cắt giảm thể tích/treo sa trễ 4 bệnh nhân và đặt túi độn ngực 2 bệnh nhân.

Thể mô bệnh học carcinoma xâm nhập tủy không đặc biệt chiếm 56,4%, carcinoma thể nội ống 12,7%, carcinoma thể tiểu thùy xâm nhập 7,3%. Giai đoạn tại chỗ, giai đoạn I, giai đoạn II, giai đoạn III lần lượt 12,7%, 32,7%, 47,3% và 7,3%.

Thời gian phẫu thuật trung bình 236 phút (160 – 420 phút). Thời gian phẫu thuật trung bình của 50 bệnh nhân tạo hình ngay là 243 phút và của 5 bệnh nhân tạo hình trì hoãn là 174 phút. Trong đó, thời gian phẫu thuật trung bình của 20 bệnh nhân đầu là 314 phút và 35 bệnh nhân sau là 192 phút. Không có bệnh

nhân nào cần truyền máu trong mổ và sau mổ. Thời gian trung bình rút dẫn lưu vú và dẫn lưu bụng lần lượt là 9 ngày và 7 ngày. 93% bệnh nhân có thể ngồi dậy ngày thứ 2 sau mổ và 87% bệnh nhân có thể tự đứng dậy ngày thứ 3 sau mổ. Thời gian điều trị nội trú hậu phẫu trung bình 12 ngày (7 – 28 ngày).

Bảng 2: Tai biến, biến chứng ở 55 bệnh nhân

Tai biến, biến chứng	Số bệnh nhân	%
Hoại tử vạt: >50%	0	0
25-50%	1	1,8
<25%	3	5,5
Yếu, sa lồi thành bụng	1	1,8
Nhiễm trùng: Vú	2	3,6
Thành bụng	2	3,6
Chảy máu: Vú	2	3,6
Thành bụng	0	0
Hoại tử da thành bụng	4	7,3
Khác	0	0

Bảng 2 mô tả các tai biến, biến chứng trong thời gian 3 tháng theo dõi bệnh nhân. Biến chứng gặp ở 10 bệnh nhân (18,2%), trong số 5 bệnh nhân tạo hình trì hoãn có 3 bệnh nhân gặp biến chứng. Biến chứng thường gặp nhất là hoại tử một phần vạt và hoại tử da thành bụng ở 4 bệnh nhân. Trong số 4 bệnh nhân hoại tử vạt 1 phần có 2 bệnh nhân cần phẫu thuật can thiệp cắt lọc và khâu phục hồi, 2 bệnh nhân chỉ cần chăm sóc tại chỗ, cả 4 bệnh nhân cuối cùng đều đạt được mức độ hài lòng về kết quả thẩm mỹ. Trong số 4 bệnh nhân bị hoại tử da thành bụng, 2 trường hợp cần can thiệp ghép da tự thân, trong đó 1 bệnh nhân có hoại tử rốn. Các bệnh nhân có nhiễm trùng đều đáp ứng với

điều trị kháng sinh. Một bệnh nhân sa lồi thành bụng vị trí trên mu lệch phía bên lấy vạt, bệnh nhân mô tả kèm theo đau vùng bụng dưới và cuối cùng được tiến hành mổ phục hồi thành bụng.

Kết quả vú đẹp, tốt, trung bình lần lượt 38,2%, 60% và 1,8%. Điểm thẩm mỹ liên quan tới thời điểm tạo hình (tạo hình ngay hay tạo hình trì hoãn) ($p=0,03$), mức độ sa trễ vú ($p=0,043$) và kỹ thuật cắt vú ($p=0,01$)

Mức độ rất hài lòng, hài lòng và không hài lòng lần lượt 65,5%, 30,9% và 3,6%

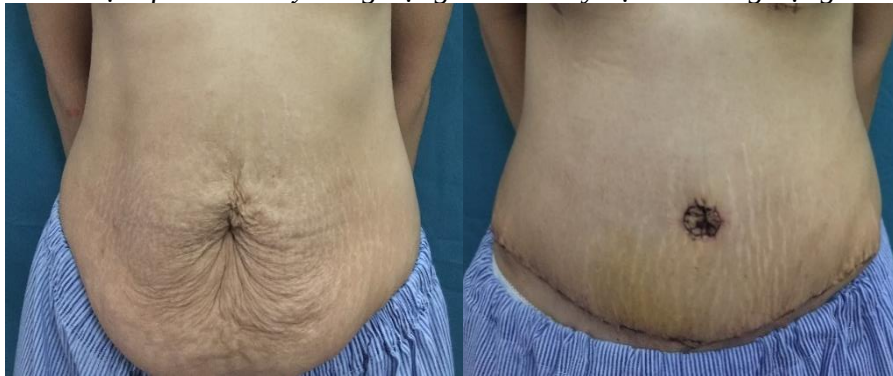
Từ trái qua phải: Cắt tuyến vú kinh điển, cắt tuyến vú bảo tồn da,

cắt tuyến vú bảo tồn núm kết hợp tạo hình bằng vạt cơ thẳng bụng

Một số hình ảnh minh họa kết quả phẫu thuật



Hiệu quả thẩm mỹ vùng bụng sau khi lấy vạt cơ thẳng bụng



IV. BÀN LUẬN

Được giới thiệu từ năm 1982 bởi Hartrampf và cộng sự, vạt cơ thẳng bụng được sử dụng đặc biệt nhiều trong những năm 80 và 90 của thế kỷ XX [3]. Ưu điểm của vạt cơ thẳng bụng là tạo hình được tuyến vú mềm mại và có độ sa trễ tự nhiên, tuyến vú tạo hình thay đổi cùng với sự thay đổi của cơ thể người bệnh nên ít đòi hỏi thêm phẫu thuật chỉnh sửa. Với những phụ nữ có lượng mô mỡ lớn khu vực bụng dưới, vạt cơ thẳng bụng là một trong những lựa chọn phù hợp. Phẫu thuật tạo hình vú bằng vạt cơ thẳng bụng thực tế mới được tiến hành thường quy trong một vài năm gần đây tại Bệnh viện K. Đây là một phẫu thuật tương đối nặng nề với thời gian phẫu thuật kéo dài. Thời gian phẫu

thuật trung bình của 55 bệnh nhân là 236 phút. Trong một tổng kết qua 300 trường hợp được tạo hình vú bằng vạt cơ thẳng bụng, tác giả Hartrampf và cộng sự thực hiện phẫu thuật trong thời gian trung bình 317 phút [4]. Qua quá trình thực hành, chúng tôi đúc rút được một số kinh nghiệm tổ chức thực hiện phẫu thuật nhằm tối ưu hóa thời gian mổ. Trong khoảng 20 ca đầu tiên, chúng tôi tiến hành phẫu thuật với chỉ một kíp mổ làm ba thì: phẫu thuật ung thư, lấy vạt và tạo hình vú, thời gian trung bình của mỗi ca như vậy kéo dài 5 giờ tới 5.5 giờ. Trong các ca sau, chúng tôi tiến hành phẫu thuật với 2 kíp phẫu thuật viên thực hiện song song và chia thành hai thì. Trong thì thứ nhất, kíp một phẫu thuật ung thư, kíp hai lấy vạt. Trong thì thứ

hai, kíp một tạo hình vú, kíp hai phục hồi thành bụng vị trí cho vật. Với các tổ chức như trên, thời gian phẫu thuật được rút ngắn còn 3 giờ tới 3,5 giờ.

Kết quả đánh giá hiệu quả thẩm mỹ vú tái tạo cho thấy tỉ lệ vú đẹp và tốt lần lượt 38,2% và 60%. Tác giả Tribondeau P và cộng sự nghiên cứu dựa trên 112 trường hợp tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng tại Pháp trong giai đoạn 1994 đến 2007, kết quả nghiên cứu cho thấy tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng đem lại kết quả thẩm mỹ cao, ổn định trong thời gian dài sau phẫu thuật [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả thẩm mỹ tốt hơn có ý nghĩa ở bệnh nhân tạo hình ngay ($p=0,03$) và ở các bệnh nhân có bảo tồn da và/hoặc núm vú ($p=0,01$). Tác giả Gerber và cộng sự nghiên cứu trên 286 trường hợp phẫu thuật cắt tuyến vú bảo tồn da và/hoặc núm vú kết tạo hình bằng vật tự thân cho kết quả thẩm mỹ tốt lên tới 91,1% với tỉ lệ tái phát tại chỗ không khác biệt so với bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến vú kinh điển [2]. Nhằm đánh giá mức độ an toàn về mặt ung thư học cũng như hiệu quả thẩm mỹ của phẫu thuật tái tạo tuyến vú sử dụng vật cơ thẳng bụng trên các bệnh nhân được cắt tuyến vú tiết kiệm da hoặc cắt tuyến vú bảo tồn núm, tác giả Kim H.J và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 520 bệnh nhân được tái tạo vật cơ thẳng bụng trong khoảng thời gian từ 2001 đến 2006 tại Hàn Quốc. Với thời gian theo dõi trung bình trên 60 tháng, kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ hoại tử núm vú là 9,6%; tỉ lệ tái phát tại chỗ, thời gian sống thêm không bệnh, thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm cắt tuyến vú tiết kiệm da, cắt tuyến vú bảo tồn núm không có sự khác biệt

khi so sánh với nhóm cắt toàn bộ tuyến vú kinh điển [6]. Với sự phát triển của các kỹ thuật cắt tuyến vú bảo tồn da và/hoặc núm vú kết hợp tạo hình vú ngay, kết quả thẩm mỹ đã được cải thiện vượt bậc nhờ giữ lại được phần lớn hình thể tự nhiên của tuyến vú phụ nữ.

Trong nghiên cứu này, tai biến, biến chứng thời kỳ hậu phẫu gặp ở 10 bệnh nhân (18,2%). Biến chứng thường gặp nhất là hoại tử một phần vật 4 bệnh nhân (7,3%) và các biến chứng khu vực bụng cho vật 5 bệnh nhân (9,1%). Tác giả Hartrampf tiến hành 300 trường hợp tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng, tỉ lệ biến chứng chung là 16,3%, tác giả Sullivan SR nghiên cứu trên 192 bệnh nhân được tạo hình bằng vật tự thân (bao gồm vật cơ lưng, vật cơ thẳng bụng và vật DIEP) cho thấy tỉ lệ biến chứng chung là 43,2%, trong đó, biến chứng thường gặp nhất là biến chứng hoại tử vật (30,7%) [7]. Kết quả nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ biến chứng của phẫu thuật tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng là chấp nhận được và phù hợp với điều kiện thực tế tại Việt Nam, khi không có nhiều trung tâm có khả năng tiến hành tạo hình vật vi phẫu một cách thường quy. Qua quá trình thực hiện 55 trường hợp tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng, chúng tôi nhận thấy việc xác định trước phẫu thuật thể tích vú cắt bỏ, lượng mô có thể lấy an toàn vùng bụng dưới là cần thiết nhằm hạn chế tối đa tỉ lệ hoại tử một phần vật và hoại tử da bụng vùng cho vật.

V. KẾT LUẬN

Tạo hình vú bằng vật cơ thẳng bụng vẫn đóng vai trò quan trọng trong điều trị bệnh ung thư vú trong điều kiện thực tế tại Bệnh

viện K nói riêng và Việt Nam nói chung. Phẫu thuật có tính khả thi về mặt kỹ thuật, tỉ lệ tai biến, biến chứng ở mức chấp nhận được và đem lại sự hài lòng cao cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **M. Kaminska, T. Ciszewski, B. Kukiela-Budny et al (2015).** Life quality of women with breast cancer after mastectomy or breast conserving therapy treated with adjuvant chemotherapy. *Ann Agric Environ Med*, **22(4)**, 724-30.
2. **B. Gerber, A. Krause, T. Reimer et al (2003).** Skin-sparing mastectomy with conservation of the nipple-areola complex and autologous reconstruction is an oncologically safe procedure. *Ann Surg*, **238(1)**, 120-7.
3. **C. R. Hartrampf, M. Schefflan and P. W. Black (1982).** Breast reconstruction with a transverse abdominal island flap. *Plast Reconstr Surg*, **69(2)**, 216-25.
4. **C.R Hartrampf and G.K Bennett (1987).** Autogenous tissue reconstruction in the mastectomy patient. A critical review of 300 patients. *Ann Surg*, **205(5)**, 508-19.
5. **P. Tribondeau and F. Soffray (2008).** [Breast reconstruction with pedicled TRAM flap (a retrospective study of 115 consecutive cases)]. *Ann Chir Plast Esthet*, **53(4)**, 309-17.
6. **H. J. Kim, E. H. Park, W. S. Lim et al (2010).** Nipple areola skin-sparing mastectomy with immediate transverse rectus abdominis musculocutaneous flap reconstruction is an oncologically safe procedure: a single center study. *Ann Surg*, **251(3)**, 493-8.
7. **S. R. Sullivan, D. R. Fletcher, C. D. Isom et al (2008).** True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plast Reconstr Surg*, **122(1)**, 19-28.

ÁP DỤNG CÁC KỸ THUẬT DỊCH CHUYỂN MÔ VÚ TRONG PHẪU THUẬT BẢO TỒN UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Hồng Quang¹, Nguyễn Công Huy¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật bảo tồn ung thư vú sử dụng các kỹ thuật dịch chuyển mô vú tại Bệnh viện K. **Phương pháp:** nghiên cứu cắt ngang dựa trên 167 bệnh nhân ung thư vú được phẫu thuật bảo tồn sử dụng các

kỹ thuật dịch chuyển mô khác nhau tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K trong giai đoạn 2017-2020. **Kết quả:** Tỷ lệ tai biến, biến chứng trong thời kỳ hậu phẫu là 2.4%; thời gian nằm viện sau mổ trung bình 6.2 ngày; tỉ lệ diện cắt thường quy dương tính và cắt lại diện cắt lần lượt 1.2% và 1.8%; kết quả thẩm mỹ đẹp và tốt chiếm 89.7%, mức độ hài lòng 98.8%. **Kết luận:** Phẫu thuật bảo tồn ung thư vú sử dụng các kỹ thuật dịch chuyển mô an toàn về khía cạnh ung thư học với tỉ lệ diện cắt dương tính và phẫu thuật cắt lại thấp. Kết quả thẩm mỹ tốt, giảm di chứng thẩm

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Công Huy
Email: dr.huynghuycongg@gmail.com
Ngày nhận bài: 11.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020
Ngày duyệt bài: 30.11.2020

mỹ sau điều trị và đem lại mức độ hài lòng cao của người bệnh.

Từ khóa: phẫu thuật bảo tồn, kỹ thuật tạo hình dịch chuyển mô vú.

SUMMARY

APPLICATION OF ONCOPLASTIC TECHNIQUES IN BREAST-CONSERVING SURGERY OF BREAST CANCER AT K HOSPITAL

Objective: Evaluate result of breast-conserving surgery using oncoplastic techniques at K hospital. **Method:** a cross-sectional study based on 167 breast cancer patients undergoing conservative surgery using different tissue displacement techniques at the Breast surgery Department , K Hospital from 2017 to 2020. **Results:** the rate of postoperative complications was 2.4%; the average duration of hospitalization was 6.2 days; Positive margin rate and re-excision rate were 1.2% and 1.8%, respectively; Excellent and good cosmetic results were 89.7%. Satisfaction rate was 98.8%. **Conclusions:** the research confirms the oncological safety of the techniques with a low rate of positive margin and resection. Good aesthetic results and reduced aesthetic sequelae after treatment.

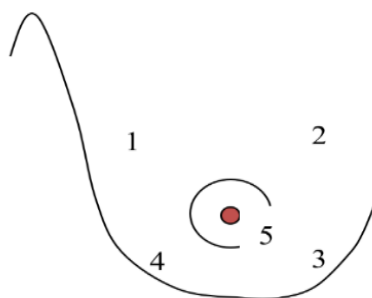
Keywords: Breast-conserving surgery, oncoplastic techniques.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

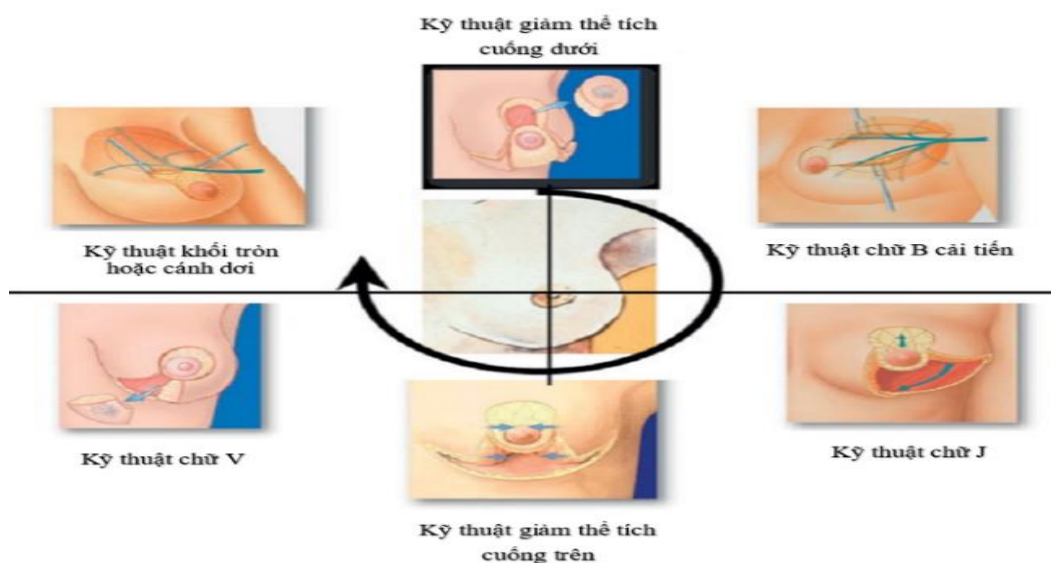
Điều trị bảo tồn ung thư vú là một bước tiến lớn trong điều trị bệnh ung thư vú. Các nghiên cứu nửa cuối thế kỷ XX đều khẳng định điều trị bảo tồn không kém hơn phẫu thuật triệt căn về sống thêm [1]. Trong phẫu thuật bảo tồn ung thư vú, đối tượng được

quan tâm nhiều nhất là diện cắt và hiệu quả thẩm mỹ. Diện cắt dương tính làm tăng nguy cơ tái phát tại chỗ hơn 2,5 lần [2]. Hiệu quả thẩm mỹ của phẫu thuật bảo tồn kém hơn khi thể tích tuyến vú bị cắt tương đối lớn so với tổng thể tích tuyến. Do vậy, cần cắt rộng bao nhiêu để đảm bảo diện cắt an toàn nhưng vẫn đạt được kết quả thẩm mỹ tốt cần được cân nhắc khi tiến hành phẫu thuật. Phẫu thuật tạo hình ung thư cho phép cắt được thể tích mô vú lớn, tỉ lệ diện cắt an toàn cao, tỉ lệ tái phát thấp hơn trong khi hiệu quả thẩm mỹ cao hơn khi so sánh với phẫu thuật cắt rộng u đơn thuần [3].

Về mặt kỹ thuật, phương pháp bảo tồn dịch chuyển mô là tập hợp bao gồm nhiều kỹ thuật khác nhau. Lựa chọn kỹ thuật nào phụ thuộc vào các yếu tố: vị trí u, kích thước u, thể tích và mức độ sa trễ vú và kinh nghiệm của phẫu thuật viên, trong đó, vị trí u đóng vai trò quan trọng nhất. Hình 1 mô tả sơ đồ các vị trí u khác nhau trên tuyến vú và Hình 2 mô tả các kỹ thuật chính được lựa chọn dựa trên vị trí u.



Hình 1. Vị trí u trên tuyến vú. 1: trên ngoài, 2: trên trong, 3: dưới trong, 4: dưới ngoài, 5: trung tâm



Hình 2: Các kỹ thuật tạo hình dịch chuyển mô theo vị trí u

Tại Việt Nam, kích thước tuyến vú tương đối nhỏ khi so sánh với các nước phương Tây. Đặc thù này đặt ra nhu cầu áp dụng thường xuyên các kỹ thuật tạo hình ung thư trong điều trị bảo tồn ung thư vú. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm giải quyết hai mục tiêu: thứ nhất, đánh giá mức độ an toàn về mặt ung thư học và thứ hai là đánh giá kết quả thẩm mỹ sau điều trị ngoại khoa bảo tồn ung thư vú sử dụng các kỹ thuật dịch chuyển mô.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng, địa điểm và thời gian:

Gồm 167 bệnh nhân nữ ung thư biểu mô tuyến vú được phẫu thuật bảo tồn kết hợp các kỹ thuật tạo hình dịch chuyển mô vú tại khoa Ngoại vú, bệnh viện K trong giai đoạn 2017 - 2020.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang

Các bước tiến hành: Bệnh nhân có chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến vú dựa trên kết quả xét nghiệm mô bệnh học u

trước điều trị theo phân loại của WHO năm 2010 được thăm khám lâm sàng, và cận lâm sàng. Ghi nhận các đặc điểm về nhân trắc, các đặc điểm khối u vú, đặc điểm hình thể tuyến vú. Bệnh nhân có khối u vú kích thước lớn và/hoặc thể tích tuyến vú nhỏ nhưng có nguyện vọng bảo tồn được đánh dấu vị trí u và chuyển điều trị hóa chất hỗ trợ trước. Điều trị phẫu thuật bảo tồn sử dụng các kỹ thuật dịch chuyển mô vú dựa trên vị trí u, kích thước u và hình thể tuyến vú. Bệnh nhân có chỉ định được phẫu thuật tạo cân xứng vú đối diện ngay cùng trong phẫu thuật. Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

- Cỡ áo ngực, mức độ sa trễ tuyến vú theo Regnault.
- Đặc điểm u vú: số lượng, kích thước u, vị trí u, siêu âm, mammography, cộng hưởng từ.
- Đặc điểm mô bệnh học.
- Các kỹ thuật sử dụng
- Thời gian phẫu thuật tính bằng phút, thời gian dùng thuốc giảm đau sau mổ và thời gian hậu phẫu tính bằng ngày. Tỷ lệ tai

biên, biến chứng hậu phẫu.

- Đánh giá diện cắt:
- + Tính tỉ lệ diện cắt tức thì dương tính
- + Tính tỉ lệ diện cắt thường quy dương tính
- + Các yếu tố liên quan tới tỉ lệ diện cắt dương tính

- Kết quả thẩm mỹ ngay sau mổ, 1 tháng sau mổ. Các yếu tố ảnh hưởng tới kết quả thẩm mỹ. Điểm thẩm mỹ được chấm theo thang điểm Lowery – Carlson, sự hài lòng của bệnh nhân được chấm trên thang điểm ba mức độ: rất hài lòng, hài lòng và không hài lòng.

Bảng 1: Thang điểm Lowery – Carlson đánh giá kết quả thẩm mỹ

Yếu tố	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Thể tích vú	Mất cân xứng rõ	Mất cân xứng nhẹ	Cân đối
Đường cong vú	Biến dạng rõ	Biến dạng nhẹ	Tự nhiên, cân đối
Vị trí mô vú	Lệch rõ	Lệch nhẹ	Cân xứng
Nếp dưới vú	Không nhận ra	Nhận ra nhưng không đối xứng	Rõ, cân xứng

Xếp loại: Đẹp: 7 - 8 điểm, tốt: 6 điểm, trung bình: 5 điểm, kém: < 5 điểm

Xử lý số liệu: Các thông tin được ghi nhận theo mẫu bệnh án thống nhất, được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi ghi nhận được 167 trường hợp, trong đó: Cỡ áo ngực 36 và 38 chiếm đa số lần lượt 43,7% và 45,5%. Vú không sa trễ hoặc sa trễ độ một 91,6%, sa trễ độ hai 8,4%.

Bảng 2: Đặc điểm u vú trên lâm sàng và MRI vú

Đặc điểm	Thăm khám lâm sàng	MRI vú
Số lượng u: 1 ổ	161 (96,4%)	152 (91%)
Đa ổ	6 (3,6%)	15 (9,0%)
Vị trí u: ¼ trên-ngoài	87 (52,1%)	
¼ trên-trong	35 (20,9%)	
¼ dưới-trong	12 (7,2%)	
¼ dưới-ngoài	29 (17,4%)	
U trung tâm	4 (2,4%)	
Kích thước u: ≤ 2cm	90 (53,9%)	98 (58,7%)
2-5cm	74 (44,3%)	67 (40,1%)
> 5cm	3 (1,8%)	2 (1,2%)

Kích thước u trung bình của bệnh nhân đo trên MRI là 1.83 ± 0.09 cm. 5 bệnh nhân có khối u lớn được điều trị hóa chất hỗ trợ trước. 138 bệnh nhân (82,6%) có thể mô bệnh học là carcinoma tủy không đặc biệt, độ

mô học đa số là độ II với 71,3%.

Các kỹ thuật dịch chuyển mô được sử dụng: kỹ thuật chữ B cải tiến 80 bệnh nhân (47,9%), kỹ thuật khối tròn 31 bệnh nhân (18,6%), kỹ thuật cánh dơi 2 bệnh nhân

(1,2%), kỹ thuật cắt giảm thể tích cuống dưới 11 bệnh nhân (6,6%), kỹ thuật chữ V 10 bệnh nhân (6%), kỹ thuật cắt giảm thể tích cuống trên 5 bệnh nhân (3%), kỹ thuật chữ J 26 bệnh nhân (15,6%), kỹ thuật bảo tồn trung tâm 2 bệnh nhân (1,2%). Thời gian mổ trung bình là 71,4 phút. Không có bệnh nhân nào phải dùng thuốc giảm đau quá 2 ngày, thời gian hậu phẫu trung bình 6,2 ngày. 2 bệnh nhân (1,2%) bảo tồn kỹ thuật chữ V xuất hiện hoại tử một phần đầu xa vạt da-tuyến, 2 bệnh nhân (1,2%) bảo tồn kỹ thuật cắt giảm thể tích cuống trên bị hoại tử một phần núm vú. Không ghi nhận biến chứng chảy máu, nhiễm trùng vết mổ trong thời gian hậu phẫu.

Sáu trường hợp (3,6%) diện cắt tức thì dương tính và chín trường hợp (5,4%) diện cắt tức thì có quá sản không điển hình. Kết quả xét nghiệm tức thì lần hai âm tính ở 13 trường hợp, dương tính ở 2 trường hợp, 2 bệnh nhân này được cắt lại và làm xét nghiệm diện cắt lần 3 cho kết quả âm tính. Kết quả xét nghiệm mô bệnh học diện cắt thường quy có 1 trường hợp (0,6%) diện cắt còn quá sản không điển hình và 2 trường hợp (1,2%) diện cắt dương tính. Bệnh nhân diện

cắt quá sản được tiến hành phẫu thuật cắt lại và lấy diện cắt lần hai làm xét nghiệm, kết quả âm tính ở lần cắt thứ hai. Hai bệnh nhân diện cắt dương tính bao gồm một bệnh nhân u vị trí $\frac{1}{4}$ trên-ngoài, sử dụng kỹ thuật chữ B cải tiến và một bệnh nhân u ở vị trí $\frac{1}{4}$ trên-trong, sử dụng kỹ thuật khối tròn. Hai bệnh nhân này được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú do thể tích tuyến vú nhỏ, tỉ lệ chuyển phẫu thuật cắt vú là 1,2%.

Kết quả thẩm mỹ đẹp và tốt chiếm đa số: sau mổ (89,7%), sau mổ 1 tháng (91,5%)

Bảng 3: Liên quan điểm thẩm mỹ sau mổ với một số yếu tố

Yếu tố	P
Cỡ áo ngực	0,12
Số lượng u trên MRI	0,127
Kích thước u trên MRI	<0,001
Vị trí u	0,01
Loại kỹ thuật dịch chuyển mô	0,001
Thể mô bệnh học	0,334
Cắt lại diện cắt	< 0,001

Tỉ lệ bệnh nhân rất hài lòng và hài lòng về kết quả thẩm mỹ lần lượt là 90,4% và 8,4%. Hai bệnh nhân chuyển cắt vú (1,2%) không hài lòng với kết quả điều trị phẫu thuật.

Một số hình ảnh minh họa kết quả phẫu thuật



Từ trái qua phải: kỹ thuật chữ B cải tiến, kỹ thuật khối tròn, kỹ thuật chữ V



Kỹ thuật cắt giảm thể tích cuống trên (trái) và kỹ thuật bảo tồn trung tâm (phải)

IV. BÀN LUẬN

Phẫu thuật tạo hình áp dụng trong điều trị ung thư vú cho phép tiếp cận điều trị bệnh ung thư vú theo hướng tích cực hơn, cho phép cải thiện kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật. Qua nghiên cứu 167 trường hợp tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K chúng tôi nhận thấy đây là một kỹ thuật an toàn về ngoại khoa. Tỷ lệ tai biến và biến chứng của phẫu thuật thấp (2,4%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 15 bệnh nhân có tổn thương u đa ổ, chỉ 6 trường hợp phát hiện được trên lâm sàng, các trường hợp còn lại phát hiện trên MRI vú. Tác giả Fancellu A và cộng sự nghiên cứu trên 237 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm được chỉ định chụp MRI vú trước khi điều trị bảo tồn. Kết quả nghiên cứu cho thấy MRI vú làm thay đổi kế hoạch điều trị ở 16,5% trường hợp [4].

Mục tiêu cốt lõi của phẫu thuật bảo tồn ung thư vú đó là đạt được diện cắt an toàn về mặt ung thư học. Xét nghiệm diện cắt tức thì trong mổ giúp phát hiện các trường hợp diện cắt bất thường, từ đó giảm tỉ lệ cắt lại. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân được làm xét nghiệm diện cắt tức thì (diện cắt lạnh). Mười lăm trường hợp (9.0%) có bất thường diện cắt bao gồm sáu trường hợp

diện cắt dương tính và chín trường hợp có quá sản không điển hình. Chương trình nâng cao chất lượng phẫu thuật quốc gia của Mỹ dựa trên dữ liệu về điều trị ung thư vú trong giai đoạn 2006-2010 với trên 24 000 bệnh nhân. Kết quả cho thấy xét nghiệm cắt lạnh diện cắt làm giảm số ca mổ lại vì lý do liên quan tới diện cắt [5]. Tỷ lệ phải cắt thêm liên quan tới diện cắt trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,8%. Tác giả Losken A và CS tiến hành một phân tích gộp lớn bao gồm trên 8000 bệnh nhân được phẫu thuật bảo tồn tại Mỹ, chia vào 2 nhóm: nhóm phẫu thuật bảo tồn đơn thuần và nhóm phẫu thuật bảo tồn kết hợp sử dụng các kỹ thuật tạo hình. Kết quả phân tích cho thấy ở nhóm được phẫu thuật bảo tồn đơn thuần, tỉ lệ phẫu thuật cắt lại chung là 14,6%, so với 4% ở nhóm còn lại ($p < 0.0001$). Tỷ lệ diện cắt dương tính của hai nhóm lần lượt là 21% và 12% ($p < 0.0001$) [3].

Tìm hiểu tác động của các yếu tố khác đến kết quả thẩm mỹ sau điều trị bảo tồn, chúng tôi tiến hành phân tích mối liên quan giữa một số yếu tố và điểm thẩm mỹ (Bảng 3), kết quả bước đầu cho thấy kích thước u trên MRI, vị trí u, loại kỹ thuật dịch chuyển mô và sự cắt lại do diện cắt liên quan có ý nghĩa thống kê với điểm thẩm mỹ. Một số

yếu tố khác bao gồm cỡ áo ngực, số lượng u, và thể mô bệnh học chưa chứng minh được mối liên quan với điểm thẩm mỹ. Tác giả Santos G và cộng sự qua nghiên cứu 122 trường hợp phẫu thuật bảo tồn có sử dụng các kỹ thuật dịch chuyển mô tại Bra-xin thấy rằng tuổi >70 ($p=0,005$), vị trí u ($p=0<0,001$), thể tích vú ($p<0,001$) là các yếu tố liên quan tới kết quả thẩm mỹ của phẫu thuật bảo tồn [6]. Về bản chất, các kỹ thuật dịch chuyển mô là sự áp dụng nguyên lý phẫu thuật tạo hình vào phẫu thuật bảo tồn với các vị trí u khác nhau (hay còn gọi là kỹ thuật bảo tồn dựa trên vị trí u). Với các vị trí phân tư khác nhau của tuyến vú, thể tích tuyến phân bố khác nhau (tập trung chủ yếu tại phần tư trên-ngoài), những vị trí có thể tích tuyến và da ít như phần tư trên-trong, sự cắt rộng khối u dễ gây ra biến dạng hình thể vú hơn so với các vị trí khác. Nhân tố quan trọng khác là thể tích tuyến vú bị cắt bỏ, hầu hết các nghiên cứu lớn đều cho thấy lượng mô vú cắt bỏ càng lớn thì kết quả thẩm mỹ càng kém [3], [7]. Gần đây nhiều tác giả sử dụng tỉ lệ thể tích u - thể tích tuyến vú để tiên lượng kết quả thẩm mỹ. Khi tỉ lệ thể tích u – thể tích tuyến vú lớn (>20%), việc kết hợp các kỹ thuật tạo hình là một lựa chọn phù hợp [8].

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật bảo tồn sử dụng các kỹ thuật dịch chuyển mô cho phép đạt được kết quả thẩm mỹ và sự hài lòng cao trong khi vẫn đảm bảo kết quả về ung thư học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **B. Fisher, S. Anderson, J. Bryant et al (2002).** Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, **347(16)**, 1233-41.
2. **A. Bodilsen, K. Bjerre, B. V. Offersen et al (2016).** Importance of margin width in breast-conserving treatment of early breast cancer. *J Surg Oncol*, **113(6)**, 609-15.
3. **A. Losken, C. S. Dugal, T. M. Styblo et al (2014).** A meta-analysis comparing breast conservation therapy alone to the oncoplastic technique. *Ann Plast Surg*, **72(2)**, 145-9.
4. **A. Fancellu, D. Soro, P. Castiglia et al (2014).** Usefulness of magnetic resonance in patients with invasive cancer eligible for breast conservation: a comparative study. *Clin Breast Cancer*, **14(2)**, 114-21.
5. **J. C. Boughey, T. J. Hieken, J. W. Jakub et al (2014).** Impact of analysis of frozen-section margin on reoperation rates in women undergoing lumpectomy for breast cancer: evaluation of the National Surgical Quality Improvement Program data. *Surgery*, **156(1)**, 190-7.
6. **G. Santos, C. Urban, M. I. Edelweiss et al (2015).** Long-Term Comparison of Aesthetical Outcomes After Oncoplastic Surgery and Lumpectomy in Breast Cancer Patients. *Ann Surg Oncol*, **22(8)**, 2500-8.
7. **R. A. Cochrane, P. Valasiadou, A. R. Wilson et al (2003).** Cosmesis and satisfaction after breast-conserving surgery correlates with the percentage of breast volume excised. *Br J Surg*, **90(12)**, 1505-9.
8. **M. Lagendijk, E. L. Vos, A. H. J. Koning et al (2017).** Tumor-volume to breast-volume RAtio for improving COSmetic results in breast cancer patients (TURACOS); a randomized controlled trial. *BMC Cancer*, **17(1)**, 336.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT U TUYẾN GIÁP KHÔNG SỬ DỤNG DẪN LƯU TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Văn Quảng¹, Nguyễn Đức Huân¹,
Nguyễn Công Tín¹, Trần Hoàng Nam¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu tại bệnh viện K. **Đối tượng:** 57 bệnh nhân u tuyến giáp được phẫu thuật tại khoa Điều trị A, Bệnh viện K từ 09/2019 đến 09/2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp không đối chứng. **Kết quả:** Tỷ lệ nữ/nam là 3,4, chủ yếu dưới 55 tuổi (87,7%); vị trí u giáp thường gặp nhất là thùy phải (54,3%), có ≥ 2 u (77,2%) và mô bệnh học là ung thư tuyến giáp (91,2%); phương pháp phẫu thuật thường dùng nhất là cắt thùy và eo giáp (59,6%); thời gian phẫu thuật trung bình là 40 phút. Chỉ 1 trường hợp có biến chứng tụ dịch sau mổ (1,8%). Thời gian nằm viện trung bình là 3,3 ngày. **Kết luận:** Phương pháp phẫu thuật chủ yếu là cắt thùy và eo giáp; thời gian phẫu thuật trung bình là 40 phút. Chỉ 1 trường hợp có biến chứng tụ dịch sau mổ. Thời gian nằm viện trung bình là 3,3 ngày.

Từ khóa: Đánh giá kết quả, phẫu thuật u tuyến giáp, không dẫn lưu.

SUMMARY

ASSESSING THE EFFECT OF THYROID SURGERY WITHOUT DRAIN AT K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Quảng

Email: lequang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

Objective: Assessing the effect of thyroid surgery without drain at K hospital. **Subject:** 57 patients underwent the thyroid surgery without drain at K hospital from September 2019 to September 2020. **Methods:** A non-controlled intervention study. **Result:** The rate of female/male was 3.4, mainly under 55 years old (87.7%); the most common location of thyroid tumor was right lobe (54.3%), with ≥ 2 tumors (77.2%) and histopathology was thyroid cancer made up 91.2%; the most common surgical method was lobe and isthmus thyroidectomy (59.6%); the average surgery time was 40 minutes. Only 1 case had complications after surgery (1.8%). The average length of hospital stay was 3.3 days. **Conclusion:** The main surgical method is lobe and isthmus thyroidectomy; average surgery time is 40 minutes. Only 1 case has complications after surgery. The average length of hospital stay is 3.3 days.

Keywords: Assessing the result, thyroid surgery, without drain.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến giáp là bệnh hay gặp nhất trong số các khối u của tuyến nội tiết, bao gồm u tuyến giáp lành tính và ung thư tuyến giáp. Trong đó, u tuyến giáp lành tính chiếm trên 95% các trường hợp u tuyến giáp. Theo GLOBOCAN (2018), ung thư tuyến giáp mỗi năm có 567.000 trường hợp mới mắc, đứng thứ 9 về tỷ lệ mắc ở cả 2 giới, đứng thứ 5 nếu tính riêng ở nữ giới [1].

Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính trong các bệnh lý u tuyến giáp. Trước đây,

các phẫu thuật viên thường đặt dẫn lưu sau phẫu thuật tuyến giáp nhằm mục đích theo dõi máu chảy và hạn chế biến chứng tụ dịch sau mổ [2]. Tuy nhiên, các nghiên cứu trên thế giới gần đây đã chỉ ra rằng việc đặt dẫn lưu sau phẫu thuật tuyến giáp là không cần thiết [3].

Tại Việt Nam, tỷ lệ phẫu thuật u tuyến giáp ngày càng tăng lên, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả của phương pháp không dẫn lưu. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “*Đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu tại bệnh viện K*” nhằm làm rõ vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian:

57 bệnh nhân u tuyến giáp được phẫu thuật tại khoa Điều trị A, Bệnh viện K từ 09/2019 đến 09/2020 với:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Tất cả các bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật điều trị u tuyến giáp bao gồm ung thư tuyến giáp và u giáp lành tính có hồ sơ nghiên cứu đầy đủ.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Ung thư tuyến giáp có vết hạch cổ bên, có di căn hạch cổ bên, bướu giáp thông trung thất, tiền sử bệnh về máu, tiền sử phẫu thuật vùng cổ, bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp không đối chứng, chọn mẫu thuận tiện.

- Công cụ nghiên cứu: Bộ câu hỏi nghiên cứu gồm 3 phần chính là: (1) Thông tin chung, (2) Đặc điểm u tuyến giáp, (3) Kết quả phẫu thuật (thời gian phẫu thuật, biến chứng, thời gian nằm viện).

- Các bước thu thập số liệu: Bệnh nhân u tuyến giáp được phẫu thuật không dẫn lưu sẽ được giải thích và mời tham gia nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật bởi cùng ekip và sử dụng phương tiện trong mổ như nhau gồm dao ligation, dao điện và bipolar. Những bệnh nhân đồng ý tham gia sẽ được thu thập thông tin.

2.3. Xử lý số liệu:

Các số liệu được kiểm tra, làm sạch, phân tích bằng các thuật toán thống kê, sử dụng phần mềm SPSS 20.0 với $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu:

Tất cả đối tượng nghiên cứu được cung cấp thông tin đầy đủ về nghiên cứu trước khi tham gia. Tất cả thông tin nghiên cứu sẽ được giữ bí mật và không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng thông qua đề cương đề tài cấp cơ sở của Bệnh viện K năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		n	%
Giới	Nam	13	22,8
	Nữ	44	77,2
Tuổi	<55	50	87,7
	≥55	7	13,3
	Trung bình	46,6 ± 23,60	

Kết quả nghiên cứu cho thấy nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới (77,2% so với 22,8%). Tỷ lệ nữ/nam là 3,4. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $46,6 \pm 23,60$, trong đó chủ yếu là dưới 55 tuổi (chiếm 87,7%).

3.2. Đặc điểm u tuyến giáp của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm u tuyến giáp của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh ung thư		n	%
Vị trí u	Thùy phải	31	54,3
	Thùy trái	14	24,6
	Hai thùy	12	21,1
Số lượng u	1	13	22,8
	≥ 2	44	77,2
Mô bệnh học	Ung thư tuyến giáp	52	91,2
	Bướu giáp keo	5	8,8

Nghiên cứu nhận thấy vị trí u giáp thường gặp nhất là thùy phải (chiếm 54,3%), thùy trái và hai thùy đều khoảng 22%. Phần lớn đối tượng có ≥ 2 u (chiếm 77,2%) và mô bệnh học là ung thư tuyến giáp (chiếm 91,2%).

3.3. Kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không dẫn lưu

Bảng 3. Kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không dẫn lưu

Kết quả phẫu thuật		n	%
Phương pháp phẫu thuật	Cắt giáp toàn bộ+vết hạch	18	31,6
	Cắt thùy và eo	34	59,6
	Cắt 1 thùy	5	8,8
Thời gian phẫu thuật (phút)	Trung bình	40	
	Ngắn nhất	20	
	Dài nhất	65	
Biến chứng	Tự dịch sau mổ	1	1,8
	Chảy máu sau mổ	0	0
	Khác	0	0
Thời gian nằm viện (ngày)	Trung bình	3,3	
	Ngắn nhất	3	
	Dài nhất	7	

Kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp phẫu thuật thường dùng nhất là cắt thùy và eo giáp (chiếm 59,6%), ít dùng nhất là cắt 1 thùy (chiếm 8,8%). Thời gian phẫu thuật trung bình là 40 phút. Biến chứng duy nhất ghi nhận được là tự dịch sau mổ (chiếm 1,8%). Thời gian nằm viện trung bình là 3,3 ngày.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Kết quả nghiên cứu cho thấy nữ giới chiếm tỷ lệ cao hơn nam giới (77,2% so với 22,8%). Tỷ lệ nữ/nam là 3,4. Tuổi trung bình

của đối tượng nghiên cứu là $46,6 \pm 23,60$, trong đó chủ yếu là dưới 55 tuổi (chiếm 87,7%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hiền có 93% đối tượng nghiên cứu là nữ, tuổi trung bình là $47,12 \pm 11,2$, phần lớn đối tượng từ 40-50 tuổi (chiếm 37,5%) [4]. Nghiên cứu của Suslu cũng ghi nhận tỷ lệ nữ/nam là 5,4/1 [5].

4.2. Đặc điểm u tuyến giáp của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu nhận thấy vị trí u giáp thường gặp nhất là thùy phải (chiếm 54,3%), tỷ lệ u thùy trái và hai thùy đều khoảng 22%. Phần lớn đối tượng có ≥ 2 u (chiếm 77,2%) và mô bệnh học là ung thư tuyến giáp (chiếm 91,2%). Kết quả nghiên cứu tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hiền cho thấy tỷ lệ phát hiện 2 khối u trở lên chiếm 72,6% [4]. Nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hậu cũng ghi nhận tỷ lệ ung thư trên 90% [6]. Điều này có thể bị lý giải bởi đa phần bệnh nhân tới khám và điều trị tại viện K là ung thư và nghi ngờ ung thư.

4.3. Kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không dẫn lưu

Kết quả nghiên cứu cho thấy phương pháp phẫu thuật thường dùng nhất là cắt thùy và eo giáp (chiếm 59,6%), ít dùng nhất là cắt 1 thùy (chiếm 8,8%). Thời gian phẫu thuật trung bình là 40 phút. Biến chứng duy nhất ghi nhận được là tụ dịch sau mổ (chiếm 1,8%). Thời gian nằm viện trung bình là 3,3 ngày. Nghiên cứu này có khác biệt với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hiền nhận thấy cắt tuyến giáp toàn bộ vết hạch nhóm VI chiếm tỷ lệ cao nhất (46,4%), tiếp theo là cắt thùy và eo hoặc cắt thùy đơn thuần chiếm 33,3%, thời gian phẫu thuật trung bình là

$43,8 \pm 10,4$ phút [4]. Lê Quang Hưng cũng nhận thấy cắt u tuyến giáp bằng dao Ligasure thời gian phẫu thuật trung bình là $54,8 \pm 11,65$ [7]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu của Suslu với biến chứng tụ dịch sau mổ chiếm 1,2%, nghiên cứu của Lee tỷ lệ này là 5,6% [5], [8].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 57 bệnh nhân ung thư phẫu thuật u giáp không dẫn lưu tại Bệnh viện K từ tháng 09/2019 đến 09/2020 chúng tôi có nhận xét sau: Phương pháp phẫu thuật chủ yếu là cắt thùy và eo giáp; thời gian phẫu thuật trung bình là 40 phút. Chỉ 1 trường hợp có biến chứng tụ dịch sau mổ. Thời gian nằm viện trung bình là 3,3 ngày.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. F. Bray, et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin, 68(6), 394-424.
2. G. Ardito, et al (1999). Drainage in thyroid surgery. Ann Ital Chir, 70(4), 511-516.
3. J. Tian, et al (2017). Comparison of drain versus no-drain thyroidectomy: a meta-analysis. Eur Arch Otorhinolaryngol, 274(1), 567-577.
4. Nguyễn Xuân Hiền (2019). Đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến giáp không sử dụng dẫn lưu tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Luận văn tốt nghiệp Thạc sỹ, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. V. S. Suslu N, et al (2006). Is the Insertion of Drains After Uncomplicated Thyroid Surgery Always Necessary?. Surgery Today, 36(3), 215-218.

6. **Nguyễn Xuân Hậu (2019).** Nghiên cứu giá trị sinh thiết hạch cửa trong bệnh ung thư tuyến giáp. Luận án Tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. **Lê Quang Hưng (2015).** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả ứng dụng dao ligasure trong phẫu thuật u tuyến giáp lành tính tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, Luận văn thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **C. E. C. Lee S.W, et al (2006).** Is Lack of Placement of Drains After Thyroidectomy With Central Neck Dissection Safe? A Prospective, Randomized Study. The Laryngoscope, 116(9), 1632-1635.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI MỞ THÔNG DẠ DÀY TẠI BỆNH VIỆN K

Phan Quang Đạt¹, Nguyễn Văn Trọng², Kim Văn Vự^{1,2}

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mở thông dạ dày qua nội soi và phẫu thuật mở là những kỹ thuật được áp dụng thường quy với những bệnh nhân có chỉ định tại bệnh viện K. Tuy nhiên có mỗi kỹ thuật đều có ưu nhược điểm riêng. Nhằm thêm lựa chọn điều trị cho người bệnh, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tính khả thi, độ an toàn của phẫu thuật nội soi mở thông dạ dày. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, tiến hành trên đối tượng là 11 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn được thực hiện phẫu thuật nội soi mở thông dạ dày từ tháng 3 đến 11/2020 tại khoa Ngoại Tổng hợp Quán Sứ, bệnh viện K. **Kết quả:** Trong 11 bệnh nhân có 10 người nuốt nghẹn do ung thư thực quản, 1 do ung thư lưỡi. Thời gian thực hiện phẫu thuật trung bình là $31,3 \pm 2,7$ phút. Không có ca

nào chuyển mổ mở, không ghi nhận biến chứng nặng trên bệnh nhân. **Kết luận:** Phẫu thuật nội soi mở thông dạ dày sử dụng 2 Trocar là kỹ thuật an toàn, hiệu quả, có thể áp dụng thường quy, thêm lựa chọn điều trị ngoài mở thông qua nội soi và phẫu thuật mở.

Từ khóa: phẫu thuật nội soi, mở thông dạ dày.

SUMMARY

MINIMALLY INVASIVE TECHNIQUE FOR LAPAROSCOPIC GASTROSTOMY AT K HOSPITAL

Introduction: Endoscopic gastroscopy and open surgery are techniques that are routinely applied to patients indicated at K hospital. However, each technique has its own advantages and disadvantages. In order to add treatment options for patients, we carried out this study to evaluate the feasibility and safety of laparoscopic gastrostomy. **Methods:** 11 patients who underwent a laparoscopic gastrostomy from March to September 2020 was performed at K Hospital. **Results:** Eleven patients underwent laparoscopic gastrostomy. Ten had obstructing

¹Bệnh viện K,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phan Quang Đạt

Email: phanquangdat.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

esophagus cancer, 1 had tongue cancer. The mean operative time was 31.3 minutes (± 2.7). There were no conversions to open gastrostomy. No major complications were observed. **Conclusion:** This innovative 2-port laparoscopic technique for gastrostomy tube placement is safe and effective.

Keywords: Laparoscopy, gastrostomy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mở thông dạ dày là phương pháp đặt một ống thông vào trong dạ dày qua thành bụng ra ngoài để nuôi dưỡng, có thể thực hiện bằng phẫu thuật mở hoặc nội soi, điện quang can thiệp, qua nội soi dạ dày.

Vào những năm 1980, kỹ thuật mở thông dạ dày bằng phẫu thuật nội soi được phát triển cùng với kỹ thuật mở qua nội soi dạ dày. Với kỹ thuật mở thông qua nội soi dạ dày với tỷ lệ thành công trên 95%, với ít biến chứng, thời gian hồi phục nhanh nên ngày được áp dụng rộng rãi [1]. Tuy nhiên với những bệnh nhân tắc nghẽn đường xuống dạ dày do các nguyên nhân lại là một trở ngại với kỹ thuật này. Cho nên mở thông dạ dày bằng phẫu thuật mở và phẫu thuật nội soi vẫn có giá trị trong nhiều trường hợp. Chưa kể đến việc đưa ống nội soi vào dạ dày đi qua các khối ung thư đầu cổ, thực quản làm tăng nguy cơ “cấy” tế bào ung thư vào dạ dày và thành bụng [2], [3].

So với phẫu thuật mở, phẫu thuật nội soi đem lại hiệu quả thẩm mỹ cao hơn, hồi phục nhanh hơn. Sau phẫu thuật, trên cơ thể bệnh nhân có rất ít vết tích của một can thiệp của vùng bụng. Theo nghiên cứu của E Kandil và cộng sự, tiến hành trên 40 bệnh với thời gian thực hiện phẫu thuật với trung bình là 29,8 phút. Không có ca nào phải chuyển mổ mở, không có biến chứng nặng với thời gian theo dõi trung bình là 3,1 tháng [4].

Hiện tại ở Bệnh viện K, kỹ thuật này tương đối ít sử dụng, tuy nhiên để có thêm lựa chọn cho bệnh nhân lúc tiến hành mở thông dạ dày, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm đánh giá hiệu quả, tính an toàn của phẫu thuật nội soi mở thông dạ dày.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tiêu chuẩn lựa chọn:

+ Các bệnh nhân có chỉ định mở thông dạ dày.

+ Không có dịch cổ trướng.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

+ Bệnh nhân có phẫu thuật ổ bụng trước đó.

+ Bệnh nhân có các bệnh lý tim mạch, hô hấp mạn tính.

+ Bệnh nhân có chống chỉ định với gây mê.

+ Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu: Từ 01/3/2020 – 30/11/2020.

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Ngoại Tổng hợp Quán Sứ - Bệnh viện K.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

- **Mẫu nghiên cứu:** Chọn mẫu thuận tiện, trong thời gian nghiên cứu chúng tôi thu thập được 11 người bệnh (NB)

2.4. Quy trình kỹ thuật

- Bệnh nhân được gây mê nội khí quản.

- Trocar 12mm đặt vị trí trên rốn. Bơm CO2 lên áp lực 10mmHg.

- Đặt NB tư thế ngược Trendelenburg. Xác định vị trí mở ra da, cách bờ sườn trái ít nhất 2cm.

- Đặt trocar 12mm vào vị trí đã xác định.

- Cặp thành trước dạ dày bằng kẹp Baccook nội soi, rút trocar, đưa thành dạ dày qua thành bụng, xả hết khí CO₂ về áp lực 0mmHg.

- Dùng hai sợi chỉ tiêu đa sợi 2-0 khâu túi vị trí mở, hai sợi chỉ này được dùng để cố định thành dạ dày vào thành bụng sau này.

- Mở lỗ vào dạ dày, đặt sonde, bơm cuff.

- Bơm lại CO₂. Thả thành dạ dày vào ổ bụng.

- Cố định vào thành bụng bằng 2 sợi chỉ 2-0.

- Cố định ngoài sonde.

- Soi kiểm tra.

- Rút máy, đóng cân bụng vị trí trên rốn.

2.5. Phân tích số liệu: Các số liệu sau khi thu thập, được tổng hợp và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.6. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức trong nghiên cứu của Bệnh viện K. Đối tượng nghiên cứu tự nguyện tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm đối tượng nghiên cứu

- Độ tuổi: trung bình 54,4.

- Phân bố bệnh trong nghiên cứu: 10 NB ung thư thực quản, 1 NB ung thư lưỡi.

- Chỉ số BMI của NB khi nhập Viện:

Bảng 1: Chỉ số BMI của người bệnh khi nhập Viện

BMI(kg/m ²)	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
< 18,5	7	63,6
18,5-22,9	4	36,4
> 22,9	0	0
Tổng	11	100%

Phần lớn NB thể trạng gầy, không có bệnh nhân béo phì trong nghiên cứu.

- Đường nuôi dưỡng trước mở thông dạ dày

Bảng 2: Đường nuôi dưỡng trước mở thông dạ dày

Đường nuôi dưỡng	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
Đường miệng	6	50
Tĩnh mạch	6	50

- Bệnh lý kèm theo

Bảng 3: Bệnh lý kèm theo

Bệnh lý	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
Tăng huyết áp	5	45,5
Đái tháo đường	2	18,2
Không mắc bệnh	4	36,3

3.2. Kết quả phẫu thuật nội soi mở thông dạ dày

- Thời gian phẫu thuật trung bình: 31,3 ± 2,7 phút.

- Tai biến trong quá trình phẫu thuật: không

- Triệu chứng sau phẫu thuật

Bảng 4: Triệu chứng sau phẫu thuật

Triệu chứng	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
Đau tại vị trí mở thông	7	63,6
Nôn trớ trào ngược	0	0
Sốt	0	0
Viêm nề chân sonde	5	45,5
Chảy dịch qua mở thông	1	90,9
Viêm phúc mạc	0	0
Tuột ống sonde	0	0

- Thời gian bắt đầu cho ăn sau phẫu thuật

Bảng 5: Thời gian bắt đầu cho ăn sau phẫu thuật

Thời gian	Số người bệnh (n)	Tỷ lệ (%)
<6h	3	27,3
6h-12h	6	54,5
12h-24h	2	18,2

Tất cả các NB đều được cho ăn trong vòng 24h sau phẫu thuật, Không có NB có triệu chứng khó tiêu, đầy bụng, hấp thu tốt.

IV. BÀN LUẬN

Mô tả lần đầu bởi Gauderer vào năm 1979, kỹ thuật mở thông dạ dày qua nội soi (PEG) trở nên phổ biến, gần như thay thế các kỹ thuật khác [5]. Tuy nhiên, hạn chế của PEG là không thể can thiệp với những người bệnh có khối u vùng đầu cổ, thực quản lớn che lấp, hoặc ổ bụng có dịch, gan hoặc đại tràng che phần lớn dạ dày. Một số kỹ thuật phẫu thuật nội soi mở thông dạ dày cũng được mô tả. Tuy nhiên, so với kỹ thuật chúng tôi áp dụng trong nghiên cứu thì các kỹ thuật này đều có độ phức tạp cao hơn, chi phí cao hơn, thời gian thực hiện lâu hơn. Hsieh và cộng sự sử dụng kỹ thuật dùng 3 trocar để mở thông dạ dày trên 48 bệnh nhân ung thư đầu cổ, thời gian thực hiện trung bình là 62,4±11phút, còn trong nghiên cứu của chúng

tôi là 31,3 ± 2,7 phút, tương đương với nghiên cứu của E Kandil và cộng sự [4], [6].

Biến chứng nặng sau phẫu thuật như viêm phúc mạc, nhiễm trùng không ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi với toàn bộ người bệnh.

Thời gian cho ăn qua sonde được thực hiện sớm ngay khi bệnh nhân thoát mê hoàn toàn (trong vòng 24h sau mổ), không cần đợi trung tiện, kết quả dung nạp tốt.

Ưu điểm kỹ thuật của chúng tôi là có thể quan sát đánh giá về tình trạng di căn các tạng trong ổ bụng, điều mà không thể với PEG hoặc rất hạn chế với kỹ thuật mổ mở.

Trong nghiên cứu không có bệnh nhân béo phì với BMI > 22,9, nên khó khăn trong phẫu thuật do thành bụng dày còn chưa được đánh giá đầy đủ với kỹ thuật này.

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật sử dụng 2 trocar mở thông dạ dày của chúng tôi trong nghiên cứu này cho thấy tính an toàn, hiệu quả, giảm thời gian phẫu thuật, chi phí chấp nhận được với đa số người bệnh. Bởi vậy, kỹ thuật này có thể cân nhắc áp dụng thường quy trong điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Croshaw RL, Nottingham JM (2006).** Laparoscopic-assisted percutaneous endoscopic gastrostomy: its role in providing enteric access when percutaneous endoscopic gastrostomy is not possible. *Am Surg*.72(12), 1222–1224.
2. **Khurana, Vikas et al (2005).** Percutaneous endoscopic gastrostomy site metastasis in esophageal cancer. *Gastrointestinal Endoscopy*, Volume 62, Issue 4, 612.
3. **Mincheff TV (2005).** Metastatic spread to a percutaneous gastrostomy site from head and neck cancer: case report and literature review. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 9(4), 466–471.
4. **Kandil, Emad et al (2010).** A simple and safe minimally invasive technique for laparoscopic gastrostomy. *Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, vol. 14(1), 62-5.
5. **Gauderer M (1999).** Twenty years of percutaneous endoscopic gastrostomy: origin and evolution of a concept and its expanded applications. *Gastrointest Endoscopy*, 50(6), 879–883.
6. **Hsieh JS, Wu CF, Chen FM, Wang JY, Huang TJ (2007).** Laparoscopic Witzel gastrostomy-a reappraised technique. *Surgical Endoscopy*, 21(5), 793–797.

NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG UNG THƯ ĐẠI TRÀNG BIỂU MÔ TẾ BÀO NHÃN Ở TRẺ NHỎ

**Kim Văn Vụ^{1,2}, Lương Công Chánh¹,
Phan Quang Đạt¹, Mai Văn Tuấn², Nguyễn Hoàng Anh^{1,2}**

TÓM TẮT

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) ở trẻ nhỏ rất hiếm gặp, chiếm khoảng 1% trong các bệnh ác tính ở trẻ nhỏ, nhưng lại là bệnh ung thư tại đường tiêu hóa phổ biến nhất ở lứa tuổi này.

Dưới đây chúng tôi báo cáo một trường hợp ung thư đại tràng biểu mô tế bào nhĩn ở trẻ nam 14 tuổi. Bệnh nhân đến viện với triệu chứng đau bụng dai dẳng vùng quanh rốn. Trên nội soi đại trực tràng phát hiện khối u vị trí đại tràng lên gây hẹp gần toàn bộ lòng đại tràng. Giải phẫu bệnh sinh thiết là ung thư biểu mô tế bào nhĩn. Bài này chúng tôi xin nêu một số đặc điểm khác nhau về lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư đại trực tràng biểu mô tuyến người lớn và trẻ em.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng, ung thư biểu mô tế bào nhĩn, trẻ nhỏ.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Mai Văn Tuấn

Email: maituan115@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

SUMMARY**CASE REPORT: SIGNET- RING CELL CARCINOMA OF THE COLON IN A CHILDREN**

Colorectal carcinoma in children, although rarely discovered, comprises approximately 1% of pediatric cancers, it is also the most common primary gastrointestinal malignancy in children. Here is a report on a 14-year-old male with signet ring cell carcinoma of the colon. Patient came to the hospital with symptoms of persistent abdominal pain around the navel. On colonoscopy discovered tumor position colon up causing narrow near the entire colon lumen. The result of biopsy is ring cell carcinoma. In this article, we would like to highlight some of the different clinical and subclinical characteristics of colorectal adenocarcinoma in adults and children.

Keywords: Colorectal carcinoma, signet-ring cell carcinoma, children.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là bệnh ung thư phổ biến thứ ba ở người trưởng thành, có tỷ lệ mắc tăng theo tuổi. UTĐTT hiếm khi xảy ra ở trẻ em, với tỷ lệ mắc từ 1 đến 8 trường hợp trên một triệu trẻ em trên toàn thế giới [1]. Tuy triệu chứng lâm sàng có phần giống với người lớn, nhưng các bác sĩ thường không nghĩ đến. Do đó, trẻ thường được phát hiện bệnh ở giai đoạn bệnh đã tiến triển dẫn đến tiên lượng xấu hơn so với người lớn [2]. Triệu chứng lâm sàng thường không đặc hiệu và có thể giống với triệu chứng của các bệnh lành tính. Tuy nhiên tiền sử gia đình có đột biến gen liên quan tới ung thư đại trực tràng hoặc có bệnh viêm ruột mạn tính là một gợi ý quan trọng hướng tới chẩn đoán. UTĐTT có thể phát hiện bằng thăm trực tràng, nội soi đại trực tràng. Siêu âm và chụp cắt lớp vi tính có giá trị trong chẩn đoán sự lan tràn của bệnh. Giải phẫu bệnh là tiêu chuẩn vàng để

chẩn đoán ung thư đại trực tràng.

Chúng tôi xin mô tả một số đặc điểm khác nhau về lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư biểu mô đại trực tràng ở trẻ em và người lớn. Từ đó có cái nhìn rõ hơn về bệnh và giúp các nhà lâm sàng chẩn đoán được sớm hơn bệnh ở trẻ em, giúp cải thiện thời gian sống thêm.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Trẻ nam 14 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, khoảng 1 tháng trước khi vào viện, trẻ có biểu hiện đau bụng quanh rốn dai dẳng, thành cơn kèm theo sút 3kg/ tháng, đại tiện khó. 2 ngày trước vào viện, trẻ đau bụng cơn tăng lên, không buồn nôn, không nôn, trung tiện được, trẻ vào viện. Tại viện, khai thác tiền sử trẻ và gia đình chưa phát hiện bệnh lý bất thường. Khám thấy bụng chướng, mềm, không có dấu hiệu quai ruột nổi, không có phản ứng thành bụng, thăm trực tràng thấy bóng trực tràng rỗng.

Xét nghiệm máu: WBC: 9,1G/l, NEU: 61.8%; hemoglobin: 136.0 g/l; ure: 2.80 mmol/l; creatinine: 53.2 μ mol/l; natri: 136 mmol/l; kali: 3.7 mmol/l; albumin: 41 g/l. Tổng phân tích nước tiểu bình thường.

Siêu âm ổ bụng: nhiều hạch vùng thượng vị, mạc treo, kích thước lớn nhất 22x27mm. Trong trường hợp này chúng tôi hướng tới chẩn đoán u lympho nhiều hơn viêm hạch mạc treo. Do đó, chụp cắt lớp vi tính ổ bụng được tiến hành, kết quả cho thấy: dày thành đại tràng phải chỗ dày nhất ~22mm, thâm nhiễm xung quanh, không giãn đoạn ruột phía trên, kèm nhiều hạch mạc treo, khoang sau phúc mạc cạnh bó mạch chủ, hạch lớn đường kính ngắn ~34mm, không đồng nhất. Nội soi đại tràng phát hiện đại tràng góc gan có khối sùi loét lớn chiếm gần hết chu vi lòng đại tràng gây hẹp lòng, máy nội soi không qua được, niêm mạc lòng đại tràng còn lại bình thường. Kết quả sinh thiết: hình

ảnh ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Xét nghiệm maker ung thư CEA: 85.4 IU/ml (bình thường <5.0 ng/ml).

Trẻ được chẩn đoán bán tắc ruột do ung thư đại phải. Trẻ được nhịn ăn, kháng sinh cephalosporin thế hệ 3 và metronidazole, truyền dịch.

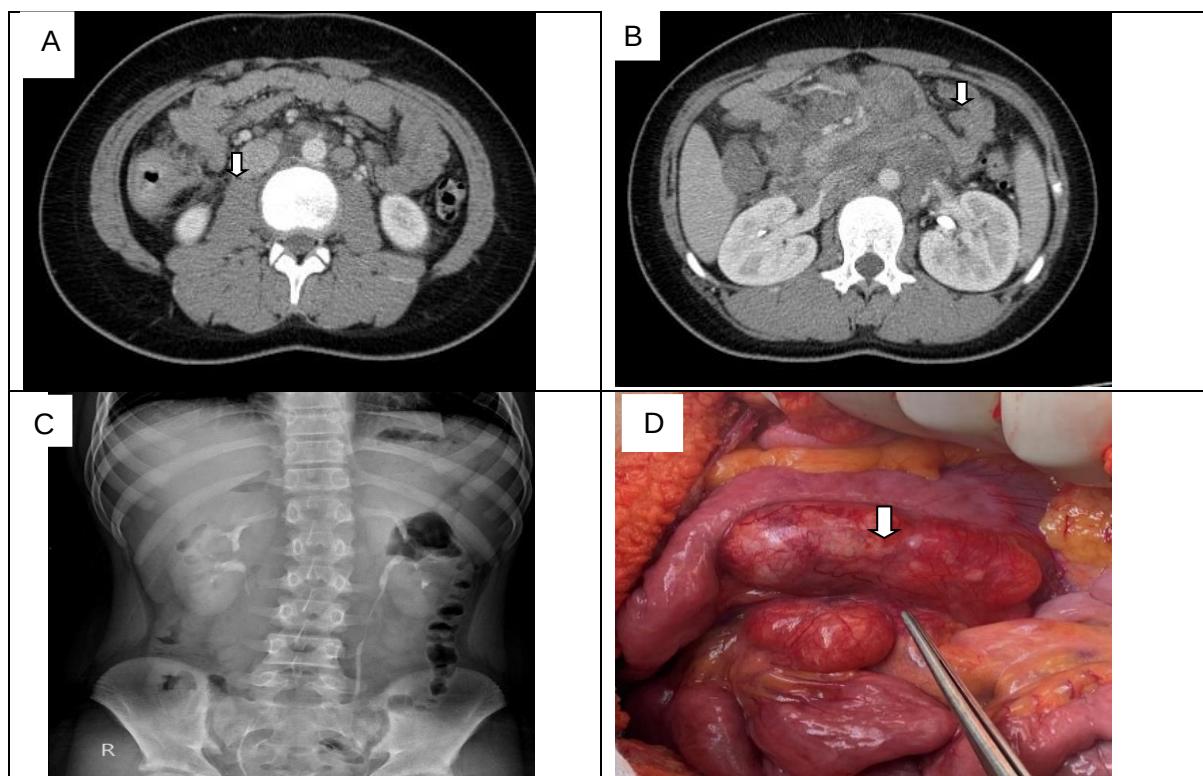
Trong phẫu thuật, đại tràng phải gần góc gan có khối u kích thước 4x6cm xâm lấn thanh mạc đại tràng kiểu vòng nhẵn gây hẹp lòng ruột. Giảm nhẹ đoạn đại tràng phía trên u. Khối hạch kích thước lớn ôm quanh động mạch chủ, động mạch mạc treo tràng trên, mạch đại tràng giữa và xung quanh góc Treitz nguy cơ gây hẹp góc Treitz. Đánh giá trong phẫu thuật không lấy bỏ được toàn bộ khối hạch.

Lấy hạch sinh thiết tức thì, kết quả: ung thư biểu mô tế bào nhẵn. Tiến hành phẫu

thuật palliative cắt đại tràng phải, nối hồi tràng-đại tràng ngang kiểu bên-bên. Dự phòng nguy cơ khối hạch lớn quanh góc Treitz gây hẹp lòng tá tràng. Tiến hành nối vị tràng trước đại tràng ngang.

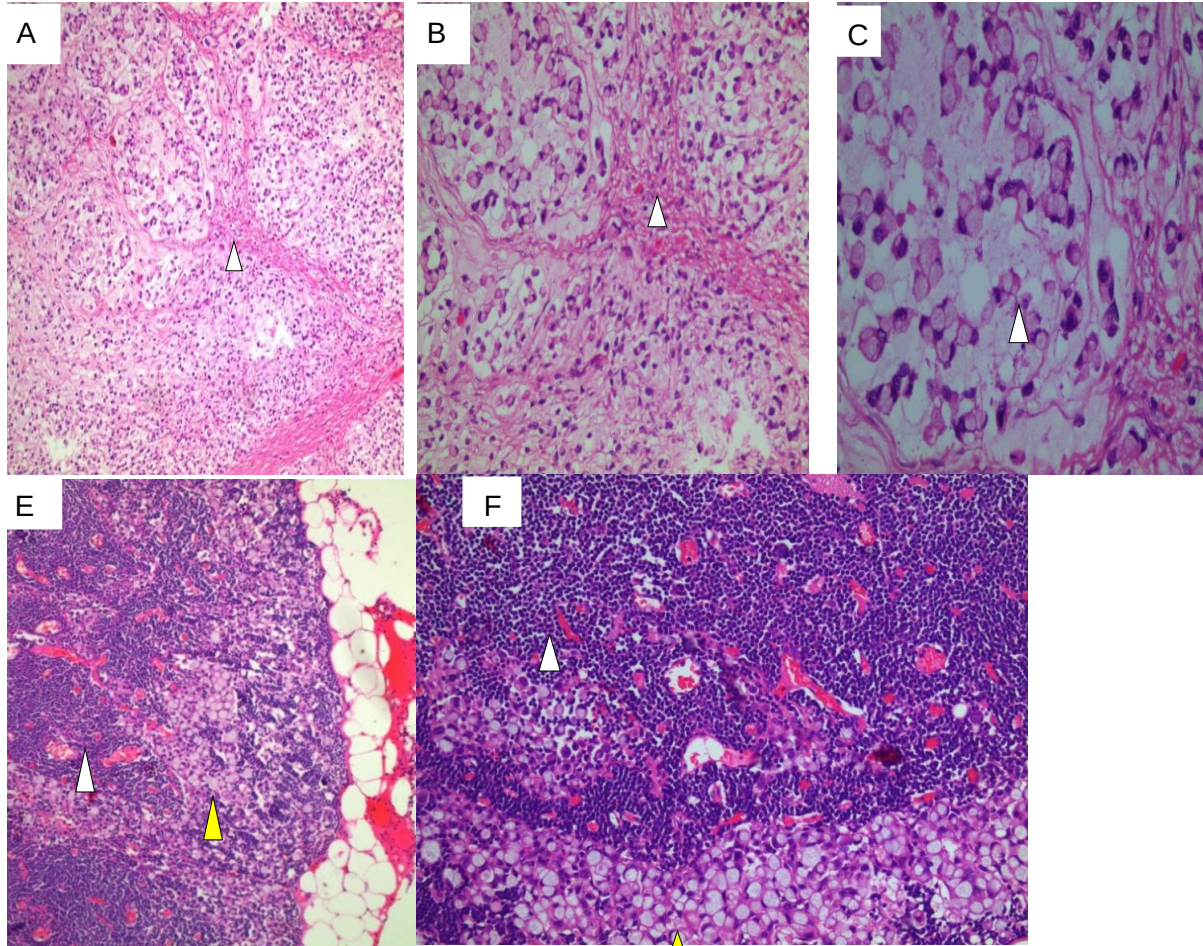
Giải phẫu bệnh sau mổ của khối u đại tràng phải: ung thư biểu mô tế bào nhẵn xâm lấn qua thanh mạc, xâm lấn mạch máu và thần kinh. 32/48 hạch quanh đại tràng di căn carcinoma tế bào nhẵn. Trẻ được chẩn đoán ung thư đại tràng T4bN3M1 (Dukes D).

Nhuộm hóa mô miễn dịch cả MLH1 (human mutL homolog1), MSH2 (human mutS homolog2), MSH6 (human mutS homolog6) và PMS2 (human postmeiotic segregation) đều dương tính, tương ứng với MSS/MSI-L. Không có đột biến gen BRAF V600E/K và KRAS trên codon 12/13 hoặc codon 16.



Hình 1. (A) Hình ảnh dày thành đại tràng phải. (B) Khối hạch lớn quanh động mạch chủ; (C) Không có hình ảnh tắc ruột trên Xquang; (D) Khối hạch quanh góc Treitz trong mổ

Hậu phẫu: trẻ trung tiện ngày thứ 4, ra viện ngày thứ 10 với PS =2. Toàn trạng của trẻ kém nên gia đình xin không điều trị hóa chất. Trẻ tử vong sau phát hiện bệnh 3 tháng.



Hình 2: Giải phẫu bệnh khối u: (A-C) hình ảnh carcinoma tế bào nhẵn (Nhuộm HE độ phóng đại lần lượt x100, x200, x400). Hạch di căn: (E-F) (nhuộm HE độ phóng đại lần lượt x100, x200, mũi tên vàng: vùng tế bào ác tính).

III. BÀN LUẬN

Theo y văn ung thư đại trực tràng hiếm gặp ở trẻ nhỏ với tỉ lệ 1/10.000.000 trẻ và người vị thành niên <20 tuổi. Ở trẻ nhỏ bệnh đạt đỉnh ở 15 tuổi, trường hợp nhỏ nhất được chẩn đoán là ở trẻ nữ 9 tháng tuổi. Trong các bệnh lý ác tính đường tiêu hóa ở trẻ nhỏ thì ung thư biểu mô đại trực tràng hay gặp nhất [3].

Trái với ở trẻ nhỏ, ở người lớn UTĐTT đứng thứ 3 về tỉ lệ mắc và đứng thứ 4 về tỉ lệ

tử vong ở cả hai giới do các bệnh ung thư. Tỉ lệ mắc mới khoảng 43.7/100.000 một năm ở cả hai giới, bệnh đạt đỉnh ở tuổi 65. Theo các nghiên cứu hồi cứu gần đây, tỉ lệ mắc ung thư đại trực tràng ở nhóm dưới 50 tuổi tăng dần. Ước tính vào năm 2030, tỉ lệ ung thư đại tràng và trực tràng tăng lần lượt 90.0% và 124.2% ở nhóm tuổi từ 20-34 [4].

Đau bụng và nôn là triệu chứng hay gặp nhất trong ung thư đại trực tràng ở trẻ nhỏ

[1]. Các triệu chứng khác được báo cáo bao gồm rối loạn tiêu hóa, sút cân và thiếu máu [2]. Tuy nhiên, những triệu chứng này không đặc hiệu ở trẻ nhỏ và có thể nhầm lẫn với nhiều triệu chứng rối loạn chức năng khác ở đường tiêu hóa [5]. Thời gian từ lúc khởi phát triệu chứng đến khi được chẩn đoán kéo dài từ 2 đến 6 tháng, trung bình là 3 tháng [1]. Ở bệnh nhân lớn tuổi các triệu chứng hay gặp gồm: xét nghiệm máu trong phân dương tính (77%), đại tiện máu (58%), thiếu máu (57%), đau bụng (52%). Thời gian trung bình từ lúc xuất hiện các triệu chứng trên đến lúc chẩn đoán là 5 tuần (trung bình khoảng 1-20 tuần) [6].

Vị trí khác nhau của ung thư đại tràng có biểu hiện triệu chứng khác nhau. Ung thư đại tràng phải có thể biểu hiện như: khối thành bụng, thiếu máu, tiêu chảy hoặc lồng ruột. Ung thư đại tràng trái có thể gây đại tiện máu, tắc ruột, rối loạn tiêu hóa, dẫn đến triệu chứng ban đầu có thể chỉ là đau bụng và tiêu chảy.

Ở người lớn, các vị trí u hay gặp là đại tràng phải (27%), đại tràng trái (53%); trong khi đó ở trẻ nhỏ lần lượt là 43% và 44% [5], [1]. Do đó, trẻ thường nhập viện với các triệu chứng bán tắc ruột, tắc ruột, như ca lâm sàng được báo cáo trên. Triệu chứng sớm hơn ở bệnh nhân này là thỉnh thoảng có đau bụng cơn, và chẩn đoán được xác định bằng nội soi đại trực tràng sinh thiết. Chính vì thế, khối u ở đại tràng nên được nghĩ đến với tất cả những trẻ nhập viện với biểu hiện tắc ruột, đau bụng dai dẳng và rối loạn tiêu hóa. Siêu âm và CT có thể góp phần chẩn đoán sớm ung thư đại tràng ở trẻ nhỏ. Nội soi đại trực tràng kết hợp với sinh thiết có vai trò quyết định trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng, với độ chính xác 90-95%. CEA được dùng để tiên lượng cũng như theo dõi kết quả điều

trị, nhưng CEA không đặc hiệu cho bất kỳ khối u nào. CEA tăng trên 5 ng/mL dự báo tiên lượng bệnh xấu hơn [5].

Ung thư biểu mô tuyến là thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất ở UTĐTT. Tuy nhiên, ở bệnh nhân trẻ tuổi tỉ lệ thể biệt hóa thấp, không biệt hóa, type nhầy, có thành phần tế bào nhầy cao hơn so với người lớn. Những thể giải phẫu bệnh đó có biểu hiện ác tính hơn, đáp ứng rất kém với hóa chất, thường xâm lấn rộng xung quanh và di căn phúc mạc [1]. Giải phẫu bệnh ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng ở trẻ nhỏ: thể nhầy (>50%), độ biệt hóa kém 32%, có thành phần tế bào nhầy 48% các trường hợp [1][3][5]. Trong khi đó ở người lớn: thể nhầy 5-8%, độ biệt hóa kém 18%, có thành phần tế bào nhầy trên giải phẫu bệnh chỉ gặp ở 1% [3][5].

Do các triệu chứng bệnh dễ nhầm với các bệnh lý lành tính đường tiêu hóa nên tại thời điểm chẩn đoán 86% trẻ nhỏ có giai đoạn bệnh TNM ≥ 3 và 37% được chẩn đoán di căn xa [1][5]. Trong khi đó ở người lớn chỉ 18% có di căn xa tại thời điểm chẩn đoán [5]. Chính vì thế 17% các trường hợp trẻ tại thời điểm chẩn đoán không thể phẫu thuật cắt bỏ khối u và 55% các trường hợp sau phẫu thuật cắt bỏ khối u còn u trên đại thể [1].

Tiền sử gia đình có người thân mắc ung thư có sự liên kết mạnh mẽ với ung thư đại trực tràng ở trẻ em. Hội chứng đa polyp đại trực tràng có tính chất gia đình gặp ở 10% các trường hợp, còn ung thư đại trực tràng di truyền không polyp gặp ở 10-30% các trường hợp [2][5]. Do vậy, trẻ nhỏ có các triệu chứng rối loạn tiêu hóa dai dẳng trên nên có tiền sử gia đình mắc ung thư nặng nề, chụp CT bụng hoặc nội soi đại tràng có thể được cân nhắc. Bất ổn định vị vệ tinh cao (MSI) là một trong những đột biến gen quan

trọng trong ung thư đại trực tràng ở trẻ em và dẫn đến lỗi hệ thống sửa chữa ghép cặp DNA [2]. Đó là đặc trưng của ung thư đại trực tràng xuất hiện sớm, hội chứng Lynch hay còn biết đến như là hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền không polyp (HNPCC). Một số đột biến trong hệ thống lỗi sửa chữa ghép cặp DNA được biết đến nhiều như là MLH1, MSH2, MSH6, và PMS2 [2].

Do ung thư đại trực tràng ở trẻ em thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, hay gặp thể giải phẫu bệnh với độ biệt hóa kém nên ung thư đại trực tràng ở trẻ nhỏ có tiên lượng rất xấu so với người lớn. Thời gian sống thêm 5 năm từ thời điểm chẩn đoán ở trẻ nhỏ chỉ đạt 51%, trong khi đó tỉ lệ này ở người lớn là 75% [3].

Phẫu thuật chỉ có giá trị triệt căn trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn tại chỗ. Tuy nhiên, với bệnh nhân từ giai đoạn II trở lên, hóa chất bổ trợ rất quan trọng nhằm loại bỏ các tổn thương vi di căn, từ đó làm giảm nguy cơ tái phát hoặc bệnh tiến triển. Hiện tại hóa chất với thường được chọn là 5-fluoro-uracil, đặc biệt với bệnh nhân giai đoạn III hoặc IV, bởi vì các nghiên cứu chỉ ra rằng hóa chất mang lại lợi ích về thời gian sống thêm và giảm nguy cơ tái phát [8]. Gần đây, điều trị đích với kháng thể đơn dòng như bevacizumab đem lại những kết quả hứa hẹn trong điều trị ung thư đại trực tràng có di căn. Xạ trị bổ trợ không đem lại lợi ích về thời gian sống thêm cho bệnh nhân không có khả năng phẫu thuật triệt căn; tuy nhiên xạ trị có thể giúp giảm nhẹ triệu chứng trong trường hợp có di căn xa.

Ung thư tế bào nhẵn có biểu hiện rất ác tính, tỉ lệ di căn hạch cao ngay cả trong giai đoạn sớm và 60-100% trẻ nhỏ nhập viện với giai đoạn bệnh tiến triển Dukes C hoặc D. Phẫu thuật triệt căn thường được áp dụng

trong ung thư đại tràng tế bào nhẵn, ngay cả khi ở giai đoạn tiến triển. Hơn nữa, ung thư biểu mô tế bào nhẵn di căn đầu tiên tới hạch quanh ruột và thường trong khoảng 10 cm từ vị trí khối u nguyên phát [7].

Bởi vì ung thư biểu mô tế bào nhẵn hiếm gặp ở trẻ nhỏ, nên sinh thiết tức thì trong trường hợp khối u nghi ngờ ác tính cao. Thêm vào đó, diện cắt ruột nên cách vị trí khối u nguyên phát ít nhất 10cm để giảm nguy cơ di căn trong trường hợp có thể. Bởi vì hiếm khi ung thư tế bào nhẵn có biểu hiện tắc ruột nên việc chặn bị ruột kỹ trước cuộc mổ giúp ích cho việc thực hiện miệng nối trong phẫu thuật. Do đó sẽ trở nên phức tạp hơn khi phát hiện khối u trong phẫu thuật ngay cả với phẫu thuật triệt căn hay chăm sóc giảm nhẹ. Trong ca lâm sàng trên bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại tràng phải trước phẫu thuật nhưng do có tình trạng bán tắc ruột nên bệnh nhân được nhịn ăn và nuôi dưỡng đường tĩnh mạch. Thế nên, đại tràng trong lúc mổ chứa ít phân và chỉ giãn nhẹ, giảm nguy cơ tại miệng nối.

Bệnh thường xảy ra tỉ lệ rất ít. Tuy nhiên, 10-30% các trường hợp ung thư biểu mô tế bào nhẵn ở trẻ nhỏ được báo cáo có yếu tố nguy cơ liên quan như là: hội chứng đa polyp gia đình, viêm loét đại tràng, bệnh Crohn, hội chứng Peutz-Jegher. Bất ổn định vị vệ tinh cao là một đột biến gen quan trọng. Theo báo cáo của Sultan ung thư biểu mô tế bào nhẵn gặp ở 18% ung thư đại trực tràng ở trẻ nhỏ và vị thành niên. Thường ung thư biểu mô tế bào nhẵn gặp hệ thống sửa chữa ghép cặp DNA. Một số đột biến sửa chữa ghép cặp được biết đến ở MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2.

IV. KẾT LUẬN

Ung thư đại trực tràng ở trẻ em rất hiếm với biểu hiện lâm sàng không điển hình và

không được quan tâm đúng mức bởi bố mẹ và bác sĩ lâm sàng; vì thế tiên lượng thường xấu do chẩn đoán ở giai đoạn bệnh thường đã tiến triển. Các bệnh ác tính của đại tràng nên được nghĩ đến khi trẻ đến viện với các biểu hiện của tắc ruột, đau bụng, rối loạn tiêu hóa kéo dài, chẩn đoán bệnh sớm trẻ tăng cơ hội được điều trị triệt căn và giảm tỉ lệ tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hill DA, et al (2007). Colorectal carcinoma in childhood and adolescence: a clinicopathologic review. J Clin Oncol, 25: 5808-5814.
2. Yang R, et al (2010). Primary solid tumors of the colon and rectum in the pediatric patient. A review of 270 cases. J Surg Res, 161: 209-216.
3. Wyllie R, et al (eds) (2011). Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders.
4. Majumdar SR, et al (1999). How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to, location. Am J Gastroenterol, 94: 3039-3045.
5. Schumacher P, et al (2007). The metastatic lymph node ratio predicts survival in colon cancer. Am J Surg, 194: 827-832.
6. Goldberg RM: N9741 (2003). A phase III study comparing irinotecan to oxaliplatin-containing regimens in advanced colorectal cancer. Clin Colorectal Cancer, 2: 81.
7. Ko YS, et al (1995). Carcinoma of the colon in a child. ZhonghunZa Zhi, 36: 227-230.
8. Jemal A, et al (2007). Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 59: 225-249.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỚM PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRÀNG SIGMA TẠI KHOA NGOẠI BỤNG 2 BỆNH VIỆN K

Hoàng Lê Minh¹, Đoàn Trọng Tú¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng sigma tại khoa Ngoại bụng 2 Bệnh Viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 35 bệnh nhân ung thư đại tràng sigma được phẫu thuật nội soi phục hồi lưu thông trong ổ bụng tại Bệnh Viện K từ 11/2019 đến 11/2020. Nghiên cứu mô tả, bệnh

nhân được theo dõi và đánh giá kết quả trong thời gian nằm viện. **Kết quả:** Tuổi trung bình là $61,8 \pm 9,8$ (35-75 tuổi). Số lượng hạch nạo vét trung bình $13,6 \pm 1,8$ hạch. Tỷ lệ di căn hạch là 37,1%. Giai đoạn T2 chiếm 40%, T3 chiếm 40% và T4 chiếm 20%. Kết quả điều trị sau mổ: tử vong 0. Thời gian phẫu thuật trung bình: 120 ± 6 phút, thời gian nằm viện trung bình là $7,7 \pm 0,8$ ngày. Thời gian trung tiện sau mổ trung bình 3,1 ngày. Lượng máu mất trong mổ trung bình 30,5 ml. Không có biến chứng rò miệng nối, 100% bệnh nhân được phục hồi lưu thông tiêu hóa bằng máy cắt nối qua nội soi. **Kết luận:** Cắt ung thư đại tràng sigma vét hạch, phục hồi lưu thông tiêu

¹Bệnh Viện K

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Lê Minh

Email: Drleminh17@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

hóa qua phẫu thuật nội soi kết quả khả quan.

Từ khóa: ung thư đại tràng sigma, phẫu thuật nội soi.

SUMMARY

EVALUATION OF EARLY SURGICAL RESULTS OF LAPAROSCOPIC FOR SIGMOID CANCER AT THE DEPARTMENT OF ABDOMINAL SURGERY 2 - K HOSPITAL

Objective: To evaluate early surgical results of laparoscopic for patients with sigmoid cancer at Department of Abdominal Surgery 2, K hospital.

Method: Our study included 35 patients with sigmoid cancer treated by laparoscopic surgery with intra- abdominal anastomosis at K hospital from 11/2019 to 11/2020. This is a descriptive study in which patients was assessed and monitored during hospital stay. **Results:** The mean age was $61,8 \pm 9,8$ (range 35-75). The mean number of dissected lymph nodes was $13,6 \pm 1,8$. The rate of node metastasis was 37,1%. T2, T3 and T4 stages accounted for 40%, 40% and 20% respectively. Post- operative results: no patients died, the mean surgical time was 120 ± 6 minutes, the mean length of hospital stay was $7,7 \pm 0,8$ days. The mean time to post- operative gas pass was 3,1 days. Mean volume of intra- operative blood loss was 30,5 ml. No anastomosis fistulas were recorded. All patients' anastomosis were done using laparoscopic stapler. **Conclusions:** Laparoscopic sigmoid resection with lymphadenectomy and anastomosis for sigmoid cancer is an effective technique

Keywords: sigmoid cancer, laparoscopic surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng (UTĐT) là bệnh phổ biến, trên thế giới tính chung cả nam và nữ

thì UTĐT đứng hàng thứ 4 sau ung thư phổi, ung thư dạ dày và ung thư vú ở nữ. ở các nước công nghiệp phát triển như Tây Âu, Bắc Mỹ, tỷ lệ UTĐT tăng rất cao, đứng hàng thứ 2 sau ung thư phổi [1]

UTĐT được coi là loại ung thư có tiên lượng tương đối tốt, thời gian sống 5 năm sau mổ ở tất cả các giai đoạn khoảng 65%, nếu được chẩn đoán sớm thì thời gian sống 5 năm sau mổ có thể lên tới 90% [2].

Điều trị UTĐT sigma chủ yếu là phẫu thuật, mổ mở là phương pháp phẫu thuật kinh điển, hoá trị chỉ có tác dụng hỗ trợ nâng cao hiệu quả điều trị [3]. Phẫu thuật nội soi đại tràng được Jacobs bắt đầu vào năm 1991[4], tới nay PTNS đã được áp dụng rộng rãi trên toàn thế giới và từng bước khẳng định được tính ưu việt của nó

Phẫu thuật nội soi đã tạo ra một cuộc cách mạng về kỹ thuật trong phẫu thuật đại tràng, đặc biệt phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng sigma tái lập lưu thông trong ổ bụng với nhiều ưu điểm, Một số nghiên cứu cộng gộp và tổng quan hệ thống gần đây so sánh hai kỹ thuật nội trong và nội ngoài cho thấy, kỹ thuật nội trong giúp phục hồi sau mổ nhanh hơn, nằm viện ngắn hơn và ít biến chứng hơn[4]. Tuy nhiên, tại Việt Nam còn ít nghiên cứu đánh giá về phương pháp này.

Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá sâu rộng hơn hiệu quả của phương pháp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu: 35 bệnh nhân ung thư đại tràng sigma đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được phẫu thuật nội soi tại khoa ngoại bụng 2 Bệnh Viện K

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Tại khoa ngoại bụng 2 Bệnh Viện K

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 10/2019 đến tháng 10/2020

2.3 Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả

2.4 Các chỉ tiêu nghiên cứu: Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân ung thư đại tràng sigma. Kết quả phẫu thuật: thời gian mổ trung bình, số ngày nằm viện trung bình. Biến chứng sau mổ: rò, chảy máu...

2.5 Thu thập vào xử lý số liệu: Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án thống nhất,

thông tin thu được từ hồ sơ bệnh án. Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình là $61,8 \pm 9,8$, thấp nhất là 35 cao nhất là 75

35 bệnh nhân tỷ lệ nam chiếm 34,3%. Nữ chiếm 65,7%

Triệu chứng lâm sàng: đại tiện nhày máu 100%

Bảng 1. Một số đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Vị trí khối u	Đại tràng xuống	8	22,9
	Đại tràng sigma	27	77,1
	Tổng	35	100
Giai đoạn T	T2	14	40
	T3	14	40
	T4a	7	20
	Tổng	35	100
Giai đoạn N	N0	22	62,9
	N (+)	13	37,1
	Tổng	35	100
Thế giải phẫu bệnh	AC biệt hoá cao	8	22,9
	AC biệt hoá vừa	23	65,7
	AC kém biệt hoá	4	11,4
	Tổng	35	100

Chúng tôi lựa chọn phẫu thuật cho những bệnh nhân ung thư đại tràng xuống (22,9%) và đại tràng sigma (77,1%) chiếm đa số bệnh nhân phù hợp với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Ngọc Đan u đại tràng sigma chiếm 83,1% [5]. Đối với giai đoạn T, phẫu thuật nội soi ung thư đại tràng sigma tái lập lưu thông trong ổ bụng chỉ đặt ra chủ yếu với những khối u giai đoạn sớm (T2, T3) chiếm 80%, T4a có 7 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 20%.

Tỷ lệ di căn hạch xét nghiệm giải phẫu bệnh sau khi phẫu thuật trong nghiên cứu của

chúng tôi là 37,1 %, ung thư đại tràng sigma là bệnh lý ác tính tiến triển nhanh, di căn hạch sớm. vì vậy trong phẫu thuật chúng tôi luôn tuân thủ đúng nguyên tắc phẫu thuật ung thư đại tràng CME [6].

3.2. Đặc điểm phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật cho một bệnh nhân của chúng tôi trung bình là 120 ± 6 phút, ngắn nhất là 90 phút, dài nhất là 180 phút. Những ca đầu do mới triển khai nên mất nhiều thời gian (dài nhất 180 phút) có hạ đại tràng góc lách, khi dần hoàn thiện kỹ năng

mổ, thời gian được rút ngắn đáng kể. Thời gian mổ trung bình của Nguyễn Hoàng Bắc (2003) là 170 phút [5]. Của Đào Văn Cam (2019) là 199 phút [7]. Thời gian phẫu thuật trung bình ở nghiên cứu của chúng tôi ngắn hơn so với một số tác giả khác có thể do bệnh nhân được phẫu thuật ung thư đại tràng sigma của chúng tôi ở giai đoạn sớm hơn và

rút được kinh nghiệm trong kỹ thuật từ các tác giả đi trước.

Thời gian nằm viện trung bình $7,7 \pm 0,8$ ngày, ngắn nhất 7 ngày, dài nhất 15 ngày trường hợp này bệnh nhân có chảy máu miệng nối sau phẫu thuật và được điều trị nội khoa.

Số lượng hạch nạo vét trung bình $13,6 \pm 1,8$ hạch, ít nhất là 10 hạch, nhiều nhất là 16 hạch.

Bảng 2. Số lượng trocar

Số trocar	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
4 trocar	25	71,4
5 trocar	10	28,6
Tổng	35	100

Có 2 cách đặt trocar trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí đặt và số lượng trocar chúng tôi xác định dựa vào vị trí khối u và độ dài đại tràng sigma trên lâm sàng. Mục đích giúp thuận lợi trong quá trình phẫu tích vét hạch, hạ đại tràng góc lách và tái lập lưu thông tiêu hoá trong ổ bụng, với các trường hợp u đại

tràng xuống và đại tràng sigma ngắn chúng tôi sử dụng 5 trocar chiếm 28,6%, giúp thao tác phẫu tích được thuận lợi hơn, và chúng tôi cũng tận dụng vị trí trocar thành bụng trái để đặt dẫn lưu giúp giảm số vết mổ trong phẫu thuật [8].

Bảng 3. Hạ đại tràng góc lách, khâu treo tử cung

Loại	Hạ ĐT góc lách		Khâu treo tử cung	
Có	9	25,7	10	28,6
không	26	74,3	25	71,4
Tổng	35	100	35	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 9 trường hợp hạ đại tràng góc lách trong đó có 8 trường hợp khối u vị trí đại tràng xuống và một trường hợp đại tràng sigma ngắn cần hạ đại tràng góc lách để không căng miệng nối. với các bệnh nhân nữ có tử cung to chúng tôi

tiến hành khâu treo tử cung lên thành bụng trước có 10 bệnh nhân chiếm 28,6%, tạo thuận lợi trong quá trình phẫu tích, cắt nối trong ổ bụng và hạn chế việc sử dụng thêm một trocar để thao tác vén tử cung.

Bảng 4. Thời gian cho ăn sau mổ

Thời gian cho ăn	n	%
1-2 ngày	5	11,5
3-4 ngày	22	67,7
≥ 4 ngày	8	20,8
Tổng	35	100

Thời gian cho ăn sau mổ, theo nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 11,5% bệnh nhân cho ăn sau mổ 1-2 ngày, 67,7% cho ăn sau mổ 3-4 ngày và 20,8% bệnh nhân cho ăn sau mổ $\geq$ 4 ngày. Gần đây chúng tôi có xu hướng cho ăn sớm sau phẫu thuật, giúp cho bệnh nhân

hồi phục sau mổ sớm hơn, các nghiên cứu cho thấy cho ăn sớm sau mổ không làm tăng biến chứng sau phẫu thuật tiêu hóa và ngược lại làm cho khả năng hồi phục của bệnh nhân nhanh hơn [8].

Bảng 5. Các biến chứng sau phẫu thuật

Biến chứng sau mổ	n	Xử trí	%
Chảy máu miệng nối	2	ĐT nội	5,7
		Mổ lại	0
Nhiễm trùng vết mổ	2		5,7
Rò miệng nối	0	ĐT nội	0
		Mổ lại	0
Tắc ruột sớm sau mổ	1	ĐT nội	2,8
		Mổ lại	0

Tai biến trong mổ và biến chứng sau phẫu thuật: phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng sigma tái lập lưu thông tiêu hóa trong ổ bụng là phẫu thuật có tỷ lệ biến chứng tương đối thấp trong nghiên cứu của chúng tôi. Không có bệnh nhân rò miệng nối sau mổ. 02 bệnh nhân theo dõi biến chứng chảy máu miệng nối sau mổ (máu chảy qua sonde hậu môn) nhưng điều trị nội khoa và bệnh nhân xuất viện ổn định. Một trường hợp bệnh nhân có tắc ruột sớm sau mổ do dẫn lưu Douglas cạnh miệng nối, tuột khỏi vị trí ban đầu chèn ngang quai ruột (phát hiện qua chụp CT ổ bụng) chúng tôi tiến hành rút dẫn lưu điều trị nội khoa bệnh nhân ổn định. Các trường hợp sau chúng tôi rút kinh nghiệm bằng đặt sonde silicon mềm hút áp lực âm hạn chế được biến chứng trên.

IV. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại tràng sigma cho kết quả khả quan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hoàng Bắc, Nguyễn Hữu Thịnh (2011).** Phẫu thuật nội soi một vết mổ cắt đại tràng do ung thư, Phẫu thuật nội soi và nội soi Việt Nam, số 1, tr. 11- 15
2. **Nguyễn Ngọc Đan (2012).** Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi cắt đại tràng trái tại bệnh viện hữu nghị Việt Đức, Luận Văn tốt nghiệp thạc sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Đào Văn Cam và cộng sự (2019).** Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi cắt đại tràng với kỹ thuật làm miệng nối trong ổ bụng tại bệnh viện nhân dân Gia Định, Ho Chi Minh City Journal of Medicine , Supplement of Vol. 23 - No 1- 2019: 207 – 213.
4. **Jacob B.P, Salky B(2005).** Laparoscopic colectomy for colon adenocarcinoma, Surg Endosc, No 19, pp. 643- 649.
5. **Valleur(2010).** Colectomie pour cancer du colon gauche, Chirurgie du tube digestif bas, pp. 25- 33.

6. Bergamaschi R, Schochet E, Haughn C, Burke M, Reed JF et al (2008). Standardized laparoscopic intracorporeal right colectomy for cancer: short-term outcome in 111 unselected patients. Diseases of the Colon & Rectum, 51 (9); pp. 1350-1355.
7. Bray F(2009). Épidémiologie du cancer colorectal, cancerodigestif, vol1 No1, pp. 2- 6.
8. Allaix, M.E., G. Giraudo, A. Ferrarese, et al (2016). 10-Year Oncologic Outcomes After Laparoscopic or Open sigma colon Cancer. World J Surg. 40(12): p. 3052-3062.

U LYMPHO BIỂU HIỆN TẠI TUYẾN GIÁP: BÁO CÁO 6 TRƯỜNG HỢP VÀ HỒI CỨU Y VẤN

Lê Văn Quảng^{1,2}, Ngô Quốc Duy¹, Lê Thế Đường¹,
Lê Xuân Sơn², Trần Đức Toàn¹, Ngô Xuân Quý¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, kết quả điều trị u lympho biểu hiện tại tuyến giáp và hồi cứu lại y văn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo hàng loạt ca bệnh gồm 6 bệnh nhân u lympho biểu hiện tại tuyến giáp được điều trị phẫu thuật tại bệnh viện K từ năm 2016 đến 2020. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của 6 bệnh nhân là 61,8 tuổi (42-78 tuổi). Trong đó có 2 bệnh nhân là nam, 4 bệnh nhân nữ. Tất cả các bệnh nhân đều vào viện vì khối u lớn vùng cổ. Kích thước tổn thương trung bình tại tuyến giáp là 5,3cm (4-8 cm). Chỉ có một bệnh nhân có hội chứng B. Có 3 bệnh nhân có giải phẫu bệnh là DLBCL, còn lại 3 bệnh nhân thể MALT. CD20 dương tính ở cả 6 bệnh nhân. 5/6 bệnh nhân được phẫu thuật cắt tuyến giáp để chẩn đoán, chỉ có 1 bệnh nhân được sinh thiết mở để chẩn đoán bệnh. R-CHOP được điều trị ở 2 bệnh

nhân và R-CVP được điều trị ở 4 bệnh nhân còn lại. Bệnh đạt đáp ứng hoàn toàn và tất cả bệnh nhân đều còn sống, không có bệnh nhân nào tái phát với thời gian theo dõi trung bình là 24 tháng (5-53 tháng)

Từ khoá: u lympho tại tuyến giáp, ung thư tuyến giáp, DLBCL, MALT

SUMMARY

PRIMARY THYROID LYMPHOMA: CASE SERIES OF 6 PATIENTS AND REVIEW OF THE LITERATURE

Objectives: To study clinicopathological characteristics, outcomes of primary thyroid lymphoma and review of the literature. **Method:** Case series of 6 primary thyroid lymphoma patients who treated from 2016 to 2020 at Vietnam National Cancer Hospital. **Results:** Six patients were treated for primary thyroid lymphoma, four of whom were women and two were men, with a mean age of 61,8 (42-78) years. Common complaint of those patients was the sudden swelling of the neck. A mean diameter of thyroid tumor was 5,3cm (4-8 cm). Only 1 patient has B syndrome. 3 patients were DLBCL and the other 3 patients were MALT.

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Quảng

Email: lequang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

CD20 was positive in all patients. 5/6 patients underwent thyroidectomy and 1 patient underwent surgical excision in order to diagnosis. Chemotherapy (R-CHOP regimen and R-CVP regimen) was applied to all six patients. All patients were still alive without recurrence at the mean 24^m (range 5-53) months of follow-up.

Key words: primary thyroid lymphoma, thyroid cancer, DLBCL, MALT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho tuyến giáp nguyên phát (PTL) là bệnh lý ác tính hiếm gặp, chiếm dưới 5% bệnh tuyến giáp ác tính và dưới 2% u lympho ngoài hạch, với tỷ lệ mắc hàng năm khoảng 2/1000.000 người [1]. PTL thường xuất hiện trên phụ nữ có viêm giáp mạn Hashimoto, tuổi 60-70, có u vùng cổ lớn nhanh. Tỷ lệ nam/nữ là 1/4. PTL chủ yếu thuộc nhóm tế bào B không Hodgkin [2]. Trong đó, nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hay gặp nhất, chiếm trên 50% các trường hợp, theo sau là u lympho thể MALT – u lympho vùng rìa ngoài hạch, chiếm 10-23% [1], [2]. Hiện nay, chưa có báo cáo nào về u đặc điểm bệnh học, điều trị u lympho biểu hiện tại tuyến giáp. Đó chính là lý do chúng tôi báo cáo các ca lâm sàng, qua đó sẽ tổng hợp lại đặc điểm bệnh học và kết quả điều trị u lympho biểu hiện tại tuyến giáp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Báo cáo hàng loạt ca bệnh gồm 6 trường hợp được điều trị tại bệnh viện K trong thời gian từ năm 1/2016 – 1/2020 được đưa vào nghiên cứu. Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, chẩn đoán và điều trị của 6 bệnh nhân được tóm tắt ở bảng 1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Độ tuổi trung bình của 6 bệnh nhân là

61,8 tuổi (42-78 tuổi). Trong đó có 2 bệnh nhân là nam, 4 bệnh nhân nữ. Tỷ lệ nam/nữ là 1/2. Tất cả các bệnh nhân đều vào viện vì khối u lớn vùng cổ. Không có bệnh nhân nào có triệu chứng nói khàn hay khó thở.

Thăm khám lâm sàng thấy có 5 trong 6 bệnh nhân biểu hiện đồng thời tại giáp trạng và hạch cổ hai bên, trong đó 4 bệnh nhân biểu hiện tại 1 thùy giáp trạng và 1 bệnh nhân biểu hiện cả 2 thùy giáp trạng. Một bệnh nhân còn lại có biểu hiện bệnh lan tràn ở 2 thùy tuyến giáp, hạch cổ, ổ bụng. Kích thước tổn thương trung bình tại tuyến giáp là 5,3cm (lớn nhất là 8cm, nhỏ nhất là 4cm). Trong số 6 bệnh nhân chỉ có một bệnh nhân có hội chứng B với triệu chứng sốt, vã mồ hôi đêm.

Cận lâm sàng: siêu âm được sử dụng ở tất cả các bệnh nhân, với biểu hiện trên hình ảnh siêu âm là: tăng âm hoặc giảm âm không đồng nhất. Nồng độ TSH (Thyrotrophin-Stimulating Hormone) tăng (bình thường: 0,4 – 3,0 uIU/ml) ở 2 bệnh nhân, 4 bệnh nhân còn lại cho kết quả bình thường. Tất cả các bệnh nhân đều được thực hiện chọc hút tế bào chẩn đoán, chỉ có 1 bệnh nhân cho kết quả định hướng U lympho không Hodgkin, bệnh nhân này sau đó được thực hiện sinh thiết mở để làm mô bệnh học. 5 bệnh nhân còn lại kết quả tế bào học đều âm tính, vì thế 5 bệnh nhân này được trải qua phẫu thuật (trong đó có 4 bệnh nhân cắt toàn bộ, 1 bệnh nhân cắt 1 thùy), qua đó chẩn đoán xác định mô bệnh học. Có 3 bệnh nhân có giải phẫu bệnh là u lympho tế bào B lớn lan tỏa (Diffuse large B cell), 3 bệnh nhân được chẩn đoán là thể MALT (Mucosa Associated Lymphoid tissue). Cả 6 bệnh nhân đều có biểu hiện trên HMMD đặc hiệu cho tế bào B như: dương tính với CD20, CD79a, âm tính với CD3, CD5.

Sau khi tiến hành làm các xét nghiệm cần thiết để chẩn đoán giai đoạn, 1 bệnh nhân được xếp giai đoạn I, 4 bệnh nhân được xếp loại giai đoạn là II, và 1 bệnh nhân được xếp giai đoạn IV theo phân loại Lugano. Cả 6 bệnh nhân được điều trị hóa chất. Phác đồ hóa chất được sử dụng: có 4 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ R-CVP và 2 bệnh nhân

được điều trị bằng phác đồ R-CHOP. Kết quả đều cho thấy bệnh đáp ứng hoàn toàn sau điều trị hoá chất. Thời gian theo dõi trung bình của 6 bệnh nhân là 24 tháng, ngắn nhất là 5 tháng, dài nhất là 53 tháng. Tại thời điểm hiện tại, tất cả bệnh nhân đều còn sống, chưa có bệnh nhân nào có biểu hiện bệnh tái phát hay tiến triển.

Bảng 1: Đặc điểm 6 bệnh nhân u lympho biểu hiện tại tuyến giáp

	Bệnh nhân 1	Bệnh nhân 2	Bệnh nhân 3	Bệnh nhân 4	Bệnh nhân 5	Bệnh nhân 6
Tuổi	78	76	50	69	56	42
Giới	Nam	Nữ	Nam	Nữ	Nữ	Nữ
Tiền sử	Khoẻ mạnh	Khoẻ mạnh	Khoẻ mạnh	Khoẻ mạnh	Khoẻ mạnh	Khoẻ mạnh
Kích thước tổn thương	8cm	6cm	5cm	5cm	4cm	4cm
Vị trí	1 thùy, hạch cổ	1 thùy, hạch cổ	1 thùy, hạch cổ	2 thùy, hạch cổ	2 thùy, hạch cổ, ổ bụng	1 thùy, hạch cổ
Hội chứng B	Không	Không	Không	Không	Không	Có
TSH	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Tăng	Tăng	Bình thường
FT4	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Giảm	Bình thường
Chẩn đoán	Cắt toàn bộ tuyến giáp	Sinh thiết mở	Cắt toàn bộ tuyến giáp	Cắt toàn bộ tuyến giáp	Cắt toàn bộ tuyến giáp	Cắt thùy trái tuyến giáp
Mô bệnh học	DLBCL	DLBCL	DLBCL	MALT	MALT	MALT
Giai đoạn	IIAE (tuyến giáp, hạch cổ)	IIAE (tuyến giáp, hạch cổ)	IIAE (tuyến giáp, hạch cổ)	IIAE (tuyến giáp, hạch cổ)	IVAE (tuyến giáp, hạch cổ, bụng)	IIE (tuyến giáp, hạch cổ)
Điều trị	Phẫu thuật + R-CVP	R-CVP	Phẫu thuật + R-CHOP	Phẫu thuật + R-CVP	Phẫu thuật + R-CHOP	Phẫu thuật + R-CVP
Còn sống	Còn	Còn	Còn	Còn	Còn	Còn
Thời gian theo dõi	24 tháng	5 tháng	23 tháng	23 tháng	16 tháng	53 tháng

DLBCL: Diffuse large B cell; MALT: Mucosa Associated Lymphoid tissue

TBGT: Cắt toàn bộ giáp trạng; R-CVP: Rituximab, Cyclophosphamide, Vincristin, Prednisolon

R-CHOP: Rituximab, Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristin, Prednisolon

IV. BÀN LUẬN

U lympho tuyến giáp nguyên phát (PTL) là bệnh lý ác tính hiếm gặp, chiếm dưới 5% bệnh tuyến giáp ác tính và dưới 2% u lympho ngoài hạch, với tỷ lệ mắc hàng năm khoảng 2/1000.000 người [1].

PTL chủ yếu thuộc nhóm tế bào B không Hodgkin. Trong đó, nhóm u lympho tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) hay gặp nhất, chiếm trên 50% các trường hợp, theo sau là u lympho thể MALT – u lympho vùng rìa ngoài hạch, chiếm 10-23%. Các nhóm mô bệnh học hiếm gặp hơn gồm u lympho thể nang (10%), u lympho thể lympho bào nhỏ ngoài hạch (3%), u lympho Hodgkin (2%) [2]. Một lượng nhỏ thuộc u lympho dòng tế bào T, thường xuất hiện sau mắc virus HTLV-I. U lympho thể MALT điển hình xuất hiện trên bệnh nhân viêm giáp Hashimoto, với cơ chế rối loạn tự miễn [3]. Trong báo cáo, chúng tôi chỉ gặp hai nhóm DLBCL và MALT.

Chẩn đoán u lympho thể tế bào B lớn lan tỏa (DLBCL) thường có thể dựa vào chẩn đoán tế bào học. Ngược lại, u lympho thể MALT khó chẩn đoán hơn bởi nó thường tồn tại cùng với viêm tuyến giáp Hashimoto, cần nhuộm hóa mô miễn dịch. Tuy nhiên, chẩn đoán u lympho tại tuyến giáp dựa vào chọc tế bào còn khó khăn [4]. Do vậy, nhiều bệnh nhân được chẩn đoán sau khi phẫu thuật. Trong số 6 bệnh nhân của chúng tôi, có 5 bệnh nhân được chẩn đoán sau mổ, chỉ có 1 bệnh nhân định hướng đến chẩn đoán PTL sau khi chọc tế bào. Tuy nhiên, bệnh nhân này cũng được tiến hành sinh thiết mở để làm mô bệnh học và hoá mô miễn dịch để khẳng định chẩn đoán và định hướng phương pháp điều trị.

Về điều trị u lympho tại tuyến giáp, hoá chất và xạ trị là phương pháp điều trị chính.

Phẫu thuật ít có vai trò trong điều trị u lympho nguyên phát tại tuyến giáp, thường có ý nghĩa trong sinh thiết chẩn đoán và trong các trường hợp chèn ép nhằm khai thông đường thở, điều trị triệu chứng [5]. Xạ trị thường chỉ áp dụng trong một số trường hợp có thể mô bệnh học độ ác tính thấp, ở giai đoạn khu trú [6]. Một số trường hợp có thể mô bệnh học độ ác tính thấp, khi bệnh nhân không có triệu chứng, có thể theo dõi đến khi có triệu chứng. Hoá chất có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh [7]. Phác đồ hóa chất thường dùng là R-CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone và rituximab), R-CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisolone và rituximab) [4],[6]. Trong số 6 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi, có 3 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ R-CHOP và 3 bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ R-CVP. Tất cả bệnh nhân đều có đáp ứng hoàn toàn.

Tiền lượng bệnh phụ thuộc vào giai đoạn và loại mô bệnh học. Thống kê dữ liệu của SEER, theo giai đoạn, tỷ lệ DSS 5 năm là 86%, 81%, 64% tương ứng giai đoạn I, II, III/IV. Theo mô bệnh học, tỷ lệ DSS 5 năm là 75% ở u lympho thể B lớn lan tỏa, 96% ở u lympho MALT, 87% ở u lympho thể nang, 86% ở u lympho lympho bào nhỏ [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian theo dõi trung bình của 6 bệnh nhân là 24 tháng, ngắn nhất là 5 tháng, dài nhất là 53 tháng. Tại thời điểm hiện tại, tất cả bệnh nhân đều còn sống, chưa có bệnh nhân nào có biểu hiện bệnh tái phát hay tiến triển.

V. KẾT LUẬN

U lympho biểu hiện tại tuyến giáp ít gặp và việc chẩn đoán thường gặp nhiều khó khăn. Trong đó hai thể mô bệnh học hay gặp

nhất là DCBLC và MALT. Hoá chất và xạ trị là hai phương pháp điều trị chủ yếu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Thieblemont C, et al (2002).** Primary thyroid lymphoma is a heterogeneous disease. *J Clin Endocrinol Metab*, 87(1):105–11.
2. **Derringer GA, et al (2000).** Malignant lymphoma of the thyroid gland: a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol*, 24(5): 623–39.
3. **Sarinah B, et al (2010).** Primary lymphoma of the thyroid: diagnostic and therapeutic considerations. *Asian J Surg*, 33(1):20–4.
4. **Alzouebi M, et al (2012).** Primary thyroid lymphoma: the 40 year experience of a UK lymphoma treatment centre. *Int J Oncol*, 40(6): 2075–80.
5. **Onal C, Li YX, et al (2011).** Treatment results and prognostic factors in primary thyroid lymphoma patients: a rare cancer network study. *Ann Oncol*, 22(1): 156–64.
6. **Ha CS, et al (2001).** Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer*, 91(4): 629–35.
7. **Chai Y, et al (2015).** Clinicopathological characteristics and treatment outcomes of 38 cases of primary thyroid lymphoma: a multicenter study. *Ann Surg Treat Res*, 89(6): 295–9.
8. **Graff-Baker A, et al (2000).** Prognosis of primary thyroid lymphoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1,408 cases. *Surgery*, 146(6): 1105–15.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỐNG THÊM CỦA BỆNH NHÂN SARCOM TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Văn Bình¹, Lê Trí Chính¹, Nguyễn Trọng Diệp¹

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá kết quả sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân sarcom tử cung được điều trị tại bệnh viện K. **Phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu trên 30 bệnh nhân sarcom tử cung điều trị từ 1/2014 đến 10/2019 tại bệnh viện K. Bệnh nhân được đánh giá kết quả sống thêm toàn bộ, sống thêm không bệnh. **Kết quả:** Thời gian theo dõi trung bình là

22,3 ± 17,1 tháng (1–61 tháng). Kết thúc nghiên cứu: 10 bệnh nhân tái phát và/di căn, trong đó 6 trường hợp đã tử vong, 4 bệnh nhân còn sống. 22 bệnh nhân còn sống trong đó 18 bệnh nhân khỏe mạnh không bệnh, 4 bệnh nhân sống có tái phát hoặc di căn. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là 45,6 ± 4,8 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 80,3%, 73%, 36,5%. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là 38,5 ± 5,3 tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 65,4%, 58,1%, 46,5%. **Kết luận:** Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy sarcom tử cung là bệnh lý ác tính thân tử cung có tiên lượng xấu.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Bình

Email: binhva@yahoo.fr

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

SUMMARY**EVALUATE SURVIVAL OUTCOME OF UTERINE SARCOMA PATIENTS AT K HOSPITAL**

Objective: Our study evaluated the outcome of overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) of patients with uterine sarcoma treated at K hospital. **Method:** We conducted retrospective studies on 30 patients with uterine sarcoma treated from 1/2014 to 10/2019 at K hospital. The patient was assessed for OS, DFS. **Results:** In our study, the average follow-up time was 22.3 ± 17.1 months (1-61 months). End of study: 10 patients were recurrent and metastasis, of which 6 cases died, 4 patients survived. 22 patients were alive, of which 18 patients were healthy and no disease, 4 patients had relapses or metastases. The average of OS time was 45.6 ± 4.8 months. The overall survival rates of 2 years, 3 years, 5 years were 80.3%, 73%, 36.5%, respectively. The average of DFS was 38.5 ± 5.3 months. The DFS rates of 2 years, 3 years and 5 years were 65.4%, 58.1% and 46.5%, respectively. **Conclusion:** In the study, we found that uterine sarcoma is a uterine malignancy that has a worse prognosis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcom tử cung là bệnh lý ác tính nguồn gốc từ tế bào cơ trơn tử cung hoặc mô liên kết của tử cung. Đây là bệnh lý hiếm gặp, chỉ chiếm 3-9% các khối u ác tính thân tử cung [1, 2]. So với ung thư biểu mô nội mạc tử cung, sarcom thân tử cung tiến triển nhanh và có tiên lượng xấu hơn, tỷ lệ tái phát khá cao (50-60%). Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng không đặc hiệu, khó phân biệt với u cơ trơn lành tính ở tử cung; sinh thiết nội mạc tử cung trước mổ có độ nhạy không cao (33-68%), do đó bệnh phát hiện khó,

phần lớn bệnh được chẩn đoán sau khi cắt tử cung hoặc bóc u xơ tử cung.

Về đặc điểm mô bệnh học, dựa theo dữ liệu tổng kết năm 2012 trong khoảng thời gian từ năm 1970 đến năm 2011: sarcom cơ trơn là typ phổ biến nhất (chiếm khoảng 63%, tiếp đến là sarcom mô đệm tử cung (21%), còn lại là sarcom không biệt hóa và một số thể hiếm gặp khác: adenosarcoma, rhabdomyosarcoma, Pecoma [2].

Về điều trị, phẫu thuật đóng vai trò chủ đạo, xạ trị giảm nguy cơ tái phát tại chỗ nhưng không cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ, hóa chất ít nhạy cảm được chỉ định trong giai đoạn muộn, điều trị nội tiết có giá trị với các trường hợp sarcom mô đệm độ thấp hoặc các trường hợp dương tính với thụ thể nội tiết.

Do tính hiếm gặp của bệnh nên hiện nay trên thế giới chưa có nhiều nghiên cứu lớn và chưa có đủ bằng chứng mạnh mẽ để đưa ra các chỉ định điều trị hỗ trợ mang tính đồng thuận cao. Tại Việt Nam cũng như bệnh viện K, hiện có rất ít nghiên cứu đầy đủ và chi tiết về sarcoma tử cung. Các nghiên cứu thường kết hợp đánh giá sarcoma tử cung với các bệnh lý ác tính khác tại tử cung như ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung [3]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá kết quả sống thêm của bệnh nhân sarcom tử cung được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K từ 1.2014-10.2019.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định sarcom tử cung và điều trị tại bệnh viện K giai đoạn từ tháng 1.2014 đến tháng

10.2019 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ dưới đây:

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:**
 - + Được chẩn đoán xác định sarcom tử cung bằng mô bệnh học tại bệnh viện K.
 - + Hồ sơ theo dõi và thông tin đầy đủ.
 - + Không mắc các bệnh lý cấp và hoặc mãn tính có nguy cơ tử vong gần.

+ PS: 0,1

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**
 - + Mất thông tin sau điều trị
 - + Mắc các bệnh cấp hoặc mãn tính có nguy cơ tử vong gần

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu có theo dõi dọc

2.2.2. Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu và cách chọn mẫu

- Cỡ mẫu: 30 bệnh nhân, chọn mẫu thuận tiện (tất cả các bệnh nhân đảm bảo các

tiêu chuẩn lựa chọn và ngoại trừ ở trên đều được đưa vào nghiên cứu).

2.2.3. Công cụ thu thập số liệu:

- Công cụ thu thập số liệu: Bệnh án nghiên cứu mẫu

- Thông tin kết quả sống thêm: Thông qua khám lại định kỳ, gọi điện, gửi thư

2.3.4. Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu

- **Thời gian sống thêm toàn bộ:** được tính từ thời điểm phẫu thuật tới khi bệnh nhân tử vong (3 năm, 5 năm).

- **Thời gian sống thêm không bệnh:** được tính từ thời điểm phẫu thuật tới khi bệnh nhân xuất hiện tái phát và/hoặc di căn (3 năm, 5 năm).

2.4. Xử lý và phân tích số liệu: Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16 .0.

III. KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ

3.1. Kết quả theo dõi sau điều trị

Bảng 3.1: Kết quả theo dõi sau điều trị

Kết quả theo dõi	Thời gian
Thời gian theo dõi trung bình	22,3±17,1 tháng
Thời gian theo dõi dài nhất	61 tháng
Thời gian theo dõi ngắn nhất	1 tháng
Số bệnh nhân còn sống	22
Số bệnh nhân đã tử vong	6
Số bệnh nhân tái phát và/di căn	10

- Thời gian theo dõi trung bình là 22,3 ± 17,1 tháng, dài nhất là 61 tháng, ngắn nhất là 1 tháng.

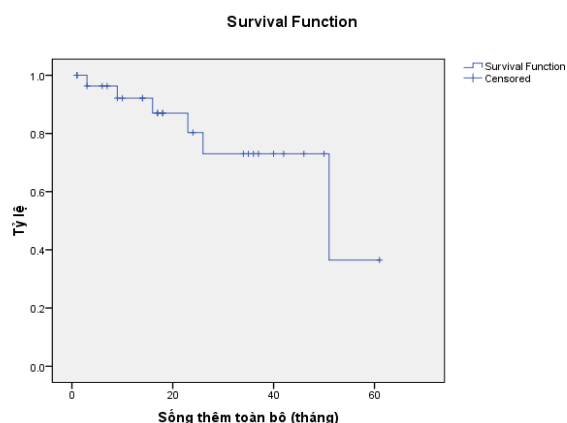
- Kết thúc nghiên cứu: 10 bệnh nhân tái phát và/di căn, trong đó 6 trường hợp đã tử vong, 4 bệnh nhân còn sống. 22 bệnh nhân còn sống trong đó 18 bệnh nhân khỏe mạnh

không bệnh, 4 bệnh nhân sống có tái phát hoặc di căn.

3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)

Bảng 3.3: Kết quả sống thêm toàn bộ

OS	2 năm	3 năm	5 năm
Trung bình 45,6±4,8	80,3%	73%	36,5%



Biểu đồ 3. Sống thêm toàn bộ

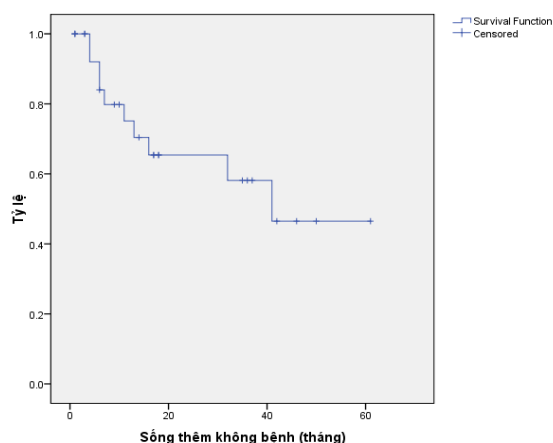
- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $45,6 \pm 4,8$ tháng

- Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 80,3%, 73%, 36,5%.

3.3. Thời gian sống thêm không bệnh (DFS)

Bảng 3.3 Kết quả sống thêm không bệnh

DFS	2 năm	3 năm	5 năm
Trung bình: $38,5 \pm 5,3$ (tháng)	65,4%	58,1%	46,5%



Biểu đồ 3.2 Sống thêm không bệnh

- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $38,5 \pm 5,3$ tháng

- Tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 65,4%, 58,1%, 46,5%.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu chúng tôi cho thấy: Thời gian theo dõi trung bình là $22,3 \pm 17,1$ tháng, ngắn nhất là 1 tháng và dài nhất là 61 tháng. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 22 bệnh nhân còn sống (trong đó 18 bệnh nhân sống không tái phát và di căn, 4 bệnh nhân sống có tái phát hoặc di căn), 6 bệnh nhân chết, 10 bệnh nhân có tái phát hoặc di căn trong quá trình điều trị.

Thời gian tái phát, di căn trung bình là $14 \pm 12,7$ tháng, sớm nhất là 4 tháng và muộn nhất là 41 tháng. Phần lớn tái phát và di căn xuất hiện trong 2 năm đầu (80%). Vị trí tái phát có thể chỉ tại vùng hoặc di căn xa đơn thuần hoặc vừa tái phát tại vùng vừa kèm di căn xa, trong đó di căn phổi 1 bệnh nhân, tái phát thành chậu kèm di căn phổi 2 bệnh nhân, di căn gan kèm phổi 3 bệnh nhân, di căn tuyến thượng thận 1 bệnh nhân, 1 bệnh nhân tái phát môm cụt âm đạo, 1 bệnh nhân tái phát hạch chậu, 1 bệnh nhân tái phát thành bụng. Như vậy đa số là di căn tạng xa 7 bệnh nhân (70%), trong đó di căn phổi là hay gặp nhất (6 bệnh nhân). Điều này cũng phù hợp với tính chất mô bệnh học của ung thư tổ chức liên kết di căn theo đường máu là chủ yếu, rất ít khi di căn hạch.

Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $45,6 \pm 4,8$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 80,3%, 73%, 36,5%.

Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $38,5 \pm 5,3$ tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 65,4%, 58,1%, 46,5%.

Nghiên cứu của Terek và CS [4] dựa trên dữ liệu hồi cứu 57 bệnh nhân sarcom tử cung. Tại thời điểm 80 tháng, có 15 bệnh nhân đã chết, OS cho toàn bộ cho bệnh nhân trong nghiên cứu là 36,7%. OS trung bình là $61,17 \pm 5.1$ tháng.

Naamann Y và CS [5] nghiên cứu 40 bệnh nhân sarcom tử cung. Thời gian theo dõi trung bình là 44 tháng, tái phát ở 44% bệnh nhân. Giai đoạn bệnh tương quan với tỷ lệ sống sau 5 năm: 73,1% cho giai đoạn I-II và 22,2% cho giai đoạn III-IV. Tác giả đưa ra kết luận yếu tố tiên lượng duy nhất có tương quan đáng kể với sống sót là giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán. Mặc dù có những tiến bộ trong chẩn đoán và điều trị, sự sống sót vẫn không được cải thiện trong 25 năm qua.

Vrzic-Petronijevic S và CS [6] hồi cứu 61 trường hợp sarcom tử cung cho kết quả: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm là 74,3%, 3 năm là 71,1% , 5 năm là 64,3%. Yếu tố của giá trị tiên đoán quan trọng nhất trong nghiên cứu là độ mô học.

Pautier P và CS [7] nghiên cứu 157 bệnh nhân sarcom tử cung trong đó 78 bệnh nhân uLMS, 52 bệnh nhân u müllerian hỗn hợp ác tính, 27 bệnh nhân ESS. Kết quả thời gian theo dõi trung bình là 54 tháng (6-230 tháng). OS trung bình và DFS trung bình lần lượt là 33 và 13 tháng.

Như vậy so sánh với kết quả của các tác giả trên thế giới chúng tôi cho kết quả gần tương tự về thời gian sống thêm của bệnh nhân sarcom tử cung. Một điểm chung của các nghiên cứu đều chỉ ra rằng, sarcom tử cung có tiên lượng xấu, tái phát tại chỗ và di căn xa sớm. So với bệnh lý phổ biến của ung thư tại tử cung là ung thư nội mạc tử cung, thời gian sống thêm toàn bộ và không bệnh của sarcom tử cung kém hơn nhiều so với

ung thư nội mạc của tử cung. Theo thống kê của SEER từ năm 2008 đến năm 2014 tại Hoa Kỳ tỷ lệ sống thêm cho tất cả các giai đoạn của ung thư nội mạc tử cung là 84%, trong đó giai đoạn u khu trú tại tử cung (I,II) là 96%, giai đoạn tiến triển tại vùng (III, IVA) là 70%, giai đoạn IV là 18% [8].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 30 bệnh nhân sarcom tử cung được chẩn đoán điều trị tại bệnh viện K chúng tôi thu được các kết quả sau:

- Thời gian theo dõi trung bình là $22,3 \pm 17,1$ tháng, dài nhất là 61 tháng, ngắn nhất là 1 tháng.
- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $45,6 \pm 4,8$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 80,3%, 73%, 36,5%.
- Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $38,5 \pm 5,3$ tháng. Tỷ lệ sống thêm không bệnh 2 năm, 3 năm, 5 năm lần lượt là 65,4%, 58,1%, 46,5%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nordal, R.R. and S.O. (1997).** Thoresen, Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer, 1997. 33(6): p. 907-11.
2. **Trope, C.G., V.M. Abeler, and G.B. Kristensen. (2012).** Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. Acta Oncol, 2012. 51(6): p. 694-705.
3. **Nguyễn Quốc Tuấn. (2009).** Một số nhận xét về ung thư tử cung tại bệnh viện Phụ sản trung ương 2007-2008. Nghiên cứu y học, 2009. 3(62): p. 121-126.
4. **Terek, M.C., et al. (2016).** The retrospective analysis of patients with uterine sarcomas: A single-center experience. J Cancer Res Ther, 2016. 12(1): p. 309-13.

5. Naaman, Y., et al. (2011). Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J*, 2011. 13(2): p. 76-9.
6. Vrzic-Petronijevic S, et al. (2006). Diagnosis and surgical therapy of uterine sarcoma. *Acta Chir Jugosl*. 2006;53(3):67-72.
7. Pautier P, et al. (2000). Analysis of clinicopathologic prognostic factors for 157 uterine sarcomas and evaluation of a grading score validated for soft tissue sarcoma. *Cancer*. 2000 Mar 15;88(6):1425-31
8. **Survival Rates for Endometrial Cancer. (2020).** <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ TẠO HÌNH KHUYẾT HỔNG KHOANG MIỆNG BẰNG VẬT RÃNH MŨI MÁ TRONG ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT UNG THƯ KHOANG MIỆNG

Lê Văn Quảng^{1,2}, Ngô Quốc Duy¹, Lê Thế Đường¹,
Trần Đức Toàn¹, Ngô Xuân Quý¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả tạo hình khuyết hồng khoang miệng bằng vật rãnh mũi má (VRMM) trong điều trị phẫu thuật ung thư khoang miệng. **Đối tượng nghiên cứu:** 26 BN ung thư khoang miệng đã phẫu thuật cắt bỏ u, tạo hình bằng VRMM tại khoa Ngoại đầu cổ, Bệnh viện K từ T1/2017 đến T1/2020. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả tiến cứu. **Kết quả:** Tuổi mắc bệnh trung bình là $61,6 \pm 11,5$ tuổi; Tỷ lệ Nam/Nữ 1,6/1. Có 6 BN ung thư lưỡi, 5 BN sàn miệng, 13 BN niêm mạc má, 1 BN lợi hàm trên, 1 BN lợi hàm dưới. Kích thước u trung bình $31,2 \pm 8,0$ mm. VRMM trung bình dài $48,5 \pm 7,5$ mm, rộng $30,5 \pm 3,8$ mm, có 1 vạt cuống trên, 7 vạt

cuống dưới không phẫu tích ĐM mặt, 18 vạt cuống dưới có phẫu tích ĐM mặt. Sau mổ có 88,5% VRMM sống, có 3 vạt hoại tử một phần (11,5%). Chức năng phát âm và nuốt đạt kết quả tốt và trung bình ở tất cả BN. **Kết luận:** VRMM thích hợp với các khuyết hồng trong khoang miệng kích thước nhỏ đến trung bình sau cắt bỏ u nguyên phát. Đây là kỹ thuật an toàn, hiệu quả, ít biến chứng và kết quả chức năng tốt.

Từ khóa: Ung thư khoang miệng, tạo hình, vật rãnh mũi má.

SUMMARY

OUTCOMES OF NASOLABIAL FLAP RECONSTRUCTION FOR ORAL DEFECTS IN SURGICAL TREATMENT OF ORAL CANCER

Objectives: To evaluate the result of OCC treatment using nasolabial flap reconstruction. **Patients and method:** 26 cases of carcinoma of oral cavity who had undergone excision and reconstruction using a nasolabial flap between

¹Bệnh viện K,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Quảng

Email: Lequang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

January 2017 and January 2020. **Results:** The mean age was $61,6 \pm 11,5$. Male/Female was 1,6/1. There were 6 tongue cancer patients, 5 floor of the mouth cancer patients, 13 buccal mucosa cancer patients, 1 upper gingiva cancer and 1 lower gingiva cancer patient. The mean tumor size was $31,2 \pm 8,0$ mm. The mean length of flap was $48,5 \pm 7,5$ mm, and the mean width was $30,5 \pm 3,8$ mm. There was 1 superiorly based nasolabial flap; 7 inferiorly based nasolabial flaps; 18 inferiorly based nasolabial flaps relative to the facial artery. Flap survival was 88,5% and partial necrosis occurred in 3 patients (11,5%). The postoperative speech and swallowing function were good and intermediate level. **Conclusions:** Nasolabial flap is simple and viable option in the reconstruction of small to medium oral defects after excision of oral cancer with good functional outcome and minimal complications.

Keywords: Oral cavity cancer, reconstruction, nasolabial flaps.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô khoang miệng chiếm 30 - 40% các ung thư vùng đầu cổ. Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị triệt căn, bao gồm cắt u nguyên phát, nạo vét hạch hệ thống kết hợp tạo hình, phục hồi chức năng [1]. Trên thế giới, cùng với sự tiến bộ của phẫu thuật tạo hình, nhiều loại vật cơ, da - cơ tại chỗ và kế cận, cùng với vật vi phẫu đã mang lại hiệu quả lớn trong tái tạo các tổn khuyết vùng khoang miệng [2]. Trong các vật da tại chỗ và kế cận, VRMM có nhiều ưu điểm như sức sống tốt, linh hoạt và sẹp kín đáo. Bên cạnh đó, thời gian phẫu thuật ngắn, tiết kiệm chi phí, đặc biệt hiệu

quả với các khuyết hồng kích thước nhỏ và trung bình [3].

Tại Việt Nam, hiện có ít báo cáo về hiệu quả sử dụng VRMM trong tạo hình khuyết hồng sau phẫu thuật ung thư khoang miệng. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *“Đánh giá kết quả tạo hình bằng VRMM trong phẫu thuật ung thư khoang miệng”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

26 BN ung thư khoang miệng được phẫu thuật cắt bỏ u và tạo hình bằng vật rãnh mũi má tại khoa Ngoại đầu cổ, Bệnh viện K từ T1/2017 đến T1/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả tiến cứu

2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu

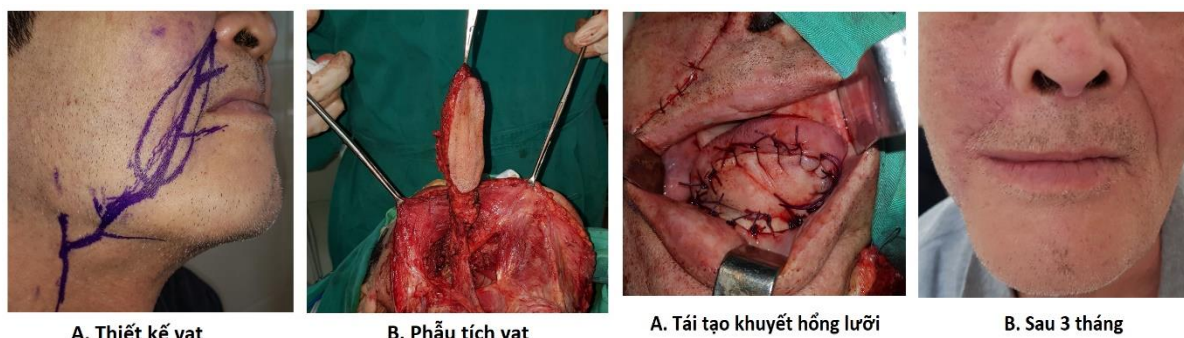
Thu thập số liệu, thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

– Tuổi, giới, thời gian phát hiện bệnh (tháng), triệu chứng lâm sàng, tiền sử, vị trí, kích thước khối u, giai đoạn bệnh TNM (AJCC 2017), điều trị tân bổ trợ.

– Thông tin ghi nhận trong mổ: vị trí, kích thước khuyết hồng, kích thước vật, loại vật (cuống trên, cuống dưới có hoặc không phẫu tích động mạch mặt), thời gian lấy vật, mức độ vết hạch cổ, tai biến trong mổ.

– Kết quả sớm sau mổ: biến chứng sau mổ, tình trạng vật, vị trí lấy vật.

– Đánh giá phục hồi chức năng (chức năng nói, ăn, nuốt), thẩm mỹ sau mổ, theo dõi tái phát, sống thêm toàn bộ.



III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi	61,6 ± 11,5	26 - 78
Giới (Nam/Nữ)	16/10	61,5%/38,5%
Kích thước u	31,2 ± 8,0 mm	20 - 45 mm
Vị trí u		
Đặc điểm	N	%
Lưỡi	6	23,1
Sàn miệng	5	19,3
Niêm mạc má	13	50
Lợi hàm trên	1	3,8
Lợi hàm dưới	1	3,8
Giai đoạn pT		
T2	15	57,7
T3	5	19,2
T4a	6	23,1
Giai đoạn pN		
N0	19	73,1
N1	4	15,4
N2a	0	0
N2b	3	11,5
Phương pháp phẫu thuật		
Cắt rộng u, tạo hình, VHC 1 bên	12	46,2
Cắt rộng u, tạo hình, VHC 2 bên	8	30,8
Cắt rộng u, cắt xương hàm dưới không đứt đoạn, tạo hình, VHC	5	19,2
Cắt rộng u, cắt xương hàm trên không đứt đoạn, tạo hình, VHC	1	3,8

Tuổi mắc bệnh lớn nhất là 78, nhỏ nhất là 26, tuổi trung bình là $61,6 \pm 11,5$. Tỷ lệ nam/nữ là 1,6/1. Thường gặp nhất là u niêm mạc má (50%). 100% u từ giai đoạn T2 (riêng T2 là 57,7%), 73,1% trường hợp chưa có di căn hạch vùng N0.

3.2. Đặc điểm phẫu thuật

Bảng 2. Đặc điểm phẫu thuật

Kích thước vạt trung bình (mm)		
Chiều dài	$48,5 \pm 7,5$	35 - 60
Chiều rộng	$30,5 \pm 3,8$	25 - 40
Loại vạt rãnh mũi má		
Đặc điểm	N	%
Vạt cuống trên	1	3,8
Vạt cuống bên	0	0
Vạt cuống dưới không phẫu tích ĐM mặt	7	26,9
Vạt cuống dưới có phẫu tích ĐM mặt	18	69,3
Thời gian bóc vạt trung bình (phút)		
Thời gian bóc vạt	$60,5 \pm 14,3$	50 - 80

Vạt cuống dưới có phẫu tích động mạch mặt được sử dụng nhiều nhất (69,3%), tiếp theo là vạt cuống dưới không phẫu tích động mạch mặt (26,9%). Chỉ có 1 trường hợp sử dụng vạt cuống trên và không có trường hợp nào tạo hình bằng vạt cuống bên. Thời gian bóc vạt trung bình là $60,5 \pm 14,3$ phút.

3.3. Kết quả sớm sau mổ

Bảng 3. Kết quả sớm sau mổ

Đặc điểm	N	%	Đặc điểm	N	%
Tình trạng vạt tạo hình			Tình trạng vị trí lấy vạt		
Sống	23	88,5	Liên tốt	24	92,4
Hoại tử 1 phần	3	11,5	Ứ đọng dịch	1	3,8
Hoại tử toàn bộ	0	0	Rò tuyến nước bọt mang tai	1	3,8
Thời gian nằm viện trung bình (ngày)					
Thời gian nằm viện	$12,0 \pm 1,0$	10 - 14			

88,5% vạt tạo hình sống, 3 BN hoại tử 1 phần vạt (11,5%), không có BN hoại tử toàn bộ vạt. 1 BN có biến chứng ứ đọng dịch và 1 BN rò tuyến nước bọt mang tai (7,6%) tại vị trí lấy vạt. Thời gian nằm viện trung bình là $12,0 \pm 1,0$ ngày.

3.4. Đánh giá phục hồi chức năng, thẩm mỹ sau phẫu thuật

Bảng 4: Đánh giá chức năng và thẩm mỹ sau mổ

Đặc điểm	N	%	Đặc điểm	N	%
Chức năng nói			Chức năng ăn, nuốt		
Nói khó	0	0	Không ăn được	0	0

Nói chỉ người nhà nghe hiểu	0	0	Ăn được thức ăn lỏng	1	3,8
Nói người ngoài nghe hiểu	8	30,8	Ăn được thức ăn đặc	8	30,8
Nói bình thường	18	69,2	Ăn được cơm	17	65,4
Thời gian hồi phục trung bình (tuần)	$5,4 \pm 3,0$	2 - 12	Thời gian hồi phục trung bình (tuần)	$7,0 \pm 3,2$	3 - 12
Tính thẩm mỹ vùng mặt					
Biến dạng	0	0			
Méo miệng	4	15,4			
Bình thường	22	84,6			

100% BN nói được trong đó 69,2% BN nói bình thường với thời gian phục hồi trung bình là $5,4 \pm 3,0$ tuần. 100% BN ăn nuốt được, trong đó 65,4% BN ăn được cơm, thời gian phục hồi trung bình $7,0 \pm 3,2$ tuần. 22 BN (84,6%) có sẹo nơi cho vật kết quả tốt, 4 BN (15,4%) sẹo co kéo gây méo miệng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm phẫu thuật

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng 25/26 (96,1%) vật cuống dưới, 1 vật cuống trên và không có vật cuống bên, tương tự nghiên cứu của Hàn Thị Vân Thanh (65,8%) [4], Navneet Agarwal và cs (97,3%) [7]. Nghiên cứu của B. T. Varghese và cs (2001) cho thấy sử dụng vật cuống dưới giúp hạn chế tình trạng hoại tử 1 phần [8]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của chúng tôi, có 18/25 vật cuống dưới có phẫu tích ĐM mặt và 7/25 vật cuống dưới không phẫu tích ĐM mặt.

VRMM có khả năng cung cấp đủ mô mềm để tái tạo tổn thương kích thước nhỏ hoặc trung bình. Trong nghiên cứu của Coutinho và cộng sự, vật rãnh mũi má một bên có thể che phủ tổn thương khoảng 3 cm, trong khi vật hai bên che phủ được tổn thương 5 - 7 cm [9]. Theo Berrone và cộng sự [10] chiều rộng tại nền vật tối đa là 3 - 4 cm, chiều dài vật trung bình là 6 - 7 cm, bờ trên của vật cách bờ trong góc mắt khoảng 7 - 10 mm. Trong nghiên cứu của chúng tôi,

kích thước vật trung bình dài $48,5 \pm 7,5$ mm, rộng $30,5 \pm 3,8$ mm. Tất cả BN đều sử dụng VRMM 1 bên, tương tự với các nghiên cứu khác.

4.2. Kết quả sớm sau mổ

Kết quả nghiên cứu cho thấy 88,5% vật sống, 3 vật hoại tử 1 phần (11,5%), không có BN nào hoại tử toàn bộ vật. Trong 3 BN hoại tử vật một phần có vật rãnh mũi má cuống dưới không phẫu tích ĐM mặt, 1 BN có tiền sử đái tháo đường, cho thấy việc bộc lộ trực ĐM mặt có thể giảm biến chứng hoại tử vật và đường huyết có thể ảnh hưởng đến kết quả liền vật. Navneet Agarwal và cs (2020) [7] đưa ra kết quả nghiên cứu tương tự với 3 BN hoại tử 1 phần vật (chiếm 7,9%) và 1 BN hoại tử hoàn toàn (chiếm 2,6%). Theo Yadranko Ducic và cs (2000), 18/18 BN vật tạo hình sống, không có bằng chứng hoại tử [11]. Nghiên cứu của B. T. Varghese và cs (2001) cho thấy 15/224 BN (chiếm 6,7%) có vật hoại tử hoàn toàn và 13/224 BN (chiếm 5,8%) có vật hoại tử 1 phần [8].

Bên cạnh đó, 1/26 BN có biến chứng đọng dịch tại vết mổ và 1/26 BN rò tuyến nước bọt mang tai. Biến chứng đọng dịch do không đặt dẫn lưu tại vị trí lấy vạt, cần lưu ý trong thời gian hậu phẫu. Vị trí lấy VRMM có nguy cơ tổn thương ống tuyến nước bọt mang tai, cần phẫu tích bóc lộ trong lúc lấy vạt. Trường hợp rò ống tuyến được xạ trị hỗ trợ nên biến chứng này chỉ xảy ra trong 3 tuần đầu.

4.3. Đánh giá phục hồi chức năng, thẩm mỹ sau phẫu thuật

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân nói được và nuốt được từ lỏng đến đặc sau phẫu thuật, kết quả tương tự nghiên cứu của Navneet Agarwal và cs (2020) [7] và nghiên cứu của Shashidhar Kallappa và cs (2019) [5].

Về chức năng nói, có 69,2% BN sau mổ nói được bình thường, 30,8% BN nói ngọng ở mức độ người ngoài nghe vẫn hiểu được, không BN nào nói ngọng nhiều ở mức độ chỉ người nhà nghe mới hiểu. Thời gian hồi phục trung bình $5,4 \pm 3,0$ tuần, sớm nhất là 2 tuần, sớm hơn các bệnh nhân sau mổ ung thư niêm mạc má.

Về chức năng ăn uống, nuốt, có 65,4% BN ăn được cơm, thời gian hồi phục trung bình từ $7,0 \pm 3,2$ tuần, sớm nhất là sau 3 tuần chủ yếu với các BN ung thư niêm mạc má. Có 1 BN ung thư lưỡi đến thời điểm hiện tại là 8 tháng sau phẫu thuật vẫn chỉ ăn được cháo lỏng do biến chứng hoại tử vạt một phần, tổn thương giữa vạt và phần lưỡi còn lại, gây khó khăn việc nhai, nuốt.

Cùng với kết quả phục hồi chức năng của nơi nhận vạt, việc đánh giá tình trạng nơi cho vạt cũng quan trọng không kém. Hàn Thị Vân Thanh (2013) khi đánh giá tình trạng sẹo nơi cho vạt trong nghiên cứu của mình đã nhận thấy 38/41 trường hợp cho kết quả

tốt là 92,7%, trung bình là 7,3% và không có kết quả xấu [4]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với tỷ lệ tốt là 22/26 trường hợp (84,6%), trung bình là 3/26 (15,4%).

V. KẾT LUẬN

Trong phẫu thuật ung thư khoang miệng, VRMM là chất liệu an toàn, hiệu quả, ít biến chứng, kết quả thẩm mỹ và chức năng tốt. Đây là kỹ thuật có tỷ lệ thành công cao, là lựa chọn phẫu thuật lý tưởng cho các khuyết hồng trong khoang miệng kích thước nhỏ đến trung bình.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **DeVita V.T., et al (2015).** DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: Tenth edition. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition, 1-2280.
2. **Oral, Head and Neck Oncology and Reconstructive Surgery (2020)-** 1st Edition. <<https://www.elsevier.com/books/oral-head-and-neck-oncology-and-reconstructive-surgery/bell/978-0-323-26568-3>>, accessed: 12/01/2020.
3. **Singh S, et al (2012).** Nasolabial flap reconstruction in oral cancer. World J Surg Oncol, 10, 227.
4. **Hàn Thị Vân Thanh (2013).** Nghiên cứu điều trị ung thư biểu mô khoang miệng có sử dụng kỹ thuật tạo hình bằng vạt rãnh mũi má. Luận án tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Kallappa S. Shah N. (2019).** Outcome of Nasolabial Flap in the Reconstruction of Head and Neck Defects. Indian J Surg Oncol, 10(4), 577-581.
6. **Maurer P., et al. (2002).** Reconstruction of the anterior floor of the mouth with nasolabial flaps. Report of 10 years' experience.

- Schweizer Monatsschrift für Zahnmedizin= Revue mensuelle suisse d'odontostomatologie= Rivista mensile svizzera di odontologia e stomatologia, 112(5), 463–466.
7. **Agarwal N., et al (2020).** Subcutaneous Randomized Nasolabial Flap: Our Experience. Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery, 1-5.
 8. **Varghese B.T., et al. (2001).** Nasolabial flaps in oral reconstruction: an analysis of 224 cases. British journal of plastic surgery, 54(6), 499-503.
 9. **Coutinho I., et al. (2015).** Lower lip reconstruction with nasolabial flap-going back to basics. Anais brasileiros de dermatologia, 90(3), 206–208.
 10. **Berrone S., et al (1992).** Primary reconstruction of the anterior sublingual sulcus with a nasolabial flap after the resection of a malignant neoplasm. Minerva stomatologica, 41(10), 467-473.
 11. **Ducic Y. and Burys M. (2000).** Nasolabial flap reconstruction of oral cavity defects: a report of 18 cases. Journal of oral and maxillofacial surgery, 58(10), 1104-1108.

NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG BỆNH NHÂN SARCOM TỬ CUNG TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Văn Bình¹, Lê Trí Chính¹, Nguyễn Trọng Diệp¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân sarcom tử cung được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 30 bệnh nhân sarcom tử cung điều trị từ 1/2014 đến 10/2019. Bệnh nhân được đánh giá các đặc điểm về tuổi, tình trạng kinh nguyệt, triệu chứng cơ năng, thực thể, đặc điểm hình ảnh u và mô bệnh học. **Kết quả:** Tuổi trung bình bệnh nhân là 48,3 ± 12,3 tuổi, trong đó tuổi > 45 chiếm 56,7%; 60% bệnh nhân tiền mãn kinh hoặc mãn kinh. Ra máu âm đạo là triệu chứng thường gặp nhất (40%). Kích thước u trung bình 6,1 ± 3,8 cm

trong đó 56,5% trường hợp có kích thước u > 5 cm. Đa số bệnh nhân có 1 u (82,6%). 80% có mật độ u không đồng nhất, 42,8% ranh giới không rõ. 2 thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất là sarcom cơ trơn (40%) và sarcom đệm bào (40%). **Kết luận:** Sarcom tử cung có triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng không điển hình, chủ yếu được chẩn đoán bằng mô bệnh học sau mổ.

SUMMARY

CLINICAL AND IMAGING FEATURES OF UTERINE SARCOMAS IN NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objective: Our study aims to evaluate some clinical characteristics of uterine sarcoma. **Method:** We conducted retrospective studies on 30 patients with uterine sarcoma treated from 1/2014 to 10/2019. The patient was assessed for age, menstrual status, physical symptoms, tumor imaging and histopathological characteristics.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Văn Bình

Email: binhva@yahoo.fr

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

Results: The average age of patients was $48,3 \pm 12,3$ years, of which the age > 45 accounted for 56,7%; 60% patients have premenopause or menopause. Vaginal bleeding is the most common symptom (40%). Average tumor size was $6,1 \pm 3,8$ cm in which 56,5 has tumor size greater than 5 cm. The majority of patients had one tumor (82,6%). 80% had heterogeneous tumor density, 42,8% of boundaries were unclear. The two most common histopathological forms are endometrial stromal sarcoma (40%) and leiomyosarcoma (40%). **Conclusion:** In the study, we found that uterine sarcoma had atypical clinical symptoms, mainly diagnosed by postoperative histopathology.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sarcom tử cung là bệnh lý ác tính nguồn gốc từ tế bào cơ trơn tử cung hoặc mô liên kết của tử cung. Đây là bệnh lý hiếm gặp, chỉ chiếm 3-9% các khối u ác tính thân tử cung [1, 2]. So với ung thư biểu mô nội mạc tử cung, sarcom thân tử cung tiến triển nhanh và có tiên lượng xấu hơn, tỷ lệ tái phát khá cao (50-60%). Các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng không đặc hiệu, khó phân biệt với u cơ trơn lành tính ở tử cung; sinh thiết nội mạc tử cung trước mổ có độ nhạy không cao (33-68%), do đó bệnh phát hiện khó, phần lớn bệnh được chẩn đoán sau khi cắt tử cung hoặc bóc u xơ tử cung.

Về đặc điểm mô bệnh học, dựa theo dữ liệu tổng kết năm 2012 trong khoảng thời gian từ năm 1970 đến năm 2011: sarcom cơ trơn là typ phổ biến nhất (chiếm khoảng 63%, tiếp đến là sarcom mô đệm tử cung (21%), còn lại là sarcom không biệt hóa và một số thể hiếm gặp khác: adenosarcoma, rhabdomyosarcoma, PEcoma...[2].

Do tính hiếm gặp của bệnh nên hiện nay trên thế giới chưa có nhiều nghiên cứu lớn và

chưa có đủ bằng chứng mạnh mẽ để đưa ra các chỉ định điều trị hỗ trợ mang tính đồng thuận cao. Tại Việt Nam hiện cũng có rất ít nghiên cứu đầy đủ và chi tiết về sarcoma tử cung. Các nghiên cứu thường kết hợp đánh giá sarcoma tử cung với các bệnh lý ác tính khác tại tử cung như ung thư cổ tử cung, ung thư nội mạc tử cung. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: *Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân sarcom tử cung tại Bệnh viện K.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được chẩn đoán xác định sarcom tử cung và điều trị tại bệnh viện K giai đoạn từ tháng 1.2014 đến tháng 10.2019.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

+Được chẩn đoán xác định sarcom tử cung bằng mô bệnh học tại Bệnh viện K.
+Thể trạng chung khá trở lên (PS: 0,1,2)

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

+Mất thông tin sau điều trị
+Mắc bệnh ung thư khác kèm theo hoặc các bệnh cấp và mãn tính trầm trọng có nguy cơ gây tử vong gần.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Cỡ mẫu

- Cỡ mẫu thuận tiện
- Trong nghiên cứu chúng tôi đã thu thập được 30 bệnh nhân.

2.2.2. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả hồi cứu

2.2.3. Các biến số và chỉ số nghiên cứu

- Tuổi và nhóm tuổi: dưới 25, 25-45 tuổi, 45-55, trên 55 tuổi.
- Tình trạng kinh nguyệt: còn kinh/ rối loạn tiền mãn kinh/mãn kinh
- Thời gian từ khi có triệu chứng đến khi khám bệnh: < 1 tháng, 1-3 tháng, trên 3 tháng.

- Các triệu chứng cơ năng: rong kinh, rối loạn kinh nguyệt tiền mãn kinh, ra máu âm đạo sau mãn kinh, đau bụng hạ vị, sờ thấy u hạ vị, rối loạn đại-tiểu tiện, không triệu chứng.

- Các triệu chứng thực thể: tử cung di động, di động hạn chế, không di động

- Đặc điểm u trên chẩn đoán hình ảnh (Siêu âm, MRI, CT): kích thước u, số lượng

u, mật độ u, ranh giới u, dấu hiệu hoại tử u, dấu hiệu tăng sinh mạch, di căn hạch chậu.

- Thở giải phẫu bệnh sau mổ: LG-ESS (sarcom đệm bào độ thấp), HG-ESS (sarcoma đệm bào độ cao), LMS (sarcom cơ trơn), UUS (sarcom không biệt hóa), AS (sarcom tuyến), Rhabdomyosarcoma.

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tuổi và tình trạng kinh nguyệt

Bảng 3.1. Tuổi và tình trạng kinh nguyệt

Tuổi trung bình	Nhỏ nhất	Lớn nhất
48,3±12,3	17	79
Tình trạng kinh nguyệt		
Còn kinh	12	40
Tiền mãn kinh	5	16,7
Mãn kinh	13	43,3
Tổng	30	100

- Tuổi trung bình của bệnh nhân là 48,3±12,3 tuổi, cao nhất là 79 tuổi, thấp nhất là 17 tuổi.

- Nhóm bệnh nhân >45 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (40,0+16,7=56,7%).

- 60% bệnh nhân tiền mãn kinh hoặc mãn kinh.

3.2. Triệu chứng cơ năng và thực thể

Bảng 3.2. Triệu chứng cơ năng và thực thể

Thời gian có triệu chứng	N	Tỷ lệ %
< 1 tháng	11	36,7
1-3 tháng	14	46,7
>3 tháng	5	16,6
Tổng	30	100
Triệu chứng cơ năng		
Rong kinh	11	36,7
Rối loạn kinh nguyệt tiền mãn kinh	5	16,7
Ra máu sau mãn kinh	12	40,0
Đau bụng hạ vị	10	33,3
Sờ thấy u hạ vị	2	6,7
Rối loạn tiểu tiện	2	6,7

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Không triệu trứng	1	3,3
Triệu trứng thực thể		
Tử cung di động	15	65,2
Tử cung di động hạn chế	4	17,4
Tử cung không di động	4	17,4
Tổng	23	100

- Một bệnh nhân có thể có một vài triệu trứng
- Đa số bệnh nhân có triệu trứng dưới 3 tháng (36,7+46,7=83,4%).
- Ra máu âm đạo sau mãn kinh là triệu trứng thường gặp nhất (40%).
- 34,8% bệnh nhân khi thăm khám có tử cung di động hạn chế hoặc không di động.

3.3. Đặc điểm u trên chẩn đoán hình ảnh (CDHA)

Bảng 3.3. Đặc điểm u trên CDHA

Đặc điểm u trên CDHA	N	Tỷ lệ %
Kích thước u	23	
Trung bình: 6,1±3,8 cm (1,1-17,5)		
≤ 5 cm	10	43,5
> 5 cm	13	56,5
Số lượng u	23	100
1 u	19	82,6
Nhiều u	4	17,4
Mật độ u	21	
Đồng nhất	4	19
Không đồng nhất	17	81
Ranh giới u	21	
Rõ	12	57,1
Không rõ	9	42,9
Hoại tử u	21	
Có	4	19,0
Không	17	81,0
Tăng sinh mạch	21	
Có	10	47,6
Không	11	52,4
Xâm lấn xung quanh	21	
Có	7	33,3
Không	14	66,7
Hạch chậu	30	
Có	4	13,3
Không	26	86,7
Tổng	30	100

- Kích thước u trung bình $6,1 \pm 3,8$; nhỏ nhất: 1,1 cm; lớn nhất: 17,5 cm; trong đó 56,5% bệnh nhân có kích thước $u > 5$ cm.

- Đa số bệnh nhân có 1 u (82,6%) và có mật độ không đồng nhất (80%).

- 42,8% bệnh nhân có ranh giới u không rõ.

- Dấu hiệu hoại tử u và tăng sinh mạch chiếm tỷ lệ lần lượt là 19% và 47,6%.

- 36,7% bệnh nhân có dấu hiệu xâm lấn ra xung quanh.

- Chỉ có 13,3% bệnh nhân phát hiện có hạch chậu trên chẩn đoán hình ảnh

3.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh.

Bảng 3.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh

	N	Tỷ lệ %
Thông tin GPB		
Trước điều trị	7	23,3
Chẩn đoán sau phẫu thuật	23	76,6
Thể GPB		
LG-ESS	9	30
HG-ESS	4	13,3
uLMS	13	40
UUS	1	3,3
AS	2	6,7
Rhabdomyosarcoma	1	3,3
Tổng	30	100

- Phần lớn thông tin GPB là có sau phẫu thuật (76,7%).

- 2 thể GPB hay gặp nhất là sarcom cơ trơn (40%) và sarcom đệm bào (40%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tuổi và tình trạng kinh nguyệt

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tuổi trung bình của bệnh nhân là $48,3 \pm 12,3$ tuổi, trong đó bệnh nhân trẻ nhất là 17 tuổi, già nhất là 79 tuổi. Khi phân tích theo nhóm tuổi thì nhóm bệnh nhân độ tuổi từ 45 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ cao nhất (56,7%), chỉ có duy nhất 1 bệnh nhân dưới 25 tuổi (3,3%). Kết quả của nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của Nguyễn Quốc Tuấn [3]. Tuy nhiên tuổi trung bình của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn so với một số tác giả nước ngoài: nghiên cứu của Terek MC [4] ($n = 57$, tuổi trung bình $62,5 \pm 11,2$ tuổi),

nghiên cứu của Naaman Y [5] ($n=40$, tuổi trung bình 53 tuổi).

Về tình trạng kinh nguyệt : 60% bệnh nhân là tiền mãn kinh và mãn kinh (trong đó 43,3% bệnh nhân mãn kinh). Kết quả này tương tự nghiên cứu của Trần Quốc Tuấn 3/5 (60%) bệnh nhân tiền mãn kinh hoặc mãn kinh nhưng thấp hơn trong nghiên cứu của Vrzic-Petronijevic S [6] (trong số 61 bệnh nhân, 43 bệnh nhân sau mãn kinh, chiếm 70,49%). Như vậy cả tuổi trung bình và tỷ lệ bệnh nhân sau mãn kinh của nghiên cứu chúng tôi và của Trần Quốc Tuấn [3] đều thấp hơn so với một số tác giả nước ngoài, điều này cũng có thể được giải thích là do phụ nữ

Việt Nam thường mãn kinh sớm hơn so với phụ nữ các nước Âu, Mỹ...

4.2. Triệu chứng cơ năng và thực thể

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy bệnh nhân sarcom tử cung đến khám có thể có một hoặc một vài triệu chứng đồng thời, trong đó dấu hiệu rối loạn kinh nguyệt trong giai đoạn tiền mãn kinh hoặc ra máu âm đạo sau mãn kinh là dấu hiệu thường gặp nhất (gặp ở 56,7% các trường hợp bệnh nhân). Các triệu chứng hay gặp khác như rong kinh, đau tức hạ vị, rối loạn tiểu tiện, chỉ có 1 bệnh nhân phát hiện tình cơ qua khám sức khỏe định kỳ phát hiện khối u tử cung (3,3%). Khám thực thể cho thấy tỷ lệ tử cung di động hạn chế hoặc không di động là 34,8%. Khi u còn khu trú tại tử cung thì tử cung thường di động dễ, khó phân biệt với u xơ tử cung, tuy nhiên khi u xâm lấn vượt quá tử cung và xâm lấn vào các cơ quan lân cận thì di động tử cung thường hạn chế hoặc không di động. Đây là dấu hiệu lâm sàng rất có ý nghĩa gợi ý khả năng u tử cung ác tính, trong đó có sarcom tử cung. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự kết quả nghiên cứu của Terek (n=57) [4], Leung F (n=15) [7], triệu chứng hay gặp nhất là ra máu âm đạo bất thường lần lượt là 72,7%, 67%.

Về thời gian phát hiện bệnh chủ yếu bệnh nhân có dấu hiệu bất thường sau trong vòng 3 tháng (chiếm 83,4%). Hầu hết các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là có các triệu chứng bất thường như ra máu, đau bụng hạ vị, sờ thấy u... nên bệnh nhân thường đi khám sớm.

4.3. Đặc điểm u trên chẩn đoán hình ảnh

Chúng tôi sử dụng 3 phương tiện CDHA

để chẩn đoán cho bệnh nhân trước điều trị bao gồm siêu âm, CT/MRI ổ bụng, trong đó 100% bệnh nhân được siêu âm tử cung và phần phụ, 10 bệnh nhân được chụp MRI tiểu khung, 13 bệnh nhân được chụp CT bụng-tiểu khung. Chúng tôi tiến hành phân tích gộp các đặc điểm u trên cả 3 phương tiện với các yếu tố: kích thước u, mật độ, ranh giới, dấu hiệu hoại tử u và tăng sinh mạch, tính chất xâm lấn và hạch chậu.

Về kích thước u: kích thước u trung bình là $6,1 \pm 3,8$ cm, bé nhất là 1,1 cm, lớn nhất là 17,5 cm. Tỷ lệ bệnh nhân có kích thước u trên 5 cm là 56,5%. Các nghiên cứu hồi cứu cho thấy khối u sarcoma tử cung thường kích thước lớn (trung bình 7-9cm) và đơn độc. Tuy nhiên, u xơ tử cung cũng có những đặc điểm như thế. Những khối u tử cung lớn không có mối liên quan với nguy cơ sarcom tử cung. Về số lượng u: đa số bệnh nhân có 1 u (82,6%) và mật độ không đồng nhất (80%). Về ranh giới u: 42,8% bệnh nhân có ranh giới u không rõ. Các dấu hiệu hoại tử u và tăng sinh mạch chiếm tỷ lệ lần lượt là 19% và 47,6%. Tính chất xâm lấn cơ quan lân cận: 36,7% bệnh nhân có dấu hiệu xâm lấn ra xung quanh (xâm lấn phần phụ/cổ tử cung/tiểu khung...). Hạch chậu: chỉ có 13,3% bệnh nhân phát hiện có hạch chậu trên chẩn đoán hình ảnh. Các dấu hiệu trực tiếp trên siêu âm như số lượng u, mật độ u, các dấu hiệu hoại tử u và tăng sinh mạch là không đặc hiệu phân biệt sarcom tử cung và u lành tính của tử cung (u xơ tử cung hoặc lạc nội mạc tử cung). Các dấu hiệu xâm lấn xung quanh hoặc di căn hạch là đặc hiệu cho khối u ác tính, tuy nhiên chỉ thấy ở giai đoạn muộn và sarcom tử cung lại rất ít di căn theo

đường bạch huyết.

Innie Chen và CS [8] nghiên cứu những điểm khác biệt trên siêu âm trên 132 bệnh nhân trong đó có 66 bệnh nhân sarcom tử cung và 66 bệnh nhân u xơ tử cung cho kết quả: không có sự khác biệt về kích thước u ở 2 nhóm, tỷ lệ có 3 u trở lên cao hơn có ý nghĩa ở nhóm bệnh u xơ tử cung và tỷ lệ u ở dưới thanh mạc, u tiến triển nhanh cao hơn có ý nghĩa ở nhóm sarcom tử cung.

Vấn đề cốt lõi chúng ta cần quan tâm là tìm ra những điểm khác biệt đáng tin cậy để phân biệt sarcom tử cung với một khối u lành tính ở tử cung ở giai đoạn sớm của bệnh. Rất tiếc, cho đến thời điểm này, dựa trên các nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới, câu trả lời là không có một phương tiện chẩn

đoán hình ảnh nào tối ưu trong việc chẩn đoán phân biệt giữa u xơ tử cung và sarcom tử cung. Một số đặc điểm trên siêu âm gợi ý sarcoma tử cung như: khối hỗn hợp âm, có vùng giảm âm, hoại tử trung tâm, siêu âm Doppler màu có thể thấy sự phân bố bất thường mạnh máu, trở kháng thấp và tốc độ tâm thu đạt đỉnh cao.

4.4. Đặc điểm giải phẫu bệnh

Kết quả mô bệnh học của nghiên cứu chúng tôi cho thấy: sarcom cơ trơn tử cung là hay gặp nhất (43,3%), tiếp đến là sarcom đệm bào (43,3%), có 2 bệnh nhân sarcom tuyến (6,7%), 1 bệnh nhân sarcom không biệt hóa và 1 bệnh nhân sarcom cơ vân thể bào thai (3,3%).

Tác giả	N	ESS	uLMS	Carcinosarcoma	Thể khác
Naamann Y và CS [5]	40	15 %	55 %	30%	0%
Innie Chen và CS [8]	66	13,6 %	28,8%	43,9%	13,5%
Terek MC và CS [4]	57	14 %	26,3%	52,6	7,1%
Nghiên cứu chúng tôi	30	43,3%	43,3%	0%	13,4%

Hầu hết các tác giả trước đây lấy cả bệnh nhân sarcom biểu mô (carinosarcoma) vào nghiên cứu, tuy nhiên theo phân loại FIGO 2009 sarcom biểu mô đã được xếp vào nhóm ung thư nội mạc tử cung grade 3, vì vậy trong nghiên cứu chúng tôi không có bệnh nhân sarcom biểu mô. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng gần tương tự các tác giả trên thế giới về phân bố các thể giải phẫu bệnh: sarcom cơ trơn và sarcom đệm bào là 2 thể phổ biến nhất.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy sarcom tử cung có triệu chứng lâm sàng, cận

lâm sàng không điển hình, chủ yếu được chẩn đoán bằng mô bệnh học sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nordal, R.R. and S.O. Thoresen. (1997). Uterine sarcomas in Norway 1956-1992: incidence, survival and mortality. Eur J Cancer, 1997. 33(6): p. 907-11.
2. Trope, C.G., V.M. Abeler, and G.B. Kristensen. (2012). Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. Acta Oncol, 2012. 51(6): p. 694-705.
3. Nguyễn Quốc Tuấn. (2009). Một số nhận xét về ung thư tử cung tại bệnh viện Phụ sản trung ương 2007-2008. Nghiên cứu y học,

2009. 3(62): p. 121-126.
4. **Terek, M.C., et al. (2016).** The retrospective analysis of patients with uterine sarcomas: A single-center experience. *J Cancer Res Ther*, 2016. 12(1): p. 309-13.
 5. **Naaman, Y., et al. (2011).** Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J*, 2011. 13(2): p. 76-9.
 6. **Vrzic-Petronijevic S, et al. (2006).** Diagnosis and surgical therapy of uterine sarcoma. *Acta Chir Jugosl*. 2006;53(3):67-72.
 7. **Leung F, et al. (2008).** Uterine sarcomas: clinical and histopathological aspects. Report on 15 cases. *Gynecol Obstet Fertil*. 2008 Jun;36(6):628-35. doi: 10.1016/j.gyobfe.2008.03.012. Epub 2008 Jun 5.
 8. **Innie Chen MD, et al. (2018).** Clinical Characteristics Differentiating Uterine Sarcoma and Fibroids. *JSLs*. 2018 Jan-Mar; 22(1): e2017. 00066.doi: 10.4293/ JSLs. 2017. 00066

CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ UNG THƯ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA Ở TRẺ EM

Dương Đức Bình¹, Nguyễn Quang Văn¹, Phạm Lâm Sơn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Cập nhật điều trị ung thư giáp thể biệt hóa (DTC: differentiated thyroid cancer) ở trẻ em, áp dụng vào công việc thực tế ở khoa Y học hạt nhân, Bệnh viện K. **Phương pháp:** nghiên cứu tổng quan tài liệu từ các hướng dẫn từ hiệp hội tuyến giáp của Mỹ và các nghiên cứu chuyên sâu, mới nhất trên thế giới. **Kết quả:** DTC ở trẻ em, so với ung thư tuyến giáp ở người lớn, có sự khác biệt về sinh lý bệnh, biểu hiện lâm sàng và kết quả lâu dài sau này. Hơn nữa, phác đồ điều trị được khuyến nghị cho người lớn có thể không phù hợp với trẻ em, đối tượng có nguy cơ tử vong vì bệnh lý ung thư tuyến giáp thấp nhưng có nguy cơ bị những tác hại lâu dài cao hơn do điều trị quá tích cực. **Kết luận:** Cần

có những hướng dẫn riêng cho trẻ em và thanh thiếu niên bị bệnh ung thư tuyến giáp thể biệt hóa. Sự kết hợp hài hòa giữa phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm để cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ, bác sĩ y học hạt nhân tính liều I-131 phù hợp với từng cá thể, theo dõi sát người bệnh là chìa khóa của việc điều trị có kết quả tốt.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa, Tg, anti-Tg, I-131

SUMMARY

MANAGEMENT UPDATE FOR CHILDREN WITH DIFFERENTIATED THYROID CANCER

Objective: Update treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) in children, apply to practical work in the Department of Nuclear Medicine, K Hospital. **Method:** Review articles from the American Thyroid Association (ATA) guidelines and other famous intensive researches worldwide. **Results:** DTC in children, comparing to thyroid cancer in adults, has different

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Dương Đức Bình

Email: ddbinhmt@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

pathophysiology, clinical manifestations, and long-term outcomes. Furthermore, the treatment regimen recommended for adults may not be suitable for children, who have a low risk of death from thyroid cancer but are at greater risk of long-term harm from too aggressive treatment. **Conclusion:** Separate guidelines are needed for children and adolescents with DTC. The harmonious combination of experienced surgeons to perform total thyroidectomy, central neck lympho nodes resection and the nuclear medicine physicians to appropriately calculate I-131 dose, to carefully follow-up patients is the key for good results.

Keywords: Differentiated thyroid cancer, Tg, anti-Tg, I-131

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các hướng dẫn đã xuất bản trước đây đề cập cụ thể đến việc đánh giá, điều trị và theo dõi bệnh lý ung thư tuyến giáp biệt hóa ở người lớn. Trong hầu hết các trường hợp, việc đánh giá, điều trị và theo dõi bệnh ung thư tuyến giáp ở trẻ em được thực hiện theo hướng dẫn của người lớn. Phương pháp này dẫn đến tỷ lệ khỏi bệnh cao, nhưng yêu cầu tất cả trẻ em phải trải qua liệu pháp bao gồm cắt toàn bộ tuyến giáp sau đó là lấy bỏ mô giáp sót với iod phóng xạ (I-131, RAI: radioactive iodine). Bệnh nhân được xem là khỏi bệnh khi chụp xạ hình với iod phóng xạ toàn bộ cơ thể âm tính, nồng độ thyroglobulin huyết thanh (Tg) thấp đến mức không thể phát hiện. Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây với sự theo dõi kéo dài vài thập kỷ cho thấy sự gia tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân đối với những người sống sót sau DTC thời thơ ấu, chủ yếu là do khối u ác tính thứ hai ở trẻ em được điều trị bằng phóng xạ [1], [2]. Vì vậy, chúng tôi tiến hành

đề tài này với mục tiêu cập nhật điều trị ung thư tuyến giáp thể biệt hóa ở trẻ em trên thế giới và áp dụng vào thực tế lâm sàng tại Bệnh viện K

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

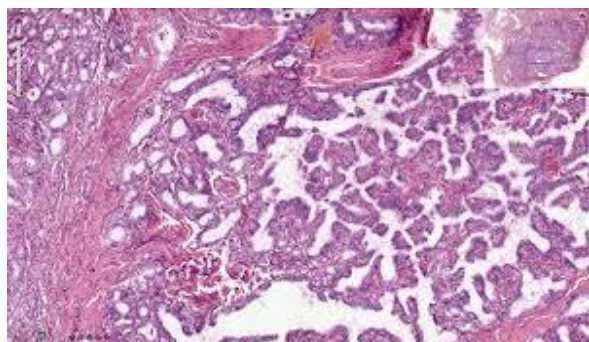
2.1. Thiết kế nghiên cứu: Tổng quan tài liệu

2.2. Tài liệu nghiên cứu: Thực hiện nghiên cứu tổng quan thông qua các hướng dẫn từ hiệp hội tuyến giáp của Mỹ, những nghiên cứu chuyên sâu, mới nhất về điều trị DTC ở trẻ em có giá trị trên thế giới, áp dụng kết quả cập nhật và nghiên cứu vào công tác điều trị.

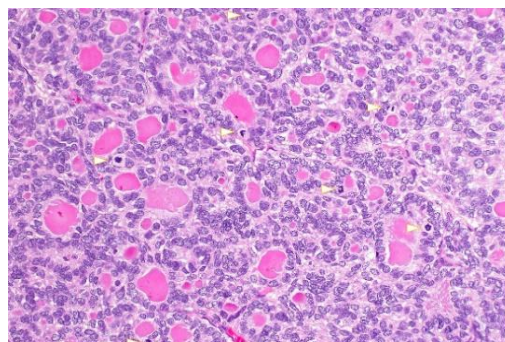
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ mắc bệnh và đặc điểm mô bệnh học ở trẻ em so với người lớn

Trong số thanh thiếu niên từ 15 đến 19 tuổi, ung thư tuyến giáp là bệnh ung thư được chẩn đoán thường xuyên thứ tám và ung thư phổ biến thứ hai ở trẻ em gái, có sự khác biệt rõ rệt so với người lớn. Trẻ vị thành niên có tỷ lệ mắc bệnh cao hơn gấp 10 lần so với trẻ nhỏ hơn, và tỷ lệ mắc bệnh vượt trội giữa nữ và nam (5:1) ở tuổi vị thành niên mà không thấy ở trẻ nhỏ [3]. Biểu hiện phổ biến nhất của DTC ở trẻ em là nhân giáp. Tuy nhiên, DTC cũng thường biểu hiện dưới dạng bệnh lý vùng cổ có hoặc không có tổn thương tuyến giáp sờ thấy được, hoặc là một phát hiện tình cờ nhờ chẩn đoán hình ảnh hoặc phẫu thuật cho một bệnh lý khác không liên quan. Đôi khi, chẩn đoán chỉ được thực hiện sau khi phát hiện ra di căn xa. So với người lớn, hay gặp nhân tuyến giáp ở vùng cổ sờ thấy được hoặc phát hiện khi siêu âm vùng cổ khi khám sức khỏe định kỳ.



(a)



(b)

Hình 1. Ung thư tuyến giáp thể nhú (a) và thể nang (b)

Việc phân loại bệnh lý của các DTC ở trẻ em dựa trên các định nghĩa tiêu chuẩn do Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đưa ra, với các tiêu chí mô học giống nhau ở trẻ em và người lớn. Ung thư tuyến giáp thể nhú (PTC: papillary thyroid cancer) chiếm 90% hoặc hơn trong tất cả các trường hợp trẻ em. Ung thư tuyến giáp thể nang (FTC: follicular thyroid cancer) ít phổ biến hơn, trong khi ung thư tuyến giáp thể tủy (MTC: medullary thyroid cancer), ung thư kém biệt hóa và ung thư tuyến giáp không biệt hóa (anaplastic)

hiếm gặp ở bệnh nhân trẻ.

PTC và FTC thể hiện sự khác biệt lớn về mặt lâm sàng. PTC thường đa ổ và có ở hai thùy tuyến giáp, di căn đến các hạch bạch huyết vùng cổ ở đại đa số trẻ em. Di căn từ máu đến phổi xảy ra tới 25% các trường hợp và thường chỉ xảy ra với di căn hạch vùng đáng kể [4]. FTC thường là đơn ổ và có xu hướng di căn theo đường máu đến phổi và xương. Di căn đến các hạch bạch huyết khu vực là không phổ biến trong FTC.

Bảng 1. Đánh giá TNM của ung thư tuyến giáp thể biệt hóa

U nguyên phát (T)	
TX	Kích thước không thể đánh giá, khu trú trong tuyến giáp
T1	
T1a	$U \leq 1\text{cm}$, giới hạn trong tuyến giáp
T1b	$1\text{cm} < U \leq 2\text{cm}$, giới hạn trong tuyến giáp
T2	$2\text{cm} < U \leq 4\text{cm}$, giới hạn trong tuyến giáp
T3	$U > 4\text{cm}$ giới hạn trong tuyến giáp, hoặc xâm lấn ra ngoài tuyến giáp mức độ tối thiểu
T3a	$U > 4\text{cm}$ giới hạn trong tuyến giáp
T3b*	U bất kì kích thước xâm lấn nhóm cơ trước giáp
T4	U xâm lấn cấu trúc vùng cổ
T4a	U kích thước bất kì phá vỡ xâm lấn phần mềm dưới da cổ, thanh quản, khí quản, thực quản, thần kinh thanh quản quặt ngược
T4b	U kích thước bất kì xâm lấn mô liên kết trước cột sống, động mạch cảnh, mạch máu trung thất.

Hạch vùng (N)	
Nx	Hạch vùng không thể đánh giá
N0	Không có bằng chứng di căn hạch vùng
N1	Di căn hạch vùng
N1a	Di căn hạch nhóm VI hoặc VII, một bên hoặc đối bên
N1b	Di căn hạch cổ một bên hoặc hai bên hoặc hạch hồi thanh quản (hạch cổ nhóm I, II, III, IV hoặc V).
Di căn xa (M)	
MX	Không thể đánh giá di căn xa
M0	Không có di căn xa
M1	Có di căn xa

3.2. Độ tuổi áp dụng

Các nghiên cứu về DTC ở trẻ em bao gồm nhiều cá nhân kéo dài đến 21 tuổi, tuy nhiên ngoại trừ trường hợp ngoại lệ không phổ biến, phần lớn bệnh nhi đã hoàn thành quá trình tăng trưởng và phát triển khi được 18 tuổi. Để xác định chính xác hơn tác động của những thay đổi sinh lý của sự tăng trưởng và phát triển đối với của khối u, giới hạn trên đối với khoa nhi nên được xác định là bệnh nhân ≤ 18 tuổi [2], [3].

3.3. Hệ thống phân loại khối u dành cho PTC ở trẻ em

Sử dụng hệ thống phân loại TNM (xem Bảng 1), cụ thể là phân loại hạch khu vực và di căn xa, có thể phân loại bệnh nhi thành một trong ba nhóm nguy cơ.

1. Nguy cơ thấp theo phân loại của ATA: Bệnh giới hạn ở tuyến giáp với N₀ hoặc N_x, hoặc bệnh nhân có di căn N_{1a} (số lượng ít các hạch cổ trung tâm). Những bệnh nhân này có vẻ có nguy cơ di căn xa thấp nhất nhưng vẫn có thể có nguy cơ mắc bệnh hạch vùng cổ còn sót lại, đặc biệt nếu phẫu thuật ban đầu không bao gồm vét hạch cổ.

2. Nguy cơ trung bình: Di căn hạch N_{1a} trên diện rộng hoặc N_{1b} tối thiểu. Những

bệnh nhân này dường như có nguy cơ di căn xa thấp nhưng lại có nhiều nguy cơ vét hạch cổ không hoàn toàn.

3. Nguy cơ cao: Bệnh lan rộng khu vực (N_{1b} rộng) hoặc bệnh xâm lấn cục bộ (khối u T₄), có hoặc không có di căn xa. Bệnh nhân trong nhóm này có nguy cơ cao nhất phẫu thuật cắt bỏ không hoàn toàn, bệnh dai dẳng và di căn xa.

3.4. Vai trò của phẫu thuật ở trẻ em

Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng nhất và việc cắt toàn bộ tuyến giáp được khuyến cáo ở tất cả người bệnh để giảm tỷ lệ tái phát tại chỗ và di căn xa, kể cả ở trẻ em và người lớn. Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ mắc bệnh hai thùy tuyến giáp và tổn thương đa ổ ngày càng tăng, việc cắt bỏ hai thùy tuyến giáp so với cắt bỏ một thùy đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ bệnh tái phát trong suốt 40 năm theo dõi [2]. Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp cũng tối ưu hóa việc sử dụng RAI để chẩn đoán/điều trị và sử dụng Tg như một chất chỉ điểm khối u để phát hiện bệnh tái phát và di căn.

Nạo vét hạch cổ được khuyến cáo khi có bằng chứng lâm sàng về xâm lấn ngoài tuyến giáp và / hoặc di căn hạch vùng trước hoặc

trong phẫu thuật. Vết hạch cổ giúp giảm phẫu thuật lần hai và tăng thời gian sống không mang bệnh.

Phẫu thuật tuyến giáp ở trẻ em nên được thực hiện tại một bệnh viện có đầy đủ các chuyên khoa nhi, nội tiết, chẩn đoán hình ảnh, y học hạt nhân, gây mê v.v. Bác sĩ phẫu thuật nên là người có nhiều kinh nghiệm để giảm tỷ lệ biến chứng, thời gian nằm viện và chi phí.

3.5. Mục tiêu của điều trị I-131 ở trẻ em

Điều trị I-131 sau phẫu thuật được chỉ định để loại bỏ mô tuyến giáp còn sót lại nhằm tăng độ nhạy khi sử dụng Tg huyết thanh làm dấu ấn sinh học cho bệnh tái phát. Ngoài ra, I-131 giúp giảm nguy cơ bệnh tái phát, cải thiện tỷ lệ tử vong.

I-131 được chỉ định để điều trị DTC di căn hạch hoặc khu vực cũng như di căn xa mà không thể phẫu thuật. Các nghiên cứu đã công bố cho thấy rằng trẻ em bị di căn phổi có lợi từ việc điều trị I-131 và bệnh có thể thuyên giảm hoàn toàn, đặc biệt là những bệnh nhân di căn vi thể.

3.6. Cách tính liều I-131 cho trẻ em so với người lớn

Việc tính liều điều trị I-131 thường dựa trên liều theo kinh nghiệm (empiric dose) hoặc dựa trên đo liều toàn bộ cơ thể (whole body dosimetry). Không có liều chuẩn của I-131 cho trẻ em và hiện tại chưa có dữ liệu nào so sánh hiệu quả, độ an toàn hoặc kết quả lâu dài của việc sử dụng I-131 ở trẻ em bằng các cách tính liều khác nhau.

Tính liều theo kinh nghiệm có lợi thế là đơn giản. Một số điều chỉnh hoạt độ của I-131 theo trọng lượng hoặc diện tích bề mặt cơ thể và đưa ra một phần nhỏ (ví dụ: trọng lượng của trẻ em tính bằng kg/70kg) dựa trên hoạt độ của người lớn được sử dụng để điều trị với giai đoạn bệnh tương đương [6].

Một số hướng dẫn khác gợi ý rằng các hoạt độ I-131 để lấy bỏ mô giáp sót nên dựa trên trọng lượng cơ thể ($1,0 - 1,5 \text{ mCi / kg}$; $37-56 \text{ MBq/kg}$), hoặc dựa trên diện tích bề mặt cơ thể. Nói chung, trẻ 15 tuổi có thể dùng liều bằng 5/6 (năm phần sáu) hoạt độ của người lớn, trẻ 10 tuổi cần liều bằng $\frac{1}{2}$ (một nửa) hoạt độ của người lớn và trẻ 5 tuổi có thể chỉ cần liều bằng 1/3 (một phần ba) hoạt độ của người lớn với giai đoạn bệnh tương tự.

3.7. Các tác dụng phụ cấp tính và dài hạn của điều trị I-131 ở trẻ em

Các tác dụng phụ cấp tính của I-131 đã được biết đến bao gồm tổn thương các mô gắn kết iod, dẫn đến viêm răng hàm mặt, viêm túi lệ, viêm miệng, khô mắt. Sử dụng kẹo chua hoặc nước chanh sau khi dùng thuốc I-131, uống nhiều nước trong 3-5 ngày có thể bảo vệ chức năng tuyến nước bọt.

Tổn thương tuyến sinh dục đã được báo cáo ở cả phụ nữ và nam giới. Ở nam giới sau tuổi dậy thì, sự gia tăng thoáng qua hormone kích thích nang là phổ biến và có thể kéo dài đến 18 tháng sau khi tiếp xúc với I-131. Tăng hoạt độ tích lũy của I-131 có thể dẫn đến giảm sinh tinh nói chung mà không ảnh hưởng đến sản xuất testosterone.

Các hướng dẫn hiện tại khuyến cáo rằng nam giới tránh cố gắng thụ thai trong ít nhất 4 tháng sau khi điều trị bằng I-131. Tình hoàn sau khi dậy thì có vẻ dễ bị tổn thương hơn so với tình hoàn trước khi dậy thì do tác động độc hại của bức xạ ion hóa, do đó nam giới sau tuổi dậy thì nên được tư vấn và xem xét gửi tinh trùng vào ngân hàng cho những người nhận được hoạt độ tích lũy $\geq 400 \text{ mCi}$ ($14,8 \text{ GBq}$).

Chúng vô kinh thoáng qua và kinh nguyệt không đều được báo cáo ở 17% phụ nữ dưới 40 tuổi. Các nghiên cứu khác không cho thấy

sự gia tăng vô sinh, sảy thai hoặc dị tật bẩm sinh sau I-131. Nói chung, những dữ liệu này đã dẫn đến khuyến cáo rằng nên tránh thụ thai trong năm đầu tiên sau khi điều trị với I-131 [7].

Sự ức chế cấp tính của tủy xương có thể xảy ra nhưng các thông số huyết học thường bình thường trong vòng 60 ngày sau tiếp xúc với I-131. Thông thường, sự giảm bạch cầu (~ 57%) và tiểu cầu (~ 44%) xảy ra trong tháng đầu tiên sau khi điều trị. Sự giảm số lượng hồng cầu ít rõ rệt hơn (~ 10%) vào tháng thứ hai sau khi điều trị, nhưng thường tất cả các thông số đều bình thường hóa ~ 3 tháng sau điều trị. Ức chế tủy xương dài hạn là rất hiếm, tuy nhiên, có những trường hợp được báo cáo về bệnh bạch cầu sau nhiều hoạt độ cao của I-131 trong một khoảng thời gian ngắn. Do đó, điều quan trọng là phải cho phép phục hồi tủy xương giữa các lần điều trị I-131.

IV. BÀN LUẬN

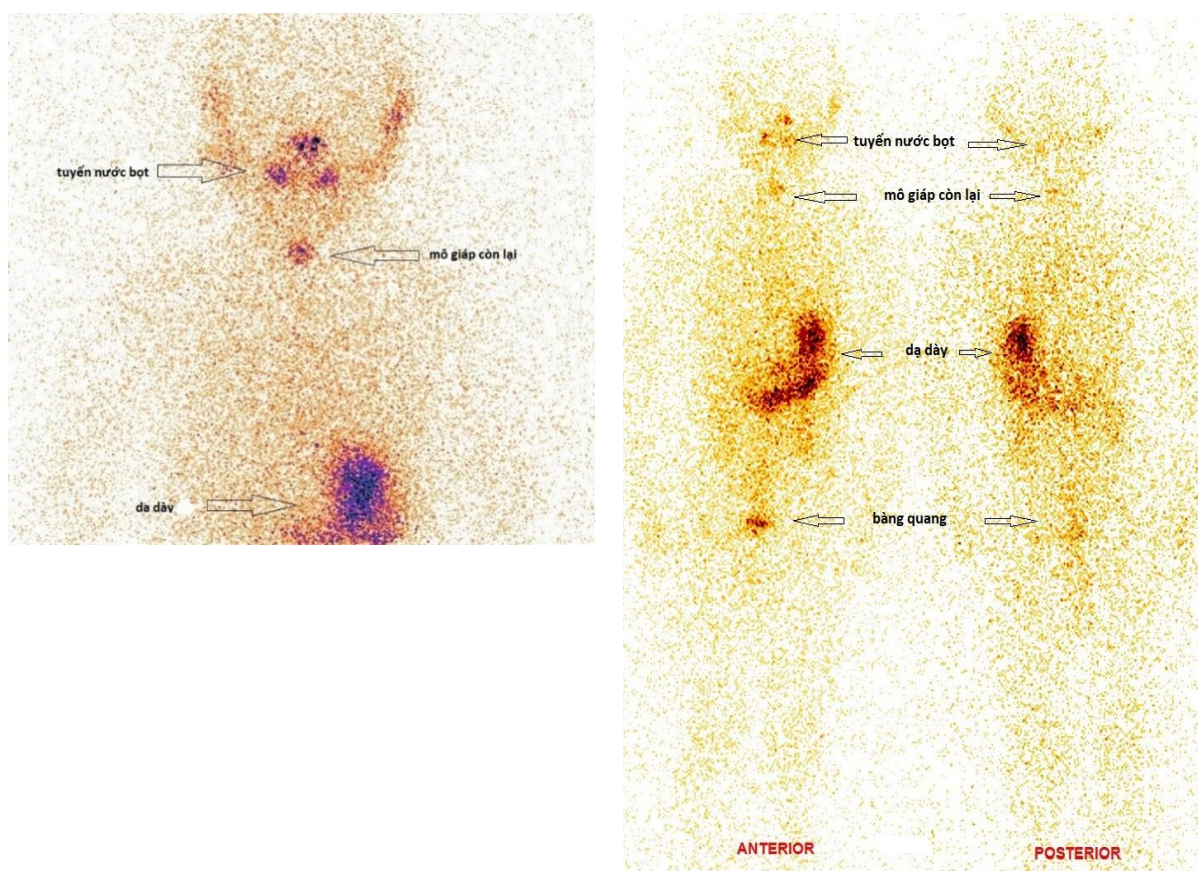
Có những khác biệt quan trọng về lâm sàng, phân tử và bệnh lý trong DTC ở trẻ em so với người lớn, cần hướng dẫn điều trị riêng cho trẻ em. Từ góc độ lâm sàng, nhân tuyến giáp không phổ biến ở trẻ em. Tuy nhiên, nhân tuyến giáp ở trẻ em có nguy cơ ác tính cao hơn so với ở người lớn (22% – 26% ở trẻ em so với 5% – 10% ở người lớn). Thứ hai, khi mô bệnh học và kích thước khối u đã được kiểm soát, trẻ em bị PTC có nhiều khả năng di căn hạch, xâm lấn ngoài tuyến giáp và di căn phổi. Thứ ba, cho dù lâm sàng biểu hiện bệnh lan rộng, trẻ em có ít khả năng chết vì bệnh hơn (tỉ lệ tử vong $\leq 2\%$) so với người lớn (5,8 – 15%) và nhiều trẻ em bị di căn phổi (30 % – 45%) phát triển dai dẳng

mặc dù bệnh ổn định sau khi điều trị I-131. Điều này liên quan đến khả năng sống sót mà không tiến triển bệnh (PFS: progression-free survival) ở trẻ em tốt hơn so với người lớn. Sau cùng, ở trẻ em bị di căn phổi có thể có đáp ứng lâm sàng với sự suy giảm nồng độ Tg sau khi ngừng điều trị iod phóng xạ [5].

So với PTC ở người trưởng thành, PTC trẻ em đặc trưng bởi tỷ lệ sắp xếp lại gen cao hơn và tần số đột biến trong các gen liên quan đến PTC thấp hơn. Các nghiên cứu phân tử gần đây đã chỉ ra rằng đột biến BRAF là bất thường phổ biến nhất ở PTC người lớn (36% – 83% trường hợp), nhưng hiếm gặp ở trẻ em và hầu như không có ở bệnh nhân nhỏ tuổi nhất. Những khác biệt về phân tử này có thể là một trong những lý do giúp trẻ em bị PTC đáp ứng tốt hơn với iod phóng xạ, tỷ lệ tử vong thấp và các khối u ít biệt hóa hiếm khi tiến triển.

Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư giáp ở cả người lớn và trẻ em. Hiện tại ở Bệnh viện K tất cả người bệnh đều được cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp và nạo vét hạch cổ hai bên, như khuyến cáo của các hướng dẫn có uy tín trên thế giới. Liều iod phóng xạ cho người bệnh được tính toán và cân nhắc kỹ lưỡng ở khoa Y học hạt nhân Bệnh viện K, hạn chế thấp nhất những ảnh hưởng xấu đến tủy xương. Người bệnh được theo dõi sát để phát hiện và điều trị những biến chứng nếu có.

Việc có phác đồ phù hợp dành riêng cho trẻ em, đặc biệt là áp dụng vào quy trình điều trị của khoa Y học hạt nhân Bệnh viện K là cần thiết. Hiện tại khoa đã và đang áp dụng những nghiên cứu và hướng dẫn điều trị mới nhất từ các hiệp hội của Mỹ, châu Âu, cũng như những nghiên cứu nổi tiếng trên thế giới.



Hình 1. Ảnh xạ hình tại chỗ (trái) và toàn thân (phải) với I-131 liều 02 mCi

Ca lâm sàng: Bệnh nhân nữ N.T.A.T, sinh năm 2014, chẩn đoán: Ung thư tuyến giáp thể nhú di căn hạch ($T_{4a}N_1M_0$), đã phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và vét hạch cổ ngày 08/10/2020 ở Bệnh viện K. Mô bệnh học: Carcinoma tuyến giáp thể nhú biến thể xơ hóa lan tỏa, xâm nhập cơ vân và mô liên kết xơ mỡ, xâm nhập mạch. Hạch nhóm VI và hạch cổ hai bên: 26/43 hạch di căn carcinoma giáp thể nhú. Hóa mô miễn dịch: BRAFV600E thùy phải và thùy trái: Âm tính. TSH: > 47.900 μ IU/ml, Tg: 315.21 ng/ml, anti-Tg: 17.31 IU/ml, xạ hình toàn thân với 02 mCi I-131: Nốt tăng hoạt tính phóng xạ khu trú tại vùng cổ. Toàn thân: chưa phát hiện hình ảnh tăng tập trung phóng xạ bất thường.

Bệnh nhân đã được điều trị I-131 liều 30 mCi ngày 18/11/2020 ở khoa Y học hạt nhân, bệnh viện K. Sau khi uống I-131 người bệnh không có biểu hiện gì khác thường.

V. KẾT LUẬN

Ung thư tuyến giáp thể biệt hóa ở trẻ em có sự khác biệt về biểu hiện lâm sàng, cách điều trị và tiên lượng so với người lớn. Phác đồ điều trị dành cho trẻ em có sự khác biệt để đảm bảo giảm nguy cơ suy tủy và khối u ác tính thứ hai do sau điều trị iod phóng xạ. Luôn cần thiết có sự phối hợp chặt chẽ từ những bác sĩ chuyên về nhi khoa từ phẫu thuật viên đến nội tiết, ung bướu và y học hạt nhân để có kết quả tốt nhất.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **G. L. Francis, et al (2015).** Management Guidelines for Children with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, vol. 25, no. 7, pp. 716-759.
2. **I. D. Hay, et al (2010).** Long-term outcome in 215 children and adolescents with papillary thyroid cancer treated during 1940 through 2008. *World J. Surg.*, vol. 34, no. 6, pp. 1192-1202.
3. **A. R. Hogan, et al (2009).** Pediatric Thyroid Carcinoma: Incidence and Outcomes in 1753 Patients. *J. Surg. Res.*, vol. 156, no. 1, pp 167-172.
4. **S. M. Chow et al (2004).** Differentiated Thyroid Carcinoma in Childhood and Adolescence - Clinical Course and Role of Radioiodine. *Pediatr. Blood Cancer*, vol. 42, no. 2, pp. 176-183.
5. **J. Biko, et al (2011).** Favourable course of disease after incomplete remission on ¹³¹I therapy in children with pulmonary metastases of papillary thyroid carcinoma: 10 years follow-up. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, vol. 38, no. 4, pp. 651-655.
6. **B. Jarzab, et al (2005).** Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment: A qualitative review. *Endocr. Relat. Cancer*, vol. 12, no. 4, pp. 773-803.
7. **D. Casara, et al (1993).** European Journal of Nuclear Medicine Pregnancy after high therapeutic doses of iodine-131 in differentiated thyroid cancer: potential risks and recommendations.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ GEMCITABIN/CISPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ Vòm GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thanh Hoa¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT²⁸

Mục tiêu: Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ gemcitabin/cisplatin trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn tại Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp:** Hồi cứu kết hợp tiến cứu 36 bệnh nhân (BN) ung thư vòm giai đoạn muộn được chẩn đoán và hoá trị phác đồ gemcitabin/cisplatin tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 30/10/2020. **Kết quả nghiên cứu:** Tuổi mắc

bệnh trung bình là 51,2±2,78; chủ yếu là nam giới, chiếm 77,8%. Thể trạng chủ yếu ECOG 1, chiếm 69,4%. Lý do vào viện chủ yếu là đau ngực, chiếm 30,5%. Thể giải phẫu bệnh ung thư biểu mô vảy không sừng hoá. Đa phần các BN tái phát tại thời điểm vào viện (chiếm 69,4%), trong đó di căn 1 cơ quan chiếm 58,3%. Di căn phổi chiếm chủ yếu (55,6%), tiếp đến di căn hạch trung thất (30,6%) và xương (25%). Bệnh nhân điều trị 4-6 chu kỳ gemcitabin/cisplatin chiếm 97,2%. Về đáp ứng điều trị, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 69,4%, với đáp ứng hoàn toàn 11,1% và đáp ứng một phần 58,3%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 94,4%. Đa phần các BN cải thiện triệu chứng cơ năng sau hoá chất chiếm 88,8%. **Kết luận:** Bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn thường gặp ở nam

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

giới, lớn tuổi, thường vào viện vì đau ngực. Phác đồ hoá chất gemcitabine/cisplatin mang lại đáp ứng điều trị cao với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 69,4% và kiểm soát bệnh 94,4%.

Từ khóa: Ung thư vòm, giai đoạn muộn, hoá chất gemcitabin/cisplatin

SUMMARY

PRELIMINARY RESULT OF GEMCITABIN/CISPLATIN IN ADVANCED NASOPHARYNGEAL CARCINOMA IN K HOSPITAL

Purpose: Reviewing clinical and subclinical features and evaluating the result of gemcitabin/cisplatin in advanced (metastatic/recurrent) nasopharyngeal carcinoma.

Methods: Retrospective and prospective analysis of 36 patients with metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma were diagnosed and treated with gemcitabin/cisplatin at National Cancer Hospital from 01/2018 to 30/10/2020.

Results: Median age was 51.2 ± 2.78 , male was 77.8%. Major performance status was ECOG 1, 69.4%. Most of patients were admitted with chest pain (30.6%). All of 20 patients were non-keratinizing squamous cell carcinoma. Recurrent nasopharyngeal carcinoma was predominated admission (69.4%) with majority of one metastatic organ (58.3%). The most common metastatic location was lung (55.6%), then mediastinal nodes (30.5%) and bone (25%).

97.2% patients were received 4-6 cycles of gemcitabin/cisplatin. The complete response was 11.1%; partial response rate 58.3% and overall response rate was 69.4%. The control disease rate was 94.4%. Symptoms relief was reported in 88.8% patient with induction chemotherapy.

Conclusion: The nasopharyngeal cancer is more prevalent in the middle-aged men with admission of chest pain. Gemcitabin/cisplatin regimen with high overall response rate, accounted for 69.4%

and high control disease rate, 94.4%.

Key words: Nasopharyngeal carcinoma, metastatic/recurrent, gemcitabin/cisplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng là bệnh lý ác tính của tế bào biểu mô vùng vòm họng. Đây là loại ung thư thường gặp nhất ở vùng đầu cổ. Với ung thư vòm giai đoạn muộn, tái phát di căn, hóa trị đóng vai trò chủ đạo. Các phác đồ kết hợp 3 thuốc không làm tăng hiệu quả điều trị mà độc tính của phác đồ cao hơn. Nhóm hóa chất điều trị ung thư vòm họng bao gồm platinum (cispaltin hoặc carboplatin), 5FU, taxan (paclitaxel, docetaxel), gemcitabine, methotrexate, irinotecan, vinorelbine,... [1],[2],[3]. Phác đồ có tỷ lệ đáp ứng cao nhất được báo cáo là các phác đồ kết hợp có nhóm platinum làm nền tảng, các nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng từ 60-74%. Phác đồ gemcitabine-cisplatin được coi là phác đồ bước 1 trong điều trị ung thư vòm giai đoạn di căn hoặc tái phát không thể điều trị tại chỗ tại vùng [1],[2],[3],[4]. Theo báo cáo nghiên cứu pha III trên 362 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn di căn được lựa chọn ngẫu nhiên điều trị với phác đồ gemcitabine ($1000\text{mg}/\text{m}^2$ ngày 1, 8) kết hợp cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2$ ngày 1) hoặc phác đồ 5FU ($4\text{g}/\text{m}^2$ truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ) kết hợp cisplatin ($80\text{mg}/\text{m}^2$ ngày 1), cả 2 phác đồ điều trị tối đa 6 chu kì. Tác giả Zhang L và CS (2016) cho thấy tại thời điểm 19 tháng theo dõi sau điều trị, phác đồ gemcitabin/cisplatin cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,0 tháng cao hơn so với 5,6 tháng của phác đồ CF [2]. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ gemcitabine/cisplatin là 29,1 tháng cao hơn so với 20,9 tháng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng phác đồ CF.

Phác đồ gemcitabin/cisplatin cũng dung nạp tốt hơn mặc dù các tác dụng phụ hạ tiểu cầu cao hơn so với phác đồ CF. Vì hiệu quả cũng như sự an toàn của phác đồ nên NCCN đã khuyến cáo phác đồ gemcitabin/cisplatin cho điều trị giai đoạn muộn bước 1 cho BN ung thư vòm.

Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá vai trò của phác đồ này, nên chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: (1) *Mô tả các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn.* (2) *Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ gemcitabin/cisplatin trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn tại bệnh viện K.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 BN chẩn đoán xác định ung thư vòm giai đoạn muộn và được điều trị hoá chất gemcitabin/cisplatin bước 1 tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 30/10/2020.

*Tiêu chuẩn lựa chọn BN

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy sừng hóa và ung thư biểu mô vảy không sừng hóa theo WHO 2016.

- Không kể giới, tuổi ≥ 18

- BN được chẩn đoán giai đoạn IV theo AJCC 8th

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0; 1; 2

- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI và định lượng EBV- DNA...

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị

- Điều trị hoá chất gemcitabin/cisplatin bước 1, ít nhất 3 chu kỳ.

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

*Tiêu chuẩn loại trừ BN

- Mắc bệnh ung thư thứ 2, di căn hệ thần kinh trung ương.

- Mắc các bệnh lý mãn tính: suy tim, suy thận

- Đã được điều trị hoá chất giai đoạn muộn trước đó

- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.3. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện, có 36 BN đủ tiêu chuẩn.

2.4. Quy trình nghiên cứu

❖ Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Trong vòng 14 ngày trước điều trị, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản, đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Khai thác tiền sử và bệnh sử

- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: Nội soi tai mũi họng, MRI vùng đầu cổ, chụp CLVT ngực bụng, EBV-DNA...

❖ Bước 2: Điều trị hóa chất phác đồ gemcitabin/cisplatin.

Phác đồ: Gemcitabine 1000mg/m² da, truyền TM ngày 1,8. Cisplatin 80 mg/m² da, truyền TM ngày 1. Chu kỳ 21 ngày, trong 6 chu kỳ.

❖ Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng: Bao gồm

- Thời điểm và phương pháp đánh giá:

Khám lâm sàng, xét nghiệm máu: mỗi 3 tuần 1 lần hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường

Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: sau mỗi 3 đợt điều trị hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường

Phương pháp đánh giá đáp ứng: tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009).

- Đánh giá độc tính
- Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.
 - Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI phiên bản 2.0.
 - Xử trí các tác dụng phụ và điều chỉnh liều trong quá trình điều trị

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm BN nhóm nghiên cứu

Tuổi và giới: Tuổi mắc bệnh trung bình là $51,2 \pm 2,78$. Tuổi cao nhất là 70 và thấp nhất là 23 tuổi. Ngoài ra, nhóm BN nghiên

cứu của chúng tôi chủ yếu là nam giới, chiếm 77,8%, tỷ lệ nam/nữ là 3,5/1. Nghiên cứu của chúng tôi về tuổi tương đồng nhưng chênh lệch tỷ lệ giới tính nghiên cứu của các tác giả trên thế giới. Theo tác giả Au E (1994), tuổi trung bình 41 (25-66 tuổi), tỷ lệ Nam/nữ: 5:1 [4]. Nghiên cứu của Wang J (2007) cho thấy tuổi trung bình $49,6 \pm 11,2$ (từ 16-73 tuổi) với tỷ lệ đa số nam giới (76%) [3]. Theo Jin Y (2012), đa phần <45 tuổi (chiếm 51,7%) với chủ yếu nam giới (83,2%) [1]. Nghiên cứu Zhang Li (2016) cho thấy tuổi trung vị 47 (từ 39-55 tuổi) với đa số <50 tuổi (chiếm 64%), nam giới chiếm đa số (78%) [2].

Lý do vào viện và thời gian phát hiện bệnh

Bảng 3.1. Thời điểm khi vào viện

Bảng 3.1: Thời điểm khởi vào viện

Đặc điểm vào viện	Số BN	Tỷ lệ (%)
Lý do vào viện (n=36)		
Đau đầu, ù tai	9	25
Hạch cổ	4	11,1
Đau ngực	11	30,6
Đau xương	8	22,2
Khám định kỳ	2	5,6
Khác	2	5,6
Thời gian tái phát (n=25)		
Dưới 2 năm	6	24
Trên 2 năm	19	76
Trung bình (tháng)	23 ±5,24	
Triệu chứng cơ năng		
Đau đầu, ù tai	11	30,6
Hạch cổ	11	30,6
Đau ngực	15	41,7
Đau xương	9	25
Đau bụng	4	11,1

Đa phần các bệnh nhân vào viện vì đau ngực (chiếm 30,6%), tiếp đến đau đầu, ù tai (25%). Triệu chứng cơ năng chủ yếu đau

ngực (41,7%), đau đầu, ù tai (30%). Thời gian tái phát trung bình $23 \pm 5,24$ (tháng), chủ yếu tái phát sau 2 năm.

Theo Jin Y (2012), thời gian tái phát chủ yếu >6 tháng (59,2%), tỷ lệ tái phát trong vòng 6 tháng chiếm 40,8%.

Chỉ số toàn trạng: Nghiên cứu của chúng tôi đa phần có chỉ số ECOG 1 (chiếm 69,4%), tiếp đến ECOG 0 (30,6%). Nghiên cứu của Wang J (2007) ghi nhận đa phần ECOG 1 (64%), tiếp đến ECOG 2 (20%) và 0 điểm (16%). Theo Zhang Li (2016), chỉ có ECOG 0-1 điểm, trong đó ECOG 1 chiếm 67%.

Thể giải phẫu bệnh và nồng độ EBV-DNA máu: Mô bệnh học của ung thư vòm có 3 loại chính, trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các bệnh nhân có thể mô bệnh học ung thư biểu mô vảy không sừng hoá. Tác giả Au E (1994) ghi nhận 96% carcinoma không biệt hoá và 4% carcinoma tuyến. Theo Wang J (20017) 75% carcinoma không biệt hoá. Theo Zhang Li (2016), type III chiếm đại đa số (83%), tiếp theo type 2 (10%), type 1 và loại khác chiếm 7%.

Giai đoạn bệnh

Bảng 3.2. Giai đoạn bệnh

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tình trạng bệnh lúc vào viện (n=36)		
Di căn xa	11	30,6
Tái phát di căn xa	25	69,4
Số cơ quan di căn xa (n=36)		
1	21	58,3
2	13	36,1
>2	2	5,6
Vị trí cơ quan di căn		
Phổi	20	55,6
Xương	9	25
Hạch trung thất	11	30,6
Gan	7	19,4
Hạch ổ bụng	2	5,6
Hạch nách	2	5,6

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần các BN tái phát tại thời điểm vào viện (chiếm 69,4%), trong đó di căn 1 cơ quan chiếm đại đa số (58,3%). Di căn phổi chiếm chủ yếu (55,6%), tiếp đến di căn hạch trung thất (30,6%) và xương (25%).

Theo Au E (1994), đa phần BN di căn hạch (54%); di căn xương (46%); di căn phổi (38%); di căn gan (29%) [4]. Theo Wang J

(2007), chủ yếu bệnh di căn xa (77,3%); tái phát tại vùng chiếm 22,7%. Số lượng tái phát/di căn chủ yếu di căn 1 và 2 cơ quan (đều chiếm 41,3%); di căn trên 2 cơ quan ít hơn. Vị trí tái phát/di căn chủ yếu tại hạch cổ (62,7%); tiếp đến di căn phổi (54,7%); di căn xương (36,0%); gan (24%) [3].

Theo Jin Y (2012), tỷ lệ di căn phổi 58,5%; di căn gan 39,3%; di căn xương 62%;

di căn hạch 53,6% [1].

Nghiên cứu Zhang Li (2016), BN di căn ngay thời điểm chẩn đoán là 25%; tái phát di

căn xa chiếm 72% và tái phát tại vùng chiếm 3%. Trong đó, di căn chủ yếu là phổi (45%), tiếp đến gan (37%) và xương 30% [2].

Phương pháp điều trị trước đó

Bảng 3.3. Phương pháp điều trị trước đó

Phác đồ trước đó	Số bệnh nhân (n=25)	Tỷ lệ %
Xạ trị đơn thuần	9	36
Hoá xạ đồng thời	9	36
Hoá xạ + hoá chất induction/adjuvant	7	28
Tổng	25	100

Nghiên cứu 25BN tái phát cho thấy, 100% các BN điều trị xạ trị trước đó, tỷ lệ điều trị hoá chất hỗ trợ CF sau hoá xạ đồng thời chiếm 28%.

Theo Wang J (2007), điều trị trước đó đa phần là xạ trị (chiếm 65,3%), còn xạ trị kết hợp hoá chất hỗ trợ chiếm 34,7% [3]. Theo

Zhang Li (2016), điều trị hoá chất trước đó có thể là hoá chất induction (41%), hoá xạ đồng thời (37%), hoá chất hỗ trợ (12%); có 37% không điều trị hoá chất trước đó. Phác đồ hoá chất trước đó đa phần platinum (59%), 5FU (30%); docetaxel (10%) và paclitaxel (17%) [2].

3.2. Điều trị hoá chất gemcitabin/cisplatin

Chu kỳ và liều điều trị

Bảng 3.4. Số chu kỳ gemcitabin/cisplatin

Số chu kỳ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<4 chu kỳ	1	2,8
4-6 chu kỳ	35	97,2
Tổng – trung bình	Tổng số 212 chu kỳ - trung bình 5,8 chu kỳ	
Tổng	36	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 01 trường hợp điều trị 3 chu kỳ vì bệnh tiến triển, 1BN điều trị 5 chu kỳ thì tiến triển, còn lại 34BN đủ 6 chu kỳ. Tổng số 212 chu kỳ với số chu kỳ trung bình 5,8.

Theo nghiên cứu Au E (1994) trên 24BN điều trị 5FU/cisplatin, số chu kỳ tối đa 6; trung bình 3 chu kỳ. Đa phần hoá chất ngừng vì bệnh tiến triển (5/24BN). Liều 5FU/cisplatin trung bình 80% [4]. Nghiên cứu Wang J (2007) sử dụng

gemcitabin/cisplatin, tổng 272 chu kỳ, số chu kỳ trung bình 3,0 (dao động 2-8 chu kỳ). Có trị hoãn điều trị gặp 9BN (12%) trong 29 chu kỳ (10,7%) đa phần do hạ tiểu cầu, hạ bạch cầu hạt và tăng men gan ở ngày 1 của chu kỳ. Giảm liều 75% gemcitabin vào ngày 8 của 6BN (8%) trong 11 chu kỳ (14,7%) do hạ tiểu cầu hoặc hạ bạch cầu hạt [3]. Nghiên cứu tổng hợp của Jin Y (2012) cho thấy số chu kỳ trung bình gemcitabin/cisplatin là 4,0 (dao động từ 1-12) [2].

3.2.2. Đáp ứng điều trị**Bảng 3.6. Cải thiện triệu chứng lâm sàng**

Đáp ứng	Số BN (n=36)	Tỷ lệ (%)
Cải thiện triệu chứng	32	88,8
Giữ nguyên	2	5,6
Triệu chứng tiến triển nặng hơn	2	5,6
Tổng	36	100

Việc giảm triệu chứng cơ năng thể hiện phần nào hiệu quả của điều trị cũng như khả năng dung nạp phác đồ điều trị. Khi phân tích hiệu quả của phác đồ trên triệu chứng lâm sàng, đa phần các bệnh nhân có cải thiện triệu chứng. Chỉ số toàn trạng của BN không xấu đi sau kết thúc hoá chất tân bổ trợ.

Bảng 3.7. Tỷ lệ đáp ứng khách quan sau 6 chu kỳ

Đáp ứng	Số BN (n=36)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	4	11,1
Đáp ứng một phần	21	58,3
Bệnh giữ nguyên	9	25
Bệnh tiến triển	2	5,6
Tổng	36	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 69,4%, với đáp ứng hoàn toàn 11,1% và đáp ứng một phần 58,3%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 94,4%.

Theo nghiên cứu Wang J (2007), đáp ứng toàn bộ đạt 5,3%; một phần (37,3%); bệnh giữ nguyên (28%) và tiến triển (29,3%) và đối với giai đoạn tái phát tại chỗ, tỷ lệ đáp ứng 42,9%; giai đoạn di căn xa thì đáp ứng đạt 43,3% [3]. Theo Jin Y (2012), đáp ứng toàn bộ phác đồ gemcitabin/cisplatin (CR+PR) đạt 71,1%; cao hơn so với phác đồ CF (60,2%) và paclitaxel/cisplatin (61,7%) nhưng thấp hơn phác đồ TCF (74%) [1].

Nghiên cứu Zhang Li (2016), nhóm gemcitabin/cisplatin có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 8,3%; đáp ứng một phần 55,8%, bệnh giữ nguyên 25,4% và bệnh tiến triển 1,7%. Trong nhóm CF, tỷ lệ này lần lượt là 2,8%; 39,2%; 44,2% và 6,6%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ giữa 2 nhóm lần lượt 64,1% so với 42%,

khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,0001$. Tỷ lệ kiểm soát bệnh tương đồng giữa 2 phác đồ (90% so với 86%) [2].

IV. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn thường gặp ở nam giới, nhóm tuổi trung niên và lớn tuổi. Phác đồ hoá chất gemcitabin/cisplatin mang lại đáp ứng điều trị cao với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 69,4% và kiểm soát bệnh 94,4%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Jin Y., Shi Y.-X., Cai X.-Y. và cộng sự. (2012).** Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol, 138(10), 1717–1725.
- Zhang L., Huang Y., Hong S. và cộng sự. (2016).** Gemcitabine plus cisplatin versus

- fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10054), 1883–1892.
3. **Wang J., Li J., Hong X. và cộng sự. (2007).** Retrospective case series of gemcitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, 44(5), 464–470.
 4. **Au E. và Ang P.T. (1994).** A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 5(1), 87–89.
 5. **Wang T.L. và Tan Y.O. (1991).** Cisplatin and 5-fluorouracil continuous infusion for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singapore*, 20(5), 601–603.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA HOÁ CHẤT GEMCITABIN/CISPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ Vòm GIAI ĐOẠN MUỘN TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Hùng Kiên*, Nguyễn Thu Hương*, Nguyễn Văn Tài*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hoá chất gemcitabin/cisplatin trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn tại bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiền cứu 36 bệnh nhân (BN) ung thư vòm giai đoạn muộn được chẩn đoán và điều trị hoá chất gemcitabin/cisplatin tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 30/10/2020. **Kết quả:** Bệnh nhân chủ yếu điều trị 4-6 chu kỳ gemcitabin/cisplatin, chiếm 97,2%. Tổng số chu kỳ 212 với số chu kỳ trung bình là 5,8. Không có bệnh nhân phải ngừng hoặc chuyển phác đồ hoá chất vì tác dụng không mong muốn. Tỷ lệ tri hoãn hóa trị gặp trong 3,3% tổng số chu kỳ. Về tác dụng không mong muốn của phác đồ, độc tính trên hệ tạo huyết chủ yếu độ 1-

2, trong đó hay gặp thiếu máu (62,3%). Hạ bạch cầu ít gặp hơn, tỷ lệ chu kỳ sốt hạ bạch cầu là 2,3%. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết như nôn, buồn nôn, chỉ gặp độc tính độ 1-2, không gặp độ 3-4. **Kết luận:** Dung nạp tốt của phác đồ gemcitabin/cisplatin trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn, chủ yếu độc tính độ 1-2, không ghi nhận trường hợp có độc tính độ 4.

Từ khóa: Ung thư vòm, giai đoạn tái phát/di căn, gemcitabin/cisplatin.

SUMMARY

THE ADVERSE EVENTS OF CHEMOTHERAPY OF GEMCITABIN/CISPLATIN IN RECURRENT/METASTATIC NASOPHARYNGEAL CARCINOMA IN K HOSPITAL

Objective: Analyzing the adverse events of gemcitabin/cisplatin in advanced (metastatic/recurrent) nasopharyngeal carcinoma. **Patients and method:** Retrospective and prospective analysis of 20 patients with metastatic/recurrent nasopharyngeal carcinoma

**Bệnh viện K*

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 27.11.2020

were diagnosed and treated with gemcitabin/cisplatin at National Cancer Hospital from 01/2018 to 30/10/2020. **Results:** Most of patients were received 4-6 cycles of gemcitabin/cisplatin regimen, accounted for 35/36 pateints, 97,2%. Total cycles were 212 cycles with median cycle: 5.8. Stopping and changing chemotherapy because of toxicity were no report in our study. The proportion of delay treatment was seen in 3.3% total cycles. The myelosuppresstion was less frequent and usually less severe. Common hematologic adverse events were anemia, accounted for 62.3%. Neutropenia was less common and febrile neutropenia was reported in 2.3%. Major non-hematologic toxic effects were nausea and vomiting, usually grade 1-2. **Conclusion:** Chemotherapy of gemcitabin/cisplatin showed good tolerance in patients with recurrent/metastatic nasopharyngeal carcinoma, toxicity grade 1-2 was predominant, no report of adverse events grade 4.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, recurrent/metastatic, gemcitabin/cisplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm họng là bệnh lý ác tính của tế bào biểu mô vùng vòm họng. Đây là loại ung thư thường gặp nhất ở vùng đầu cổ. Với ung thư vòm giai đoạn muộn, tái phát di căn, hóa trị đóng vai trò chủ đạo. Các phác đồ kết hợp 3 thuốc không làm tăng hiệu quả điều trị mà độc tính của phác đồ cao hơn. Nhóm hóa chất điều trị ung thư vòm họng bao gồm platinum (cispaltin hoặc carboplatin), 5FU, taxan (paclitaxel, docetaxel), gemcitabine, methotrexate, irinotecan, vinorelbine,... [1],[2],[3]. Phác đồ có tỷ lệ đáp ứng cao nhất được báo cáo là các phác đồ kết hợp có nhóm platinum, các nghiên cứu hồi cứu cho thấy tỷ lệ đáp ứng từ 60-74%. Phác đồ gemcitabine-cisplatin được coi là phác đồ

bước 1 trong điều trị ung thư vòm giai đoạn di căn hoặc tái phát không thể điều trị tại chỗ tại vùng [1],[2],[3],[4]. Theo báo cáo nghiên cứu pha III trên 362 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn di căn được lựa chọn ngẫu nhiên điều trị với phác đồ gemcitabine (1000mg/m² ngày 1, 8) kết hợp cisplatin (80mg/m² ngày 1) hoặc phác đồ 5FU (4g/m² truyền tĩnh mạch liên tục trong 96 giờ) kết hợp cisplatin (80mg/m² ngày 1), cả 2 phác đồ điều trị tối đa 6 chu kì. Tác giả Zhang L và CS (2016) cho thấy tại thời điểm 19 tháng theo dõi sau điều trị, phác đồ gemcitabin/cisplatin cho thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,0 tháng cao hơn so với 5,6 tháng của phác đồ CF. Thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ gemcitabine/cisplatin là 29,1 tháng cao hơn so với 20,9 tháng của nhóm bệnh nhân điều trị bằng phác đồ CF. Phác đồ gemcitabin/cisplatin cũng dung nạp tốt hơn mặc dù các tác dụng phụ hạ tiểu cầu cao hơn so với phác đồ CF [2]. Vì hiệu quả cũng như sự an toàn của phác đồ nên NCCN đã khuyến cáo phác đồ gemcitabin/cisplatin cho điều trị giai đoạn muộn bước 1 cho BN ung thư vòm.

Tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nghiên cứu đánh giá vai trò của phác đồ này, nên chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: *Phân tích một số tác dụng không mong muốn của phác đồ gemcitabin/cisplatin trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn tại bệnh viện K.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

36 BN chẩn đoán xác định ung thư vòm giai đoạn muộn và được điều trị hoá chất gemcitabin/cisplatin bước 1 tại Bệnh viện K từ 01/2018 đến 30/10/2020.

***Tiêu chuẩn lựa chọn BN**

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy sừng hóa và ung thư biểu mô vảy không sừng hóa theo WHO 2016.

- Không kể giới, tuổi ≥ 18
- BN được chẩn đoán giai đoạn IV theo AJCC 8th
- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0; 1; 2
- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI và định lượng EBV- DNA...
- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị
- Điều trị hoá chất gemcitabin/cisplatin bước 1, ít nhất 3 chu kỳ.
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

***Tiêu chuẩn loại trừ BN**

- Mắc bệnh ung thư thứ 2, di căn hệ thần kinh trung ương.
- Mắc các bệnh lý mãn tính: suy tim, suy thận
- Đã được điều trị hoá chất giai đoạn muộn trước đó
- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.3. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu thuận tiện, có 36BN đủ tiêu chuẩn.

2.4. Quy trình nghiên cứu

❖ Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Trong vòng 14 ngày trước điều trị, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản, đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Khai thác tiền sử và bệnh sử
- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu
- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: Nội soi tai mũi họng, MRI vùng đầu cổ, chụp CLVT ngực bụng, EBV-DNA...

❖ Bước 2: Điều trị hóa chất phác đồ Gemcitabin/cisplatin

Phác đồ: Gemcitabine 1000mg/m² da, truyền TM ngày 1, 8. Cisplatin 80 mg/m² da, truyền TM ngày 1. Chu kỳ 21 ngày, trong 6 chu kỳ.

❖ Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá độc tính

- Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.
- Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI phiên bản 2.0.
- Xử trí các tác dụng phụ và điều chỉnh liều trong quá trình điều trị

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Điều trị hoá chất Gemcitabin/cisplatin

Số chu kỳ hoá chất

Bảng 3.1. Số chu kỳ hoá chất

Số chu kỳ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
<4 chu kỳ	1	2,8
4-6 chu kỳ	35	97,2
Tổng – trung bình	Tổng số 212 chu kỳ - trung bình 5,8 chu kỳ	
Tổng	36	100

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 01 trường hợp điều trị 3 chu kỳ vì bệnh tiến triển, 1BN điều trị 5 chu kỳ thì tiến triển, còn lại 34BN đủ 6 chu kỳ. Tổng số 212 chu kỳ với số chu kỳ trung bình 5,8.

Theo nghiên cứu Au E (1994) trên 24BN điều trị 5FU/cisplatin, số chu kỳ tối đa 6; trung bình 3 chu kỳ. Đa phần hoá chất ngừng vì bệnh tiến triển (5/24BN). Liều 5FU/cisplatin trung bình 80% [4]. Nghiên cứu Wang J (2007) sử dụng

gemcitabin/cisplatin, tổng 272 chu kỳ, số chu kỳ trung bình 3,0 (dao động 2-8 chu kỳ). Có trì hoãn điều trị gặp 9BN (12%) trong 29 chu kỳ (10,7%) đa phần do hạ tiểu cầu, hạ bạch cầu hạt và tăng men gan ở ngày 1 của chu kỳ. Giảm liều 75% gemcitabin vào ngày 8 của 6BN (8%) trong 11 chu kỳ (14,7%) do hạ tiểu cầu hoặc hạ bạch cầu hạt [5]. Nghiên cứu tổng hợp của Jin Y (2012) cho thấy số chu kỳ trung bình gemcitabin/cisplatin là 4,0 (dao động từ 1-12) [1].

Gián đoạn điều trị

Bảng 3.2. Gián đoạn điều trị hoá chất

Đặc điểm	Số chu kỳ	Tỷ lệ
Trì hoãn điều trị vì độc tính	7	3,3
Ngừng điều trị vì độc tính	0	0
Chuyển phác đồ vì độc tính	0	0

Trong nghiên cứu của chúng tôi với tổng 212 chu kỳ hoá chất, không có BN ngừng hoặc chuyển phác đồ vì vấn đề tác dụng không mong muốn. Có 07 chu kỳ phải trì hoãn điều trị vì hạ bạch cầu độ 3, sốt hạ bạch cầu. Thời điểm xuất hiện thường ngày thứ 8 của chu kỳ hoá trị.

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Bảng 3.3. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Độc tính (n=212)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Huyết sắc tố	80	37,7	111	52,3	20	9,4	1	0,5	0	0
Bạch cầu	158	74,5	28	13,2	21	9,9	5	2,3	0	0
Bạch cầu hạt	166	78,3	24	11,3	18	9,5	5	2,3	0	0
Sốt hạ BC	207	97,7	-	-	-	-	5	2,3	0	0
Tiểu cầu	182	85,8	26	12,3	4	1,9	0	0	0	0

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong tổng số 212 chu kỳ, độc tính trên hệ huyết học thường gặp là thiếu máu, chủ yếu độ 1-2. Không có độc tính độ 4.

Đối với thiếu máu: Tỷ lệ thiếu máu gặp 62,3% số chu kỳ, trong đó chủ yếu thiếu máu độ 1 (52,3%) và độ 2 (9,4%). Thiếu máu độ 3 chỉ gặp 01 chu kỳ.

Theo Wang J (2007) điều trị phác đồ

gemcitabin/cisplatin, thiếu máu gặp trong 69,3%, trong đó chủ yếu gặp độ 1 (50,7%) và độ 2 (14,7%), độ 3 chỉ gặp 4% và không ghi nhận thiếu máu độ 4 [5]. Nghiên cứu của Jin Y (2012) cho thấy phác đồ gemcitabin/cisplatin có dung nạp tương đối tốt với thiếu máu độ 3-4 gặp 11% trường hợp. Nghiên cứu Zhang Li (2016), thiếu máu gặp 77% trường hợp, trong đó chủ yếu độ 1 và độ 2.

Thiếu máu độ 3 chiếm 3% và độ 4 là 1%. Không khác biệt giữa 2 nhóm phác đồ gemcitabin/cisplatin và CF, với $p=0,284$ [2].

Đối với độc tính hạ bạch cầu: Tỷ lệ hạ bạch cầu 25,5% với hạ bạch cầu độ 3 gặp 2,3% trong tổng số chu kỳ. Hạ bạch cầu hạt gặp 21,7% chu kỳ với hạ bạch cầu hạt độ 3 là 2,3% chu kỳ. Có 2,3% chu kỳ xuất hiện sốt hạ bạch cầu.

Theo Au E (1994) điều trị ung thư vòm giai đoạn muộn bằng 5FU/cisplatin, không có bệnh nhân sử dụng G-CSF dự phòng hạ bạch cầu. Hạ bạch cầu hạt độ 2-3 ghi nhận 10/24BN (chiếm 42%), không có BN biến chứng nhiễm trùng do hạ bạch cầu [4]. Theo Wang J (2007) điều trị phác đồ gemcitabin/cisplatin, hạ bạch cầu xuất hiện 86,7% trường hợp, chủ yếu độ 1 (30,7%) và độ 2 (40%); độ 3 chỉ gặp 14,7% và độ 4 là 1,3%. Hạ bạch cầu hạt chiếm 76%; với hạ bạch cầu hạt độ 1 (36%) và độ 2 (32%); hạ độ 3 chiếm 8%, không ghi nhận hạ độ 4 [5]. Nghiên cứu của Jin Y (2012) hạ bạch cầu hạt độ 3-4 gặp 37%, nhiễm trùng gặp 2% [1]. Nghiên cứu

Zhang Li, hạ bạch cầu chiếm 74%, chủ yếu hạ bạch cầu độ 1-2; hạ độ 3 gặp 27% và hạ độ 4 chỉ gặp 2%. Không khác biệt tỷ lệ hạ bạch cầu giữa 2 nhóm phác đồ gemcitabin/cisplatin và CF, với $p=0,347$; nhưng hạ bạch cầu độ 3-4 ở nhóm CF cao hơn, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,0001$ [2].

Độc tính hạ tiểu cầu: Tỷ lệ hạ tiểu cầu 24,2% chu kỳ, không gặp hạ tiểu cầu độ 3-4. Theo Au E (1994), hạ tiểu cầu $<50G/l$ ghi nhận trên 02/24BN (chiếm 8%), không có BN biến chứng xuất huyết khi điều trị phác đồ CF [4]. Theo Wang J (2007), hạ tiểu cầu chiếm 86,7% trường hợp, chủ yếu độ 1 (54,7%) và độ 2 (28%); độ 3 chỉ gặp 4% và không có hạ tiểu cầu độ 4 [5]. Nghiên cứu của Jin Y (2012) cho thấy phác đồ gemcitabin/cisplatin có tỷ lệ hạ tiểu cầu độ 3-4 gặp 16% [1]. Nghiên cứu Zhang Li (2016), hạ tiểu cầu gặp 31%, trong đó hạ tiểu cầu độ 3 và 4 lần lượt 11% và 2%. Phác đồ gemcitabin/cisplatin có tỷ lệ hạ tiểu cầu cao hơn so với phác đồ CF, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$ [2].

Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Bảng 3.4. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Độc tính (n=212)	Độ 0		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Mệt mỏi	155	73,1	19	8,9	35	16,5	3	1,4	0	0
Tiêu chảy	212	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Nôn	186	87,7	7	3,3	19	8,9	0	0	0	0
Buồn nôn	177	83,5	17	8,0	18	8,5	0	0	0	0
Viêm miệng	203	95,7	0	0	9	4,3	0	0	0	0
Men gan	193	91,0	17	8,0	2	0,9	0	0	0	0
Creatinine	195	92	17	8,0	0	0	0	0	0	0
Tăng urê	209	98,6	3	1,4	0	0	0	0	0	0
Phản ứng truyền	208	98,1	4	1,9	0	0	0	0	0	0

Trong nghiên cứu của chúng tôi, độc tính ngoài hệ tạo huyết ít gặp và thường mức độ nhẹ, chỉ gặp một mỗi độ 3 ở 1,4% chu kỳ. Không ghi nhận độc tính độ 4.

Theo Wang J (2007), nôn xuất hiện trong 48% trường hợp với độ 1 và độ 2 lần lượt 32% và 16%; không gặp nôn độ 3-4. Tăng men gan GPT gặp 9,3%, tất cả đều độ 1 [5]. Nghiên cứu của Jin Y (2012), nôn, buồn nôn độ 3-4 gặp 2% [1]. Nghiên cứu Zhang Li (2016), tăng men gan ALT chiếm 21%, chủ yếu độ 1 và độ 2. Tăng men gan độ 3 chiếm 2%, không ghi nhận tăng men gan độ 4. Tăng men gan AST chiếm 16%, chủ yếu độ 1 và độ 2. Tăng men gan độ 3 chiếm 2%, không ghi nhận tăng men gan độ 4. Buồn nôn gặp trong 23% trường hợp, chủ yếu độ 1 và độ 2. Buồn nôn độ 3 gặp 1% và độ 4 gặp 1% trường hợp. Nôn xuất hiện trong 10% trường hợp, chủ yếu độ 1 và độ 2. Nôn độ 3 và 4 chỉ gặp 2% trường hợp [2].

IV. KẾT LUẬN

Điều trị phác đồ gemcitabin/cisplatin cho bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn muộn có dung nạp phác đồ tốt, không ghi nhận trường hợp độc tính độ 4. Tác dụng không mong muốn thường gặp trên hệ tạo huyết với tỷ lệ

số chu kỳ có hạ bạch cầu độ 3 và sốt hạ bạch cầu là 2,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jin Y., Shi Y.-X., Cai X.-Y. và cộng sự. (2012). Comparison of five cisplatin-based regimens frequently used as the first-line protocols in metastatic nasopharyngeal carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol*, 138(10), 1717–1725.
2. Zhang L., Huang Y., Hong S. và cộng sự. (2016). Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*, 388(10054), 1883–1892.
3. Wang J., Li J., Hong X. và cộng sự. (2007). Retrospective case series of gemcitabine plus cisplatin in the treatment of recurrent and metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Oral Oncol*, 44(5), 464–470.
4. Au E. và Ang P.T. (1994). A phase II trial of 5-fluorouracil and cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*, 5(1), 87–89.
5. Wang T.L. và Tan Y.O. (1991). Cisplatin and 5-fluorouracil continuous infusion for metastatic nasopharyngeal carcinoma. *Ann Acad Med Singapore*, 20(5), 601–603.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HODGKIN THỂ TIẾN TRIỂN CHẬM VÀ U LYMPHO THỂ ÁO NANG BẰNG PHÁC ĐỒ RITUXIMAB-BENDAMUSTIN

Nguyễn Thanh Tùng¹, Nguyễn Tiến Quang¹, Đỗ Huyền Nga¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm và u lympho thể áo nang bằng phác đồ Rituximab-Bendamustin. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến cứu can thiệp không đối chứng tiến hành trên 19 bệnh nhân chẩn đoán là u lympho thể tiến triển chậm hoặc u lympho tế bào áo nang (MCL) tại khoa Nội Huyết Bệnh viện K từ 05/2019 – 10/2020. **Kết quả:** Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình 62,05; Các bệnh nhân hầu hết PS=0 (52,6) và 1 (47,4) Tỷ lệ u lympho tế bào áo nang chiếm 37%; Tỷ lệ u lympho thể tiến triển chậm chiếm 73% trong đó u lympho thể nang chiếm 27%; u lympho vùng rìa chiếm 27%; Maltoma và u lympho tế bào B không rõ thể bệnh chiếm 5%. Đa số các bệnh nhân ở giai đoạn 3 chiếm 42%. Tất cả bệnh nhân đều đạt đáp ứng trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 52,6%; Thời điểm có đáp ứng ban đầu đa phần ngay sau 1 chu kì 94,7%. Tỷ lệ gặp độc tính là 36,8% bệnh nhân trong đó có 21,1% gặp hạ bạch cầu độ 3-4 có 2 bệnh nhân không hồi phục; 2 bệnh nhân thoát qua; biến chứng nôn gặp 10,5%; biến chứng tăng men gan gặp 21,1%; 1 bệnh nhân gặp phản ứng truyền. **Kết luận:** Phác đồ RB có hiệu quả cao và

ít tác dụng phụ trong điều trị u lympho thể tiến triển chậm và MCL.

Từ khóa: MCL (u lympho tế bào áo nang); Maltoma (u lympho vùng rìa ngoài hạch liên quan tới niêm mạc); RB (phác đồ Rituximab-Bendamustin).

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF RITUXIMAB- BENDAMUSTIN REGIMEN IN INDOLENT LYMPHOMA AND MANTLE CELL LYMPHOMA

Objective: Assessment of the treatment effectiveness of rituximab-bendamustin regimen in indolent lymphoma and mantle cell lymphoma. **Subjects and methods:** A non-controlled interventional study conducted on 19 patients diagnosed with indolent lymphoma or mantle cell lymphoma (MCL) at the Hematologic oncology Department, Hospital K from 05/2019 - 10/2020. **Results:** Mean age is 62.05; Almost patients had PS = 0 (52.6) and 1 (47.4); The rate of mantle cell lymphoma is 37%; The rate of indolent lymphoma is 73%, of which follicular lymphoma accounts for 27%; marginal lymphoma accounts for 27%; Maltoma and unidentified B-cell lymphoma account for 5%. Almost patients had stage 3 (42%). All patients met the response in which the complete response rate was 52.6%; The initial response was immediately after 1 cycle 94.7%. The toxicity rate was 36.8% of patients, of which 21.1% had leukopenia grade 3-4, 2 patients did not recover;

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

2 patients were transient; vomiting 10.5%; liver enzyme elevation 21.1%; 1 patient experienced an infusion reaction with rituximab. **Conclusion:** RB regimen is highly effective and has few side effects in the treatment of indolent lymphoma and MCL.

Keywords: MCL (follicular cell lymphoma); Maltoma (Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma); RB (Rituximab-Bendamustine regimen)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin (NHL) là bệnh lý ác tính của các tế bào bạch huyết. U lympho không Hodgkin có những rối loạn tăng sinh tế bào lympho mãn tính với các đặc điểm mô học, lâm sàng, tiên lượng và độ ác tính khác nhau. U lympho ác tính không Hodgkin thể tiến triển chậm chiếm khoảng 35-40% trong u lympho ác tính không Hodgkin. Các dưới nhóm thường gặp bao gồm u lympho thể nang; bệnh bạch cầu mạn dòng lympho/u lympho tế bào nhỏ; một số trường hợp u lympho thể áo nang; các loại u lympho vùng rìa ngoài hạch, tại hạch, tại lách; ... [1]. Quyết định điều trị u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm thường được đưa ra sau một thời gian theo dõi khi bệnh gây ra các triệu chứng lâm sàng hoặc xét nghiệm cần phải điều trị [2] [3]. Bendamustine đã chứng minh tác dụng lâm sàng ở bệnh nhân mắc bệnh bạch cầu dòng lympho mãn tính và ở bệnh nhân mắc u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm tiến triển trong vòng 6 tháng kể từ điều trị bằng phác đồ có rituximab. Sự kết hợp của bendamustine với rituximab (BR) cho thấy tác dụng điều trị tốt ở những bệnh nhân mắc u lympho không Hodgkin tiến triển [4] [5] [6]. Những năm gần đây phác đồ bendamustine kết hợp với rituximab đã được

ứng dụng rộng rãi trong điều trị u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm và u lympho thể áo nang không chỉ trong giai đoạn tái phát kháng trị mà ngay cả từ bước đầu [7] [8] [9] [10]. Tại Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào được tiến hành đánh giá đáp ứng điều trị của u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm và u lympho thể áo nang bằng phác đồ RB, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu tại Bệnh viện K này nhằm mục tiêu “Đánh giá đáp ứng ban đầu và một số tác dụng không mong muốn hóa trị phác đồ Rituximab-Bendamustine trong điều trị u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm và u lympho thể áo nang”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Từ đủ 18 tuổi trở lên; Chẩn đoán lần đầu là u lympho không Hodgkin thể tiến triển chậm và chưa điều trị hóa – xạ trị trước đây.

- Kết quả giải phẫu bệnh có CD 20 (+) gồm các thể bệnh: thể nang độ 1 hoặc độ 2; lymphoplasmacytic; u lympho vùng rìa tại lách và tại hạch; Maltoma; u lympho thể áo nang.

- Bệnh nhân đủ tiêu chuẩn phải điều trị và chức năng gan thận bình thường.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh chuyển thể

- Có bệnh lý ác tính trong vòng 3 năm: ung thư tiền liệt tuyến điều trị hormon, ung thư cổ tử cung tại chỗ, ung thư da không phải hắc tố đã được điều trị.

- Rối loạn tim mạch: suy tim độ III, IV, nhồi máu cơ tim trước đó 6 tháng

- Anti – HIV (+), dấu hiệu hoạt động của HBV, HCV.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu tiền cứu can thiệp không đối chứng được tiến hành trên 19 bệnh nhân U lympho thể tiến triển chậm và u lympho tế bào áo nang từ tháng 05/2019 đến tháng 10/2020 tại Khoa Nội Hệ tạo Huyết – Bệnh viện K3 cơ sở Tân Triều.

Tiêu chuẩn đáp ứng điều trị: theo Lugano (NCCN) [3]

Phác đồ điều trị theo NCCN [3]

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

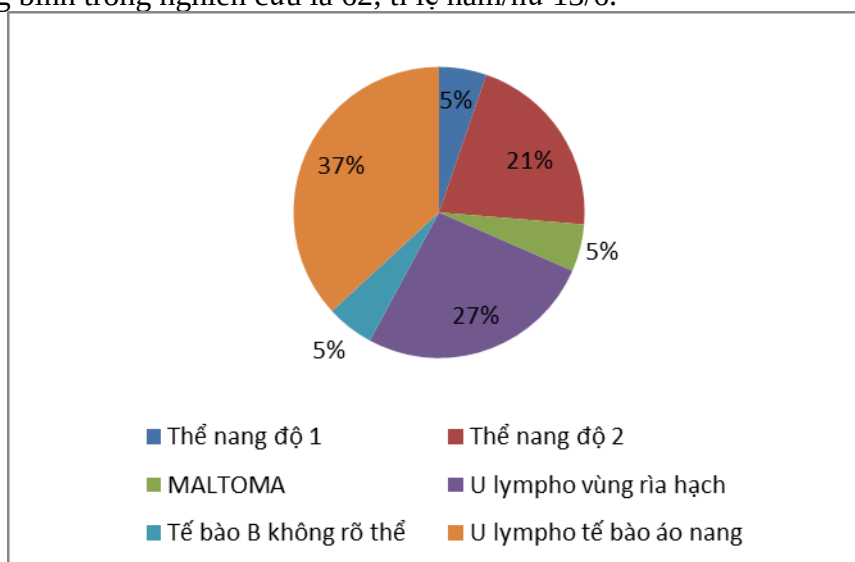
Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

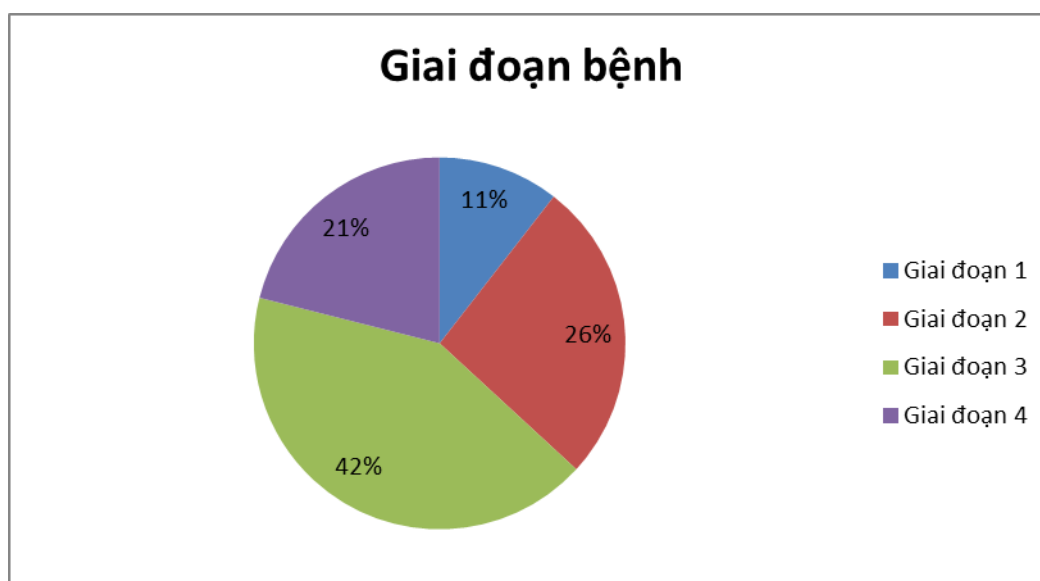
Đặc điểm (n=19)		Số liệu
Tuổi		62,05 ± 5,88 (56-78)
Giới	Nam	13 (68,4)
	Nữ	6 (31,6)
Chiều cao		1,60 ± 0,09 (1,43 – 1,72)
Cân nặng		56,36 ± 9,83 (38 – 72)
BMI		21,92 ± 2,79 (17,01 – 26,95)
Diện tích da		1,57 ± 0,17
PS	0	10 (52,6)
	1	9 (47,4)
	2	0

Tuổi trung bình trong nghiên cứu là 62; tỉ lệ nam/nữ 13/6.



Biểu đồ 1. Phân loại mô bệnh học

U lympho áo nang chiếm 37%; u lympho thể tiến triển chậm 73%.

**Biểu đồ 2. Giai đoạn bệnh**

Đa số bệnh nhân vào viện ở giai đoạn 3 (42%)

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng

Phân loại đáp ứng	Thể tiến triển chậm (n=12)	U lympho áo nang (n=7)	Chung (n=19)	p
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	7 (58,3)	3 (42,9)	10 (52,6)	0,65
Đáp ứng một phần (PR)	5 (41,7)	4 (57,1)	9 (47,4)	
Bệnh giữ nguyên (SD)	0 (0)	0 (0)	0	
Bệnh tiến triển (PD)	0 (0)	0 (0)	0	

Tất cả các bệnh nhân đều đạt đáp ứng với tỷ lệ CR là 52,6%.

Bảng 3. Thời gian có đáp ứng và thời điểm đáp ứng hoàn toàn

Thời điểm có đáp ứng (n=19)	Số liệu
1 chu kỳ	18 (94,7)
3 chu kỳ	1 (5,3)
Thời điểm đạt đáp ứng hoàn toàn (n=10)	
3 chu kỳ	4 (21,1)
6 chu kỳ	6 (31,6)

Đa số bệnh nhân có đáp ứng ngay sau chu kỳ 1 94,7%.

Bảng 4. Độc tính

Độc tính	Số liệu
Tỷ lệ bệnh nhân gặp độc tính	7 (36,8)
Hạ bạch cầu độ 3-4	4 (21,1)
Nôn	2 (10,5)
Mệt mỏi	1 (5,3)

Sốt phát ban	1 (5,3)
Ốn lạnh	1 (5,3)
Phản ứng truyền	1 (5,3)
Viêm phổi	1 (5,3)
Tăng men gan	4 (21,1)
Độ 1	3 (15,8)
Độ 2	1 (5,3)

Tỉ lệ gặp độc tính là 36,8% trong đó biến chứng hạ bạch cầu là biến chứng hay gặp nhất.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi độ tuổi trung bình của bệnh nhân là $62,05 \pm 5,88$ (56-78). Độ tuổi này tương đương với tác giả Flinn (2014)⁸; Tác giả Mondello (2016)².

Nghiên cứu của chúng tôi thu được tỉ lệ nam/nữ là 2,16. Tỉ lệ nam trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn của tác giả Flinn (2014)⁸; Tác giả Mondello (2016)².

Nghiên cứu của chúng tôi thu được chiều cao của bệnh nhân là $1,60 \pm 0,09$ (1,43 – 1,72); cân nặng của bệnh nhân là $56,36 \pm 9,83$ (38 – 72) như vậy chiều cao và cân nặng của các bệnh nhân trong giới hạn bình thường của người Việt Nam, các bệnh nhân hầu hết PS=0 (52,6) và 1 (47,4).

Mô bệnh học

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ u lympho tế bào áo nang chiếm 37%; tỉ lệ u lympho thể tiến triển chậm chiếm 73% trong đó u lympho thể nang chiếm 27%; u lympho vùng rìa chiếm 27%; MALTOMA và u lympho tế bào B không rõ thể bệnh chiếm 5%. Kết quả tương đương với Nghiên cứu của tác giả Flinn 2014⁸.

Giai đoạn bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số các bệnh nhân ở giai đoạn 3 chiếm 42%; giai đoạn 2 chiếm 26%; giai đoạn 4 chiếm 21%; giai đoạn 1 chiếm 11%.

Hiệu quả phác đồ

Trong nghiên cứu của chúng tôi tất cả các bệnh nhân đều đạt đáp ứng trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 52,6%; tỉ lệ đáp ứng 1 phần là 47,4%. Trong đó nhóm u lympho thể tiến triển chậm có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 58,3% và tỉ lệ đáp ứng một phần là 41,7%; nhóm mantle cell lymphoma có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 42,9% và tỉ lệ đáp ứng một phần là 57,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,650$. Trong đó đa số các bệnh nhân có đáp ứng sớm sau 1 chu kì điều trị 94,7%; thời điểm đạt đáp ứng hoàn toàn sau 4 chu kì là 21,1% và sau 6 chu kì (31,6%). Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương tự với tác giả Rummel 2013⁶ và Flinn 2014⁸. Như vậy phác đồ RB cho tỉ lệ đáp ứng rất cao trong điều trị u lympho thể tiến triển chậm và u lympho thể tế bào áo nang.

Độc tính

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ gặp độc tính là 36,8% bệnh nhân trong đó có 21,1% gặp hạ bạch cầu độ 3-4 có 2 bệnh nhân không hồi phục; 2 bệnh nhân thoáng qua và hồi phục trong 1 tuần; biến chứng nôn gặp 10,5% được giải quyết bằng các thuốc chống nôn thông dụng; biến chứng tăng men gan gặp trong 21,1% trong đó 15,8% độ 1 và 5,3% độ 2 thoáng qua và ở mức độ nhẹ; có 1 bệnh nhân bị sốt phát ban, ớn lạnh, viêm

phối trong quá trình truyền và sau đó bệnh nhân có hạ bạch cầu độ 3 không hồi phục; có 1 bệnh nhân gặp phản ứng truyền với Mabthera từ chu kì thứ 3 sau đó chúng tôi chuyển phác đồ thành Bendamustin đơn trị đến đủ 6 chu kì. Kết quả của chúng tôi tương tự tác giả Rummel 2013⁶ và Flinn 2014⁸. Như vậy phác đồ RB có ít nguy cơ gặp biến chứng tuy nhiên cần đặc biệt lưu ý tới việc dự phòng nhiễm trùng và theo dõi nồng độ CD4 ở những bệnh nhân có nguy cơ nhiễm trùng cao.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ RB có hiệu quả cao và ít tác dụng phụ trong điều trị u lympho thể tiến triển chậm và u lympho thể tế bào áo nang.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. James O. Armitage et al., New Approach to Classifying Non-Hodgkin's Lymphomas: Clinical Features of the Major Histologic Subtypes, *Journal of Clinical Oncology*. 16(8), 1998; pp. 2780-2795.
2. **Mondello P. et al., (2016)** Bendamustine plus rituximab versus R-CHOP as first-line treatment for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma: evidence from a multicenter, retrospective study,. *Ann Hematol*; 95(7); pp. 1107-1114.
3. **Andrew D.Z. et al., (2020)**; NCCN Clinical practice guidelines in Oncology - B-Cell lymphomas, NCCN; pp. 12-65.
4. **Kahl BS, Bartlett NL, Leonard JP, et al., (2010)**; Bendamustine is effective therapy in patients with rituximab-refractory, indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma: results from a Multicenter Study, *Cancer*. 116(1), pp. 106-114.
5. **Robinson KS, Williams ME, van der Jagt RH, et al., (2008)**; Phase II multicenter study of bendamustine plus rituximab in patients with relapsed indolent B-cell and mantle cell non-Hodgkin's lymphoma, *J Clin Oncol*. 26(27), pp. 4473-4479.
6. **Rummel MJ, Niederle N, Maschmeyer G, et al., (2013)**; Study group indolent Lymphomas (StiL). Bendamustine plus rituximab versus CHOP plus rituximab as first-line treatment for patients with indolent and mantle-cell lymphomas: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 non-inferiority trial. , *Lancet*. 381(9873), pp. 1203-1210.
7. **Wolfram Brugger et al., (2013)**; Bendamustine in Indolent Non-Hodgkin's Lymphoma: A Practice Guide for Patient Management, *Oncologist*. 18(8), pp. 954-964.
8. **Flinn I. W. et al., (2014)**; Randomized trial of bendamustine-rituximab or R-CHOP/R-CVP in first-line treatment of indolent NHL or MCL: the BRIGHT study, *Blood Journal*. 123(19), pp. 2944-2952.
9. **Flinn I. W. et al., (2019)**; First-Line Treatment of Patients With Indolent Non-Hodgkin Lymphoma or Mantle-Cell Lymphoma With Bendamustine Plus Rituximab Versus R-CHOP or R-CVP: Results of the BRIGHT 5-Year Follow-Up Study, *J Clin Oncol*. 37(12), pp. 984-991.
10. **Vidal L. et al., (2019)**; Bendamustine for patients with indolent B cell lymphoproliferative malignancies including chronic lymphocytic leukaemia - an updated meta-analysis, *Br J Haematol*. 186(2), pp. 234-242.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM 5 NĂM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ GIAI ĐOẠN II-III ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ BẰNG PHÁC ĐỒ AC-TH

Phùng Thị Huyền¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá thời gian sống thêm trên 100 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III được điều trị bằng phác đồ AC-TH từ năm 2009 đến 2016 tại bệnh viện K. **Phương pháp:** mô tả hồi cứu. **Kết quả:** Tại thời điểm theo dõi 63 tháng, trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) là 110 tháng (95%CI 104-117) và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 128 tháng (95%CI 124-132). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm lần lượt là 88% và 97%. Tuổi dưới 40 và tình trạng có di căn hạch nách được xác định là các yếu tố làm giảm thời gian sống thêm không bệnh. **Kết luận:** Phác đồ AC-TH được đánh giá là hiệu quả trong điều trị bổ trợ ung thư vú có bộc lộ thụ thể HER2.

Từ khóa: ung thư vú; sống thêm, hóa chất, trastuzumab

SUMMARY

FIVE YEAR SURVIVAL IN STAGE II-III BREAST CANCERS TREATED WITH THE AC-TH REGIMEN

Objective: An analysis of 100 patients with stage II, III breast cancer treated with AC-TH regimen from 2009 to 2016 at the National Cancer Hospital of Vietnam (the K hospital). **Methods:** Observational retrospective analysis.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Huyền

Email: phungthihuyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.20230

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Results: At the follow-up of 63 months, the median of disease-free survival was 110 months (95% CI 104-117), the median of overall survival was 128 months (95% CI 124-132). The five years DFS and OS rates was 88% and 97% respectively. Being younger than 40 years old and having positive axillary node were negative factors to disease-free survival. **Conclusion:** AC-TH regimen shown to be effective in treating breast cancer patients with HER2 expression.

Keywords: breast cancer, survival, chemotherapy, trastuzumab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thuốc nhắm đích HER2 trong ung thư vú là một trong những tiến bộ quan trọng góp phần cải thiện hiệu quả điều trị ung thư vú. Các nghiên cứu về vai trò của trastuzumab trong điều trị bổ trợ UTV đã khẳng định giá trị của trastuzumab trong việc làm tăng đáng kể thời gian sống thêm không bệnh và giảm tỷ lệ tử vong [1].

Tại Việt Nam, các phác đồ hóa chất kết hợp trastuzumab đã được áp dụng trong điều trị bổ trợ UTV từ năm 2006 và ngày càng được sử dụng rộng rãi hơn, do những cải thiện trong việc giảm giá thuốc và tăng tỷ lệ chi trả từ bảo hiểm y tế. Do đó, thông tin từ các nghiên cứu đánh giá hiệu quả và tác dụng phụ của các phác đồ có trastuzumab trong điều trị ung thư vú có giá trị quan trọng trong thực hành lâm sàng.

Nghiên cứu Đánh giá kết quả hoá trị bổ trợ kết hợp trastuzumab bệnh nhân UTV giai

đoạn II, III đã được tiến hành tại Bệnh viện K từ năm 2009. Báo cáo của nghiên cứu năm 2016 cho thấy hoá chất phác đồ AC-T kết hợp trastuzumab (AC-TH) có hiệu quả rất đáng khích lệ và có độc tính ở mức chấp nhận được. Do vậy nghiên cứu đưa ra khuyến nghị nên áp dụng rộng rãi phác đồ AC-TH trong điều trị hỗ trợ bệnh nhân ung thư vú ở các cơ sở chuyên khoa điều trị bệnh ung thư [2].

Nghiên cứu này tiếp tục thu nhận bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn và phân tích lần thứ hai vào năm 2020, với số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn. Trong bài báo này, chúng tôi báo cáo kết quả sống thêm 5 năm tại thời điểm theo dõi 63 tháng ở 100 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III được điều trị hỗ trợ bằng phác đồ AC-TH.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thu nhận bệnh nhân nữ tuổi từ 18 đến 70, được chẩn đoán xác định UTV nguyên phát bằng mô bệnh học, có giai đoạn II-III theo AJCC 2010, được phẫu thuật cắt tuyến vú triệt căn biến đổi (MRM) hoặc phẫu thuật bảo tồn, có thể mô bệnh học thuộc loại ung thư biểu mô xâm lấn, có kết quả xét nghiệm thụ thể nội tiết ER, PR, có thụ thể Her 2 neu dương tính xác định bằng IHC (3+) hoặc FISH (+), được điều trị hóa chất hỗ trợ phác đồ 4AC - 4T kết hợp trastuzumab 1 năm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp mô tả, hồi cứu. Cỡ mẫu được tính theo công thức của nghiên cứu xác định một tỷ lệ, với giá trị $p = 0,859$ là tỷ lệ sống thêm không bệnh 4

năm của nhóm điều trị AC-TH trong nghiên cứu B-31/N9831 [3]. Theo tính toán, cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu 46 bệnh nhân. Chọn mẫu bằng phương pháp thuận tiện.

2.3. Thu thập và phân tích dữ liệu

Những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được tuyển chọn vào nghiên cứu, bắt đầu từ tháng 1 năm 2009 và kết thúc vào tháng 12 năm 2016. Sau khi kết thúc điều trị, bệnh nhân tiếp tục được theo dõi để ghi nhận các thông tin về sống thêm.

Thông tin thu thập từ hồ sơ bệnh án bao gồm các thông tin về đặc điểm bệnh nhân như tuổi, tình trạng mãn kinh, tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư, bệnh mãn tính kèm theo, vị trí u, giai đoạn bệnh, đặc điểm mô bệnh học, độ mô học, tình trạng thụ thể nội tiết, xét nghiệm loại hình phẫu thuật và điều trị

Dữ liệu cập nhật về tình trạng tái phát, di căn và tử vong của bệnh nhân được thực hiện bằng cách liên lạc với bệnh nhân qua số điện thoại lưu trong hồ sơ bệnh án. Những trường hợp không liên lạc được do đổi số điện thoại hoặc số điện thoại không còn sử dụng sẽ được ghi nhận là mất theo dõi.

Thời gian sống thêm toàn bộ được tính từ khi bắt đầu điều trị (ngày mổ) tới lúc tử vong. Thời gian sống thêm không bệnh được tính từ khi bắt đầu điều trị (ngày mổ) tới thời điểm bệnh tái phát hoặc tử vong trước khi tái phát.

Dữ liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 21.0 với các thống kê mô tả, so sánh trung bình bằng test ANOVA ($p < 0,05$), so sánh tỷ lệ bằng test Chi square ($p < 0,05$). Sống thêm được ước lượng bằng phương pháp Kaplan-Meier

2.4. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu:

Bệnh nhân được giải thích đầy đủ về mục đích và kế hoạch thực hiện nghiên cứu, ký chấp thuận đồng ý tham gia nghiên cứu và có thể rút khỏi nghiên cứu bất cứ khi nào. Đề cương nghiên cứu đã được Hội đồng Đạo đức Bệnh viện K thông qua vào tháng 3/2019.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đến tháng 12 năm 2019, có 100 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn để đưa vào phân tích số liệu, với thời gian theo dõi trung bình là 63 tháng (5 năm 3 tháng).

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là 49 tuổi, với tuổi thấp nhất là 27 tuổi và tuổi cao nhất là 68 tuổi. Có 40 bệnh nhân (40%) đã mãn kinh và 60 bệnh nhân (60%) chưa mãn kinh.

Trong số 100 bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 5 (5%) bệnh nhân có tiền sử gia đình, trong đó có 2 trường hợp có tiền sử gia đình mắc ung thư buồng trứng, 3 trường hợp có tiền sử gia đình mắc UTV. Bảng 1 dưới đây trình bày chi tiết các đặc điểm về giai đoạn bệnh và đặc điểm sinh học khối u của bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (N)	Tỷ lệ (%)
Tuổi trung bình: 49 (27-70)		
Tình trạng kinh nguyệt		
Mãn kinh	40	40
Chưa mãn kinh	60	60
Thể mô học		
Thể ống xâm nhập	82	82
Các thể xâm nhập khác	18	18
Độ mô học		
Độ 1	1	1,3
Độ 2	55	68,7
Độ 3	24	30
Không xếp loại	20	
Tình trạng thụ thể nội tiết		
Dương tính	37	37
Âm tính	63	63
Xét nghiệm HER dương tính		
Bảng xét nghiệm hóa mô miễn dịch	85	85
Bảng xét nghiệm FISH	15	15
Cách thức phẫu thuật		
Phẫu thuật MRM	90	90

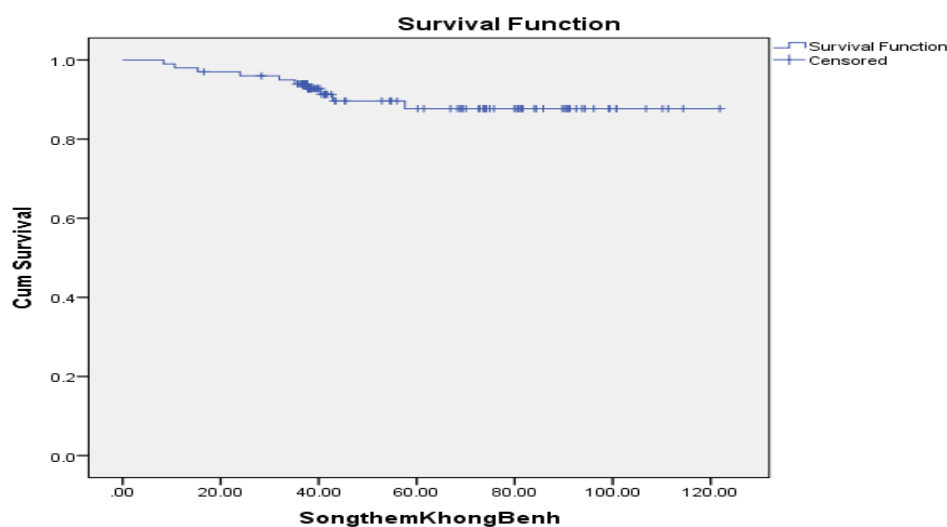
Phẫu thuật bảo tồn	10	10
Giai đoạn bệnh sau mổ		
Giai đoạn II	86	86
Giai đoạn III	14	14
Kích thước u trung bình: 2,85 (1-8) cm		
Số hạch vét trung bình: 9,7 (4-22) hạch		
Số hạch dương tính trung bình: 1,03 (0-10) hạch		

3.2. Kết quả sống thêm

Sống thêm được phân tích trên 100 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn. Bệnh nhân đầu tiên vào nghiên cứu tháng 1 năm 2009, bệnh nhân cuối cùng vào nghiên cứu tháng 12 năm 2016. Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu được điều trị trong giai đoạn 2011-2016. Tính đến thời điểm tháng 12/2019, với thời gian theo dõi trung bình 63 tháng (5 năm 3 tháng) có 10 bệnh nhân tái phát, 3 bệnh nhân tử vong và 11 bệnh nhân

mất theo dõi. Bệnh nhân tái phát đầu tiên được ghi nhận vào tháng 5/2012 và bệnh nhân tử vong đầu tiên được ghi nhận vào tháng 1/2015.

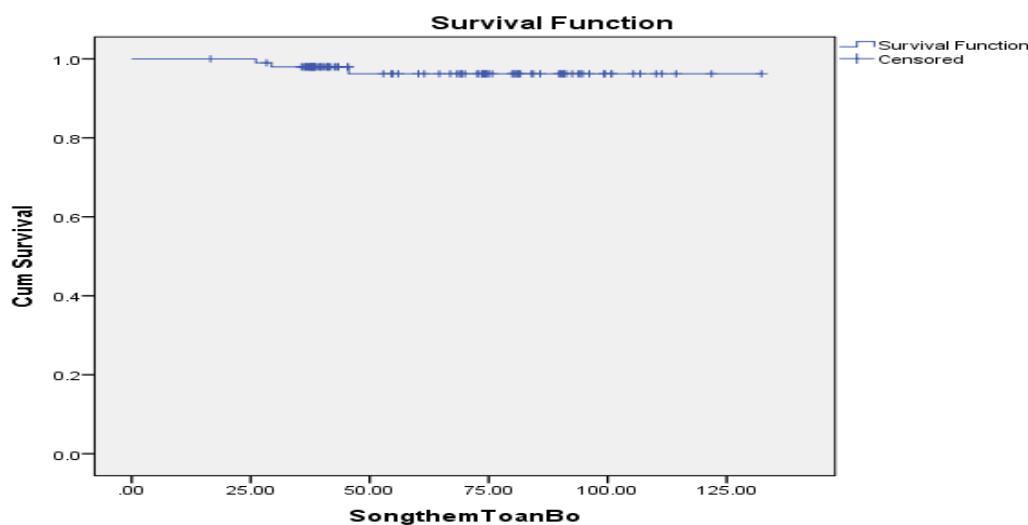
Sống thêm không bệnh (DFS): Tính đến thời điểm tháng 12 năm 2019 có 10 bệnh nhân tái phát, trong đó 4 bệnh nhân tái phát tại chỗ tại vùng và 6 bệnh nhân tái phát di căn xa (phổi, hạch, gan, xương).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống thêm không bệnh

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier: 110 tháng (95% CI 104-117). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 88%.

Sống thêm toàn bộ (OS): Tính đến tháng 12 năm 2019 có 3 bệnh nhân tử vong. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 128 tháng (95% CI 124-132). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm là 97%.



Biểu đồ 2. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ

IV. BÀN LUẬN

4.1. Sống thêm không bệnh

Trong nghiên cứu này, trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính theo Kaplan Meier: 110 tháng (95% CI 104-117). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 88%.

Trong phân tích gộp kết quả nghiên cứu B-31/N9831 (2011), với thời gian theo dõi trung bình 3,9 năm, tỷ lệ sống thêm không bệnh sau 4 năm và tỷ lệ sống thêm toàn bộ 4 năm ở nhóm bệnh nhân được điều trị phác đồ AC-TH tương ứng là 85,7% và 93% [3]. Trong nghiên cứu BCIRG 006, báo cáo cập nhật năm 2011 với thời gian theo dõi trung bình 65 tháng, thời gian sống thêm không bệnh 5 năm ở nhóm điều trị bổ trợ phác đồ AC-TH là 84% [4][5]. Tỷ lệ này thấp hơn kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân tham gia các nghiên cứu này ở giai đoạn muộn hơn, với tỷ lệ bệnh nhân giai đoạn III cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi và do đó kết quả sống thêm thấp hơn.

4.2. Liên quan sống thêm với một số yếu tố

Phân tích mối liên quan giữa thời gian sống thêm không bệnh (DFS) với các yếu tố về đặc điểm người bệnh và đặc điểm sinh học khối u cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về trung vị thời gian DFS giữa nhóm bệnh nhân trên 40 tuổi (114 tháng; 95% CI [107-120]) và dưới 40 tuổi (87 tháng; 95% CI [66-107]) với $p = 0,042$; giữa tình trạng hạch nách dương tính (102 tháng; 95% CI [89-115]) và nhóm hạch nách âm tính (106 tháng; 95% CI [101-111]) với $p = 0,04$. Mối liên quan về tuổi với sống thêm đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu trước đây. Tuổi trẻ được coi là một yếu tố tiên lượng xấu trong ung thư vú [6].

Không có sự khác biệt về sống thêm không bệnh (trung vị DFS) giữa nhóm bệnh nhân giai đoạn II (113 tháng) với nhóm bệnh nhân giai đoạn III là (77 tháng), với $p = 0,1$; giữa nhóm bệnh nhân có TTNT âm tính (108 tháng) so với TTNT dương tính (91 tháng), với $p = 0,2$; giữa nhóm đã mãn kinh (111 tháng; 95% CI [101-121]) và nhóm chưa mãn kinh (104 tháng) với nhóm đã mãn kinh (104 tháng), với $p = 0,9$.

Mặc dù giai đoạn bệnh, mức độ di căn hạch vùng và tình trạng bộc lộ thụ thể nội tiết là những yếu tố tiên lượng độc lập ảnh hưởng đến thời gian sống thêm, mối liên quan này không được quan sát thấy trong nghiên cứu này. Lý do chủ yếu là do cỡ mẫu chưa đủ lớn và cách chọn mẫu thuận tiện có thể đến khả năng phát hiện mối liên quan đó.

Với 10 bệnh nhân tái phát và 3 bệnh nhân tử vong trên 100 bệnh nhân nghiên cứu, các sự kiện tái phát còn ít do vậy chúng tôi chưa phân tích được nhiều ảnh hưởng đến kết quả sống thêm liên quan đến một số yếu tố đã được chứng minh trong các nghiên cứu trước đó. Chúng tôi sẽ tiếp tục theo dõi để phân tích các yếu tố liên quan này với thời gian theo dõi dài hơn, nhiều các sự kiện tái phát di căn hơn.

V. KẾT LUẬN

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh (DFS) ước tính là 110 tháng (95% CI 104-117). Tỷ lệ sống thêm không bệnh 5 năm là 88%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ước tính là 128 tháng (95% CI 124-132). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 5 năm ước tính theo Kaplan Meier là 97%.

VI. KIẾN NGHỊ

Phác đồ AC-TH cho thấy có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư vú có Her 2 neu dương tính. Hồ sơ độc tính của phác đồ đã được chứng minh là chấp nhận được trong các báo cáo trước đây. Do vậy nên áp dụng rộng rãi phác đồ này ở các cơ sở chuyên khoa điều trị bệnh ung thư vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Edward H; Romond, et al (2005).** Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable Her 2 neu positive breast cancer. The New England Journal of Medicine; October 20, 2005.
2. **Phùng Thị Huyền (2016).** Đánh kết quả hóa trị hỗ trợ kết hợp trastuzumab trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn II, III. Accessed online at https://sdh.hmu.edu.vn/news/cID194_danh-gia-ket-qua-hoa-tri-bo-tro-ket-hop-trastuzumab-tren-benh-nhan-ung-thu-vu-giai-doan-ii-iii.html
3. **Perez EA, Romond EH, Suman VJ, et al (2007).** Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER 2 positive breast cancers. J Clin Oncol 2007.
4. **Slamon D et al (2015).** Ten year follow up of the BCIRG 006 trial comparing doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin plus cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2+ early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium Dec 2015.
5. **Slamon D et al (2011).** Adjuvant Trastuzumab in HER2 –Positive Breast Cancer. N Engl J Med 365;14: 1273-1283.
6. **Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, et al (2008).** Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. J Clin Oncol 2008; 26:3324.

ĐÁNH GIÁ MỘT SỐ TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN CỦA HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN GIAI ĐOẠN III BẰNG PHÁC ĐỒ PEMETREXED-CISPLATIN

Trịnh Thế Cường¹, Nguyễn Thị Thái Hoà²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn III bằng phác đồ pemetrexed-cisplatin. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang 31 bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn III, được điều trị hóa trị phác đồ Pemetrexed-Cisplatin kết hợp đồng thời xạ trị lồng ngực 3D-CRT tại bệnh viện K từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2020. **Kết quả:** Trong 31 bệnh nhân điều trị theo phác đồ nghiên cứu, không có bệnh nhân phải giảm số chu kỳ hóa trị, giảm liều xạ do tác dụng không mong muốn. Tác dụng không mong muốn chủ yếu độ 1-2. Tác dụng không mong muốn độ 3-4 chỉ gặp hạ bạch cầu trung tính, chiếm 9,7%. **Kết luận:** Phác đồ nghiên cứu có khả năng dung nạp tốt, ít gặp tác dụng không mong muốn độ 3, 4.

Từ khóa: Ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn III, hóa xạ trị đồng thời, pemetrexed-cisplatin.

SUMMARY

EVALUATE ADVERSE EVENTS OF PEMETREXED-CISPLATIN PLUS THORACIC RADIATION THERAPY

¹Bệnh viện E,

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thế Cường

Email: trinthecuong88@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

IN STAGE III ADENOCARCINOMA OF THE LUNG

Objectives: To evaluate adverse events of concurrent chemoradiotherapy with pemetrexed-cisplatin for stage III lung adenocarcinoma. **Subjects and methods:** The cross-sectional study was conducted on 31 patients diagnosed with stage III lung adenocarcinoma who received pemetrexed-cisplatin regimen with concurrent 3D thoracic radiation at Vietnam National Cancer Hospital from 6/2018 to 6/2020. **Results:** Of 31 patients in this study, none of them had to reduce the number of chemotherapy cycles and radiation dose due to adverse events. Adverse events were mainly grade 1-2. Neutropenia was grade 3 adverse event observed in the study, accounting for 9.7%. **Conclusion:** Pemetrexed-cisplatin with concurrent thoracic radiation therapy for stage III lung adenocarcinoma was tolerable therapy and grade 3 and 4 adverse drug reactions were less commonly seen.

Keywords: Stage III lung adenocarcinoma, concurrent chemoradiotherapy, pemetrexed-cisplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% ung thư phổi¹ và hơn 25% ở giai đoạn III tại thời điểm chẩn đoán², trong đó ung thư phổi biểu mô tuyến là loại UTP phổ biến nhất, chiếm 60% UTPKTBN.

Hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) với hóa chất bộ đôi có cisplatin là phương pháp điều

trị tiêu chuẩn cho UTPKTBN giai đoạn III có thể trạng tốt, tuy nhiên chưa có phác đồ hóa chất nào tối ưu³. Phác đồ hóa chất sử dụng phổ biến nhất hiện nay là Etoposide-Cisplatin⁴. Nghiên cứu PROCLAIM so sánh Pemetrexed-Cisplatin (PeC) với Etoposide-Cisplatin kết hợp với xạ trị lồng ngực trên bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn III cho thấy thời gian sống còn toàn bộ tương tự, tỷ lệ tác dụng không mong muốn (TDKMM) độ 3-4 thấp hơn (64% so với 77%)⁵. Vì vậy phác đồ PeC kết hợp đồng thời với xạ trị lồng ngực là một tiêu chuẩn điều trị mới cho bệnh nhân UTPKTBN không vảy giai đoạn III.

HXTĐT ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn III bằng phác đồ PeC đã được đưa vào thực hành lâm sàng tại Bệnh viện K từ năm 2018 nhưng chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam đánh giá về TDKMM của phác đồ này. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài “*Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn III bằng phác đồ pemetrexed-cisplatin*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Các bệnh nhân được chẩn đoán UTP biểu mô tuyến giai đoạn III không mổ được, điều trị hóa xạ trị đồng thời bằng phác đồ Pemetrexed-Cisplatin tại bệnh viện K từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2020.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân đủ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định ung thư phổi biểu mô tuyến bằng mô bệnh học, giai đoạn III không mổ được, thể trạng ECOG 0-1 và không giảm trên 10% cân nặng trong 3 tháng gần đây. Bệnh nhân có ít nhất một tổn thương đo lường được theo RECIST 1.1 và

chức năng cơ quan, chức năng hô hấp trong giới hạn cho phép điều trị phác đồ.

2.3. Tiêu chí loại trừ: Bệnh nhân mắc bệnh lý kèm theo mà xạ trị lồng ngực và điều trị hóa chất nguy hại đến bệnh nhân như: nhồi máu cơ tim, suy tim, loạn nhịp tim, các bệnh nhiễm khuẩn chưa kiểm soát được. Bệnh nhân đã được xạ trị lồng ngực hoặc mắc các loại ung thư khác.

2.4. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.5. Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

2.6. Phương pháp thu thập số liệu: Thu thập bằng mẫu bệnh án nghiên cứu dựa trên các ghi nhận trên hồ sơ bệnh án và liên hệ bệnh nhân hoặc người nhà qua điện thoại.

2.7. Phân tích và xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0

2.8. Quá trình điều trị: Hóa chất: Pemetrexed 500 mg/m² và cisplatin 75 mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần x 3 chu kỳ kết hợp đồng thời với xạ trị lồng ngực. Bệnh nhân được nghỉ 3-5 tuần, sau đó điều trị hóa chất củng cố với tối đa 4 chu kỳ pemetrexed 500 mg/m² truyền tĩnh mạch mỗi 3 tuần. Xạ trị: Kỹ thuật xạ trị theo không gian 3 chiều (3D-CRT), bắt đầu ngay sau hóa trị đợt 1, tổng liều 60Gy, phân liều 2Gy/ngày, 5 ngày/1 tuần trong 6 tuần liên tục. Bệnh nhân được bổ sung acid folic và vitamin B12 trước điều trị hóa chất 1 tuần.

2.9. Quá trình đánh giá: Thời điểm ghi nhận: Trước mỗi chu kỳ hóa chất, sau khi kết thúc HXTĐT 1 tháng hoặc khi bệnh nhân gặp các triệu chứng bất thường. TDKMM được đánh giá theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của Viện Ung thư quốc gia Hoa Kỳ, phiên bản 4.0, xuất bản năm 2009.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

Bảng 3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
41-50	7	22,6
51-60	11	35,5
> 60	13	41,9
Giới		
Nam	5	16,9
Nữ	26	83,1
Giai đoạn		
IIIA	5	16,1
IIIB	16	51,6
IIIC	10	32,3

Tuổi trung bình là 59 tuổi, trẻ nhất là 41 tuổi, già nhất là 70 tuổi. Nhóm tuổi hay gặp nhất là > 60 tuổi. Nam nhiều hơn nữ, nam/nữ là 5,2/1. Giai đoạn IIIB chiếm tỷ lệ cao nhất (51,6%), tiếp theo là IIIC (32,3%), IIIA (16,1%).

3.2. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.2. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Độ	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TDKMM								
Giảm huyết sắc tố	16	51,6	0	0	0	0	0	0
Giảm BCTT	5	16,1	3	9,7	2	6,5	2	6,5
Giảm tiểu cầu	4	12,9	0	0	0	0	0	0

TDKMM trên hệ tạo huyết hay gặp nhất là giảm huyết sắc tố chiếm 51,6%, tất cả đều ở độ 1. Giảm bạch cầu đa nhân trung tính độ 3-4 gặp 4 bệnh nhân, chiếm 13%. Tất cả bệnh nhân giảm tiểu cầu đều ở độ 1, chiếm 12,9%.

Bảng 3.3. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận, đường tiêu hóa

Độ	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
TDKMM								
Tăng men gan	3	9,7	0	0	0	0	0	0
Tăng creatinin	0	0	0	0	0	0	0	0
Buồn nôn	10	32,3	5	16,1	0	0	0	0
Nôn	7	22,6	3	9,7	0	0	0	0
Táo bón	6	19,4	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	3	9,7	0	0	0	0	0	0

Tăng men gan có 3 bệnh nhân chiếm 9,7%, chỉ gặp độ 1. Không có bệnh nhân tăng creatinin. Tỷ lệ buồn nôn, nôn, táo bón và tiêu chảy lần lượt là 48,4% và 32,3%, 19,4% và 9,7%; đều ở độ 1-2.

Bảng 3.4. Tác dụng không mong muốn trên da, thực quản, phổi

Độ TDKMM	Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm thực quản cấp	12	38,7	3	9,7	0	0	0	0
Viêm da do xạ	12	38,7	2	6,5	0	0	0	0
Viêm phổi do xạ	3	12,9	1	3,2	0	0	0	0

Tỷ lệ viêm thực quản cấp, viêm da do xạ và viêm phổi lần lượt là 48,4%, 45,2% và 16,1%. Không có bệnh nhân gặp TDKMM độ 3,4.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Sự phối hợp hóa chất và xạ trị đồng thời làm tăng ức chế tủy xương. Trong số 31 bệnh nhân trải qua 92 chu kỳ hóa trị, TDKMM trên hệ tạo huyết gặp ở tất cả các độ bao gồm: Giảm huyết sắc tố là 51,6%, giảm bạch cầu trung tính là 38,8%, giảm tiểu cầu là 12,9%. Giảm huyết sắc tố và giảm tiểu cầu đều gặp độ 1. Giảm bạch cầu trung tính độ 3-4 có 3 bệnh nhân chiếm 9,7%. Giảm bạch cầu là nguyên nhân chính gây giãn cách thời gian giữa 2 chu kỳ hóa trị, tuy nhiên không có bệnh nhân nào phải giảm chu kỳ hóa trị hay giảm liều xạ trị. Nguyễn Mai Lan⁶ nghiên cứu HXTĐT phác đồ etoposide-cisplatin kết hợp xạ trị lồng ngực 3D trên đối tượng bệnh nhân tương tự, giảm bạch cầu trung tính, giảm huyết sắc tố và giảm tiểu cầu lần lượt là: 82%, 76% và 24%. Như vậy, TDKMM trên hệ tạo huyết trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Điều này được giải thích là do tác dụng ức chế tủy xương của Pemetrexed thấp hơn so với Etoposide.

4.2. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Buồn nôn/nôn: Phác đồ hóa chất chứa cisplatin được xếp loại vào nhóm nguy cơ cao gây nôn. Tỷ lệ buồn nôn và nôn trong nghiên cứu của chúng tôi lần lượt là 48,4% và 32,3%, không gặp độ 3-4. Các nghiên cứu HXTĐT ung thư phổi với phác đồ EP, tỷ lệ nôn/buồn nôn trong nghiên cứu của Nguyễn Mai Lan (2020) là 72%⁶. Như vậy tỷ lệ buồn nôn/nôn trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn do các bệnh nhân của chúng tôi đều sử dụng thuốc chống nôn (ondansetron và dexamethasol) trước truyền hóa chất 30p.

Tăng creatinin máu: Tổn thương thận là TDKMM hay gặp khi truyền cisplatin, đặc biệt khi không truyền đủ dịch. Trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp bệnh nhân tăng creatinin do tất cả bệnh nhân đều được truyền dịch đầy đủ (> 2.000ml) và sử dụng lợi niệu thẩm thấu (Manitol) trước khi truyền cisplatin.

Viêm thực quản cấp: Viêm thực quản do xạ trị là TDKMM hay gặp và là nguyên nhân chính giới hạn liều xạ của xạ trị lồng ngực, đặc biệt khi kết hợp đồng thời với hóa chất

gây độc tế bào. Hai yếu tố chính liên quan tới viêm thực quản bao gồm: liều xạ tới vị trí thực quản và thể tích xạ trị. Ngoài ra còn có các yếu tố nguy cơ khác như: giới nữ, tuổi trên 70, chỉ số toàn trạng trước điều trị thấp, liên quan tới bệnh trào ngược dạ dày-thực quản... Nghiên cứu của chúng tôi chỉ đánh giá tác dụng phụ viêm thực quản cấp do xạ trị. Tỷ lệ viêm thực quản trong nghiên cứu của chúng tôi là 48,4%, trong đó 38,7% viêm thực quản độ 1; 9,7% viêm thực quản độ 2; không ghi nhận trường hợp nào xuất hiện viêm thực quản độ 3, 4. Trong một phân tích gộp gồm 19 nghiên cứu ngẫu nhiên so sánh xạ trị đơn thuần với HXTĐT, tỷ lệ viêm thực quản độ 3-4 trong xạ trị đơn thuần là 1,2%, tăng lên 14-49% ở nhóm HXTĐT⁷. Như vậy, tỷ lệ viêm thực quản độ 3-4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn do việc khám, theo dõi và phát hiện kịp thời cũng như điều trị sớm các trường hợp viêm thực quản mức độ nhẹ.

Viêm da do xạ: Tỷ lệ viêm da do xạ trong nghiên cứu của chúng tôi là 45,2%; trong đó độ 1 là 38,7%, độ 2 là 6,5%. Tỷ lệ này thấp hơn của Nguyễn Mai Lan (64%) và Trần Mai Phương (97,4%)^{6,8}, có thể do tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được hướng dẫn chăm sóc da, bôi Biafine trước xạ trị.

Viêm phổi do xạ: Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ viêm phổi là 16,1%, trong đó 12,9% viêm phổi độ 1; 3,2% viêm phổi độ 2, không có trường hợp nào viêm phổi độ 3-4. Nghiên cứu PROCLAIM cho thấy tỷ lệ viêm phổi do xạ sau HXTĐT là 1,4%⁵. Tỷ lệ viêm phổi trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn do chúng tôi chỉ sử dụng xạ trị 3D, nghiên

cứ PROCLAIM dùng cả kỹ thuật xạ trị 3D và IMRT.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 31 bệnh nhân UTP biểu mô tuyến giai đoạn III được điều trị HXTĐT bằng phác đồ Pemetrexed-Cisplatin tại Bệnh viện K từ tháng 6/2018 đến tháng 6/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Các tác dụng không mong muốn liên quan tới huyết học: tỷ lệ giảm huyết sắc tố là 51,6%, giảm bạch cầu trung tính là 38,7% và giảm tiểu cầu là 12,9%, trong đó chủ yếu là độ 1. 9,7% bệnh nhân giảm bạch cầu trung tính độ 3-4.
- Các tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết: Viêm thực quản 48,4%, viêm da 45,2%, viêm phổi 16,1%, buồn nôn 48,4%, nôn 32,3%, táo bón 19,4%, tiêu chảy 9,7%. Tất cả tác dụng không mong muốn ở độ 1-2.
- Không ghi nhận trường hợp nào phải giảm số chu kỳ hóa trị, giảm liều xạ trị do tác dụng không mong muốn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Molina JR, Yang P, Cassivi SD, et al (2008). Non-Small Cell Lung Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Treatment, and Survivorship. Mayo Clin Proc Mayo Clin, 83(5), 584-594.
2. Morgensztern D, Ng SH, Gao F, et al (2010). Trends in stage distribution for patients with non-small cell lung cancer: A National Cancer Database survey. J Thorac Oncol, 5, 29-33.
3. Vansteenkiste J, De Ruyscher D, Eberhardt WEE, et al (2013). Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice

- Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*,24(suppl_6),vi89-vi98.
4. **Santana-Davila R, Devisetty K, Szabo A, et al (2015).** Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non-small-cell lung cancer: an analysis of Veterans Health Administration data. *J Clin Oncol*,33,567-574.
 5. **Senan S, Brade A, Wang L, et al (2016).** PROCLAIM: Randomized Phase III Trial of Pemetrexed-Cisplatin or Etoposide-Cisplatin Plus Thoracic Radiation Therapy Followed by Consolidation Chemotherapy in Locally Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*,34(9),953-962.
 6. **Nguyễn Mai Lan (2020).** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư biểu mô tuyến phổi giai đoạn III tại bệnh viện K. Luận văn thạc sĩ y học, trường Đại học Y Hà Nội.
 7. **Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT, et al (2002).** Concurrent Cisplatin, Etoposide, and Chest Radiotherapy in Pathologic Stage IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer: A Southwest Oncology Group Phase II Study, SWOG 9019. *J Clin Oncol*,20(16),3454-3460.
 8. **Trần Mai Phương (2009).** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB tại bệnh viện K. Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, trường Đại học Y Hà Nội.

TRÌNH TỰ ĐIỀU TRỊ THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE (TKI) UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN KÉP BAO GỒM T790M NGUYÊN PHÁT

Nguyễn Thị Thái Hòa¹

TÓM TẮT³³

Mục tiêu: Đột biến T790M là đột biến kháng thuốc, là nguyên nhân của 50-60% các trường hợp tiến triển sau điều trị EGFR TKIs. Đột biến T790M nguyên phát rất hiếm gặp. Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến T790M nguyên phát kết hợp với một đột biến thường gặp vẫn có một tỷ lệ đáp ứng nhất định với TKI thế hệ 1. Khi tiến triển, điều trị tiếp theo nên là TKI thế hệ 3 nếu tình trạng đột biến không thay đổi. Báo cáo một ca lâm sàng ung thư phổi

không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến T790M nguyên phát kết hợp với một đột biến EGFR thường gặp, được điều trị theo trình tự TKI thế hệ 1 – thế hệ 3 **Kết quả nghiên cứu:** đáp ứng một phần với TKI thế hệ 1, PFS1: 9 tháng; Đáp ứng một phần với TKI thế hệ 3 sau khi kháng thuốc **Kết luận:** bệnh nhân được điều trị hiệu quả với trình tự TKI thế hệ 1 – thế hệ 3

Từ khóa: Đột biến T790M, Ung thư phổi không tế bào nhỏ

SUMMARY

**TYROSINE KINASE INHIBITORS
(TKI) TREATMENT SEQUENCES FOR
DOUBLE MUTATION INCLUDING DE
NOVO T790M NON – SMALL CELL
LUNG CANCER**

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thái Hòa
Email: bshoabvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Purpose: The T790M mutation is a drug-resistant mutation that is responsible for 50-60% of cases progressing after EGFR TKIs. De Novo T790M transient is very rare. Patients with non-small cell lung cancer with the De Novo T790M mutation combined with a common mutation still have a certain response rate to 1st generation TKI. As progression, next treatment should be Third Generation TKI if the mutation status does not change. **Objective:** Report a clinical case of stage IV non-small cell lung cancer with De Novo T790M mutation combined with a common EGFR mutation, treated according to the 1st - 3rd generation TKI sequence. **Methods:** Retrospective and prospective analysis of 98 patients with metastatic non-small cell lung cancer EGFR activated mutation were diagnosed and treated with first-line erlotinib at National Cancer Hospital from 01/2015 to 31/05/2020. **Results:** partially response with 1st Generation TKI, PFS1: 9 months; Partial response to 3rd generation TKI after resistance. **Conclusion:** The patient is effectively treated with the 1st - 3rd generation TKI sequence

Keywords: T790M mutation, Non-small cell lung cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa là nhóm bệnh nhân có tiên lượng xấu. Với những tiến bộ gần đây về điều trị nhắm đích, điều trị miễn dịch, kết quả điều trị nhóm bệnh nhân này đã phần nào cải thiện. Đột biến EGFR chiếm khoảng 30 – 40% các bệnh nhân UTPKTBN tại Việt Nam [1]. Đột biến này thường xảy ra ở Exon 18-21, với hai đột biến phổ biến nhất là đột biến mất đoạn ở Exon 19, và thay thế L858R ở exon 21. Đột biến T790M tại Exon

20 là đột biến kháng thuốc, thường xuất hiện ở khoảng 50-60% các trường hợp kháng thuốc thứ phát với TKI thế hệ 1 và 2 [2]. Đột biến T790M nguyên phát chỉ xảy ra ở khoảng 1-3% các trường hợp. Xuất hiện đột biến này làm tăng ái lực của EGFR gắn vào ATP nên giảm hiệu quả của thuốc TKIs. Khi có đột biến T790M nguyên phát phối hợp với đột biến thường gặp, điều trị bước 1 bằng TKI thế hệ 1 và 2 thường ít hiệu quả, thế hệ 3 là lựa chọn ưu tiên [3,4,5]. Tuy nhiên, không phải tất cả các trường hợp có thể tiếp cận TKI thế hệ 3 ở điều trị bước 1, do vậy trên thực hành lâm sàng chúng tôi vẫn có thể điều trị thế hệ 1, 2 và đánh giá sớm sau 1-2 tháng.

Đây là báo cáo kết quả điều trị một trường hợp UTPKTBN có đột biến T790M nguyên phát phối hợp với 1 đột biến thường gặp, được điều trị bước 1 bằng TKI thế hệ 1, điều trị sau khi kháng thuốc bằng TKI thế hệ 3. Mục tiêu của nghiên cứu là đánh giá kết quả của điều trị này.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trình bày ca lâm sàng

Bệnh nhân nam, 52 tuổi, không hút thuốc

Lý do vào viện: Đau ngực, ho, khó thở

Kết quả Ctscan: Hình ảnh u phổi trái, hạch trung thất, dịch màng tim

Xạ hình xương: di căn xương đa ổ

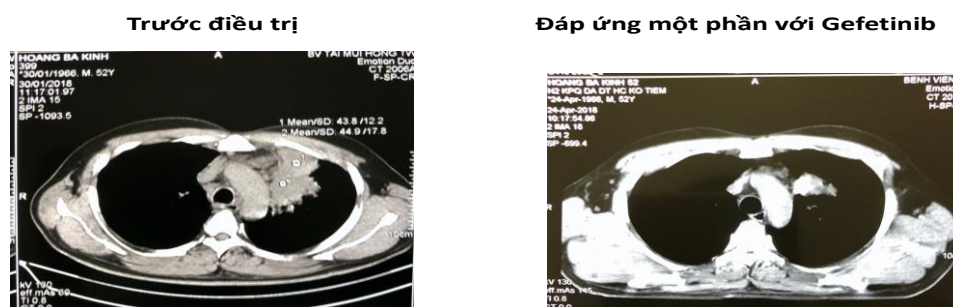
MRI sọ não: không có di căn não

Giải phẫu bệnh: Ung thư biểu mô tuyến

Xét nghiệm Realtime PCR: Đột biến L858R, đột biến T790M

Điều trị bước 1: Iressa 250mg/ngày

Kết quả: triệu chứng cải thiện sau 10 ngày, dung nạp tốt; đánh giá sau 2 tháng bệnh đáp ứng 1 phần



Hình 1. Đáp ứng với điều trị Gefetinib bước 1
Sau 9 tháng, tiến triển cả về lâm sàng và hình ảnh

XN trước điều trị (PCR mẫu mô)

Xác định đột biến gen EGFR (đột biến)
Phương pháp: PNAclamp™ EGFR Mutation Detection Kit (Ver.2)- Panagene
(thiết bị sử dụng: 7500 Realtime PCR System (Applied Biosystem))

KẾT QUẢ								
Sample No.	Non PNA	G/19X	E19 del	T790M	S768I	E20 del-3 dup	L858R	L861Q
EGFR18-6006	23.55	36.07	33.56	27.95	38.00	37.55	26.65	35.27
Clamping control	24.24	35.16	38.00	39.40	38.00	34.71	32.89	36.07
Standard Ct	-	33.5	34	33	33	30	33	33
ΔCt-2	-	12.53	10.02	4.41	14.45	14.00	3.10	11.73
ΔCt-1	-	-2.57	0.44	5.0	-5.00	-7.55	6.35	-2.27
Result	T790M, L858R,							

KẾT LUẬN: Phát hiện thấy đột biến T790M (exon20) và L858R (exon21) ở mẫu xét nghiệm trên.

BÀN LUẬN:

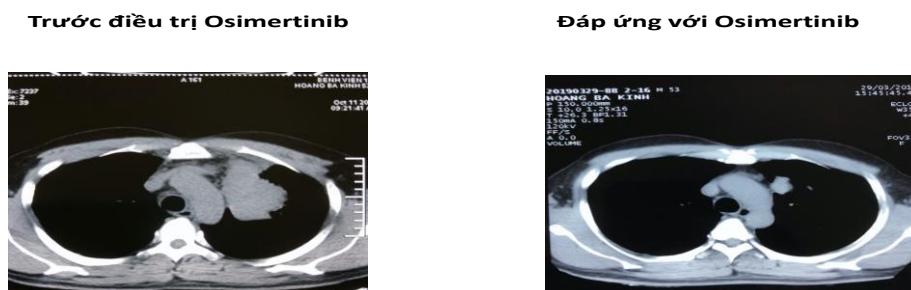
XN khi kháng thuốc TKI (NGS mẫu máu)

Gene	Logi DB	Viết	Điểm tham khảo	Thế đột biến	Điểm đổi	Tần suất
EGFR (activation mutations)	L858R	Chr7: 55191831	T	Không phát hiện		
	G719	Chr7: 55174015	G	Không phát hiện		
	S798	Chr7: 55183313	G	Không phát hiện		
	exon19 del	Chr7: 55174(721-819)		Không phát hiện		
EGFR (resistance mutations)	T790M	Chr7: 55181378	C	T	T790M	0.5%
	exon 20 ins	Chr7: 55181(292-477)		Không phát hiện		
KRAS	G12	Chr12: 25245350	C	Không phát hiện		
	G13	Chr12: 25245348	C	Không phát hiện		
	Q61	Chr12: 2527343	G	Không phát hiện		
	L1196M	Chr2: 29220765	G	Không phát hiện		
	L1152R	Chr2: 29222404	A	Không phát hiện		
	C1166	Chr2: 29222392	C	Không phát hiện		
ALK	F1174L	Chr2: 29220829	G	Không phát hiện		
	G1202R	Chr2: 29220747	C	Không phát hiện		
	S1206Y	Chr2: 29220734	G	Không phát hiện		
	G1269A	Chr2: 29209816	C	Không phát hiện		
ROS1	G2032R	Chr6: 117317184	C	Không phát hiện		
BRAP	G469	Chr7: 140781602	C	Không phát hiện		
	V800E	Chr7: 140783336	A	Không phát hiện		
	G12	Chr1: 114716126	C	Không phát hiện		
NRAS	G13	Chr1: 114716124	C	Không phát hiện		
	Q61	Chr1: 114713909	G	Không phát hiện		

Hình 2. Xét nghiệm đột biến trước và sau điều trị

Điều trị bước 2: Osimertinib (Tagriso) 80mg/ngày

Các triệu chứng lâm sàng cải thiện rõ rệt, sau 2 tháng đạt được đáp ứng một phần, dung nạp thuốc tốt, sau 2 năm bệnh vẫn tiếp tục được kiểm soát. Hiện tại bệnh nhân thể trạng tốt, không có triệu chứng, đáp ứng tốt, vẫn tiếp tục điều trị TKI thế hệ 3



Hình 3. Đáp ứng với điều trị Osimertinib

IV. BÀN LUẬN

Theo các khuyến cáo gần đây, đột biến EGFR được ưu tiên xét nghiệm sớm cho các trường hợp UTPKTN giai đoạn tiến xa để quyết định phương án điều trị, đặc biệt là đối với bệnh nhân không phải ung thư biểu mô vảy. Trong trường hợp có đột biến EGFR, các TKIs được ưu tiên áp dụng điều trị bước 1 đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không dung nạp được.

Trong các đột biến EGFR, có những đột biến nhạy thuốc và đột biến kháng thuốc. T790M là đột biến thay thế tại exon 20, là một trong số các đột biến kháng thuốc. Đột biến T790M nguyên phát rất hiếm gặp. Nếu sử dụng phương pháp xét nghiệm thường quy là giải trình tự gen, tỷ lệ phát hiện đột biến này ở những bệnh nhân chưa điều trị TKIs chỉ khoảng 1-3% [1,2]. Nếu bệnh nhân chỉ có duy nhất đột biến này, chỉ định bước 1 là hóa trị; nhưng khi có phối hợp với một đột biến thường gặp như đột biến mất điểm ở Exon 19 hoặc đột biến thay thế L858R ở exon 21 thì việc điều trị EGFR TKI vẫn có thể đem lại những hiệu quả nhất định. Theo tác giả Yu HA và cộng sự chỉ ra tỷ lệ đáp ứng với erlotinib là 8% (1/13 bệnh nhân), trung vị PFS 2 tháng, OS 16 tháng [3]. Gregory J và cộng sự đánh giá trên 11 bệnh nhân có đột biến T790M nguyên phát được điều trị Erlotinib cho thấy tỷ lệ đáp ứng là 9% (1/11 bệnh nhân); bệnh ổn định 36% (4/11 bệnh nhân); trung vị PFS 3 tháng, OS 6 tháng [4]. Tuy nhiên, đánh giá của Bhumsuk Keam và cs, có 4/5 bệnh nhân đạt đáp ứng (80%) và mPFS đạt 8 tháng [5]. Mặc dù số lượng bệnh nhân trong các nghiên cứu ít, nhưng nhìn chung kết quả đáp ứng và sống

thêm không tiến triển rất hạn chế ở nhóm bệnh nhân này. Osimertinib là TKI thế hệ 3. Ngoài việc ức chế trên các đột biến thường gặp thuốc còn có hiệu quả trên đột biến T790M, chính bởi vậy là lựa chọn ưu tiên cho những bệnh nhân có đột biến T790M nguyên phát kết hợp với một đột biến EGFR thường gặp. Tuy nhiên, trên thực tế không phải lúc nào bệnh nhân cũng tiếp cận được điều trị này ngay từ đầu vì giá thành còn cao. Trong nghiên cứu IPASS, có 4 bệnh nhân đột biến T790M nguyên phát kết hợp một đột biến thường gặp được điều trị bằng gefetinib thì 3/4 có đáp ứng [6]. Ở bệnh nhân này, chúng tôi cũng giải thích các phương án điều trị và bệnh nhân đã lựa chọn gefetinib – một TKI thế hệ 1, kết quả điều trị cho thấy bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần và sống thông tiến triển bệnh 9 tháng. Đây là một kết quả tốt vì tương đương với kết quả của nhóm bệnh nhân có đột biến thường gặp [6].

Khi bệnh tiến triển, các đột biến cũ có thể mất đi, thay bằng những đột biến mới hoặc chuyển dạng tế bào. Các trường hợp tiến triển với TKI thế hệ 1, 2 có khoảng 60% đột biến T790M thứ phát, việc điều trị tiếp theo bằng TKI thế hệ 3 đem lại nhiều lợi ích so với hóa trị. Trường hợp này có đột biến T790M nguyên phát, do vậy khi kháng thuốc cần kiểm tra tình trạng đột biến này. Chính vì vậy chúng tôi làm lại xét nghiệm giải trình gen cho bệnh nhân trên mẫu máu (sinh thiết lỏng). Kết quả cho thấy còn cả đột biến nhạy thuốc cũng như T790M. Vì vậy lựa chọn tiếp theo của chúng tôi là TKI thế hệ 3 Osimertinib. Theo kết quả của nghiên cứu AURA3, những bệnh nhân có đột biến

T790M sau kháng thuốc TKI sẽ giảm được 70% nguy cơ tiến triển bệnh nếu dùng osimertinib thay vì hóa trị (mPFS 10,1 tháng vs 4,4 tháng). Bệnh nhân của chúng tôi đã đạt được đáp ứng một phần với Osimertinib và ổn định bệnh đến nay là gần 2 năm.

V. KẾT LUẬN

Qua ca bệnh này chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến kép bao gồm T790M nguyên phát và một đột biến thường gặp vẫn có thể đáp ứng bước 1 với TKI thế hệ 1
- Khi tiến triển bệnh, đột biến nhạy thuốc và T790M có thể không mất đi
- Điều trị osimertinib cho bước 2 có hiệu quả cao cho những trường hợp còn đột biến T790M

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anh Thu Huynh Dang, et al (2020). Actionable Mutation Profiles of non-Small cell Lung cancer patients from Vietnamese population. Scientific Reports, 10:2707 <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59744-3>
2. Su KY, Chen HY, Li KC, et al (2012). Pretreatment epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M mutation predicts shorter EGFR tyrosine kinase inhibitor response duration in patients with non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 30(4):433. Epub 2012 Jan 3.
3. Yu HA, Arcila ME, Hellmann MD, et al (2014). Poor response to erlotinib in patients with tumors containing baseline EGFR T790M mutations found by routine clinical molecular testing. Ann Oncol, Feb;25(2):423-8.
4. Gregory J. Riely, Helena Alexandra Yu, Maria E. Arcila, et al (2013). Response to erlotinib and prognosis for patients with de novo epidermal growth factor receptor (EGFR)T790M mutations. Journal of clinical Oncology, Volume 31, Issue 15 suppl.
5. Bhumsuk Keam, Dong-Wan Kim, Jin Hyun Park, et al (2014). Rare and complex mutations of epidermal growth factor receptor, and efficacy of tyrosine kinase inhibitor in patients with non-small cell lung cancer. Japan Society of Clinical Oncology, Journal of Clinical Oncology, 2014 Aug;19(4):594-600. doi: 10.1007/s10147-013-0602-1. Epub 2013 Aug 6
6. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al (2009). Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 361(10):947.
7. Tony S. Mok, Yi-Long Wu, Myung-Ju Ahn, et al (2017). Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in EGFR T790M–Positive Lung Cancer. New England journal of Medicine, 376;7, 629-40.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ AFATINIB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ VÂY GIAI ĐOẠN DI CĂN, THẤT BẠI SAU HÓA TRỊ CÓ PLATINUM – LOẠT CA BỆNH

Vũ Hà Thanh*, Nguyễn Thị Thái Hòa*, Dương Khánh Chi*,
Đào Khánh Linh*, Trương Công Minh*

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của TKIs thế hệ II (Afatinib) trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô vảy, giai đoạn IV, đã thất bại với ít nhất một phác đồ hóa trị có platinum trước đó, tại bệnh viện K. **Đối tượng và nghiên cứu:** Gồm 11 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV (AJCC 8th), có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy, thất bại sau hóa trị có platinum, bằng thuốc TKIs thế hệ II tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 10/2020. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ đáp ứng là 45.5%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 63.7%. PFS trung vị 1.9 tháng, (PFS ngắn nhất là 0.5 tháng, PFS dài nhất là 11.5 tháng). **Kết luận:** Điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ loại biểu mô vảy giai đoạn IV đã thất bại với phác đồ có platinum bằng thuốc TKIs thế hệ II có hiệu quả trên khoảng

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn di căn, ung thư biểu mô vảy, thất bại sau hóa trị có platinum, điều trị bằng TKIs thế hệ II.

SUMMARY

THE EFFICACY OF AFATINIB IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH ADVANCED SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF THE LUNG AFTER FAILURE OF FIRST- LINE PLATINUM- BASED DOUBLET CHEMOTHERAPY – CASE SERIES

Purpose: The aim of the study was to assess the overall response rate and median progression free survival of second generation TKIs (Afatinib) in eligible patients with stage IV lung squamous cell carcinoma with progressive disease after cycles of platinum based chemotherapy at National Cancer Hospital.

Methods: The included 11 eligible patients had stage IV non – small cell lung cancer (NSCLC) of squamous histology and had progressed after platinum – based doublet chemotherapy as a first – line treatment, treated with second generation EGFR TKIs at K Hospital since 01/2018 - 10/2020. **Results:** Overall response rate (ORR) was 45.5%, Disease control rate (DCR) was 63.7%. Median progression free survival was 1.9 months (0.5-11.5 mo) **Conclusion:** Treatment with second generation TKIs for stage IV SCLC after treated as a first line with platinum – based chemotherapy as a second-line treatment was improved ORR, DCR and mPFS.

Key words: stage IV non small cell lung cancer (NSCLC), Squamous cell, second generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hà Thanh

Email: hathanhbvk@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 13.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Theo Globocan 2018, tại Việt Nam, ung thư phổi là bệnh hay gặp và có tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 2 trong các loại ung thư nói chung. Thể mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến (chiếm khoảng 40%), xếp thứ hai là ung thư biểu mô vảy (chiếm khoảng 20%). Khác với ung thư biểu mô tuyến, điều trị ung thư phổi biểu mô vảy di căn thường gặp nhiều khó khăn do tỷ lệ đáp ứng hóa trị thấp, không có nhiều lựa chọn điều trị. Khi đã thất bại với phác đồ có platinum, những bước điều trị tiếp theo thường đem lại hiệu quả kém. Năm 2013, dựa trên kết quả nghiên cứu pha 3 LUX-LUNG 8, Afatinib được đưa vào Guidelines điều trị bước 2 cho bệnh nhân ung thư phổi biểu mô vảy. Trong nghiên cứu này, Afatinib được báo cáo là cải thiện về thời gian sống bệnh không tiến triển so với Erlotinib [2]. Tại Việt Nam, Afatinib đã được Bộ Y tế phê duyệt cho điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), biểu mô vảy, tiến triển tại chỗ hoặc di căn, đang hoặc đã được hóa trị liệu có platinum. Thực tế tại Việt Nam, việc sử dụng Tkis này cho các bệnh nhân UTBM vảy chưa được áp dụng rộng rãi do đó chưa có báo cáo nào về hiệu quả của thuốc trên nhóm này. Với lý do trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Đánh giá kết quả điều trị Afatinib trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô vảy giai đoạn di căn, sau thất bại với phác đồ hóa chất có chứa platinum tại Bệnh viện K”. Hai mục tiêu chúng tôi hướng tới đó là: (1) Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu. (2) Đánh giá trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV (AJCC 8th), mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy, thất bại sau hóa trị có platinum, được điều trị bằng thuốc TKIs thế hệ II tại Bệnh viện K từ 1/2018 - 10/2020.

2.2 Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN. Loại mô bệnh học là UTBM vảy. Được điều trị trước đó với ít nhất 1 phác đồ hóa trị có platinum. Giai đoạn tiến triển/di căn, tuổi > 18, PS 0 – 2. Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị.

2.3 Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị TKIs.
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc ko thực hiện đủ liệu trình điều trị.

2.4 Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang
- Các bước tiến hành: Thăm khám lâm sàng, ghi nhận các thông tin: tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, hạch; vị trí, kích thước, số lượng tổn thương di căn.
- Điều trị thuốc Afatinib 1 viên 30mg/ngày dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần. Sau 1 tháng nếu dung nạp thuốc tốt có thể giữ nguyên liều hoặc điều chỉnh lên 40mg/ngày.

2.5 Đánh giá kết quả: Đánh giá đáp ứng sau 2 - 3 tháng qua lâm sàng, chụp CT hoặc cộng hưởng từ các tổn thương đích, tổn thương di căn đánh giá theo tiêu chuẩn Recist 1.1. Theo dõi thời gian sống thêm không bệnh tiến triển.

2.6 Xử lý số liệu: số liệu nghiên cứu được mã hóa, nhập, xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm nhóm bệnh nhân

Bảng 3.1. Bảng đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

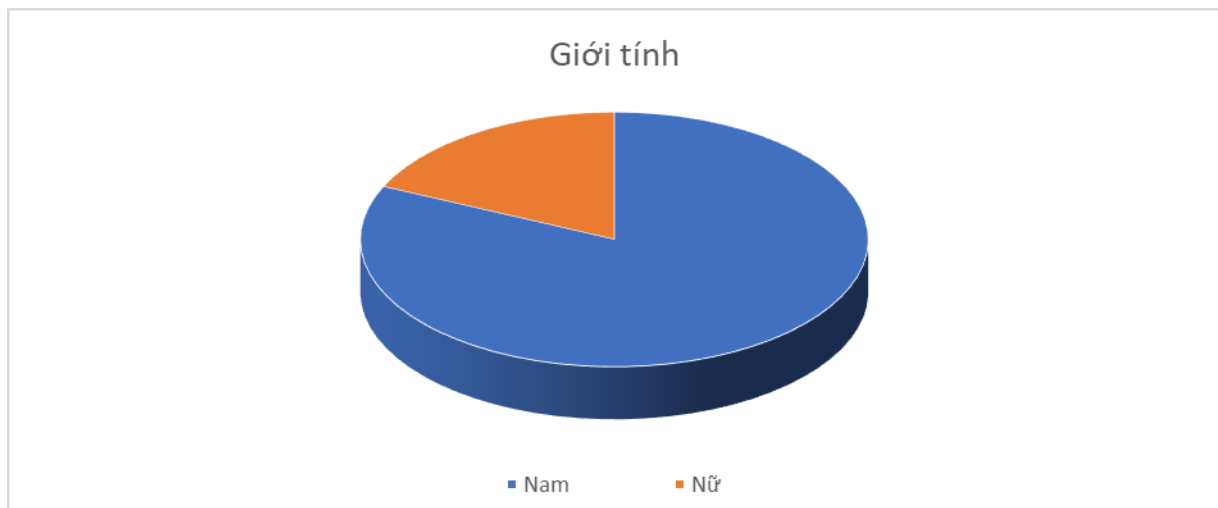
	Số lượng/tổng	Tỷ lệ %
Tuổi		
<40	0/11	0
41-64	8/11	72.8
≥65	3/11	27.2
Hút thuốc		
Có	7/11	63.6
Không	4/11	36.4
ECOG		
0	3/11	27.2
1	6/11	54.5
2	2/11	18.3
3	0/11	0
Di căn não		
Có	0/11	0
Không	10/11	100
Giới		
Nam	9/11	81.8
Nữ	2/11	18.2

Tuổi trung bình mắc bệnh là 62,8 tuổi. 40-65 tuổi chiếm khoảng 72%.

Khoảng 63% bệnh nhân có hút thuốc tại thời điểm chẩn đoán.

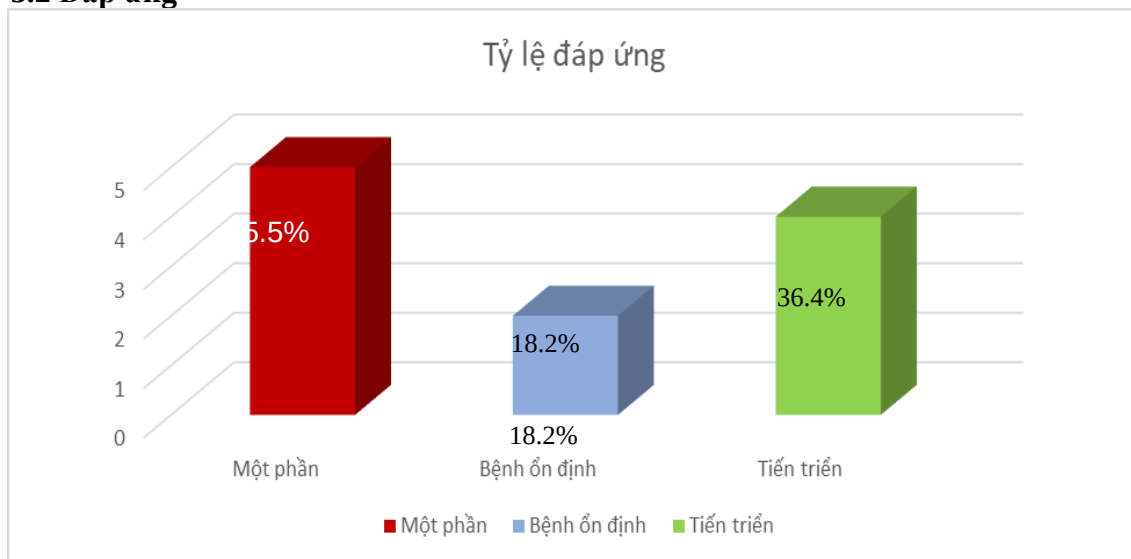
27.2% ECOG = 0, 54.5% ECOG = 1, 18.3% ECOG = 2 khi bắt đầu điều trị với Afatinib.

Không có bệnh nhân nào có di căn não. Trong số 11 ca bệnh có 9 bệnh nhân là nam giới chiếm 81.8%.



Biểu đồ 3.1. Phân bố giới tính

3.2 Đáp ứng

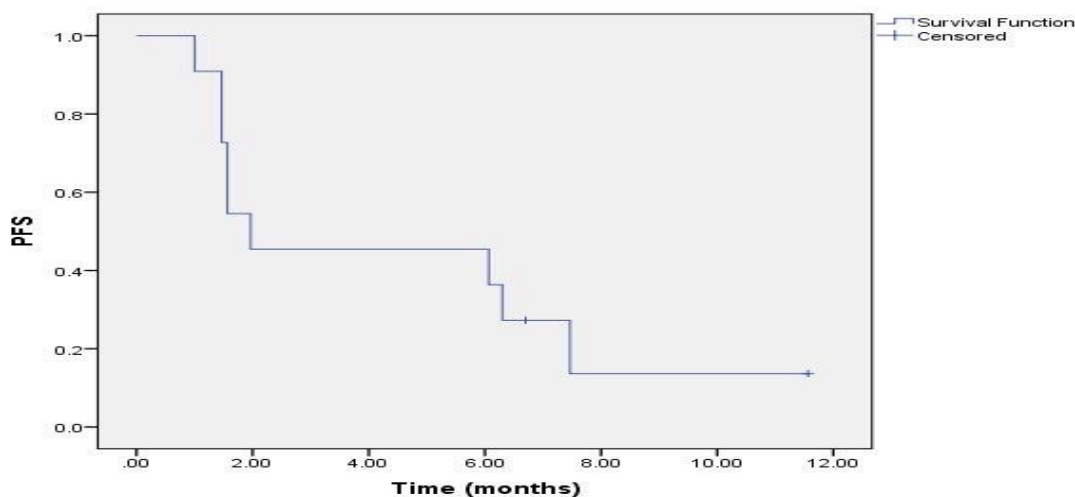


Biểu đồ 3.2. Tỷ lệ đáp ứng

Không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Có 5 trong số 11 bệnh nhân có đáp ứng 1 phần trên hình ảnh và lâm sàng đạt 45.5%. Hai bệnh nhân đạt ổn định bệnh chiếm 18.2%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 63.7%. Bốn trong số 11 bệnh nhân tiến triển bệnh chiếm 36.4%.

3.2 Sống thêm không bệnh tiến triển

3.2.1 Sống thêm không bệnh tiến triển chung

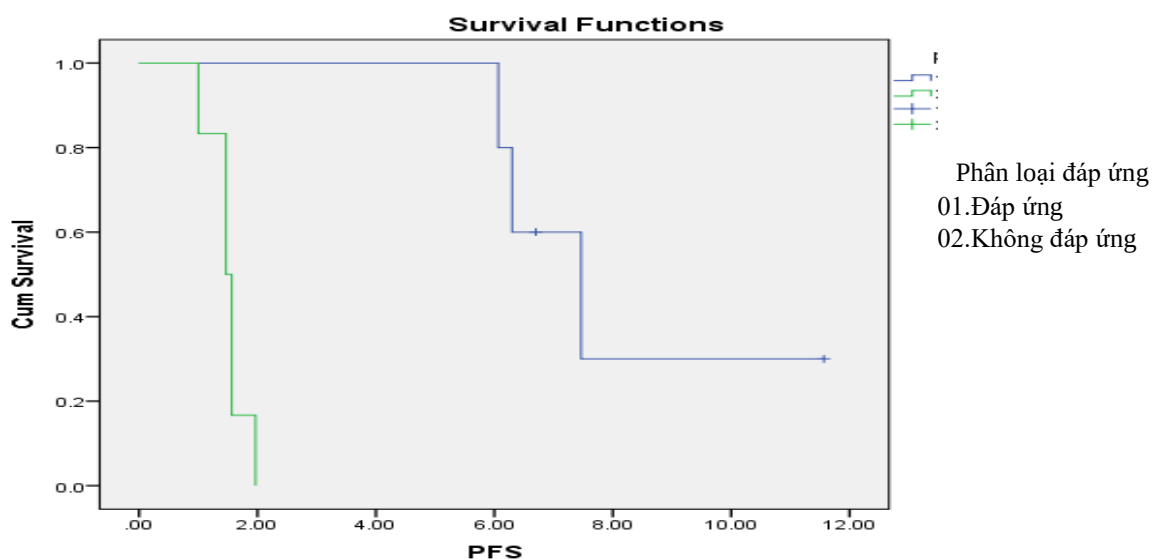


Biểu đồ 3.3. Biểu đồ sống thêm không bệnh tiến triển chung

Sống thêm không bệnh tiến triển chung của 11 bệnh nhân chỉ đạt 1.9 ± 1.8 tháng.

Bệnh nhân có thời gian sống thêm không bệnh dài nhất là 11.57 tháng và ngắn nhất là 0.5 tháng.

3.2.2 Sống thêm không bệnh tiến triển theo đáp ứng bệnh



Biểu đồ 3.4. Biểu đồ sống thêm không bệnh tiến triển theo đáp ứng

Sống thêm không bệnh tiến triển của nhóm có đáp ứng là 7.46 ± 0.9 tháng khác biệt rất có ý nghĩa với nhóm bệnh nhân không có đáp ứng là 1.46 ± 0.17 tháng với $p < 0.005$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Giới: tỉ lệ nam là 81.8% cao hơn nữ là 12.2%. Chủ yếu bệnh nhân ở nhóm tuổi 40 đến 65 chiếm 72.8%, không có bệnh nhân dưới 40 tuổi. Hút thuốc lá chiếm khoảng 64%. Đặc điểm nhóm nghiên cứu hoàn toàn phù hợp với đặc điểm về dịch tễ ung thư phổi tại Việt Nam và trên thế giới như: ung thư phổi là nhóm bệnh hay gặp hàng đầu ở nam giới, tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán thường rơi vào lứa tuổi trung niên (50-60 tuổi). Thuốc lá đã được chứng minh là một trong số nguyên nhân chính gây ra ung thư phổi [1] [5].

Các bệnh nhân chủ yếu có chỉ số toàn trạng = 1 (chiếm 54%). Không có bệnh nhân nào có ECOG = 0 vì các bệnh nhân này đã thất bại với ít nhất 1 phác đồ hóa trị trước đó, trên nền bệnh giai đoạn muộn, tiến triển bệnh, chỉ số toàn trạng không còn tốt là phù hợp.

Kết quả của các nghiên cứu trên nhóm ung thư biểu mô tuyến như Optimal, Eurtac bệnh nhân có di căn não thường đáp ứng kém, sống thêm ngắn hơn so với bệnh nhân chỉ có tổn thương ngoài não. Nhưng rất tiếc nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào di căn não để đưa ra thông tin về hiệu quả trên đối tượng bệnh nhân biểu mô vảy.

4.2 Tỷ lệ đáp ứng và sống thêm không bệnh tiến triển

4.2.1 Tỷ lệ đáp ứng:

Trong 11 BN nghiên cứu tỷ lệ đáp ứng là 45,5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 63.7%. Còn trong nghiên cứu LUXLUNG 8 tỷ lệ đáp ứng của nhánh điều trị Afatinib đạt 21% và tỷ lệ kiểm soát bệnh lên tới 51%. Đây là một tín hiệu rất khả quan, vượt ngoài kỳ vọng cho một phác đồ điều trị bước 2 ung thư phổi giai đoạn muộn. Nghiên cứu với số liệu đời thực của chúng tôi giúp củng cố thêm cho kết quả nghiên cứu LUXLUNG 8 về hiệu quả cải

thiện kiểm soát bệnh của Afatinib trên bệnh nhân ung thư phổi biểu mô vảy giai đoạn muộn [4].

4.2.2 Sống thêm không bệnh tiến triển

4.2.2.1 Sống thêm không bệnh tiến triển chung

Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (mPFS) của nhóm nghiên cứu là 1.9 tháng. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu LUXLUNG 8 ở nhánh điều trị Afatinib mPFS (2.4 tháng) [6]. mPFS chỉ đạt thấp như vậy là do đây là điều trị bước 2 sau thất bại với hóa trị bộ đôi. Đối với bước điều trị này các ngay cả các nghiên cứu hóa trị bước 2 kinh điển với Docetaxel, Gemcitabin, Vinorelbin cũng chỉ đạt được tỷ lệ đáp ứng dưới 15% và mPFS khoảng 2 tháng, trong khi độc tính độ 2-4 tương đối cao. [2] Do đó, Afatinib hoàn toàn có thể được cân nhắc thay thế với hiệu quả về sống thêm không thua kém và độc tính thấp hơn đáng kể. [2]

4.2.2.2. Sống thêm không bệnh tiến triển theo tình trạng đáp ứng

Trong nghiên cứu, những bệnh nhân được đánh giá có đáp ứng (sau 2-3 tháng) có mPFS cao hơn có ý nghĩa so với nhóm không có đáp ứng (7.46 ± 0.9 tháng so với 1.47 ± 0.17 tháng, $p < 0.05$). Do vậy, đánh giá sau 2-3 tháng là quan trọng cho bác sĩ trong chỉ định tiếp tục hay dừng thuốc trên bệnh nhân. Nếu sau 2-3 tháng không có đáp ứng bệnh, bác sĩ có thể xem xét ngừng thuốc để giảm chi phí và độc tính. Theo các dữ kiện về đột biến gen trong UTPKTBN, một tỷ lệ nhỏ (<5%) UTBM vảy có đột biến gen EGFR. Nhiều giả thuyết cho rằng những bệnh nhân có đáp ứng với thuốc Tkis là rơi vào nhóm bệnh nhân may mắn có đột biến. Tuy nhiên, tỷ lệ đột biến chỉ chiếm <5% trong khi trong nghiên cứu LUXLUNG 8 và trong nghiên cứu so sánh hiệu quả Erlotinib

vs Docetacel bước 2 trên UTPKTBN có EGFR wild – type đều thu được tỷ lệ đáp ứng khoảng trên 20%, tỷ lệ kiểm soát bệnh tới 50% [6] [2]. Như vậy, ngoài đột biến gen, vẫn còn có nhiều yếu tố khác ảnh hưởng tới hiệu quả của điều trị trên những bệnh nhân này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu điều trị thuốc TKIs thế hệ II trên 11 bệnh nhân UTPKTBN biểu mô vảy giai đoạn tiến xa, đã thất bại với ít nhất 1 phác đồ điều trị có platinum, tại bệnh viện K cho kết quả:

1) Tỷ lệ đáp ứng đạt 45.5%, tỷ lệ kiểm soát bệnh lên đến 63.5%.

2) Trung vị PFS chung cho 11 bệnh nhân là 1.9 tháng. Phân tích dưới nhóm cho kết quả: mPFS ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng (đánh giá sau 2-3 tháng điều trị) đạt tới 7.46 tháng, khác biệt rất có ý nghĩa so với nhóm bệnh nhân không đáp ứng (1.47 tháng).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Diệu, Nguyễn Hoài Nga, Trần Văn Thuấn (2014).** "Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010", Tạp chí ung thư học Việt Nam. 2.
2. **Garassino, Marina Chiara và các cộng sự. (2013).** "Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial", The lancet oncology. 14(10), tr. 981-988.
3. **Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al. (2003).** " Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation

- between gene copy number and protein expression and impact on prognosis.", J Clin Oncol(21(20)), tr. 3798-3807.
4. **Miyamae, Yohei và các cộng sự. (2011).** "Significance of epidermal growth factor receptor gene mutations in squamous cell lung carcinoma", Oncology reports. 25(4), tr. 921-928.
 5. **Organization, World Health (2018).** "Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018".
 6. **Soria J-C, Felip E, Cobo M, et al. (2015) :** an open-label randomised controlled phase 3 trial (2015). "Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8)", Lancet Oncol(16(8)), tr. 897-907.
 7. **Y. Shi, J. S. Au, S. Thongprasert và cộng sự (2014).** "A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology ", J Thorac Oncol (9 (2)), tr. 154-162.

KẾT QUẢ SỐNG THÊM VÀ ĐỘC TÍNH CỦA ERLOTINIB BƯỚC MỘT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR THƯỜNG GẶP TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thanh Hoa¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích kết quả sống thêm và một số tác dụng không mong muốn của điều trị erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp tại bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu kết hợp tiền cứu 98 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp được điều trị erlotinib bước một tại Bệnh viện K từ 01/2015 đến 31/05/2020. **Kết quả:** Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $13,8 \pm 0,66$ tháng. Mọi liên quan sống thêm không tiến triển: chỉ số toàn trạng, loại đột biến EGFR, số

lượng cơ quan di căn, nổi ban da và mức độ đáp ứng điều trị là các yếu tố liên quan, khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Phân tích đa biến cho thấy tác dụng phụ nổi ban da và số lượng cơ quan di căn có liên quan độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Tác dụng không mong muốn chủ yếu trên da, chiếm 63,3% trong đó đa phần độ I-II (chiếm 58,2%), ít gặp tác dụng phụ trên hệ tạo huyết. **Kết luận:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR điều trị erlotinib bước một đem lại lợi ích sống thêm không tiến triển trung bình $13,8 \pm 0,66$ tháng; tác dụng phụ nổi ban da và số lượng cơ quan di căn có liên quan độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển có ý nghĩa thống kê. Phác đồ dung nạp tốt, độc tính ban da thường gặp, chiếm 63,3%.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, đột biến gen hiếm, điều trị bằng TKIs thế hệ I.

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

SUMMARY**SURVIVAL OUTCOME AND ADVERSE EVENTS OF FIRST-LINE ERLOTINIB IN PATIENTS WITH METASTATIC EGFR ACTIVATED MUTATION NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN K HOSPITAL**

Purpose: Analyzing survival outcome and adverse events of first-line erlotinib in patients with advanced EGFR activated mutation-positive non-small-cell lung cancer. **Methods** Retrospective and prospective analysis of 98 patients with metastatic non-small cell lung cancer EGFR activated mutation were diagnosed and treated with first-line erlotinib at National Cancer Hospital from 01/2015 to 31/05/2020. **Results:** Mean progression free survival was $13,8 \pm 0,66$ month. Performance status, type of EGFR mutation, number of metastatic organs, dermatologic adverse events and treatment response were affected significantly in progression free survival with $p < 0.05$. In multivariate, dermatologic adverse events and number of metastatic organs were two independent factors in survival. In toxicity, the most common adverse event was skin rash (63.3%), majority of grade I-II, accounted for 58.2%, and hematologic adverse events were less common. **Conclusion:** Treatment of first-line erlotinib in patients with metastatic non-small cell lung cancer EGFR mutation with mean progression free survival time $13,8 \pm 0,66$ months; dermatologic adverse events and number of metastatic organs were two factors independent in survival. Good tolerance of erlotinib with common skin rash, accounted for 63.3%.

Key words: stage IV non small cell lung cancer (NSLC), uncommon EGFR mutations, first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, ở Việt Nam, đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan, chiếm 18,4% tổng số trường hợp tử vong do ung thư [1]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ 80 – 85%, tỷ lệ được chẩn đoán ở giai đoạn sớm còn thấp, đa phần được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi bệnh đã có di căn xa [2]. Lựa chọn điều trị ở giai đoạn này được khuyến cáo là sử dụng thuốc kháng tyrosin kinase đối với những người bệnh có đột biến gen EGFR [3],[4]. Hiện nay, tuy đã có 3 thế hệ thuốc kháng TKIs được đưa vào điều trị, tuy nhiên, sự tiếp cận của bệnh nhân đối với thuốc kháng TKIs thế hệ 3 (Osimertinib) còn nhiều hạn chế, chủ yếu được ưu tiên sử dụng vẫn là các thuốc thế hệ 1, trong đó Erlotinib là thuốc được sử dụng phổ biến. Tại Bệnh viện K đã áp dụng điều trị bước một erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn có đột biến EGFR với số lượng lớn, nên chúng tôi thực hiện đề tài nhằm phân tích kết quả trên cỡ mẫu lớn với 2 mục tiêu: (1) Phân tích kết quả sống thêm của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp. (2) Phân tích một số tác dụng không mong muốn (độc tính) của erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

98 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR del19 hoặc L858R exon 21 và điều trị erlotinib bước một tại Bệnh viện K từ 01/2015 đến 31/5/2020.

***Tiêu chuẩn lựa chọn BN**

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN).

- Có đột biến gen EGFR bao gồm đột biến mất đoạn trên exon 19 hoặc thay thế L858R trên exon 21.

- Không kê giới, tuổi ≥ 18

- BN được chẩn đoán giai đoạn IV theo AJCC 8th

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0; 1; 2; 3.

- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI và định lượng EBV- DNA...

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị

- Điều trị thuốc erlotinib bước một và điều trị được ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

***Tiêu chuẩn loại trừ BN**

- Mắc bệnh ung thư thứ 2, di căn não có triệu chứng mà chưa được kiểm soát

- Không có đột biến EGFR, có đột biến gen EGFR loại hiếm gặp hoặc kháng thuốc như T790M nguyên phát, chèn đoạn exon 20...

- Mắc các bệnh lý mãn tính: suy tim, suy thận

- Đã được điều trị hoá chất giai đoạn muộn trước đó

- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

- BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được, tác dụng không mong muốn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu.

2.3. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu nghiên cứu được

tính theo công thức:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p.(1-p)}{(p. \epsilon)^2}$$

- n: số bệnh nhân tối thiểu cần đạt được trong nghiên cứu.

- p: tỷ lệ đáp ứng phác đồ erlotinib trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR lấy từ nghiên cứu tương tự trên thế giới (p= 0,662) [3].

- α : là mức ý nghĩa thống kê chọn = 0,05

- $Z_{1-\alpha/2}$ hệ số giới hạn độ tin cậy 95%, tra bảng = 1,96

- ϵ : giá trị tương đối, lựa chọn ở mức 0,15

Mẫu được coi là có độ tin cậy khi $n > 87$.

Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi 98BN

2.4. Quy trình nghiên cứu

❖ **Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu**

Trong vòng 14 ngày trước điều trị, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản, đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Khai thác tiền sử và bệnh sử

- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: Nội soi phế quản, MRI não, chụp CLVT ngực bụng, PET/CT nếu có...

❖ **Bước 2: Điều trị erlotinib**

Thuốc dùng trong nghiên cứu là erlotinib, hàm lượng 150mg.

- Liều lượng: 150mg/ngày dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần cho đến khi tiến triển rõ rệt trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh hay có tác dụng phụ nặng. Uống 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng, không hút thuốc lá trong thời gian uống thuốc.

- Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị bệnh nhân được khám lại để đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng và các tác dụng không mong muốn để

xử lý.

❖ Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng: Bao gồm

- Thời điểm và phương pháp đánh giá:

Khám lâm sàng, xét nghiệm máu: mỗi 4 tuần 1 lần hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường

Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: sau mỗi 3 đợt điều trị hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường

Phương pháp đánh giá đáp ứng: tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009).

Đánh giá độc tính

- Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

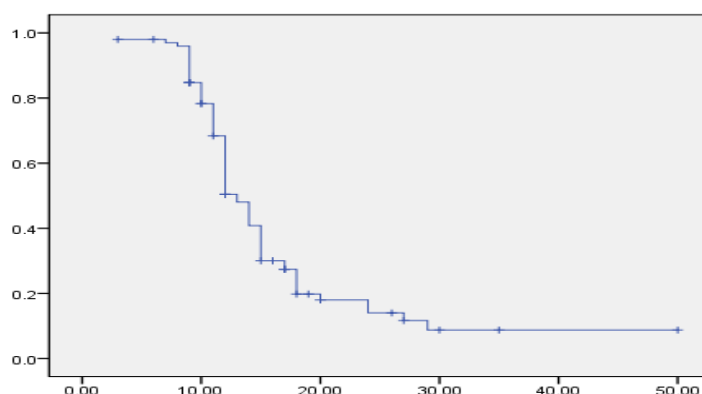
- Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận và trên các cơ quan khác theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI phiên bản 2.0.

- Xử trí các tác dụng phụ và điều chỉnh liều trong quá trình điều trị

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả sống thêm

3.1.1. Sống thêm bệnh không tiến triển



Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Bảng 3.1. Sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	9 tháng (%)	1 năm (%)
12,2	3,0	50,0	98	84,7	86,4

PFS trung bình là: $13,8 \pm 0,66$ (tháng), trung vị là: 12,2 (tháng) (ít nhất 3,0; dài nhất: 50,0). PFS 3 tháng đạt 98%; 9 tháng: 84,7%; 1 năm: 86,4%.

3.1.2. Mối liên quan sống thêm không tiến triển và các yếu tố

Bảng 3.2. Sống thêm bệnh không tiến triển theo yếu tố

Yếu tố		Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	1 năm (%)	P
Nhóm tuổi	< 65 tuổi (n = 85)	12,2	3,0	50,0	49	0,781
	≥ 65 tuổi (n = 13)	14,3	3,0	29,0	59,8	

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Giới tính	Nam (n = 58)	12,4	3	35	42,1	0,075
	Nữ (n = 40)	15,6	9	50	62,5	
Tình trạng hút thuốc	Có (n = 29)	12,2	9	34	47,3	0,874
	Không (n = 69)	14,5	3	50	52,2	
Chỉ số toàn trạng	PS < 2 (n = 77)	15,3	3	50	51,2	0,041
	PS ≥ 2 (n = 21)	12,2	7	18	47,8	
Đột biến EGFR	Exon 19 (n = 58)	14,3	3	35	50,1	0,021
	Exon 21 (n = 40)	13,5	8	50	49,3	
Số lượng di căn	1 cơ quan (n = 59)	14,2	3	50	84,3	0,023
	≥2 cơ quan (n = 39)	12,3	3	21	73,4	
Di căn não	Không (n = 79)	14,6	3	50	71,5	0,454
	Có (n = 19)	12,4	3	26	63,4	
Di căn não được xạ trị	Không (n = 7)	12,2	7	17	28,6	0,151
	Có (n = 12)	12,4	6	26	41,7	

Sự xuất hiện của đột biến gen EGFR nhạy cảm thuốc là tiêu chuẩn bắt buộc đảm bảo cho điều trị thuốc nhắm trúng đích TKI, bên cạnh đó theo những phân tích của số liệu như trên chúng tôi có:

Các yếu tố: Chỉ số toàn trạng, loại đột biến EGFR, số lượng cơ quan di căn, TDKMM nổi ban da và mức độ đáp ứng điều trị là các yếu tố liên quan đến thời gian PFS.

Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Các yếu tố: Tuổi, giới, tiền sử hút thuốc, có di căn não hay không, di căn não có kèm theo xạ trị não hay không là các yếu tố hiện nay trong nghiên cứu chưa thấy tạo ra sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về PFS của thuốc erlotinib ($p > 0,05$).

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo đáp ứng điều trị**Bảng 3.3. Sống thêm bệnh không tiến triển theo mức độ đáp ứng**

Phân loại đáp ứng	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	P
Bệnh tiến triển (n = 4)	9,4	5	12	0,047
Bệnh giữ nguyên (n = 20)	11,3	3	35	
Bệnh có đáp ứng (n = 74)	14,2	7	50	

Trung vị PFS của nhóm bệnh tiến triển, bệnh giữ nguyên và bệnh có đáp ứng lần lượt là 9,4 tháng, 11,3 tháng, 14,2 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,047$).

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo TDKMM nổi ban da**Bảng 3.4. Sống thêm bệnh không tiến triển theo TDKMM nổi ban da**

Nổi ban da	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	9 tháng (%)	1 năm (%)	P
Không (n = 36)	11,2	3	18	94,4	69,4	40,5	0,001
Có (n = 62)	15,4	5	50	95	91,5	65,4	

Trung vị PFS nhóm có nổi ban da (15,4 tháng) cao hơn nhóm không gặp TDKMM này (11,2 tháng), PFS tại thời điểm 1 năm của nhóm nổi ban da và không có ban da lần lượt là 65,4% và 40,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).

Bảng 3.5. Phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến PFS

YẾU TỐ	HR	95%CI	P
Tuổi	1,2	0,6 – 2,5	0,533
Giới	0,7	0,4 – 1,4	0,310
Hút thuốc	1,4	0,7 – 2,7	0,345
Chỉ số toàn trạng	0,7	0,4 – 1,3	0,254
EGFR	1,5	0,8 – 2,5	0,168
Số lượng cơ quan di căn	0,5	0,3 – 0,9	0,036
Tình trạng di căn não	0,8	0,3 – 1,9	0,590
Di căn não có xạ trị	0,84	0,3 – 2,5	0,751
TDKMM nổi ban da	3,4	1,8 – 6,1	0,000
Mức độ đáp ứng	1,3	0,8 – 2,0	0,262

Tác dụng phụ nổi ban da và số lượng cơ quan di căn có liên quan độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển có ý nghĩa thống kê.

3.2. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.6. Một số tác dụng không mong muốn

Tác dụng phụ	Không		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Nổi ban	36	36,7	45	45,9	12	12,2	5	5,1	0	0
Viêm kẽ móng	69	70,4	29	29,6	0	0	0	0	0	0
Buồn nôn	95	96,9	3	3,1	0	0	0	0	0	0
Viêm miệng	87	88,7	11	11,3	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	77	78,5	20	20,4	1	1,1	0	0	0	0
Giảm bạch cầu hạt	98	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Giảm huyết sắc tố	96	97,9	2	2,1	0	0	0	0	0	0
Giảm tiểu cầu	98	100	0	0	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	92	93,8	6	6,2	0	0	0	0	0	0
Tăng creatinin	96	97,9	2	2,1	0	0	0	0	0	0

Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là nổi ban da, chiếm tỷ lệ 63,3%, trong đó chủ yếu là độ I, II (chiếm tỷ lệ 58,2%). Ít gặp tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thời gian sống thêm không tiến triển

Đặc điểm về tuổi và giới. Trung bình thời gian sống thêm không tiến triển là $13,8 \pm 0,66$ tháng (ngắn nhất 3,0 tháng, dài nhất 50,0 tháng). Sống thêm không tiến triển 3 tháng đạt 98%, 9 tháng 84,7% và 12 tháng đạt 86,4%. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu OPTIMAL là 13.1 tháng, nghiên cứu JO22903 ở Nhật Bản cũng là 11.8 tháng, nghiên cứu ENSURE trên nhóm BN châu Á là 11.0 tháng. So sánh với các nghiên cứu điều trị Erlotinib bước 2, kết quả trung vị sống thêm không tiến triển của chúng tôi cao hơn. Theo Lê Thu Hà (2016), trung vị STKTT của nhóm sử dụng erlotinib bước 2 đạt 8.3 tháng, còn trong nghiên cứu WJOG 5108L là 7.5 tháng, trong nghiên cứu ENSURE là 5.5 tháng [5],[6],[7],[8].

Qua phân tích mối tương quan giữa sống thêm không tiến triển và một số yếu tố: Trên nhóm ≥ 65 tuổi, trung vị PFS là 14,3 tháng cao hơn so với 12,2 tháng ở nhóm < 65 tuổi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,781$). Nữ giới có trung vị PFS là 15,6 tháng cao hơn PFS của nam giới là 12,4 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,075$). Nhóm không hút thuốc: trung vị PFS là 14,5 tháng, PFS 1 năm là 52,2% cao hơn so với 12,2 tháng và 47,3% tương ứng ở nhóm hút thuốc, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Chỉ số toàn trạng PS < 2 : trung vị PFS là 15,3 tháng, PFS 1 năm là 51,2% cao hơn so với 12,2 tháng và 47,8% tương ứng ở nhóm PS ≥ 2 ($p = 0,041$). Trung vị PFS nhóm di căn một cơ quan (14,2 tháng) cao hơn nhóm di căn từ 2 cơ quan trở lên (12,3 tháng), STKTT tại 1 năm lần lượt là 84,3% và 73,4%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,023$). Trung

vị PFS nhóm di căn não (12,4 tháng) thấp hơn nhóm không có di căn não (14,6 tháng), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,454$). Trung vị PFS ở nhóm bệnh nhân di căn não có hoặc không xạ trị não kèm theo không có sự khác biệt ($p = 0,151$). Trung vị PFS của nhóm bệnh tiến triển, bệnh giữ nguyên và bệnh có đáp ứng lần lượt là 9,4 tháng, 11,3 tháng, 14,2 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,047$). Trung vị PFS nhóm có nổi ban da (15,4 tháng) cao hơn nhóm không gặp TDKMM này (11,2 tháng), PFS tại thời điểm 1 năm của nhóm nổi ban da và không có ban da lần lượt là 65,4% và 40,5%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$).

4.2. Một số tác dụng không mong muốn

Đánh giá đáp ứng điều trị. Tác dụng không mong muốn trên da là đặc điểm thường gặp khi sử dụng erlotinib. Tổn thương da khá đa dạng, nhưng thường gặp là ban sẩn dạng mủ, khô da, viêm kẽ móng. Tỷ lệ ban da trong nghiên cứu này là 63,3%, trong đó chủ yếu là độ I, II (chiếm 58,2%). Kết quả này phù hợp với báo cáo của Lê Tuấn Anh (2014) với tỷ lệ nổi ban da là 65,2%, trong nghiên cứu EORTAC là 66,7%. Với các mức độ I, II thường không phải điều trị, ít ảnh hưởng đến sinh hoạt và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Trường hợp nặng ít gặp, chúng tôi thường cho người bệnh sử dụng mỡ hydrocortisol và dưỡng ẩm dạng lotion, kháng sinh uống [4],[6],[8],[9].

Một số tác dụng không mong muốn khác như tang men gan (6,2%), tiêu chảy (21,5%), hầu hết ở mức độ nhẹ không cần điều trị. Tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học ít gặp hơn.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR điều trị erlotinib bước một đem lại lợi ích sống thêm không tiến triển trung bình $13,8 \pm 0,66$ tháng; tác dụng phụ nổi ban da và số lượng cơ quan di căn có liên quan độc lập đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển có ý nghĩa thống kê. Phác đồ dung nạp tốt, độc tính ban da thường gặp, chiếm 63,3%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN (2018).** International agency for research on cancer, 2018.
2. **Nguyễn Văn Hiếu (2015).** Ung thư học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. 153-169.
3. **Lê Thu Hà. (2017).** Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Gridelli, C. and A. Rossi. (2012).** EORTAC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis.* **4**(2): p. 219-20.
5. **Zhou, C., et al. (2015).** Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* **26**(9): p. 1877-83.
6. **Y-L Wu 1 et al. (2015).** First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Pubmed.gov*: p. 1883-1889.
7. **Yoshiko Urata et al. (2016).** Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated

- Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. Pubmed.gov: p. 3248-57.
8. **Zhou, C., et al. (2011).** Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* **12**(8): p. 735-42.
9. **Rosell, R., et al. (2012).** Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**(3): p. 239-46.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ ERLOTINIB BƯỚC MỘT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ CÓ ĐỘT BIẾN EGFR THƯỜNG GẶP TẠI BỆNH VIỆN K

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Thanh Hoa¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT³⁶

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng điều trị erlotinib bước một trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp tại Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu 98 bệnh nhân (BN) ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp được điều trị erlotinib bước một tại Bệnh viện K từ 01/2015 đến 31/5/2020. **Kết quả nghiên cứu:** Tuổi mắc bệnh trung bình là 56,3±7,9; tỷ lệ nam nữ 1,45/1. Thể trạng chủ yếu ECOG 0-1, chiếm 78,6%. Triệu chứng lâm sàng chủ yếu là đau ngực, chiếm 75,5%. Di căn 1 cơ quan chiếm đa số (60,2%), trong đó di căn xương chiếm chủ yếu (58,2%), tiếp đến di căn phổi (34,6%) và màng phổi (20,4%). Thời gian điều

trị trung bình 13,8 ± 6,61 tháng. Về đáp ứng điều trị, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 75,5%, không ghi nhận đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 95,9%. Tác dụng không mong muốn trên da ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng ($p < 0,05$). Tỷ lệ đáp ứng là 41,7%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 66,7%. PFS trung vị 5,0 tháng, (PFS ngắn nhất là 1,5 tháng, PFS dài nhất là 24,9 tháng). **Kết luận:** Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đặc điểm lâm sàng ở nhóm tuổi trung niên và người lớn tuổi, triệu chứng chủ yếu đau ngực, ho kéo dài. Điều trị erlotinib bước một đem lại đáp ứng điều trị cao với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 75,5% và kiểm soát bệnh 95,9%.

Từ khóa: Ung thư phổi giai đoạn muộn, đột biến EGFR, erlotinib bước một.

SUMMARY

TREATMENT RESULT OF FIRST-LINE ERLOTINIB IN PATIENTS WITH METASTATIC EGFR ACTIVATED MUTATION NON-SMALL CELL LUNG CANCER IN K HOSPITAL

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Hùng Kiên

Email: kiencc@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Purpose: Assessing the clinical and subclinical features and result of first-line erlotinib in patients with advanced EGFR activated mutation non-small-cell lung cancer.

Methods: Retrospective and prospective analysis of 98 patients with metastatic non-small cell lung cancer EGFR activated mutation were diagnosed and treated with first-line erlotinib at National Cancer Hospital from 01/2015 to 31/05/2020.

Results: Median age was 56.3 ± 7.9 , male/female was 1.45/1. Majority of performance status was ECOG 0-1, 78,6%. Chest pain was the most common clinical feature (75.5%). Majority of oligometastasis (60.2%) and the most common metastatic location was bone (58.2%), then contralateral lung (34.6%) and pleura (20.4%). Median time of erlotinib treatment was $13,8 \pm 6,61$ months. Overall response rate 75.5%. The control disease rate was 95.9%. The response rate was high significantly in patients with dermatologic adverse events ($p < 0.05$).

Conclusion: The metastatic non-small cell lung cancer is more prevalent in the middle-aged and older people with common presentation of chest pain, permanent cough. First-line erlotinib in metastatic non-small cell lung cancer EGFR activated mutation with high overall response rate, accounted for 75.5% and high control disease, 95.9%.

Key words: metastatic non-small cell lung cancer, EGFR mutation, first-line erlotinib

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, ở Việt Nam, đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan, chiếm 18,4% tổng số trường hợp tử vong do ung thư [1]. Ung thư phổi không tế bào nhỏ chiếm tỷ lệ 80 – 85%, tỷ lệ được chẩn đoán ở giai đoạn sớm còn thấp, đa phần được chẩn đoán ở giai đoạn muộn khi bệnh đã có di căn xa [2]. Lựa

chọn điều trị ở giai đoạn này được khuyến cáo là sử dụng thuốc kháng tyrosin kinase đối với những người bệnh có đột biến gen EGFR. Hiện nay, tuy đã có 3 thế hệ thuốc kháng TKIs được đưa vào điều trị, tuy nhiên, sự tiếp cận của bệnh nhân đối với thuốc kháng TKIs thế hệ 3 (Osimertinib) còn nhiều hạn chế, chủ yếu được ưu tiên sử dụng vẫn là các thuốc thế hệ 1, trong đó Erlotinib là thuốc được sử dụng phổ biến.

Tại Bệnh viện K đã áp dụng điều trị bước một erlotinib trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn có đột biến EGFR với số lượng lớn, nên chúng tôi thực hiện đề tài nhằm phân tích kết quả với cỡ mẫu lớn với mục tiêu

(1) *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR thường gặp tại Bệnh viện K.*

(2) *Đánh giá đáp ứng điều trị erlotinib bước một ở nhóm bệnh nhân trên.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

98 bệnh nhân chẩn đoán xác định ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR del19 hoặc L858R exon 21 và điều trị erlotinib bước một tại Bệnh viện K từ 01/2015 đến 31/5/2020.

*Tiêu chuẩn lựa chọn BN

- Chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là UTPKTBN.

- Có đột biến gen EGFR bao gồm đột biến mất đoạn trên exon 19 hoặc thay thế L858R trên exon 21.

- Không kê giới, tuổi ≥ 18

- BN được chẩn đoán giai đoạn IV theo AJCC 8 lần thứ 8

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG=0; 1; 2; 3.

- Có các tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI và định lượng EBV- DNA...

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị

- Điều trị thuốc erlotinib bước một và điều trị được ít nhất 3 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

***Tiêu chuẩn loại trừ BN**

- Mắc bệnh ung thư thứ 2, di căn não có triệu chứng mà chưa được kiểm soát

- Không có đột biến EGFR, có đột biến gen EGFR loại hiếm gặp hoặc kháng thuốc như T790M nguyên phát, chèn đoạn exon 20...

- Mắc các bệnh lý mãn tính: suy tim, suy thận

- Đã được điều trị hoá chất giai đoạn muộn trước đó

- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

- BN bỏ dở điều trị không vì lý do chuyên môn (khi bệnh chưa tiến triển và không có tác dụng phụ trầm trọng) hay từ chối hợp tác, không theo dõi được, tác dụng không mong muốn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.3. Cỡ mẫu: Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p \cdot (1-p)}{(p \cdot \varepsilon)^2}$$

- n: số bệnh nhân tối thiểu cần đạt được trong nghiên cứu.

- p: tỷ lệ đáp ứng phác đồ erlotinib trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR từ nghiên cứu tương tự trên thế giới (p= 0,662) [3].

- α : là mức ý nghĩa thống kê chọn = 0,05

- $Z_{1-\alpha/2}$ hệ số giới hạn độ tin cậy 95%, tra bảng = 1,96

- ε : giá trị tương đối, lựa chọn ở mức 0,15

Mẫu được coi là có độ tin cậy khi $n > 87$.
Cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi 98BN

2.4. Quy trình nghiên cứu

❖ Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Trong vòng 14 ngày trước điều trị, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản, đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Khai thác tiền sử và bệnh sử

- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương trước điều trị: Nội soi phế quản, MRI não, chụp CLVT ngực bụng, PET/CT nếu có...

❖ Bước 2: Điều trị erlotinib

Thuốc dùng trong nghiên cứu là erlotinib, hàm lượng 150mg.

- Liều lượng: 150mg/ngày dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần cho đến khi tiến triển rõ rệt trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh hay có tác dụng phụ nặng. Uống 1 tiếng trước ăn hoặc sau ăn 2 tiếng, không hút thuốc lá trong thời gian uống thuốc.

- Sau mỗi đợt (1 tháng) điều trị bệnh nhân được khám lại để đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng và các tác dụng không mong muốn để xử lý.

❖ Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng: Bao gồm

- Thời điểm và phương pháp đánh giá:

Khám lâm sàng, xét nghiệm máu: mỗi 4 tuần 1 lần hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường

Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: sau mỗi 3 đợt điều trị hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường

Phương pháp đánh giá đáp ứng: tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009).

Đánh giá độc tính

- Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

- Đánh giá độc tính trên huyết học, chức năng gan thận và trên các cơ quan khác theo

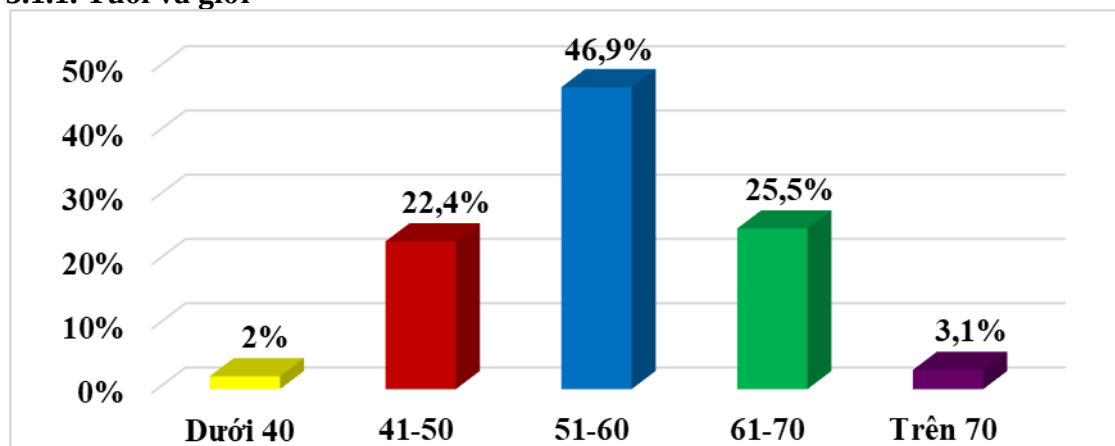
tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI phiên bản 2.0.

- Xử trí các tác dụng phụ và điều chỉnh liều trong quá trình điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm BN nhóm nghiên cứu

3.1.1. Tuổi và giới



Biểu đồ 3.1. Biểu đồ nhóm tuổi

Nhận xét: Tuổi trung bình là $56,3 \pm 7,9$. Tuổi cao nhất là 82 và thấp nhất là 39 tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 51 đến 70 tuổi (chiếm 72,4%). Trong 98 BN có 58 nam (chiếm 59,2%) và 40 nữ (chiếm 40,8%), tỷ lệ nam/nữ là 1,45/1.

3.1.2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.1. Triệu chứng lâm sàng thường gặp

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng hô hấp	Ho khan	64	65,3
	Khó thở	45	45,9
	Ho khạc đờm lẫn máu	16	16,3
Triệu chứng do chèn ép và xâm lấn	Đau ngực	73	74,4
	Khàn tiếng	2	2
Triệu chứng, hội chứng thần kinh	Hội chứng tăng áp lực nội sọ	0	0
	Hội chứng thần kinh khu trú	13	13,3
	Không có triệu chứng thần kinh	71	72,4
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi, chán ăn	34	34,7
	Gầy sút	9	9,1
	Sốt	4	4,1

Các triệu chứng đau ngực, ho khan và khó thở là các triệu chứng hay gặp nhất, chiếm lần lượt 74,4%, 65,3% và 45,9%.

3.1.2. Chỉ số toàn trạng

Chỉ số toàn trạng PS = 0 và PS = 1 chiếm 78,6%. Có 19,4% bệnh nhân có chỉ số PS = 2, có 2 BN toàn trạng PS 3.

3.1.3. Tình trạng di căn xa**Bảng 3.2. Vị trí di căn**

	Số BN	Tỷ lệ (%)
Vị trí di căn		
Di căn màng phổi	20	20,4
Phổi đối bên	34	34,6
Não	19	19,4
Xương	57	58,2
Thượng thận	6	6,1
Gan	12	13,2

di căn xương, di căn phổi đối bên và di căn màng phổi là hay gặp nhất, chiếm lần lượt 58,2%, 34,6% và 20,4%.

Bảng 3.3. Số lượng cơ quan di căn

	Số BN (n = 98)	Tỷ lệ (%)
Số lượng cơ quan di căn		
Di căn 1 cơ quan	59	60,2
Di căn từ 2 cơ quan trở lên	39	39,8

Nhận xét: Tỷ lệ di căn một cơ quan chiếm 60,2%, từ hai cơ quan trở lên chiếm 39,8%.

3.1.4. Tình trạng đột biến gen EGFR**Bảng 3.4. Xét nghiệm đột biến**

	Số BN (n = 98)	Tỷ lệ (%)
Vị trí		
Tại u	81	82,6
Tại hạch	17	17,4
Cơ quan di căn	0	0
Tình trạng đột biến EGFR		
Đột biến exon 19	58	59,2
Đột biến exon 21	40	40,8

Phần lớn bệnh nhân được xét nghiệm đột biến gen trên khối u nguyên phát, chiếm 82,6%. Đột biến exon 19 chiếm tỷ lệ 59,2%.

3.2. Kết quả điều trị**3.2.1. Đặc điểm về phương pháp điều trị**

Bảng 3.5. Số tháng sử dụng thuốc

Thời gian (tháng)	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
1383	13,8 ± 6,61	3	50

Nhận xét: Số tháng điều trị trung bình: 13,8 ± 6,61 tháng, dài nhất là 50 tháng.

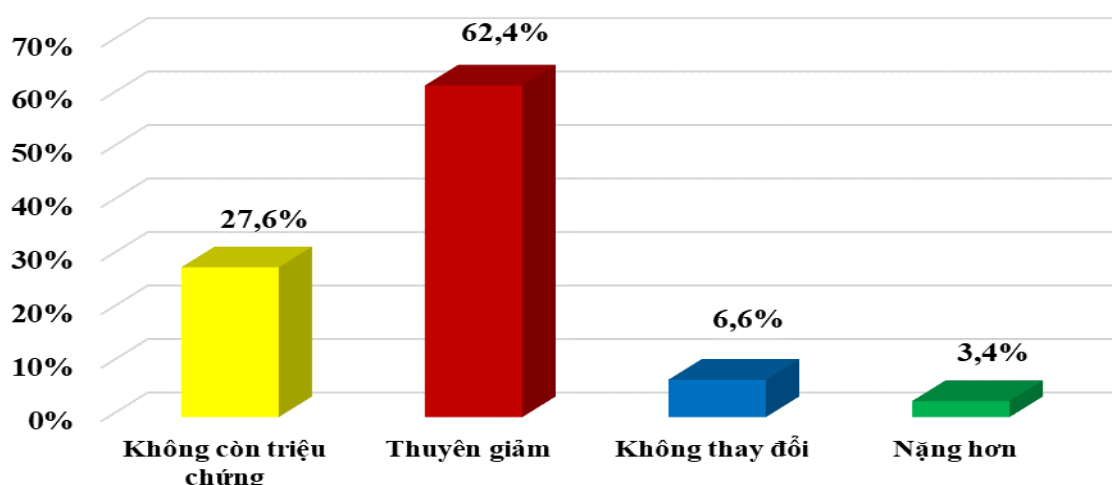
Bảng 3.6. Các phương pháp điều trị phối hợp

Điều trị phối hợp	Số BN	Tỷ lệ (%)
Xạ trị toàn não	12	12,2
Thuốc chống hủy xương	48	48,9
Xạ chống chèn ép	10	10,2
Giảm đau bằng thuốc	19	19,4

Trong tổng số 19 bệnh nhân di căn não có 12 bệnh nhân được xạ trị toàn não, 7 bệnh nhân còn lại di căn não ổ nhỏ và không có biểu hiện triệu chứng trên lâm sàng được theo dõi trong quá trình điều trị.

3.2.2. Đáp ứng điều trị

Tỷ lệ đáp ứng

**Biểu đồ 3.2. Đáp ứng chủ quan**

Phần lớn bệnh nhân không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị chiếm 90%, 6,6% bệnh nhân không có cải thiện và 3,4% trường hợp cảm thấy tình trạng nặng lên.

Bảng 3.7. Đáp ứng khách quan

Đáp ứng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)	Phần trăm cộng dồn
Đáp ứng hoàn toàn	0	0	0
Đáp ứng một phần	74	75,5	75,5
Bệnh giữ nguyên	20	20,4	95,9
Bệnh tiến triển	4	4,1	100
Tổng	98	100	

Không có BN nào đáp ứng điều trị hoàn toàn. Có 75,5% trường hợp đạt đáp ứng một phần, 4,1% bệnh nhân tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 95,9%.

Liên quan đáp ứng khách quan với TDKMM thuốc

Bảng 3.8. Liên quan đáp ứng khách quan với TDKMM thuốc

Tình trạng đáp ứng		Không đáp ứng		Đáp ứng		Tổng		P
		n	%	n	%	n	%	
Tác dụng nổi ban da	Không	16	44,4	20	55,6	36	100	0,001
	Có	8	12,9	54	87,1	62	100	

Tỷ lệ đáp ứng của nhóm có TDKMM trên da - nổi ban là cao hơn nhóm không có. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$.

3.2.3. Liên quan đáp ứng khách quan với vị trí di căn

Bảng 3.9. Liên quan đáp ứng khách quan với vị trí di căn

Tình trạng đáp ứng		Không đáp ứng		Đáp ứng		Tổng		P
		n	%	N	%	n	%	
Màng phổi	Không	16	44,4	20	55,6	36	100	0,601
	Có	8	12,9	54	87,1	62	100	
Phổi đối bên	Không	18	28,1	46	71,9	64	100	0,327
	Có	6	17,6	28	82,4	34	100	
Não	Không	19	24,1	60	75,9	79	100	0,981
	Có	5	26,3	14	73,7	19	100	
Xương	Không	8	19,5	33	80,5	41	100	0,354
	Có	16	28,1	41	71,9	57	100	
Gan	Không	20	23,3	66	76,7	86	100	0,481
	Có	4	33,3	8	66,7	12	100	

Tỷ lệ đáp ứng của các BN theo vị trí cơ quan không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

3.2.4. Liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố khác

Bảng 3.10. Liên quan đáp ứng khách quan với một số yếu tố khác

Tình trạng đáp ứng		Đáp ứng		Không đáp ứng		Tổng		p
		n	%	n	%	n	%	
Giới (n= 98)	Nam	41	70,7	17	29,3	58	100	0,17
	Nữ	33	82,5	7	17,5	40	100	

Tuổi (n= 98)	<65	62	72,9	23	27,1	85	100	0,23
	≥65	12	92,3	1	7,7	13	100	
Tiền sử hút thuốc (n=98)	Không	53	76,8	16	23,1	69	100	0,79
	Có	21	72,4	8	27,6	29	100	
Đột biến gen EGFR (n= 98)	Exon 19	46	79,3	12	20,7	58	100	0,34
	Exon 21	28	70	12	30	40	100	
Số lượng cơ quan di căn (n= 98)	1 cơ quan	13	22,1	46	77,9	59	100	0,632
	≥ 2 cơ quan	11	28,2	28	71,8	39	100	

Xét mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng với các yếu tố khác chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm về tuổi và giới: BN trong nghiên cứu có tuổi trung bình là $56,3 \pm 7,9$ tuổi, đây là độ tuổi có nguy cơ mắc ung thư phổi cao theo y văn và các nghiên cứu đã được công bố. Ngoài ra, nam giới có tỷ lệ mắc UTP cao hơn nữ giới, tỷ lệ nam/nữ dao động 2.5-4/1 [2]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ này là 1,45/1. Do nữ giới, không hút thuốc có tỷ lệ đột biến EGFR cao hơn ở nam giới, phổ biến tại các nước châu Á.

Đặc điểm triệu chứng lâm sàng: Triệu chứng hay gặp nhất là đau ngực (74,4%), ho khan (65,3%) và khó thở (45,9%) với đa phần có chỉ số ECOG 0 và 1. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác [2],[3],[4].

Đặc điểm di căn xa: Trong số các vị trí, di căn xương, di căn màng phổi và di căn phổi đối bên là thường gặp nhất. Di căn gan và tuyến thượng thận ít gặp hơn. Kết quả tương tự nhiều nghiên cứu về ung thư phổi giai đoạn muộn của các tác giả trong nước

như Lê Tuấn Anh (2014), Lê Thu Hà (2016), Đỗ Mai Linh (2017) [3].

Xét nghiệm đột biến gen: Tỷ lệ đột biến gen trong nghiên cứu ở exon 19 và exon 21 lần lượt là 59,2% và 40,8%. Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về đột biến EGFR trong và ngoài nước. Theo Nguyễn Minh Hà (2014) tỷ lệ này lần lượt là 53.2% và 39.5%. Tương tự tác giả Zhou C (Trung Quốc) tỷ lệ này là 52% và 48% hay theo nghiên cứu EURTAC (châu Âu) đột biến mất đoạn ở exon 19 chiếm tỷ lệ 66% so với 34% có đột biến L858R ở exon 21 [4],[5].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng điều trị: Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh được đánh giá khách quan theo tiêu chuẩn RECIST v1.1. Kết quả cho thấy 75,5% trường hợp đạt đáp ứng một phần, 4,1% BN tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 95,9%. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trên thế giới [5],[6],[7],[8],[9].

Nhóm bệnh nhân có tình trạng nổi ban da có tỷ lệ đáp ứng với Erlotinib cao hơn nhóm BN không xuất hiện tác dụng phụ này, sự

khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0.001$. Khi phân tích đơn biến mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và các yếu tố khác (vị trí di căn, nhóm tuổi, giới tính, tiền sử hút thuốc, loại đột biến EGFR, số lượng di căn) chưa thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn có đột biến EGFR có đặc điểm lâm sàng ở nhóm tuổi trung niên và người lớn tuổi, triệu chứng chủ yếu đau ngực, ho kéo dài với tỷ lệ del19 chiếm 59,2%. Điều trị erlotinib bước một đem lại đáp ứng điều trị cao với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ đạt 75,5% và kiểm soát bệnh 95,9%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN (2018)**. International agency for research on cancer, 2018.
2. Nguyễn Văn Hiếu (2015). Ung thư học. Hà Nội: Nhà xuất bản Y học. 153-169.
3. **Lê Thu Hà. (2017)**. Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn. Luận án Tiến sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Gridelli, C. and A. Rossi. (2012)**. EORTC first-line phase III randomized study in advanced non-small cell lung cancer: Erlotinib works also in European population. *J Thorac Dis.* **4**(2): p. 219-20.
5. **Zhou, C., et al. (2015)**. Final overall survival results from a randomised, phase III study of erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802). *Ann Oncol.* **26**(9): p. 1877-83.
6. **Y-L Wu 1 et al. (2015)**. First-line erlotinib versus gemcitabine/cisplatin in patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer: analyses from the phase III, randomized, open-label, ENSURE study. *Pubmed.gov*: p. 1883-1889.
7. **Yoshiko Urata et al. (2016)**. Randomized Phase III Study Comparing Gefitinib With Erlotinib in Patients With Previously Treated Advanced Lung Adenocarcinoma: WJOG 5108L. *Pubmed.gov*: p. 3248-57.
8. **Zhou, C., et al. (2011)**. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* **12**(8): p. 735-42.
9. **Rosell, R., et al. (2012)**. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EORTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* **13**(3): p. 239-46.

ĐIỀU TRỊ OLAPARIB TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DI CĂN CÓ ĐỘT BIẾN BRCA DẠNG DI TRUYỀN (GERMLINE)

Nguyễn Văn Tùng^{1*}, Phùng Thị Huyền^{1**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Olaparib là thuốc dùng đường uống với cơ chế ức chế enzyme poly (adenosine diphosphate–ribose) polymerase (PARP) có hoạt tính kháng u ở bệnh nhân ung thư vú di căn có đột biến BRCA dạng di truyền. **Phương pháp:** Thử nghiệm pha 3, ngẫu nhiên, nhân mở so sánh olaparib đơn chất với các phác đồ chuẩn ở bệnh nhân ung thư vú di căn có đột biến BRCA dạng di truyền, HER2 âm tính và chưa điều trị quá 2 phác đồ hoá chất cho giai đoạn di căn. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1, một nhóm điều trị bằng olaparib viên nén (liều 300 mg uống ngày 2 lần, hàng ngày) và một nhóm điều trị bằng các phác đồ đơn hoá trị theo lựa chọn của bác sĩ điều trị (capecitabine, eribulin hoặc vinorelbine chu kỳ 21 ngày). Kết cục nghiên cứu chính là sống thêm bệnh không tiến triển (PFS). **Kết quả:** Với 302 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên, có 205 bệnh nhân được điều trị bằng olaparib và 97 bệnh nhân được điều trị hoá chất. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm olaparib dài hơn đáng kể so với nhóm hoá chất (7,0 tháng so với 4,2 tháng; tỷ số nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong là 0,58; khoảng tin cậy 95% là 0,43-0,80, $p < 0,001$). Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm olaparib là 59,9% so với

28,8% ở nhóm hoá chất. Tỷ lệ bệnh nhân có tác dụng ngoại ý độ 3 trở lên là 36,6% ở nhóm olaparib và 50,5% ở nhóm hoá chất, tỷ lệ dùng điều trị do tác dụng phụ ở hai nhóm lần lượt là 4,9% và 7,7%. **Kết luận:** Ở bệnh nhân ung thư vú di căn HER2 âm tính và có đột biến BRCA dạng di truyền, điều trị bằng olaparib đơn chất mang lại nhiều lợi ích hơn so với điều trị bằng hoá chất. Olaparib kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển thêm 2,8 tháng và giúp giảm 42% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong so với điều trị bằng hoá chất.

SUMMARY

OLAPARIB FOR METASTATIC BREAST CANCER IN PATIENT WITH A GERMLINE BRCA MUTATION

Objectives: Olaparib is an oral poly (adenosine diphosphate–ribose) polymerase inhibitor that has promising antitumor activity in patients with metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation. We conducted a randomized, open-label, phase 3 trial in which olaparib monotherapy was compared with standard therapy in patients with a germline BRCA mutation and human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2)–negative metastatic breast cancer who had received no more than two previous chemotherapy regimens for metastatic disease. **Methods:** Patients were randomly assigned, in a 2:1 ratio, to receive olaparib tablets (300 mg twice daily) or standard therapy with single-agent chemotherapy of the physician's choice (capecitabine, eribulin, or vinorelbine in 21-day cycles). The primary end

¹Bệnh viện K

*Lược dịch

**Hiệu đính

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Tùng

Email: tvn204@nyu.edu

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

point was progression-free survival, which was assessed by blinded independent central review and was analyzed on an intention-to-treat basis.

Results: Of the 302 patients who underwent randomization, 205 were assigned to receive olaparib and 97 were assigned to receive standard therapy. Median progression free survival was significantly longer in the olaparib group than in the standard therapy group (7.0 months vs. 4.2 months; hazard ratio for disease progression or death, 0.58; 95% confidence interval, 0.43 to 0.80; $P < 0.001$). The response rate was 59.9% in the olaparib group and 28.8% in the standard-therapy group. The rate of grade 3 or higher adverse events was 36.6% in the olaparib group and 50.5% in the standard-therapy group, and the rate of treatment discontinuation due to toxic effects was 4.9% and 7.7%, respectively. **Conclusion:** Among patients with HER2-negative metastatic breast cancer and a germline BRCA mutation, olaparib monotherapy provided a significant benefit over standard therapy; median progression free survival was 2.8 months longer and the risk of disease progression or death was 42% lower with olaparib monotherapy than with standard therapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Có khoảng 5% số bệnh nhân ung thư vú mang đột biến BRCA dạng di truyền [1][2]. Tỷ lệ này thường cao hơn ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi, gia đình có nhiều người mắc ung thư vú, ung thư vú bộ ba âm tính hoặc những bệnh nhân thuộc các dân tộc đặc biệt [1][3]. Mặc dù cả bệnh nhân mang đột biến BRCA1 và BRCA2 đều có nguy cơ cao xuất hiện ung thư vú đối bên và ung thư buồng trứng, vai trò của các đột biến này trong tiên lượng bệnh, nhất là trong ung thư vú di căn chưa rõ ràng [4]. BRCA1 và BRCA2 là các gen ức

chế khối u, mã hóa các protein tham gia vào quá trình sửa chữa đứt gãy sợi đôi DNA thông qua cơ chế tái tổ hợp tương đồng [5]. Trong môi trường ống nghiệm, các tế bào thiếu các gen chức năng BRCA1 và BRCA2 nhạy cảm với sự ức chế PARP, theo một cơ chế phức tạp, bao gồm sự gây chết tổng hợp [6][7].

Thuốc ức chế PARP đường uống olaparib được phê duyệt để điều trị bệnh nhân ung thư buồng trứng tái phát có đột biến BRCA. Olaparib cũng cho thấy lợi ích hứa hẹn trên bệnh nhân ung thư vú di căn có đột biến BRCA dạng di truyền [8][9]. Thử nghiệm OlympiAD so sánh hiệu quả và tính an toàn của olaparib với các phác đồ chuẩn hóa chất đơn trị trên bệnh nhân ung thư vú di căn có HER2 âm tính và có đột biến BRCA dạng di truyền.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu gồm bệnh nhân ung thư vú di căn từ 18 tuổi trở lên, có HER2 âm tính, có đột biến gen BRCA dạng di truyền, được điều trị không quá 2 phác đồ hóa chất cho bệnh lý di căn, đã điều trị bằng anthracycline (trừ khi có chống chỉ định) và taxane trong thời kỳ hỗ trợ, tân bổ trợ hoặc di căn. Đối với bệnh nhân ung thư vú có thụ thể nội tiết dương tính, phải điều trị bằng ít nhất một loại thuốc nội tiết (hỗ trợ hoặc giai đoạn di căn) và bị tiến triển, chức năng tạng và tủy xương bình thường. Bệnh nhân trước đó điều trị tân bổ trợ hoặc bổ trợ với platinum không tái phát dưới 12 tháng sau liều cuối cùng hoặc bệnh nhân di căn trước đó điều trị với phác đồ có platinum không tiến triển trong quá trình điều trị có thể được lựa chọn vào nghiên cứu này.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: OlympiAD là một thử nghiệm pha 3, ngẫu nhiên, quốc tế, đa trung tâm, nhãn mở, có đối chứng. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1, điều trị bằng olaparib (liều 300 mg uống ngày 2 lần, hàng ngày) hoặc hóa chất đơn trị (capecitabine, eribulin hoặc vinorelbine theo liều khuyến cáo chuẩn). Điều trị đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được. Bệnh nhân tiến triển ở nhóm hóa chất không được phép chuyển sang nhóm olaparib.

2.3. Các tiêu chí đánh giá: Tiêu chí chính của nghiên cứu là thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, được định nghĩa là khoảng thời gian từ lúc phân ngẫu nhiên cho đến khi bệnh được đánh giá tiến triển theo

tiêu chuẩn RECIST 1.1, hoặc tử vong do mọi nguyên nhân. Dữ liệu được thu thập cho các phân tích tiêu chí phụ bao gồm tính an toàn, sống thêm toàn bộ, thời gian từ lúc phân ngẫu nhiên đến khi bệnh tiến triển lần thứ 2 hoặc tử vong sau khi tiến triển lần thứ nhất (PFS2), tỷ lệ đáp ứng khách quan và điểm đánh giá chất lượng sống. Dữ liệu về độc tính được đánh giá theo tiêu chuẩn NCI CTCAE 4.0. Điểm chất lượng sống được đánh giá theo bộ 30 tiêu chí (QLQ-C30) do chính bệnh nhân tự trả lời. Điểm của bộ QLQ-C30 được tính từ 0-100 với số điểm cao tương ứng với chất lượng sống cải thiện. Mức tăng hoặc giảm 10 điểm được đánh giá là có ý nghĩa lâm sàng [10].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm Olaparib (n=205)	Nhóm hóa chất (n=97)
Tuổi-năm		
Trung vị	44	45
Khoảng dao động	22-76	24-68
Giới nam (n, %)	5 (2,4)	2 (2,1)
Chủng tộc (n, %)		
Da trắng	134 (65,4)	63 (64,9)
Châu Á	66 (32,2)	28 (28,9)
Nhóm dân khác	5 (2,4)	6 (6,2)
Chỉ số toàn trạng ECOG (n, %)		
0	148 (72,2)	62 (63,9)
1	57 (27,8)	35 (36,1)
Gen đột biến BRCA (n, %)		
BRCA1	117 (57,1)	62 (63,9)
BRCA2	84 (41,0)	46 (47,4)
BRCA1 và BRCA2	4 (2,0)	0

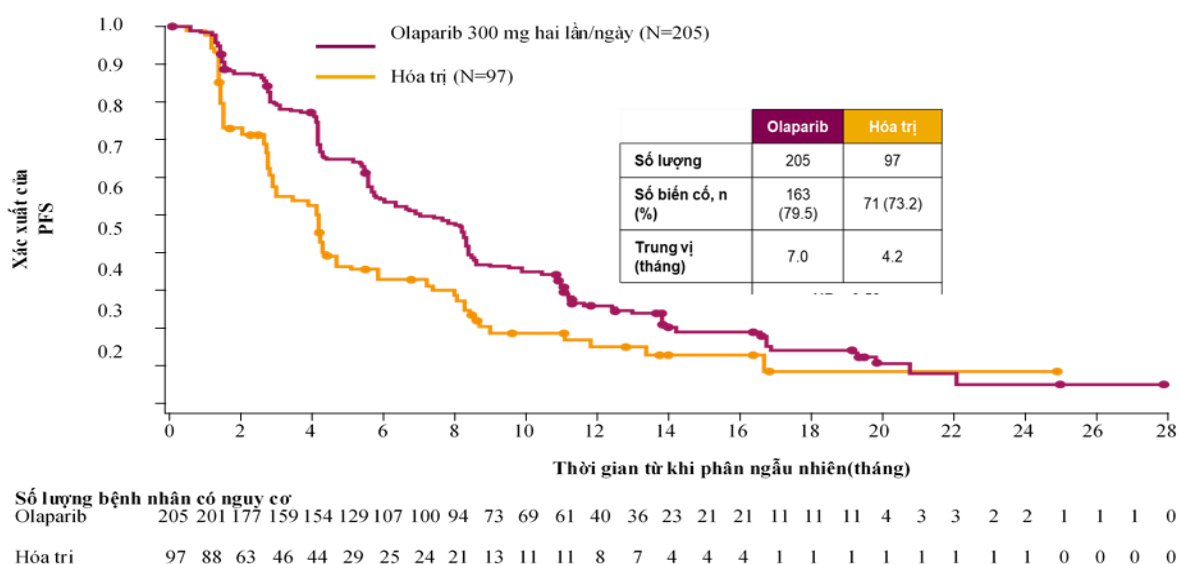
Tình trạng thụ thể nội tiết		
Dương tính	103 (50,2)	49 (50,5)
Bộ ba âm tính	102 (49,8)	46 (47,4)
Ung thư vú di căn mới chẩn đoán (n, %)	26 (12,7)	12 (12,4)
Đã điều trị hóa chất cho bệnh di căn (n, %)	146 (71,2)	69 (71,1)
Tiền sử điều trị hóa chất có platinum (n, %)	60 (29,3)	26 (26,8)
Có từ 2 vị trí di căn trở lên (n, %)	159 (77,6)	72 (74,2)
Vị trí di căn		
Chỉ di căn xương	16 (7,8)	6 (6,2)
Các vị trí khác	189 (92,2)	91 (93,8)
Bệnh tích đo lường được (n, %)	167 (81,5)	66 (68,0)

Từ 7/4/2014-27/11/2015, có tổng số 302 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên với 205 bệnh nhân vào nhóm olaparib và 97 bệnh nhân vào nhóm hóa chất, với các đặc điểm về lâm sàng, cận lâm sàng tương đồng giữa hai nhóm (Bảng 1).

3.2. Hiệu quả

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển được đánh giá trên 234 trong số 302

bệnh nhân (77,5%). Tại thời điểm phân tích số liệu, trung vị PFS ở nhóm olaparib dài hơn đáng kể so với nhóm hóa chất (7,0 vs 4,2 tháng; HR= 0,58; 95% CI= 0,43 – 0,80; $p<0,001$) (Hình 1). Phân tích độ nhạy không bao gồm 6 bệnh nhân không điều trị ở nhóm hóa chất cũng cho kết quả tương tự; tỉ suất nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong HR = 0,58, 95% CI 0,43-0,80; $p<0,001$).



Hình 1. Thời gian sống bệnh không tiến triển

Tại thời điểm 12 tháng, có 25,9% bệnh nhân trong nhóm olaparib và 15% bệnh nhân trong nhóm hóa chất còn sống hoặc bệnh chưa tiến triển. Tại thời điểm thực hiện phân tích, có 157 trong tổng số 302 bệnh nhân (52,0%) đã có tiến triển lần hai hoặc đã tử vong sau lần tiến triển thứ nhất. Trung vị thời gian PFS2 là 13,2 tháng ở nhóm olaparib và 9,3 tháng ở nhóm hóa chất, (HR = 0,57; 95% CI = 0,40-0,83, p=0,003). Có tổng số 94 bệnh nhân (45,9%) ở nhóm olaparib và 46 bệnh nhân (47,4%) ở nhóm hóa chất đã tử vong tại thời điểm phân tích đầu tiên. Trung vị thời gian đến khi tử vong là 19,3 tháng ở nhóm olaparib và 19,6 tháng ở nhóm hóa chất. Thời gian sống thêm toàn bộ không khác biệt giữa hai nhóm (HR = 0,90; 95% CI = 0,63-1,29, p=0,57).

Đáp ứng khách quan đạt được ở 100 trong số 167 bệnh nhân trong nhóm olaparib (59,9%, 95% CI 52-67) và ở 19 trong số 66 bệnh nhân trong nhóm hóa chất (28,8%; 95% CI = 18,3-41,3). Đáp ứng hoàn toàn được quan sát thấy ở 9% bệnh nhân nhóm olaparib và 1,5% bệnh nhân nhóm hóa chất. Trung vị thời gian duy trì đáp ứng là 6,4 tháng (2,8-9,7 tháng) ở nhóm olaparib so với 7,1 tháng (3,2-12,2 tháng) ở nhóm hóa chất. Trung vị thời gian đến khi bệnh đáp ứng ở hai nhóm lần lượt là 47 ngày và 45 ngày.

3.3. Điểm chất lượng sống QLQ-C30.

Trung vị (+/-SD) của điểm chất lượng sống QLQ-C30 tại thời điểm ban đầu là 63,2+/-21 ở nhóm olaparib và 63,2+/-21,2 ở nhóm hóa chất. Thay đổi trung vị từ thời điểm ban đầu cho đến các thời điểm đánh giá là 3,9 +/- 1,2 (tăng) ở nhóm olaparib và -3,6 +/- 2,2 (giảm) ở nhóm hóa chất, với sự khác biệt về số điểm tương ứng là 7,5 điểm (95% CI = 2,5-12,4; p=0,004). Trung vị thời gian đến khi giảm điểm chất lượng sống có ý

nghĩa lâm sàng QLQ-C30 (≥ 10 điểm) chưa đạt được ở nhóm olaparib và 15,3 tháng ở nhóm hóa chất (HR = 0,44; 95% CI = 0,25-0,77; p = 0,004).

3.4. Tính an toàn

Thiếu máu, buồn nôn, nôn, mệt mỏi, đau đầu và ho xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm olaparib so với nhóm hóa chất. Hạ bạch cầu hạt, hội chứng tay - chân và tăng men gan xảy ra thường xuyên hơn ở nhóm hóa chất so với nhóm olaparib. Ở nhóm olaparib, hầu hết các tác dụng phụ đều ở mức 1 hoặc 2. Tỷ lệ gặp biến cố ngoại ý độ 3 ở nhóm olaparib thấp hơn so với nhóm hóa chất (36,6% vs 50,5%). Tỷ lệ biến cố ngoại ý độ 4 và độ 5 lần lượt là 3,4% và 0% ở nhóm olaparib so với 12,1% và 1,1% ở nhóm hóa chất. Giảm liều ở nhóm olaparib chủ yếu do nguyên nhân thiếu máu (13,7% bệnh nhân) còn ở nhóm hóa chất là do hội chứng tay - chân (7,7%). Tỷ lệ dừng điều trị do thiếu máu là tương tự nhau ở hai nhóm (2% ở nhóm olaparib và 2,2% ở nhóm hóa chất). Hạ bạch cầu hạt phải dừng điều trị gặp ở 2 bệnh nhân nhóm hóa chất và 0 bệnh nhân nhóm olaparib. Có hai trường hợp tử vong do độc tính: một ca do nhiễm trùng huyết ở nhóm olaparib và 1 ca do suy hô hấp ở nhóm hóa chất.

IV. BÀN LUẬN

Một số nghiên cứu pha 1 và pha 2 đã cho thấy hoạt tính kháng u của các thuốc ức chế PARP khi dùng đơn trị liệu ung thư vú di căn có đột biến BRCA dạng di truyền [11][12][13][14]. Thử nghiệm pha 3 OlympiAD cho thấy olaparib giúp kéo dài đáng kể thời gian PFS so với hóa chất (7,0 tháng so với 4,2 tháng; HR 0,58; 95% CI, 0,43-0,80). olaparib giúp giảm 42% nguy cơ bệnh tiến triển hoặc tử vong và kéo dài PFS

hơn 2,8 tháng so với hóa chất. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng olaparib cao gấp đôi so với nhóm điều trị hóa chất (59,9% so với 28,8%). Không thấy có sự khác biệt về sống thêm toàn bộ giữa hai nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Số bệnh nhân có độc tính độ 3 trở lên và phải dừng điều trị ở nhóm olaparib ít hơn nhóm hóa chất. Ở nhóm olaparib, độc tính hay gặp nhất là buồn nôn độ 1 hoặc 2, và độc tính nặng (độ 3 trở lên) hay gặp nhất là thiếu máu. Hồ sơ độc tính của nhóm olaparib cũng tương tự như các nghiên cứu về olaparib đơn trị đã thực hiện trước đó [11][12]. Thời gian đến khi giảm chất lượng sống có ý nghĩa lâm sàng ở nhóm olaparib chậm hơn so với nhóm hóa chất.

Nghiên cứu này có một số hạn chế. Thứ nhất, đây là một nghiên cứu nhãn mở do sự khác nhau về cách thức dùng thuốc của hai nhóm. Hóa chất đơn trị là sự lựa chọn phổ biến ở bệnh nhân ung thư vú di căn HER2 âm tính sau khi đã tiến triển với các phác đồ có anthracycline, taxane và nội tiết [14][15]. Do đó, để hạn chế ảnh hưởng của thiết kế nhãn mở, nghiên cứu đã sử dụng cách đánh giá bằng dữ liệu trung tâm đã được làm mù, do nhóm đánh giá độc lập tiến hành. Hạn chế thứ hai của nghiên cứu này là tính không đồng nhất của quần thể nghiên cứu về tình trạng thụ thể nội tiết, tiền sử điều trị hóa chất, tiền sử dùng các phác đồ có platinum. Việc bao gồm dân số bệnh nhân ung thư vú thể tam âm trong nghiên cứu này là quan trọng vì có hạn chế các lựa chọn điều trị cho nhóm bệnh nhân này sau khi đã dùng anthracyclines và taxane.

Nghiên cứu này không cho phép đánh giá hiệu quả của Olaparib trong nhóm bệnh nhân thực sự kháng với platinum. Bởi vì hóa chất platinum không phải là một trong các lựa

chọn điều trị ở nhóm chúng, nghiên cứu này không thể trả lời câu hỏi về tương quan hiệu quả của olaparib và platinum trong nhóm bệnh nhân ung thư vú di căn có đột biến BRCA dạng di truyền. Tuy nhiên, điều đáng lưu ý là, tỷ lệ đáp ứng 59,9% và trung vị PFS của olaparib trong nghiên cứu này (khi sử dụng bước 1, bước 2, bước 3) là tương đồng với kết quả của carboplatin bước 1 ở dân số nghiên cứu tương tự với tỷ lệ đáp ứng là 68% và trung vị PFS là 6,8 tháng [16][17]. Cần có các nghiên cứu lớn hơn đánh giá hiệu quả của olaparib trên các phân nhóm bệnh nhân, đặc biệt là các phân nhóm được phân biệt bằng tình trạng thụ thể nội tiết hoặc tiền sử điều trị bằng hóa chất có platinum, hoặc một nghiên cứu đối đầu để đánh giá tương quan hiệu quả của olaparib với các phác đồ hóa chất có platinum.

Tài liệu gốc: “Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation” Robson M et al. N Engl J Med. 2017; 377:523-533

Lời cảm ơn: Bài viết này được hỗ trợ từ AstraZeneca cho mục đích giáo dục y khoa.

Viết tắt

PARP: poly (adenosine diphosphate–ribose) polymerase.

HER2 (human epidermal growth factor receptor 2): thụ thể yếu tố phát triển biểu bì người số 2.

PFS (progression-free survival): Thời gian sống không bệnh tiến triển.

QLQ-C30 (the 30-item European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire): Bộ 30 câu hỏi về chất lượng cuộc sống của tổ chức Châu Âu cho nghiên cứu và điều trị ung thư.

NCI CTCAE 4.0 (the National Cancer Institute Common Terminology Criteria for

Adverse Events, version 4.0): Tiêu chuẩn thông dụng để đánh giá các biến cố bất lợi của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ phiên bản 4.0.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Malone KE, Daling JR, Doody DR, et al. (2006).** Prevalence and predictors of BRCA1 and BRCA2 mutations in a populationbased study of breast cancer in white and black American women ages 35 to 64 years. *Cancer Res* 2006; 66: 8297-308.
2. **Kurian AW, Gong GD, John EM, et al. (2009).** Performance of prediction models for BRCA mutation carriage in three racial/ethnic groups: findings from the Northern California Breast Cancer Family Registry. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18: 1084-91.
3. **Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. (2015).** Inherited mutations in 17 breast cancer susceptibility genes among a large triple negative breast cancer cohort unselected for family history of breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 304-11.
4. **Van den Broek AJ, Schmidt MK, van 't Veer LJ, Tollenaar RA, van Leeuwen FE. (2015).** Worse breast cancer prognosis of BRCA1/BRCA2 mutation carriers: what's the evidence? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(3): e0120189.
5. **Walsh CS. (2015).** Two decades beyond BRCA1/2: Homologous recombination, hereditary cancer risk and a target for ovarian cancer therapy. *Gynecol Oncol* 2015;1 37: 343-50.
6. **Farmer H, McCabe N, Lord CJ, et al. (2005).** Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005; 434:9 17-21.
7. **Pommier Y, O'Connor MJ, de Bono J. (2016).** Laying a trap to kill cancer cells: PARP inhibitors and their mechanisms of action. *Sci Transl Med* 2016; 8: 362ps17.
8. **Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. (2016).** Overall survival in patients with platinum-sensitive recurrent serous ovarian cancer receiving olaparib maintenance monotherapy: an updated analysis from a randomised, placebo-controlled, doubleblind, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1579-89.
9. **Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Penson RT, et al.(2017).** Treatment with olaparib monotherapy in the maintenance setting significantly improves progression-free survival in patients with platinum-sensitive relapsed ovarian cancer: results from the Phase III SOLO2 study. Presented at the Society of Gynecologic Oncology 48th Annual Meeting on Women's Cancer, National Harbor, MD, March 12–15, 2017. abstract.
10. **Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. (1998).** Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998; 16: 139-44. 15.
11. **Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. (2015).** Olaparib monotherapy in patients with advanced cancer and a germline BRCA1/2 mutation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 244-50.
12. **Tutt A, Robson M, Garber JE, et al. (2010).** Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial. *Lancet* 2010; 376: 235-44.
13. **De Bono J, Ramanathan RK, Mina L, et al. (2017).** Phase I, dose-escalation, two-part trial of the PARP inhibitor talazoparib in patients with advanced germline BRCA1/2 mutations and selected sporadic cancers.

- Cancer Discov 2017; 7: 620-9.
14. **Han HS, Robson ME, Palacova M, et al. (2016).** Efficacy and tolerability of veliparib (V; ABT-888) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) vs placebo (Plc)+C/P in patients (pts) with BRCA1 or BRCA2 mutations and metastatic breast cancer: a randomized, phase 2 study. 2016. Presented at the 39th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 6–10, 2016. abstract.
 15. **Cocks K, King MT, Velikova G, et al.(2012).** Evidence-based guidelines for interpreting change scores for the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Eur J Cancer 2012; 48: 1713-21
 16. **Han HS, Robson ME, Palacova M, et al. (2016).** Efficacy and tolerability of veliparib (V; ABT-888) in combination with carboplatin (C) and paclitaxel (P) vs placebo (Plc)+C/P in patients (pts) with BRCA1 or BRCA2 mutations and metastatic breast cancer: a randomized, phase 2 study. 2016. Presented at the 39th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio
 17. **Tutt A, Ellis P, Kilburn L, et al. (2014).** TNT: A randomized phase III trial of carboplatin (C) compared with docetaxel (D) for patients with metastatic or recurrent locally advanced triple negative or BRCA1/2 breast cancer (CRUK/07/012). Presented at the 37th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 9–13, 2014. abstract.

ĐIỀU TRỊ TRÚNG ĐÍCH TRONG UNG THƯ THÔNG QUA ĐÁP ỨNG TỔN THƯƠNG DNA (DDR)

Dương Minh Long^{1*}, Nguyễn Văn Chủ^{1,2**}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu tổng quan này thể hiện các tính chất của ung thư về tổn thương DNA và hướng điều trị dựa trên đáp ứng tổn thương DNA (DDR) trong ung thư. **Phương pháp:** Thực hiện

nghiên cứu tổng quan về 7 nghiên cứu chính liên quan đến đáp ứng tổn thương DNA (DDR). **Kết quả:** Bất ổn gen là một tính chất trong bệnh lý ung thư, liên quan đến tích lũy quá mức tổn thương DNA. Cơ chế của hóa trị và xạ trị trong điều trị ung thư cũng dựa trên tính chất này, tuy nhiên gây ra một số tác dụng phụ và tổn thương trên tế bào lành. Liệu pháp điều trị đích bằng việc ức chế đáp ứng tổn thương DNA (DDR) mở ra tiềm năng điều trị thuốc một cách đặc hiệu cho từng loại khối u có bất ổn gen, hay suy giảm chức năng DDR. Olaparib (Lynparza), thuốc ức chế poly (ADP-ribose) polymerase (PARPi), đại diện cho thế hệ thuốc đầu tiên dựa trên cơ chế

¹Bệnh viện K,

²Trường Đại học Y Hà Nội

*Lược dịch

**Hiệu đính

Chịu trách nhiệm chính: Dương Minh Long

Email: longdm@bvk.org.vn

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

này, đã được chấp thuận trong điều trị một số loại ung thư mang đột biến BRCA1 hoặc BRCA2. **Kết luận:** Khai thác những tính chất của DDR sẽ mở ra nhiều hướng tiếp cận điều trị trong tương lai.

Từ khóa: Ung thư, tổn thương DNA, bất ổn gen, ung thư vú, ung thư buồng trứng.

SUMMARY

TARGETING THE DNA DAMAGE RESPONSE IN CANCER

Objective: This review demonstrates hallmarks of cancer in terms of DNA damage and the direction of treatment based on DNA damage response (DDR) in cancer. **Method:** This study conducted a review of 7 main studies related to DNA damage response (DDR). **Results:** An underlying hallmark of cancers is their genomic instability, which is associated with a greater propensity to accumulate DNA damage. Historical treatment of cancer by radiotherapy and DNA-damaging chemotherapy is based on this principle, yet it is accompanied by significant collateral damage to normal tissue and unwanted side effects. Targeted therapy based on inhibiting the DNA damage response (DDR) in cancers offers the potential for a greater therapeutic window by tailoring treatment to patients with tumors lacking specific DDR functions. The recent approval of olaparib (Lynparza), the poly (ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitor for treating tumors harboring BRCA1 or BRCA2 mutations, represents the first medicine based on this principle, exploiting an underlying cause of tumor formation that also represents an Achilles' heel. **Conclusions:** Exploiting the properties of DDR opens up many therapeutic approaches in the future.

Keywords: cancer, DNA damage response, genomic instability, Breast cancer, mammography, ovarian cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mỗi ngày cơ thể người có hàng chục nghìn tổn thương DNA xảy ra trong các tế bào và được sửa chữa bằng nhiều cơ chế sửa sai khác nhau. Đáp ứng tổn thương DNA (DDR) là một thuật ngữ rộng chỉ tập hợp các tín hiệu nội, ngoại bào và hoạt động của các enzym do kích thích và phát hiện tổn thương DNA. Nếu DNA không được sửa chữa hoặc sửa chữa không hoàn chỉnh sẽ gây bất ổn gen không thể bù trừ, DDR có thể tác động đến sự lão hóa và chết đi của tế bào. Các phân tích gần đây cho thấy ít nhất 450 protein cần thiết cho DDR. Việc lựa chọn loại thuốc đích DDR thích hợp sẽ dựa theo loại sửa chữa tổn thương DNA bị lỗi và giai đoạn trong chu kỳ tế bào mà tổn thương DNA đó xuất hiện.

Nghiên cứu tổng quan này thể hiện các tính chất của ung thư về tổn thương DNA và hướng điều trị dựa trên đáp ứng tổn thương DNA (DDR) trong ung thư.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tổng quan.

2.2. Tài liệu nghiên cứu: Thực hiện nghiên cứu tổng quan về 7 nghiên cứu chính liên quan đến dấu ấn trong ung thư và các hướng tiếp cận điều trị liên quan đến đáp ứng tổn thương DNA (DDR).

III. KẾT QUẢ

3.1. Đáp ứng tổn thương DNA là một trong những hướng tiếp cận thuốc điều trị đích

Các dạng tổn thương DNA khác nhau huy động các đáp ứng bằng các cơ chế sửa chữa và các con đường tín hiệu khác nhau [1]. Nếu xảy ra thiếu hụt một cơ chế sửa chữa đặc hiệu thì cơ thể sẽ thay thế bằng một cơ chế sửa chữa khác. Trong tế bào người có 4

loại tổn thương và 5 con đường sửa chữa chính:

1. Tổn thương biến đổi base, mất base, đứt gãy sợi đơn DNA (SSBs): là các tổn thương phổ biến nhất và sẽ được sửa chữa bằng con đường cắt bỏ base (BER).

2. Đứt gãy sợi đôi (DSB): là tổn thương DNA gây độc di truyền nhất, được sửa chữa bằng 2 con đường sửa chữa: Con đường sửa chữa tái tổ hợp tương đồng (HRR) chính xác, hiệu quả và con đường sửa chữa nối đầu không tương đồng (NHEJ) kém chính xác hơn và có thể gây tái cấu trúc DNA.

3. Hóa chất cộng hợp (ví dụ như hóa trị chứa platinum hay tia UV): gây biến đổi nucleotide và sửa chữa bằng con đường sửa chữa cắt bỏ nucleotide (NER).

4. Ghép đôi nhầm: ghép sai cặp base, chèn và xóa nucleotid và sửa chữa bằng con đường sửa chữa ghép đôi lệch (Mismatch repair - MMR) [2].

Các đáp ứng tổn thương DNA sẽ khác nhau tùy thuộc giai đoạn chu kì tế bào. Ví dụ, pha G1 sẽ dựa vào con đường NHEJ để sửa chữa các tổn thương DSB. Các yếu tố DDR: ATM, CHK2 và p53 tham gia sửa chữa tổn thương DNA tại điểm G1/S. Trong pha S thì các yếu tố DDR là ATR, CHK1, DNA-PK và WEE1 có thể trì hoãn khởi đầu sao chép, tạo thời gian xử lý và ngăn các tổn thương DNA chuyển ra ngoài pha S. Các protein điểm kiểm soát G2/M gồm CHK1, MYT1 và WEE1 tăng phosphoryl hóa và bất hoạt CDK1, trì hoãn sự phân bào. Điểm kiểm soát G2/M là chốt chặn cuối cùng ngăn các tổn thương DSB và SSB đi vào nguyên phân và gây dừng nguyên phân dẫn tới chết tế bào. Với những vai trò quan trọng, rõ ràng đáp ứng tổn thương DNA (DDR) là hướng tiếp cận cho thuốc chống ung thư nhắm đích.

Với vai trò quan trọng của DDR, có 3

hướng tiếp cận với thuốc điều trị đích:

1. Suy giảm chức năng DDR trong ung thư dẫn đến phụ thuộc vào các con đường thay thế

2. Khai thác lỗi sao chép trong điều trị ung thư sử dụng thuốc ức chế DDR

3. Kết hợp thuốc ức chế DDR với các liệu pháp điều trị gây tổn thương DNA

Bài báo này sẽ nói kỹ hơn về 3 hướng tiếp cận này.

3.2. Suy giảm chức năng DDR trong ung thư dẫn đến phụ thuộc vào các con đường thay thế

Hầu hết các bệnh ung thư trong quá trình phát sinh sẽ mất một hoặc nhiều con đường sửa chữa DDR dẫn đến phụ thuộc nhiều hơn vào các con đường còn lại, từ đó có thể gây mất kiểm soát tăng sinh tế bào. Ở các tế bào tiền ung thư sự kích hoạt DDR sẽ là rào cản để ngăn chặn sự mất kiểm soát tăng sinh. Tuy nhiên ở tế bào ung thư, rào cản này sẽ bị loại bỏ do mất thêm nhiều con đường DDR gây tăng bất ổn gen, khiến tế bào phụ thuộc hơn vào các con đường DDR còn lại. Nếu tế bào bị khuyết 2 con đường sửa chữa cùng lúc, sẽ dẫn đến bất ổn gen và gây chết, cơ chế đó gọi là gây chết tổng hợp (synthetic lethality). Dựa vào đó, các thuốc điều trị đích có thể nhắm vào gây sai hỏng 1 con đường sửa chữa DNA, cùng với 1 con đường đã bị sai hỏng sẵn trong tế bào ung thư. Gây chết tổng hợp dự đoán sẽ ưu tiên tiêu diệt tế bào ung thư và chỉ một số ít tế bào bình thường. Sự chấp thuận trên thị trường của thuốc ức chế PARP - olaparib (Lynparza) thể hiện vai trò của cơ chế gây chết tổng hợp trên lâm sàng.

PARP là yếu tố chính tham gia sửa chữa SSB, cơ chế hoạt động của các thuốc ức chế hiện nay trên thị trường là ức chế hoạt động của enzyme PARP tạo đứt gãy tại các chạc

ba sao chép, từ đó gây ra đứt gãy sợi đôi DNA (DSBs). Bình thường các DSBs này được sửa chữa bằng con đường HRR, nhưng ở tế bào ung thư có suy giảm chức năng HRR (HRD), việc sửa chữa DSB sẽ phụ thuộc vào NHEJ, dẫn tới tăng bất ổn gen. Hậu quả sau nhiều vòng sao chép nếu có sự xuất hiện của ức chế PARP, DNA sẽ không bền vững và gây chết tế bào u. Hiểu đơn giản thì thuốc ức chế PARP làm ức chế con đường sửa chữa đứt gãy sợi đơn, kết hợp thêm khối u đã bị tổn thương con đường sửa chữa đứt gãy sợi đôi (do suy giảm chức năng HRR), từ đó kích hoạt việc gây chết tổng hợp trên tế bào u.

Những ví dụ bệnh liên quan tới thiếu hụt chức năng tái tổ hợp tương đồng được biết tới nhiều nhất là ung thư vú, ung thư buồng trứng có gen BRCA1 và BRCA2 liên quan ức chế khối u [3],[4] mở ra cơ hội điều trị đích bằng thuốc ức chế PARP. Dữ liệu được công bố năm 2005 [5], [6] đã chứng minh tiềm năng của thuốc ức chế PARP gây chết các tế bào có thiếu hụt BRCA dựa theo cơ chế gây chết tổng hợp (synthetic lethality), hoạt tính của thuốc ức chế PARP quan sát giữa các tế bào mang BRCA đột biến đồng hợp tử (BRCA1^{-/-}) và các dị hợp tử (BRCA1^{+/-}) và wild-type (BRCA1^{+/+}) khác nhau khoảng 1000 lần. Do đó, thuốc ức chế PARP được dự đoán làm giảm tác dụng phụ lên các tế bào lành có kiểu gen BRCA1, BRCA2 dị hợp hoặc wild-type. Thuốc ức chế PARP đầu tiên kiểm chứng trên lâm sàng cho thấy độ hoạt tính chống u kết hợp với khả năng dung nạp đều ở mức tốt, chứng minh cho học thuyết gây chết tổng hợp [7]. Hiện có 6 chất ức chế PARP được nghiên cứu trong hơn 20 thử nghiệm giai đoạn III, đa số là các nghiên cứu đơn trị liệu trên các khối u có đột biến BRCA.

Cơ chế gây chết tổng hợp với thuốc ức chế PARP ở khối u chứa đột biến BRCA là ví dụ đầu tiên về thuốc ức chế DDR đã đi vào các thử nghiệm lâm sàng pha III, và được đã được phê duyệt trong điều trị một số loại ung thư. Ngoài ra còn nhiều hướng tiềm năng khác vẫn đang được nghiên cứu tiền lâm sàng và trên lâm sàng.

3.3. Khai thác lỗi sao chép trong điều trị ung thư sử dụng thuốc ức chế DDR

Lỗi sao chép là một tính chất và có vai trò quan trọng trong sự hình thành ung thư, đồng thời có tiềm năng khai thác trong trị liệu ung thư. ATR được chứng minh ngăn chặn sự sụp đổ chạc ba sao chép và sự xuất hiện của DSBs và điều phối sự gia tăng của ribonucleotide reductase M2 hoặc RRM2, trực tiếp điều hòa hoạt động của các enzyme tái cấu trúc ngã ba. Vai trò của con đường ATR-CHK1 trong ổn định và sửa chữa chạc ba sao chép đang được tập trung cho nghiên cứu thuốc nhắm đích lỗi sao chép với chất ức chế của ATR (AZD6738 và VX-970) và CHK1 (GDC-0575, LY2606368 và MK-8776) đang được nghiên cứu lâm sàng. ATR-CHK1 và WEE1-CDK1/2 là hai con đường chủ đạo cho điều trị đích ung thư. Chất ức chế của WEE1 là AZD1775 đang được nghiên cứu lâm sàng dưới dạng đơn trị liệu để chứng minh giả thuyết này.

Điểm khác biệt về tác dụng của ATR và chất ức chế CHK trong chu kỳ tế bào là chất ức chế ATR chỉ tiêu diệt chọn lọc các tế bào có mức độ lỗi sao chép cao, còn chất ức chế CHK1 gây chết tế bào ở ngưỡng thấp hơn. Ngoài ra DNA protein-PK và ATM cũng có khả năng là các đích nhắm cho DDR, hoặc trong những bệnh ung thư có dữ liệu di truyền (genetic background) có hoạt tính ATR thấp và mức độ lỗi sao chép cao, hoặc kết hợp với các chất ức chế ATR. Các

chất ức chế DNA-PK là CC-115 và MSC2490484A hiện đang được nghiên cứu trong các thử nghiệm pha I. Các đáp ứng tổn thương DNA đích trong nghiên cứu cơ chế lỗi sao chép dần được xác định nhờ sự kết hợp của công nghệ iPOND với nghiên cứu protein, với protocol iPOND cải tiến kết hợp với phép đo khối phổ SILAC (spectrometry) mở ra tiềm năng khai thác cách kết hợp các chất ức chế ATR, CHK1 hoặc WEE1 và sẽ hoàn thiện hơn nhờ các nghiên cứu bổ sung trên mô hình vivo trong tương lai, để nâng cao hiệu quả và thay thế các phương pháp trị liệu hiện tại.

3.4. Kết hợp thuốc ức chế DDR với các liệu pháp điều trị gây tổn thương DNA

1 Gy bức xạ ion hóa sẽ tạo ra khoảng 1.000 SSB và 35 DSB. Mặc dù có những cải thiện về phác đồ điều trị, dẫn liệu dưới hướng dẫn của hình ảnh, nhưng gây độc tính mô thường vẫn là điểm hạn chế của xạ trị. Một chiến lược nâng cao hiệu quả xạ trị là kết hợp với các thuốc đích mới ức chế DDR, tăng độ nhạy phóng xạ của u cao hơn mô thường cho phép nâng cao chất lượng điều trị cá thể. Sự kết hợp các chất ức chế DDR với hóa trị liệu cho thấy cơ hội triển khai lâm sàng rõ ràng, vì dữ liệu tiền lâm sàng và lâm sàng đã chứng minh ung thư kháng thuốc có thể nhạy thuốc trở lại nhờ sự kết hợp với các tác nhân gây tổn thương DNA.

3.5. Những chiến lược sử dụng chất ức chế DDR như thuốc kháng ung thư

Như đã nêu trong bài tổng kết này, cả ba khái niệm phía sau việc nhắm trúng đích DDR trong bệnh ung thư cho thấy tổn thương DNA trong pha S làm tăng độ nhạy cảm của tế bào u. Tuy nhiên, sự xuất hiện của các chất ức chế có thể loại bỏ điểm kiểm soát G2/M như thuốc ức chế CHK1 và WEE1, tạo cơ hội vượt qua cơ chế phòng vệ

của tế bào ung thư. Một ví dụ lâm sàng gần đây là một bệnh nhân ung thư bàng quang tế bào nhỏ giai đoạn di căn có đáp ứng điều trị sau khi kết hợp với chất ức chế CHK1 / CHK2 và irinotecan.

3.6. Sự phát triển của điều trị ung thư dựa trên chất ức chế DDR

Dữ liệu gây chết tổng hợp và kiểm chứng lâm sàng hoạt tính đơn trị liệu của olaparib trong ung thư có đột biến BRCA thực sự cho thấy tầm quan trọng của việc khai thác sự suy giảm chức năng DDR để nghiên cứu các liệu pháp điều trị hiệu quả. Sự kết hợp thuốc DDR-DDR hướng đến nhiều hướng tác động khác nhau có tiềm năng tạo đáp ứng tốt hơn và hiệu quả hơn so với đơn trị liệu DDR. Một ví dụ đó là sự kết hợp của thuốc ức chế PARP và chất ức chế WEE1 với các dữ liệu tiền lâm sàng ấn tượng, đã được đưa vào thử nghiệm lâm sàng pha II trên nhiều loại ung thư. Cuối cùng, nhiều sự kết hợp giữa DDR và đáp ứng miễn dịch cho thấy thay đổi mạnh mẽ hiệu quả trong điều trị ung thư, có khả năng làm tăng đáp ứng thuốc trên bệnh nhân ung thư hơn và các thử nghiệm lâm sàng đầu tiên nghiên cứu kết hợp chất ức chế PARP với liệu pháp miễn dịch đang được tiến hành

IV. BÀN LUẬN

Tóm lại, chấp thuận cho các thuốc trong điều trị nhắm vào đáp ứng tổn thương DNA (PARPi, trong đó có olaparib) đã chứng tỏ tiềm năng cũng như mở ra nhiều cơ hội trong điều trị ung thư trong tương lai.

Tài liệu gốc: Targeting the DNA Damage Response in Cancer, Mark J. O'Connor,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2015.10.040>

Lời cảm ơn: Bài viết này được hỗ trợ từ AstraZeneca cho mục đích giáo dục y khoa

Từ viết tắt:

DDR (DNA damage response): Đáp ứng tổn thương DNA

PARPi (poly (ADP-ribose) polymerase inhibitor): Ức chế PARP

HRR (Homologous recombination repair): Sửa chữa tái tổ hợp tương đồng

NHEJ (Non-homologous end joining): Nối đầu không tương đồng

BER (Base excision repair): Sửa chữa bằng con đường cắt bỏ base

MMR (Mismatch repair): Sửa chữa ghép đôi lệch

NER (Nucleotide excision repair): Sửa chữa bằng con đường cắt bỏ nucleotide

DDR (DNA Damage Response): Đáp ứng tổn thương DNA

Synthetic lethality: Gây chết tổng hợp DNA single/double strand breaks (SSBs/DSBs): tổn thương đứt gãy sợi đơn/sợi đôi

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hoesjmakers, J.H. (2001). Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411, 366–374.
2. Jiricny, J. (2006). The multifaceted mismatch-repair system. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 7, 335–346.
3. Miki, Y., Swensen, J., Shattuck-Eidens, D., Futreal, P.A., Harshman, K., Tavtigian, S., Liu, Q., Cochran, C., Bennett, L.M., Ding, W., et al. (1994). A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science* 266, 66–71.
4. Wooster, R., Bignell, G., Lancaster, J., Swift, S., Seal, S., Mangion, J., Collins, N., Gregory, S., Gumbs, C., and Micklem, G. (1995). Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature* 378, 789–792.
5. Bryant, H.E., Schultz, N., Thomas, H.D., Parker, K.M., Flower, D., Lopez, E., Kyle, S., Meuth, M., Curtin, N.J., and Helleday, T. (2005). Specific killing of BRCA2-deficient tumours with inhibitors of poly (ADP-ribose) polymerase. *Nature* 434, 913–917.
6. Farmer, H., McCabe, N., Lord, C.J., Tutt, A.N., Johnson, D.A., Richardson, T.B., Santarosa, M., Dillon, K.J., Hickson, I., Knights, C., et al. (2005). Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 434, 917–921.
7. Fong, P.C., Boss, D.S., Yap, T.A., Tutt, A., Wu, P., Mergui-Roelvink, M., Mortimer, P., Swaisland, H., Lau, A., O'Connor, M.J., et al. (2009). Inhibition of poly (ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N. Engl. J. Med.* 361, 123–134.

ĐÁNH GIÁ THỜI GIAN SỐNG THÊM VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TUYẾN TIẾN TRIỂN TẠI BỆNH VIỆN K TỪ NĂM 2015-2020

Bùi Thị Oanh¹, Nguyễn Lê Hiệp¹, Vũ Đức Hoàn¹, Đào Văn Tú^{1,2}

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả thời gian sống thêm và đánh giá một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm trên bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển điều trị tại Bệnh viện K từ năm 2015-2020. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện K từ tháng 3/2020 đến tháng 10/2020. Thiết kế nghiên cứu là nghiên cứu mô tả hồi cứu trên bệnh án. Bệnh án nghiên cứu được thu thập với bệnh nhân giai đoạn III-IV. Thời gian sống còn được biểu diễn bởi đồ thị Kaplan-Meier. **Kết quả:** 63 bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển đủ tiêu chuẩn lựa chọn loại được thu tuyển vào nghiên cứu với tuổi trung bình 58 tuổi dao động từ 23 đến 83 tuổi, tỉ lệ nam giới chiếm 57,1%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung thư tuyến tụy là 8 tháng với khoảng tin cậy 95% là 6-10 tháng. Các yếu tố về mức độ xâm lấn, hạch, di căn, giai đoạn, phẫu thuật, điều trị hóa chất và nồng độ CEA có liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển với HR (95% CI) lần lượt là 0,55 (0,30-1,00), 3,74 (1,40-9,97), 2,24 (1,11-4,52), 1,95 (0,99-3,81), 0,45 (0,21-0,95), 0,46 (0,24-0,89), 2,48 (1,20-5,13). **Kết luận:** Mức độ xâm lấn, hạch, di căn, giai đoạn, phẫu thuật, điều trị hóa chất và nồng

độ CEA có liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển. Nồng độ CEA với điểm ngưỡng 12,5 ng/mL có thể được xem xét trong việc đánh giá tiên lượng đối với ung thư tuyến tụy tiến triển.

Từ khóa: thời gian sống thêm, ung thư biểu mô tuyến tụy, giai đoạn muộn, CEA, CA19-9, hóa chất

SUMMARY

OVERALL SURVIVAL AND PROGNOSTIC FACTOR IN ADVANCED PANCREATIC CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL FROM 2015-2020

Purpose: Describe the overall survival and evaluate prognostic factors in patients with advanced pancreatic cancer at K Hospital from 2015-2020. **Patients and methods:** The study was conducted at K Hospital from March 2020 to October 2020. Study design is retrospective observational study on medical records, which are collected in patients with stage more than stage III-IV. Prognostic factor was confirmed through HR and confidence interval by Cox regression model and Kaplan-meier estimator. **Results:** Data from a total 63 patients with advanced pancreatic cancer. The patient sample included 36 (57.1%) males with a mean age of 58 years (range, 27-83 years). The survival time of patients was 8 months (95% CI: 6-10). In the univariate and multivariate analyse, prognostic factors including invasion of tumor, lympho node, metastase, stage, surgery, chemotherapy and CEA level in serum with HR (95% CI) at

¹Bệnh viện K,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Bùi Thị Oanh

Email: buioanh1310@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

0.55 (0.30-1.00), 3.74 (1.40-9.97), 2.24 (1.11-4.52), 1.95 (0.99-3.81), 0.45 (0.21-0.95), 0.46 (0.24-0.89), 2.48 (1.20-5.13), respectively.

Conclusion: Invasion of tumor, lympho node, metastase, stage, surgery, chemotherapy and CEA level in serum were associated with the overall survival. The cut off of CEA level at 12,5 ng/mL should be considered for prognostic factor of advanced pancreatic cancer.

Key words: overall survival, pancreatic cancer, advanced, CEA, CA19-9, chemotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tuyến tụy là bệnh lý ác tính, tiến triển nhanh gây ra nguy cơ tử vong cao trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Hầu hết các trường hợp ung thư tụy được phát hiện ở giai đoạn muộn dẫn tới tiên lượng bệnh thường xấu. Thời gian sống thêm trung bình của bệnh nhân ung thư tụy là dưới 1 năm và tỷ lệ sống sau 5 năm chỉ là 9,0% [1]. Do đó, cần thiết phải có một đánh giá tiên lượng phù hợp và một lộ trình điều trị hiệu quả nhằm kéo dài thời gian sống thêm trên bệnh nhân.

Phẫu thuật là phương pháp căn bản để điều trị triệt căn ung thư tụy. Nhưng chỉ 20% bệnh nhân ung thư tụy là có thể phẫu thuật. Vì vậy, hóa chất có vai trò quan trọng trong điều trị bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn không thể phẫu thuật (giai đoạn tiến triển tại chỗ và giai đoạn có di căn xa). Gemcitabine là hóa chất đầu tiên được chứng minh cải thiện triệu chứng, mang lại lợi ích về sống thêm cho bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn tiến triển tại chỗ, di căn qua các thử nghiệm lâm sàng và trở thành hóa chất cơ bản trong điều trị ung thư tụy. Từ đó, nhiều phác đồ hóa chất dựa trên Gemcitabine đã được nghiên cứu và áp dụng trong điều trị ung thư tụy, cải thiện đáng kể đáp ứng điều trị và sống thêm cho bệnh nhân.

Gần đây, các nghiên cứu trên thế giới cũng đã đánh giá hiệu quả điều trị của các phác đồ hóa chất trên bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào tụy giai đoạn muộn, đồng thời các nghiên cứu trong nước về ung thư biểu mô tuyến tụy còn ít, chưa đóng góp nhiều vào việc tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị. Chính vì vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu *“Đánh giá thời gian sống thêm và một số yếu tố liên quan trên bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn muộn điều trị tại Bệnh viện K từ năm 2015-2020”* với mục tiêu mô tả thời gian sống thêm và đánh giá một số yếu tố liên quan của bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn muộn điều trị tại bệnh viện K từ năm 2015-2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Bệnh viện K từ tháng 2/2020 đến 11/2020. Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả hồi cứu trên bệnh án.

Đối tượng nghiên cứu: chọn mẫu thuận tiện, với tiêu chuẩn lựa chọn, loại trừ như sau:

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân ≥ 18 tuổi tại thời điểm chẩn đoán.
- Được chẩn đoán ung thư tụy (qua kết quả mô bệnh học, MRI, PET-CT hoặc CT và được xác nhận bởi bác sĩ lâm sàng) trong khoảng thời gian từ 01/09/2015 tới 30/02/2020.
- Giai đoạn III trở lên theo phân loại của AJCC 7th.
- Bệnh án có thể thu thập được tại kho lưu trữ.
- Tình trạng sống còn có thể xác nhận thông qua theo dõi bằng điện thoại, liên lạc trực tiếp với bệnh nhân, người nhà hoặc cán

bộ y tế tại địa phương.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc ung thư tụy là ung thư thứ hai.

- Thời gian theo dõi không đủ 3 tháng.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thiết kế theo phương pháp mô tả hồi cứu trên bệnh án.

Nội dung nghiên cứu/ các chỉ tiêu của nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân:

- Đặc điểm nhân khẩu học: tuổi, giới tính, chiều cao, cân nặng, BMI.

- Đặc điểm lối sống: Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá và mức độ phơi nhiễm: số năm hút, số lượng thuốc hút theo ngày. Tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử sử dụng rượu và mức độ phơi nhiễm: số năm uống, lượng sử dụng hàng ngày.

- Đặc điểm bệnh mắc kèm: Đái tháo đường:

Đặc điểm ung thư tụy

Đặc điểm chẩn đoán: Thời điểm chẩn đoán. Tuổi khi chẩn đoán. Phương pháp xác định: mô bệnh học, MRI, PET-CT, CT. Giai đoạn khi chẩn đoán. TMN, giai đoạn bệnh tại thời điểm ghi nhận. Đặc điểm điều trị: Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị hóa chất và các phác đồ hóa chất.

Đặc điểm sống còn và các yếu tố liên quan.

* Đặc điểm sống còn: Thời điểm tử vong.

* Yếu tố liên quan: Khảo sát ảnh hưởng của các yếu tố liên quan đến sống còn của bệnh nhân, bao gồm: Nhân khẩu học: tuổi cao, giới tính, tình trạng thừa cân. Lối sống: tiền sử sử dụng thuốc lá và rượu. Bệnh mắc kèm: Đái tháo đường. Giai đoạn bệnh tại thời điểm ghi nhận. Khả năng phẫu thuật triệt căn. Hóa trị và các phác đồ hóa trị. Tình

trạng CEA và CA19-9. Nồng độ CEA được đánh giá trong nghiên cứu với nồng độ <12,5 và ≥12,5 ng/mL) [2]. Trong khi đó nồng độ CA19-9 đã cho thấy có liên quan đối với bệnh ung thư tụy khi cao hơn >1.000U/mL do đó trong nghiên cứu này chúng tôi so sánh nồng độ CA19-9 khi >1.000U/mL và ≤1.000 U/mL) [3].

Phương pháp đánh giá và công cụ thu thập các chỉ số nghiên cứu

Danh sách bệnh nhân ung thư tụy được trích xuất trực tiếp từ phần mềm quản lý tại Bệnh viện K. Bệnh án nghiên cứu được thu thập tại kho lưu trữ, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn/loại trừ. Đặc điểm chẩn đoán, giai đoạn và điều trị được thu thập trực tiếp từ bệnh án. Đặc điểm nhân khẩu học, lối sống và bệnh mắc kèm được khai thác từ hồ sơ bệnh án.

Chẩn đoán ung thư tụy được xác nhận thông qua kết quả mô bệnh học, MRI, PET-CT, CT theo thứ tự ưu tiên. Phân loại TMN và giai đoạn bệnh dựa trên tiêu chuẩn của AJCC phiên bản 7.

Các kết quả cận lâm sàng được thu thập tại thời điểm chẩn đoán, trước khi bệnh nhân được nhận bất kỳ phương pháp điều trị nào.

Đặc điểm sống thêm được thể hiện qua thời gian sống toàn bộ của bệnh nhân nghiên cứu. Thời gian sống thêm toàn bộ được xác định từ thời điểm có chẩn đoán xác định ung thư tụy (thông qua kết quả mô bệnh học) tới thời điểm bệnh nhân được xác định tử vong (thông qua liên lạc với gia đình hoặc cơ sở y tế địa phương).

Phân tích số liệu. Số liệu được xử lý và phân tích bởi phần mềm R. Các biến định tính được mô tả theo số lượt và tỷ lệ %. Yếu tố liên quan được khẳng định thông qua thông số HR và khoảng tin cậy bằng mô hình hồi quy đa biến COX. Thời gian sống còn

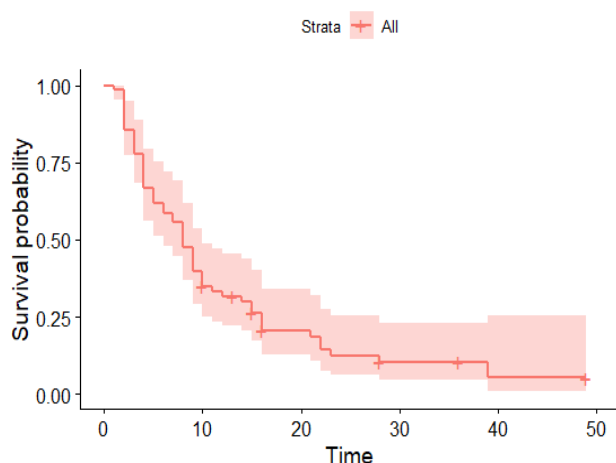
được biểu diễn bởi đồ thị Kaplan-Meier, với mức ý nghĩa là $p \leq 0,05$.

III. KẾT QUẢ

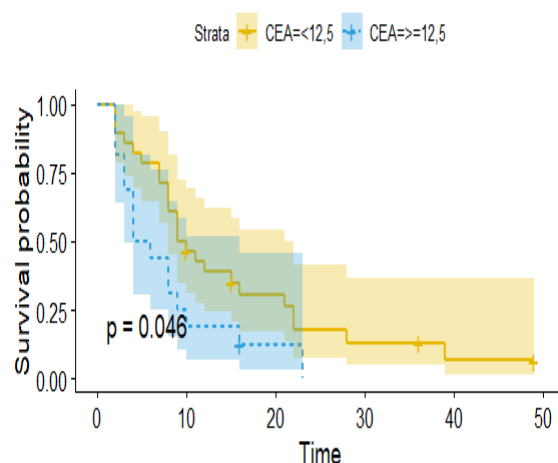
3.1 Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu: Kết quả, chúng tôi đã tuyển chọn được 63 bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tụy giai đoạn muộn trong nghiên cứu. Độ tuổi được chẩn đoán của bệnh nhân ung thư tuyến tụy dao động từ 27 đến 83 tuổi với tuổi trung bình là $58,0 \pm 10,4$ tuổi, trong đó 78% số bệnh nhân trong nghiên cứu có độ tuổi trên 60 tuổi, nam giới chiếm tỉ lệ 57,1%, nữ giới chiếm tỉ lệ 42,9%. Bệnh nhân ung thư tụy có BMI trung bình là $21,3 \pm 6,4$ trong đó tỉ lệ bệnh nhân có BMI trong khoảng bình thường chiếm tỉ trọng cao nhất với 48,1%. Tỉ lệ bệnh nhân có tiền sử đái tháo đường, hút thuốc lá và uống rượu lần lượt là 15,8%, 25,4% và 33,3%. Trong số các bệnh nhân có thể đánh giá được mức độ xâm lấn thì 32,8% bệnh nhân có mức độ xâm lấn từ T3 và 67,2% bệnh nhân có mức độ xâm lấn T4, 72,3% bệnh nhân có di căn hạch và 76,2% có di căn xa, trong đó di căn xa tại gan chiếm 64,5%. Kết quả được mô tả ở hình 3.1 và bảng 3.2. Hơn

nữa, 77,8% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn IV. Tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số CA19-9 ≥ 1000 U/mL là 39,7%, trong đó nồng độ CA19-9 trung bình là 1247, tỉ lệ bệnh nhân có chỉ số CEA $\geq 12,5$ ng/mL là 36,4% với nồng độ trung bình là 38,07.

3.2 Thời gian sống thêm và một số yếu tố liên quan. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân là 8 tháng với khoảng tin cậy 95% 6-10 tháng (Hình 1). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân với nồng độ CEA chẩn đoán ban đầu $<12,5$ ng/mL là 9,5 tháng với khoảng tin cậy 95% là 8-22 tháng. Trong khi đó bệnh nhân với nồng độ CEA chẩn đoán ban đầu $\geq 12,5$ ng/mL có trung vị thời gian sống thêm là 5,0 tháng với khoảng tin cậy là 3-16 tháng (Hình 2). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân với có phẫu thuật là 14 tháng và không phẫu thuật là 6 tháng với khoảng tin cậy lần lượt là 9-22 tháng và 4-9 tháng (Hình 3). Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân với điều trị hóa chất là 8,5 tháng và không điều trị hóa chất là 4,0 tháng với khoảng tin cậy lần lượt là 7-15 tháng và 2-8 tháng (Hình 3).



Hình 1. Thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân trong nghiên cứu



Hình 2. Thời gian sống thêm toàn bộ theo nồng độ CEA

Đánh giá mối liên quan giữa yếu tố nguy cơ đến thời gian sống thêm được trình bày ở Bảng 3. Các yếu tố về tuổi, giới tính, tiền sử đài tháo đường, uống rượu và hút thuốc lá không cho thấy mối liên quan với thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung thư tuyến tụy. Về đặc điểm cận lâm sàng, chỉ số CA19-9 không cho thấy mối liên quan với thời gian sống thêm toàn bộ trong khi chỉ số CEA lại có ý nghĩa thống kê với nồng độ $\geq 12,5$ ng/mL làm gia tăng nguy cơ tử vong 2,48 lần so với nhóm có chỉ số CEA nhỏ hơn 12,5 ng/mL với khoảng tin cậy 95% là 1,20-5,13. Các đặc điểm về mức độ xâm lấn,

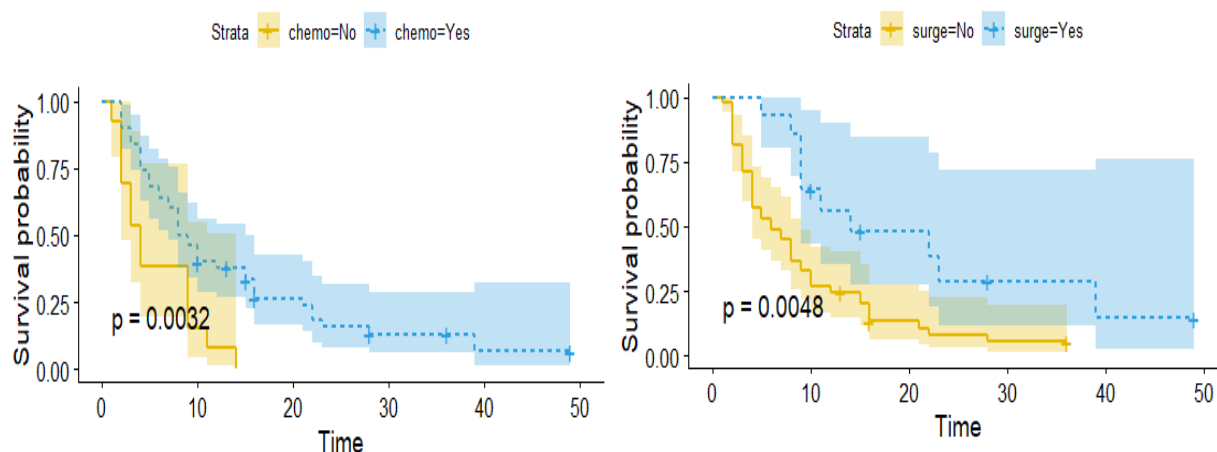
hạch, di căn và giai đoạn đều ảnh hưởng đến thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân ung thư tụy với $p < 0,05$ có ý nghĩa thống kê. Phần thuật là giảm 55% nguy cơ tử vong do ung thư tuyến tụy với khoảng tin cậy 95% là 0,21-0,95. Trong khi đó, điều trị hóa chất cũng làm giảm 54% nguy cơ tử vong ở bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn muộn với 95% khoảng tin cậy là 0,24-0,89. Tuy nhiên, trong phần phân tích so sánh các phác đồ điều trị cho thấy phác đồ GEMOX không có sự khác biệt trong việc cải thiện thời gian sống thêm so với nhóm điều trị bằng phác đồ hóa chất khác.

Bảng 1. Yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ

Yếu tố liên quan	Số BN	Phân tích đơn biến		Phân tích đa biến	
Tổng	100%	HR (95% CI)	p	HR hiệu chỉnh (95% CI) ¹	p
Tuổi					
< 60	22	1,00 (tham chiếu)	0,13	1,00 (tham chiếu)	0,12
≥ 60	78	1,64 (0,85-3,14)		1,71 (0,87-3,36)	
Giới tính					
Nam	57,1	1,00 (tham chiếu)	0,15	1,00 (tham chiếu)	0,18
Nữ	42,9	0,68 (0,40-1,16)		0,69 (0,39-1,19)	
BMI (kg/m2)					
≤ 18,5 kg/m ²	14,8	0,61 (0,26-1,42)	0,35	0,45 (0,18-1,07)	0,45
18,5– 22,9 kg/m ²	48,1	1,00 (tham chiếu)		1,00 (tham chiếu)	
22,9-27,5 kg/m ²	35,2	0,56 (0,29-1,06)		0,58 (0,29-1,15)	
≥ 27,5 kg/m ²	1,8	0,51 (0,07-3,81)		0,22 (0,03-1,77)	
Mức độ xâm lấn (T)					
3	32,8	0,55 (0,30-1,00)	0,05	0,57 (0,30-1,10)	0,96
4	67,2	1,00 (tham chiếu)		1,00 (tham chiếu)	
Di căn hạch vùng (N)					
Không	27,7	1,00 (tham chiếu)	0,008	1,00 (tham chiếu)	0,008

Có	72,3	2,97 (1,32-6,68)		3,74 (1,40-9,97)	
Di căn xa (M)					
Không	23,8	1,00 (tham chiếu)	0,01	1,00 (tham chiếu)	0,02
Có	76,2	2,40 (1,21-4,75)		2,24 (1,11-4,52)	
Giai đoạn					
III	22,2	1,00 (tham chiếu)	0,05	1,00 (tham chiếu)	0,11
IV	77,8	1,95 (0,99-3,81)		1,74 (0,88-3,44)	
Tiền sử đại tháo đường					
Có	15,9	0,70 (0,33-1,50)	0,35	0,56 (0,25-1,22)	0,14
Không	84,1	1,00 (tham chiếu)		1,00 (tham chiếu)	
Uống rượu					
Có	33,3	0,98 (0,56-1,71)	0,93	1,71 (0,85-3,45)	0,13
Không	66,7	1,00 (tham chiếu)		1,00 (tham chiếu)	
Hút thuốc lá					
Có	25,4	0,94 (0,51-1,74)	0,85	1,53 (0,75-3,13)	0,24
Không	74,6	1,00 (tham chiếu)		1,00 (tham chiếu)	
Nồng độ CEA					
<12,5 ng/mL	63,6	1,00 (tham chiếu)	0,04	1,00 (tham chiếu)	0,01
≥12,5 ng/mL	36,4	1,95 (1,00-3,79)		2,48 (1,20-5,13)	
Nồng độ CA19-9					
<1000 U/mL	60,3	1,00 (tham chiếu)	0,14	1,00 (tham chiếu)	0,07
≥1000 U/mL	39,7	1,57 (0,86-2,88)		1,77 (0,94-3,34)	
Phẫu thuật					
Có	22	0,37 (0,18-0,76)	0,007	0,45 (0,21-0,95)	0,03
Không	78	1,00 (reference)		1,00 (reference)	
Điều trị hóa chất					
Có	79	0,38 (0,20-0,74)	0,004	0,46 (0,24-0,89)	0,02
Không	21	1,00 (reference)		1,00 (reference)	
Phác đồ hóa chất					
GEMOX	54	1,14 (0,61-2,15)	0,68	1,10 (0,56-2,17)	0,77
Khác	46	1,00 (reference)		1,00 (reference)	

¹Các yếu tố tuổi, giới, giai đoạn được đưa vào mô hình hồi quy đa biến để hiệu chỉnh nhiều.



Hình 3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo điều trị hóa chất và phẫu thuật

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu đã mô tả được hiệu quả điều trị của bệnh nhân ung thư tuyến tụy điều trị tại Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 9/2015 đến tháng 3/2020 với trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân là 8 tháng với khoảng tin cậy 95%: 6-10 tháng. Đồng thời, kết quả của nghiên cứu cũng đã chỉ ra được một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn muộn bao gồm: mức độ xâm lấn, hạch, di căn, giai đoạn, điều trị phẫu thuật, hóa chất và đặc biệt kết quả của nghiên cứu cho thấy nồng độ CEA chẩn đoán ban đầu là chỉ số tiên lượng cho kết quả điều trị cho bệnh nhân ung thư tụy giai đoạn tiến triển.

So với các loại ung thư khác, ung thư tuyến tụy là ung thư có tiên lượng xấu. Thời gian sống thêm 5 năm đối với xâm lấn tại chỗ, tiến triển tại chỗ và di căn xác lần lượt là 26%, 10% và 2%. Với thời gian sống thêm trung vị là 10-12 tháng khi có điều trị và 5-6 tháng khi không có điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm trung vị khi có điều trị hóa chất là 8,5 tháng và có phẫu thuật là 15 tháng trong khi với bệnh

nhân không điều trị thì thời gian sống thêm toàn bộ trung vị chỉ đạt 2-4 tháng. Điều này cũng cho thấy kết quả hoàn toàn đồng nhất với các nghiên cứu đã đánh giá trước đây về thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân ung thư tụy tiến triển.

Thời gian sống thêm ở bệnh nhân tuyến tụy được cải thiện đáng kể khi điều trị bằng phẫu thuật, hoặc hóa chất. Kết cục lâm sàng điều trị hóa chất ở bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển ở các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng cho những kết quả khác nhau. Một nghiên cứu trên quần thể lâm sàng gồm 595 bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển cho thấy với bệnh nhân điều trị gemcitabine đơn độc trung vị thời gian sống thêm là 6,6 tháng với khoảng tin cậy 95% CI là 5,5-7,7 tháng trên cỡ mẫu 185 bệnh nhân, trong khi đó thời gian sống thêm trung vị với phác đồ gemcitabine kết hợp capecitabine là 10,6 tháng với khoảng tin cậy 95% là 7,8-13,3 [4]. Kết quả trong nghiên cứu của chúng cho thấy việc sử dụng gemcitabine đơn độc có OS trung vị cao nhất là 12,5 tháng, còn với phác đồ gemcitabine kết hợp capecitabine OS trung vị chỉ đạt 8 tháng.

CA19-9 và CEA là hai chỉ dấu sinh học phổ biến trong việc chẩn đoán và tiên lượng đối với bệnh ung thư biểu mô tuyến tụy. Theo các nghiên cứu trước đây, độ nhạy của CA 19-9 trong chẩn đoán ung thư tuyến tụy nằm trong khoảng 79% đến 95%, và độ đặc hiệu trong khoảng 82% đến 91% [5]. CA19-9 là chỉ dấu sinh học duy nhất được hướng dẫn NCCN khuyến cáo cho ung thư tụy. Tuy nhiên chỉ dấu CA19-9 vẫn có những hạn chế trong việc giải thích các kết cục lâm sàng do việc thiếu độ nhạy và độ đặc hiệu trên một số bệnh nhân di căn. Giá trị điểm ngưỡng của CA19-9 trong các nghiên cứu thường là 37U/mL, tuy nhiên, gần đây, một kết quả của Liang và cộng sự cho thấy nồng độ $CA199 \geq 1.000U/mL$ có thể xác định được tiên lượng kết cục của bệnh nhân sau mổ [7]. Trong nghiên cứu, chúng tôi đã thực hiện đánh giá các điểm điểm ngưỡng khác nhau của nồng độ CA19-9 là 37 U/mL và 1.000 U/mL, tuy nhiên với cả hai giá trị điểm điểm ngưỡng này đều không cho thấy mối liên quan giữa nồng độ CA19-9 và thời gian sống thêm toàn bộ. Do một số hạn chế về độ nhạy và độ đặc hiệu của chỉ dấu CA19-9 trên quần thể bệnh nhân di căn, hoặc vàng da, chỉ số CEA huyết thanh được đề xuất như một chỉ dấu tiềm năng nhằm cải thiện trong việc chẩn đoán và tiên lượng ung thư tụy. Trong khoảng hơn một thập kỉ trở lại đây, có khoảng 19 nghiên cứu đánh giá mối liên quan chỉ dấu CEA và tiên lượng thời gian sống thêm ung thư tụy, trong đó có 15 nghiên cứu với điểm điểm ngưỡng là 5 ng/mL và 4 nghiên cứu còn lại với các điểm điểm ngưỡng lần lượt là 8,4 ng/mL, 2,5 ng/mL, 12,5 ng/mL và 3,47 ng/mL [8]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đã tiến hành đánh giá các điểm điểm ngưỡng và cho thấy tại với điểm ngưỡng CEA 12,5 ng/mL

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm toàn bộ trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tụy.

Mặc dù nghiên cứu cũng đã đánh giá được một số đặc điểm cận lâm sàng, điều trị có liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư tuyến tụy tiến triển điều trị ở Bệnh viện K. Tuy nhiên, do đây là nghiên cứu hồi cứu, các thông tin được thu thập từ bệnh án, thời gian tử vong của bệnh nhân được thu thập qua điện thoại, tỉ lệ mắc ung thư tụy không cao ở Việt Nam dẫn đến khó khăn trong việc tuyển chọn đối tượng nghiên cứu cũng như sai lệch thông tin từ việc sao chép thông tin từ bệnh án. Số liệu về điều trị hóa chất chưa nhiều để có thể đánh giá sâu hơn về sự khác biệt thời gian sống thêm giữa các phác đồ điều trị.

V. KẾT LUẬN

Mức độ xâm lấn, hạch, di căn, giai đoạn, phẫu thuật, điều trị hóa chất và nồng độ CEA có liên quan đến thời gian sống thêm của bệnh nhân ung thư tụy tiến triển. Nồng độ CEA với điểm ngưỡng 12,5 ng/mL có thể được xem xét trong việc đánh giá tiên lượng đối với ung thư tụy tiến triển.

Hiện tại rất ít các nghiên cứu đánh giá mối liên quan này ở quần thể bệnh nhân ung thư tụy tại Việt Nam, vì vậy, những kết quả sơ bộ này có thể là những dữ liệu đóng góp trong việc chẩn đoán, tiên lượng điều trị ung thư tụy giai đoạn tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Rawla P., Sunkara T., và Gaduputi V. (2019). Epidemiology of Pancreatic Cancer: Global Trends, Etiology and Risk Factors. *World J Oncol*, 10(1), 10–27.
2. Sakamoto K., Haga Y., Yoshimura R. và cộng sự. (1987). Comparative effectiveness

- of the tumour diagnostics, CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system. *Gut*, **28**(3), 323–329.
3. **Wang X., Qi X., Li H. và cộng sự. (2017).** An extremely increased CA19-9 level due to common bile duct stone: a case report. *AME Med J*, **2**, 18–18.
 4. **Kordes M., Yu J., Malgerud O. và cộng sự. (2019).** Survival Benefits of Chemotherapy for Patients with Advanced Pancreatic Cancer in A Clinical Real-World Cohort. *Cancers*, **11**(9), 1326.
 5. **Goonetilleke K.S. và Siriwardena A.K. (2007).** Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol EJSO*, **33**(3), 266–270.
 6. **Hata S., Sakamoto Y., Yamamoto Y. và cộng sự. (2012).** Prognostic Impact of Postoperative Serum CA 19-9 Levels in Patients with Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol*, **19**(2), 636–641.
 7. **Liu L., Xu H., Wang W. và cộng sự. (2015).** A preoperative serum signature of CEA + /CA125 + /CA19-9 ≥ 1000 U/mL indicates poor outcome to pancreatectomy for pancreatic cancer: Preoperative Signature Predicts Surgical Response in PC. *Int J Cancer*, **136**(9), 2216–2227.
 8. **Meng Q., Shi S., Liang C. và cộng sự. (2017).** Diagnostic and prognostic value of carcinoembryonic antigen in pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther*, **Volume 10**, 4591–4598.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHÁC ĐỒ LIPOSOMAL DOXORUBICIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG TÁI PHÁT TẠI BỆNH VIỆN K

Đặng Tiến Giang¹, Khúc Chí Hiếu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm không tiến triển trong điều trị ung thư nội mạc tử cung tái phát bằng phác đồ liposomal doxorubicin. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 21 BN ung thư nội mạc tử cung tái phát, tại bệnh viện K. **Kết quả:** Đáp ứng toàn bộ 42,8%; Đáp

ứng hoàn toàn 9,5%; Đáp ứng một phần 33,3%. Bệnh giữ nguyên 14,3%; 42,9% BN bệnh tiến triển. Thời gian sống thêm không tiến triển là 4,9 tháng. **Kết luận:** Phác đồ đơn trị liệu liposomal doxorubicin có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung tái phát.

Từ khóa: Ung thư nội mạc tử cung tái phát

SUMMARY

**EVALUATING RESULTS OF
LIPOSOMAL DOXORUBICIN IN THE
TREATMENT OF RECURRENT
ENDOMETRIAL CANCER, IN K
HOSPITAL**

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Tiến Giang

Email: bsdtgiang@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Objectives: Evaluation of Overall Response Rate and Progression Free Survival in patients with recurrent endometrial cancer treated with Liposomal Doxorubicin. **Materials and methods:** A retrospective and prospective descriptive study was conducted on 21 recurrent endometrial cancer patients received Liposomal Doxorubicin as a single agent in K hospital. **Results:** The overall response rate was 42,8%; complete response was 9,5%; partial response account 33,3%. Stable disease was recorded as 14,3%, 42,9% of patients disease progresses. Mean of progression free survival was 4,9 months. **Conclusions:** Liposomal Doxorubicin monotherapy regimen is effective in recurrent endometrial cancer patients.

Key words: Recurrent endometrial cancer patients

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung (UTNMTC) là loại ung thư thường gặp nhất trong các khối u ác tính vùng tiểu khung ở phụ nữ tại các nước phát triển, thường gặp thứ 2 ở các nước đang phát triển (sau ung thư cổ tử cung) [1],[2],[3]. Bệnh nhân UTMTC sau khi điều trị triệt căn đều có thể có tái phát bệnh và thường tái phát trong 3 năm đầu sau điều trị. Những bệnh nhân tái phát di căn có tiên lượng xấu dù được điều trị hay không, hóa trị là điều trị chính trong giai đoạn này. Khi UTMTC tái phát ít có khả năng điều trị bằng phẫu thuật xạ trị, một số phác đồ hóa trị được nghiên cứu trong điều trị ung thư nội mạc tử cung tái phát như cisplatin,

topotecan, doxorubicin và liposomal doxorubicin [4],[5]. Trong đó phác đồ Liposomal Doxorubicin đã được NCCN khuyến cáo sử dụng trong ung thư nội mạc tử cung tái phát. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm không tiến triển trong điều trị ung thư nội mạc tử cung tái phát bằng phác đồ liposomal doxorubicin.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 21 bệnh nhân UTMTC tái phát được điều trị phác đồ đơn trị liposomal doxorubicin tại bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 11/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

Cỡ mẫu thuận tiện, chúng tôi thu thập được 21 bệnh nhân

2.3. Phác đồ điều trị

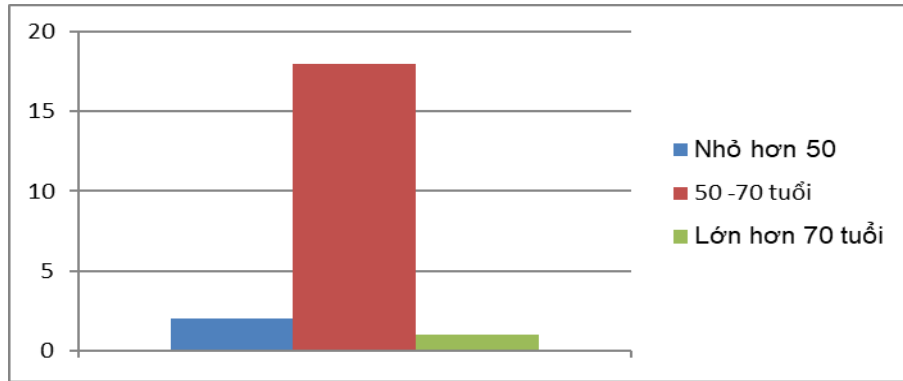
Hóa chất liposomal doxorubicin đơn trị được sử dụng trong điều trị ung thư nội mạc tử cung tái phát. Liều dùng 40mg/m² ngày 1 chu kỳ 28 ngày.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng
chẩn đoán ban đầu

Đặc điểm về tuổi

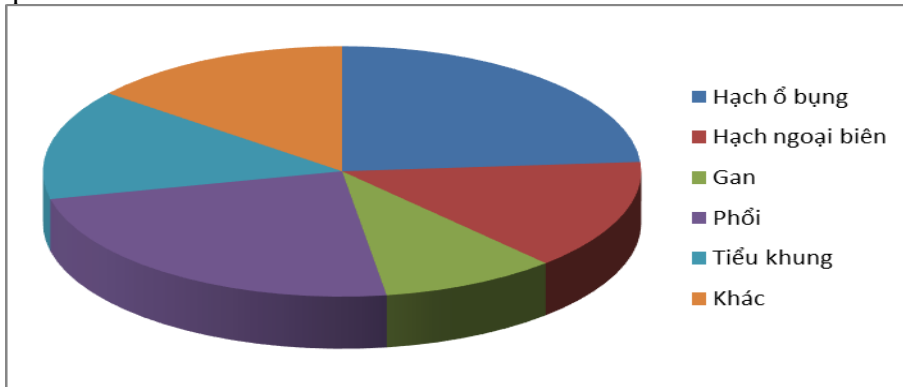


Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi hay gặp nhất từ 50-70 tuổi, chiếm tỷ lệ 85,7%. Tuổi nhỏ nhất là 32, lớn nhất 73, tuổi trung bình là $56,6 \pm 8,7$.

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng khi tái phát di căn

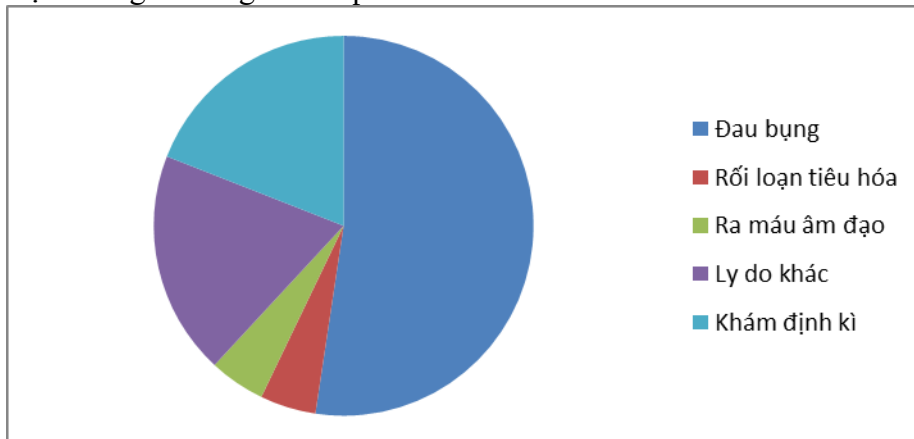
Vị trí tái phát di căn



Biểu đồ 3.2. Các vị trí tái phát di căn

Trong nghiên cứu các vị trí tái phát hạch ổ bụng, hạch ngoại biên, di căn phổi, di căn gan, tiểu khung là các vị trí thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ tương ứng là 23,8%, 14,3%, 9,5%, 23,8%, 14,3%.

Một số triệu chứng cơ năng khi tái phát di căn



Biểu đồ 3.3. Triệu chứng cơ năng khi tái phát di căn

Trong nghiên cứu, 11 bệnh nhân có triệu chứng đau bụng (52,4%), 4 bệnh nhân khám sức khỏe định kỳ phát hiện tái phát (19%), 1 bệnh nhân rối loạn tiêu hóa (4,8%), 1 bệnh nhân ra máu âm đạo bất thường (4,8%), còn lại 4 bệnh nhân có triệu chứng khác (19%).

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

Số chu kỳ điều trị

Bảng 3.1. Số chu kỳ điều trị

Số chu kỳ điều trị	Chu kỳ
Tổng số chu kỳ	82
Trung bình	4
Giá trị nhỏ nhất	2
Giá trị lớn nhất	13

Tổng số chu kỳ điều trị là 82, Số chu kỳ trung bình: $3,9 \pm 2,5$; Bệnh nhân điều trị ít nhất 2 chu kỳ, bệnh nhân điều trị nhiều nhất 13 chu kỳ, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu không có bệnh nhân nào đang tiếp tục điều trị.

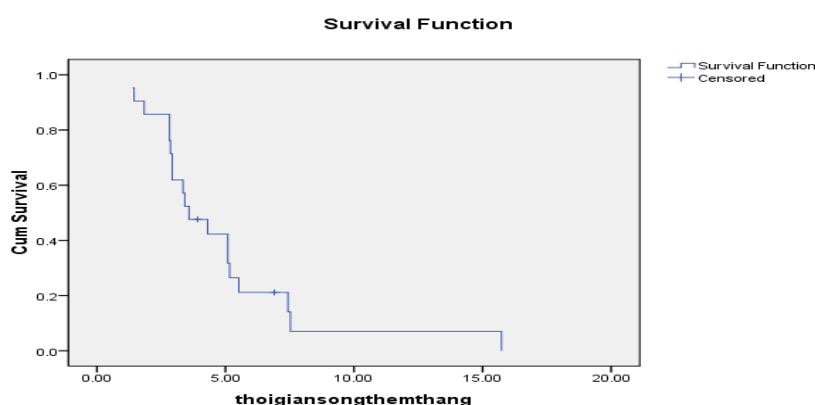
Đáp ứng chung của phác đồ

Bảng 3.2. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	(n)	%
Hoàn toàn	2	9,5
Một phần	7	33,3
Bệnh giữ nguyên	3	14,3
Tiến triển	9	42,9
Tổng	21	100

Có 2 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn (9,5%) 7 bệnh nhân đáp ứng một phần (33,3%) tỷ lệ đáp ứng chung là 42,8%. Có 3 bệnh nhân chiếm 14,3% bệnh giữ nguyên, 9 bệnh nhân bệnh tiến triển (42,9%), tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) là 57,1%.

Đánh giá thời gian sống không tiến triển



Biểu đồ 3.5. Thời gian sống bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống không tiến triển 4,9 tháng. (CI 95%: 3,2-6,5)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Đặc điểm về tuổi

Tuổi thường mắc UTNMTC là 60-70 tuổi, chỉ khoảng 2-5% số trường hợp gặp trước 40 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi hay gặp nhất từ 50-70 tuổi, chiếm tỷ lệ 85,7%, độ tuổi trung bình 56,6. Bệnh nhân trẻ tuổi nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 32 tuổi. Trong nghiên cứu của Lachance J.A và CS, độ tuổi hay gặp nhất UTNMTC được chẩn đoán lần đầu là 46-64 tuổi [6]. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả có độ tuổi cao hơn do chúng tôi thực hiện nghiên cứu ở giai đoạn bệnh tái phát.

Đặc điểm về lâm sàng khi tái phát

Trong nghiên cứu các vị trí tái phát hạch ổ bụng, hạch ngoại vi, di căn phổi, di căn gan, tiểu khung là các vị trí thường gặp nhất, chiếm tỷ lệ tương ứng là 23,8%, 14,3%, 23,8%, 9,5% và 14,3%. Kết quả cho thấy hoàn toàn phù hợp với đặc điểm sinh học giai đoạn tái phát di căn của UTNMTC.

4.2. Kết quả điều trị

Chu kỳ điều trị

Tổng số chu kỳ điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 82, số chu kỳ trung bình $3,9 \pm 2,5$. Bệnh nhân được điều trị ít nhất 2 chu kỳ, bệnh nhân được điều trị nhiều nhất 13 chu kỳ, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu không có bệnh nhân nào đang tiếp tục điều trị.

Số chu kỳ điều trị liên quan đến thời gian sống bệnh không tiến triển, như vậy với kết quả nghiên cứu chu kỳ điều trị có thể dự đoán được phác đồ này giúp kéo dài đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển.

Đáp ứng chung của phác đồ

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có 2 bệnh nhân đáp ứng hoàn chỉnh 9,5%, 7 bệnh nhân đáp ứng một phần, chiếm 33,3%, 3 bệnh nhân bệnh giữ nguyên, chiếm 14,3%, còn lại 9 bệnh nhân tương ứng 42,9% bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng chung là 42,8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 57,1% [7].

Trong một nghiên cứu của Howard và CS, có 3,8% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 7,7% bệnh nhân đáp ứng một phần [8]. Kết quả của chúng tôi cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn nghiên cứu trên bởi trong nghiên cứu của Howard các bệnh nhân được điều trị Liposomal Doxorubicin ở bước sau còn trong nghiên cứu chúng tôi phần lớn bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được điều trị bước 1 khi bệnh tái phát.

Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển

Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian bệnh không tiến triển ngắn nhất 1,3 tháng, dài nhất 15,7 tháng. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển 4,9 tháng (CI 95%: 3,2-6,5).

Trường hợp ung thư nội mạc tử cung tái phát nhìn chung có tiên lượng xấu. Các phác đồ điều trị cho thời gian đáp ứng không dài, mục tiêu điều trị trong giai đoạn này chủ yếu làm chậm sự phát triển của bệnh đồng thời hạn chế tác dụng phụ không mong muốn của hóa trị.

Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu đánh giá được thời gian sống thêm không tiến triển. Mặc dù vậy do cỡ mẫu nghiên cứu nhỏ hơn và thời gian nghiên cứu chưa dài nên cần có những nghiên cứu lớn hơn.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 21 bệnh nhân Ung thư nội mạc tử cung tái phát được điều trị phác đồ Liposomal Doxorubicin đơn trị tại bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 11/2020, chúng tôi đưa ra kết luận phác đồ Liposomal Doxorubicin có hiệu quả trên bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung tái phát:

- Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn chiếm 9,5%, đáp ứng một phần chiếm 33,3%, bệnh giữ nguyên 14,3%, bệnh tiến triển 42,9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) là 57,1%.

- Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển 4,9 tháng (CI 95%: 3,2-6,5).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Bá Đức (2007), Chẩn đoán và điều trị ung thư, NXB Y học
2. Bùi Diệu, (2011), Một số bệnh ung thư phụ nữ, NXB Y học.
3. McMeekin D, Filiaci V, Thigpen J, et al. 2007; The relationship between histology and outcome in advanced and recurrent endometrial cancer patients participating in first-line chemotherapy trials: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.*;106:16–22
4. Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al. 2012; Late breaking Abstract 1: Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study, *Gynecol Oncol.*
5. Trope CG, Alektiar KM, Sabbatini P, Zaino RJ. Corpus: epithelial tumors. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC, Barakat RR, Markman M, Randall ME, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins;2005:823-872.
6. Lachance JA, Everett EN, Greer B, et al. 2006, The effect of age on clinical/pathologic features, surgical morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. *Gynecol Oncol.*;101(3):470.
7. Escobar PF, 2003, “Phase 2 trial of pegylated Liposomal doxorubicin in advanced endometrial cancer”, *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003 Nov;129(11):651-4. Epub 2003 Sep 23.
8. Howard D, John A, 2005 “Phase II trial of Liposomal doxorubicin at 40 mg/m² every 4 weeks in endometrial carcinoma:: A Gynecologic Oncology Group Study. Volume 98, Issue 2, August 2005, Pages 294-298.

NGHIÊN CỨU ĐÁNH GIÁ TÍNH DUNG NẠP CỦA S1 VÀ OXALIPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ DẠ DÀY SAU PHẪU THUẬT

Nguyễn Tiến Quang*, Phạm Tuấn Anh*,
Hoàng Thu Hằng*, Vũ Quang Thái*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tính dung nạp của S1 kết hợp oxaliplatin (SOX) trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày sau phẫu thuật. **Đối tượng:** Từ tháng 3/2019 đến 11/2020 tại Bệnh viện K một nhóm 25 bệnh nhân sau phẫu thuật cắt dạ dày vét hạch D2 giai đoạn II-III được điều trị hóa chất bổ trợ SOX. **Phương pháp:** S1 liều 80-100-120 mg/ngày theo diện tích da uống hai lần mỗi ngày từ ngày 1 đến ngày 14 kết hợp oxaliplatin 100 mg/m² truyền TM ngày 1 trong tối đa 8 chu kỳ, mỗi chu kỳ cách nhau 3 tuần. **Kết quả:** Mức liều trung bình của S1 và oxaliplatin là 91,2% và 98,0% tương ứng. Các tác dụng phụ thường gặp là mệt mỏi (48%), tiêu chảy (20%), buồn nôn (36%), chán ăn (36%) và giảm tiểu cầu (75%). Đa số gặp biến cố nhẹ, không có biến cố gây tử vong, tuy nhiên một số biến cố đòi hỏi giảm liều hay trì hoãn điều trị. Không gặp độc tính trên bàn tay chân, độc tính thần kinh cũng như biến chứng trên thính giác. **Kết luận:** Phác đồ SOX trong điều trị bổ trợ ung thư dạ dày dung nạp tốt, an toàn, tác dụng phụ chấp nhận được. Kết quả về sống còn cần được theo dõi thêm.

Từ khóa: ung thư dạ dày, điều trị bổ trợ, S1, oxaliplatin.

SUMMARY

A FEASIBILITY STUDY OF ADJUVANT CHEMOTHERAPY WITH S1 AND OXALIPLATIN FOR GASTRIC CANCER POST OPERATION

Outcomes: Evaluate the feasibility of S1 and oxaliplatin (SOX) as adjuvant chemotherapy in gastric cancer. **Objectives:** From March 2019 to November 2020 in National Cancer Hospital Vietnam a total of 25 pts were planned to give adjuvant chemotherapy SOX after D2 resection stage II-III. **Methods:** A total of maximum 8 cycles of SOX with S1 was administered orally at a dose of 80-100-120 mg/day twice daily from day 1 to 14 and oxaliplatin was administered intravenously at a dose of 100mg/m² on day 1 of a 3-week cycle. **Results:** Average dose of S1 and oxaliplatin is 91.2% and 98.0% respectively. Most common adverse events are fatigue (48%), diarrhea (20%), nausea (36%), anorexia (36%) and thrombocytopenia (75%). **Conclusion:** SOX as adjuvant chemotherapy is feasible, safe with acceptable toxicities.

Keywords: gastric cancer, adjuvant chemotherapy, S1, oxaliplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ung thư (UT) thường gặp ở cả hai giới. Theo số liệu thống kê của Globocan, UTDD đứng hàng thứ 5 với khoảng 1 triệu ca mới mắc trên toàn thế giới, ước tính chiếm khoảng 5,7% số ca UT mới mắc trong năm 2018 [1]. Tại Việt

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Tiến Quang

Email: ntienquangbvkc@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Nam, UTDD đứng hàng thứ hai về tỷ lệ mắc trong các bệnh UT ở nam giới, sau UT phổi và là nguyên nhân tử vong do bệnh UT đứng hàng thứ ba [2]. Sự khác biệt về phương thức phẫu thuật (PT), phác đồ điều trị hỗ trợ đến từ kết quả của các nghiên cứu (NC) khác nhau trên thế giới. Tại Hoa Kỳ, khuyến cáo điều trị hỗ trợ sau PT cắt dạ dày, vét hạch là hóa xạ trị đồng thời (HXTĐT) trong khi tại Châu Âu hóa chất trước và sau PT được áp dụng trong điều trị hỗ trợ, còn tại Nhật và một số quốc gia Châu Á, trong đó có Việt Nam, hóa trị liệu được xem là điều trị hỗ trợ chuẩn dựa trên kết quả của các thử nghiệm lâm sàng USI-0116, FLOT4, CLASSIC và ACTS-GC [3].

S1 – một dẫn xuất đường uống thế hệ mới của 5-fluorouracil với sự phối hợp của tegafur, oteracil và gimeracil được Nhật Bản nghiên cứu áp dụng trong điều trị bệnh UTDD. NC ACTS-GC vào năm 2001 tiến hành trên 1059 BN UTDD giai đoạn II-III sau PT cắt bỏ dạ dày, vét hạch D2 đã chỉ ra lợi ích về sống thêm khi điều trị hỗ trợ với S1 so với nhóm BN chỉ PT đơn thuần [4]. Tiếp nối thành công của nghiên cứu ACTS-GC, vào năm 2013, Nhật Bản tiến hành NC SOX phối hợp S1 và oxaliplatin trong điều trị hỗ trợ UTDD trên 63 BN [5]. Với mục đích đánh giá dung nạp, tính an toàn, kết quả của thử nghiệm pha II này ủng hộ việc điều trị kết hợp SOX như một lựa chọn thay thế XELOX trong điều trị hỗ trợ bệnh UTDD tại Nhật Bản [6]. Gần đây nhất, tại ASCO 2019 lần đầu tiên Hàn Quốc công bố kết quả của NC ARTIST-2. NC thực hiện trên 538 BN được phân ngẫu nhiên vào 3 nhánh điều trị S1 đơn trị, SOX hoặc HXTĐT SOX sau PT

cắt dạ dày vét hạch D2. Kết quả cho thấy việc sử dụng SOX cải thiện đáng kể thời gian sống thêm so với S1 đơn trị hỗ trợ 1 năm đồng thời không thua kém HXTĐT SOX [7].

Tại Việt Nam, S1 đã được áp dụng trong thực hành lâm sàng điều trị bệnh UTDD giai đoạn hỗ trợ cũng như giai đoạn di căn từ vài năm gần đây [8]. Tuy nhiên cho đến nay vẫn chưa có NC nào đánh giá kết quả sống thêm cũng như các tác dụng không mong muốn (TDKMM) của các phác đồ điều trị bệnh UTDD có sử dụng S1. Vì vậy chúng tôi tiến hành NC này nhằm mục đích đánh giá khả năng dung nạp và tính an toàn của phác đồ SOX trong điều trị hỗ trợ UTDD sau PT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: nam/nữ tuổi trên 18, tổng trạng 0 hoặc 1 theo ECOG, có kết quả mô bệnh học ung thư biểu mô (UTBM) dạ dày, giai đoạn II đến III theo AJCC 8, đã được PT cắt gần toàn bộ hoặc toàn bộ dạ dày (R0), cắt mạc nối lớn, vét hạch D2 hoặc D2 mở rộng, được điều trị hóa chất hỗ trợ trong vòng 6 tuần sau PT, có chức năng gan, thận, tủy xương, tim mạch bình thường, đồng ý tham gia NC đồng thời chấp nhận chi trả một phần chi phí điều trị thuốc ngoài danh mục BHYT.

Tiêu chuẩn loại trừ: đã điều trị bệnh UTDD trước đó bằng hóa chất hoặc xạ trị, BN xảy ra các biến chứng trong điều trị như tắc ruột, thủng rò, xuất huyết tiêu hóa hoặc nhiễm trùng nặng, tiền sử quá mẫn với 5FU hoặc platinum hoặc tiền sử dị ứng nặng khác, đang mắc hoặc có tiền sử bệnh ác tính khác ngoại trừ UTBM tại chỗ đã được PT cắt bỏ

hoàn toàn, có bệnh nội khoa nặng kèm theo khó kiểm soát hoặc nhiễm trùng cấp tính trong vòng 30 ngày trước khi bắt đầu điều trị hỗ trợ, BN bị rối loạn hấp thu hoặc tiêu chảy nặng, có bệnh thần kinh ngoại vi tiềm tàng, phụ nữ mang thai hoặc đang cho con bú.

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K từ 3/2019 đến 11/2020

2.3 Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiến cứu, một nhánh

2.4 Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: áp dụng cách chọn mẫu thuận tiện, lấy tất cả các BN đủ tiêu chuẩn trong khoảng thời gian trên vào nghiên cứu

2.5 Biến số, chỉ số nghiên cứu: các đặc điểm BN bao gồm tuổi, giới, tổng trạng, vị trí khối u, số lượng hạch di căn, thể giải phẫu bệnh và giai đoạn bệnh. Sự tuân thủ điều trị và các tác dụng phụ không mong muốn.

2.6 Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu nghiên cứu

Bộ câu hỏi nghiên cứu gồm 3 phần chính là: (1) Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng, (2) Mức liều hóa chất và khoảng cách giữa các đợt điều trị, (3) Các chỉ tiêu về độc tính của phác đồ trong đó độc tính phân loại theo tiêu chuẩn của CTCAE phiên bản 5.0 năm 2017.

Các BN tham gia nghiên cứu sẽ được điều trị hoá chất hỗ trợ SOX theo liệu trình như sau: S1 dùng đường uống liều 80-100-120 mg tương ứng với diện tích da < 1,25, 1,25-1,5 và > 1,5m². S1 được uống liên tục từ ngày 1-14 và chia 2 lần trong ngày. Oxaliplatin 100mg/m² pha Glucose 5% truyền TM ngày 1 trong 2 giờ. Mỗi chu kỳ cách nhau 21 ngày và điều trị tối đa đến 8

chu kỳ.

Điều trị giảm liều được cho phép với S1 và/hoặc oxaliplatin theo đánh giá của bác sỹ nếu xảy ra tác dụng phụ không mong muốn làm trì hoãn điều trị trên 7 ngày. Sau khi kết thúc điều trị các BN được tái khám định kỳ theo hẹn hoặc khám lại ngay nếu có dấu hiệu bất thường bao gồm khám lâm sàng, xét nghiệm máu, chụp CTScanner 3 tháng/lần trong 2 năm đầu và 6 tháng/lần trong 3 năm tiếp theo, sau đó 1 năm/lần trong các năm còn lại.

2.7 Phân tích số liệu: Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0 với các thuật toán thống kê tính tỷ lệ %, mô tả trung bình và phương pháp Kaplan Meyer đánh giá sống thêm.

2.8 Đạo đức nghiên cứu: tuân thủ đạo đức trong nghiên cứu và các tiêu chuẩn thực hành lâm sàng tốt GCP.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm bệnh nhân

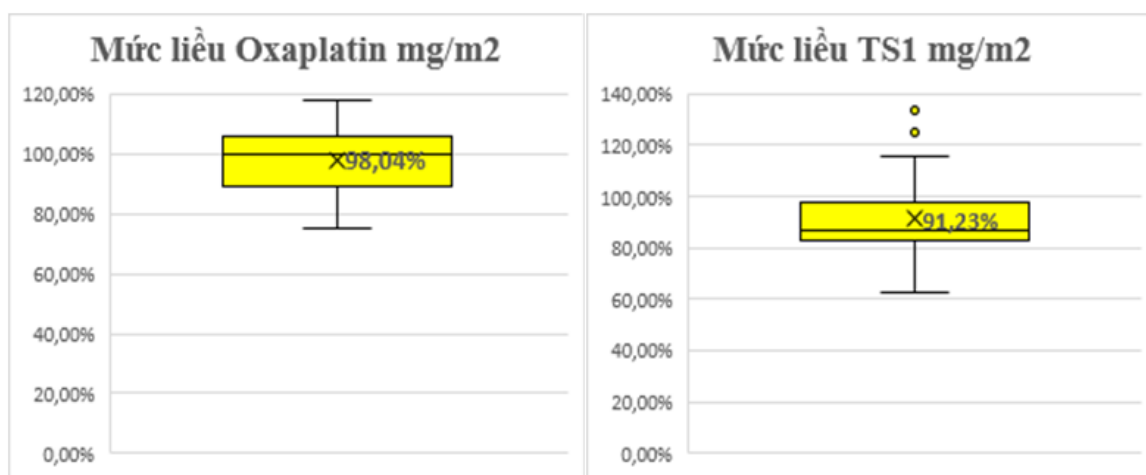
Các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của các BN trong nghiên cứu được thể hiện trong Bảng 1. Đa số BN ở độ tuổi trung niên trong đó có một BN tuổi trên 70. Nam gặp nhiều hơn nữ. Đa số BN có thể trạng tốt PS = 0 theo ECOG. Vị trí khối u ban đầu hay gặp ở hang vị. Số lượng BN có di căn hạch chiếm đa số (68%), trong đó BN có di căn hạch N2 (3-6 hạch) chiếm phần lớn (44%). Thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất là thể có tiên lượng xấu như UTBM tuyến kém biệt hóa và UTBM tế bào nhẵn (88%). Đa số gặp BN UTDD giai đoạn muộn trong đó giai đoạn III là 76% cao hơn giai đoạn II là 24%.

Bảng 1: Các đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm		N (%)
Tuổi		59.7 (44-72)
Giới	Nam	16/25 (64)
	Nữ	9/25 (36)
Tổng trạng	ECOG PS = 0	20/25 (80)
	ECOG PS = 1	5/25 (20)
Vị trí khối u	Hang vị	23/25 (92)
	Môn vị	2/25 (8)
Số lượng hạch di căn (xác định trên kết quả mô bệnh học sau phẫu thuật)	0	8/25 (32)
	1-2	4/25 (16)
	3-6	11/25 (44)
	≥ 7	2/25 (8)
Thể giải phẫu bệnh	UTBM tuyến biệt hóa kém	15/25 (60)
	UTBM tuyến biệt hóa vừa	3/25 (12)
	UTBM tế bào nhẵn	7/25 (28)
Giai đoạn bệnh (pTNM)	II	6/25 (24)
	III	19/25 (76)

3.2 Sự tuân thủ điều trị

Mức liều trung bình của hai thuốc trong nghiên cứu đạt 91,2% với S1 và 98,0% với oxaliplatin. Cụ thể liều thuốc trung bình của S1 là 72,98 mg/m² và oxaliplatin là 98,04 mg/m².

**Biểu đồ 1: Mức liều trung bình của các thuốc trong nghiên cứu**

Khoảng cách giữa các đợt điều trị trung bình là 25 ngày, ngắn nhất là 21 ngày và dài nhất là 36 ngày. Số đợt điều trị trung bình là 5 chu kỳ, thấp nhất là 2 chu kỳ và nhiều nhất là 8 chu kỳ. Có 6/25 (24%) BN trải qua đủ 8 chu kỳ điều trị SOX.

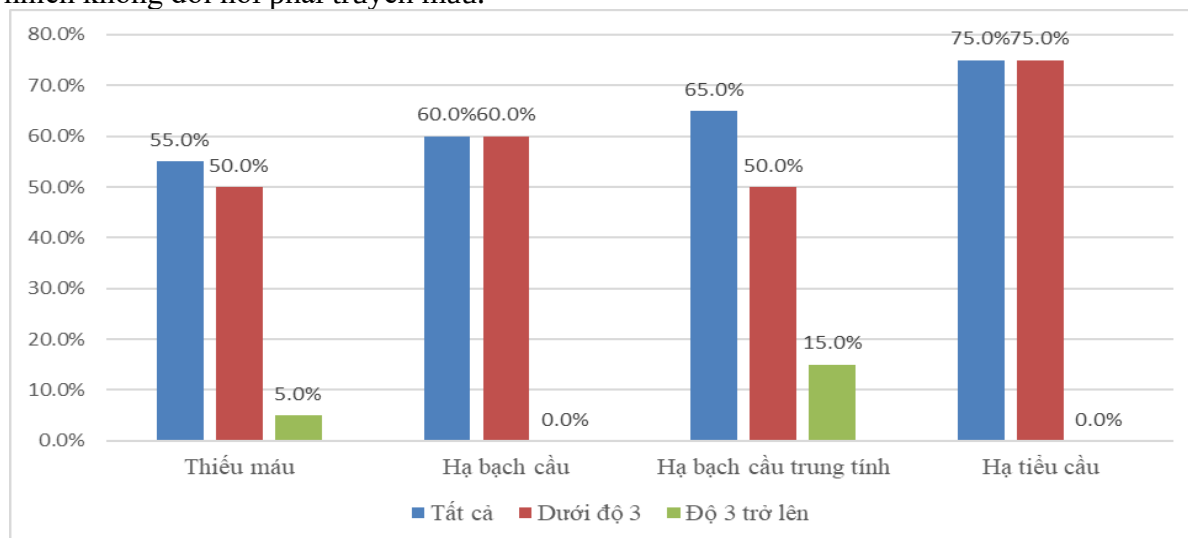
3.3 Đánh giá tính an toàn, khả năng dung nạp

Trong tổng số 25 BN điều trị hỗ trợ SOX có đến 90% BN xuất hiện các tác dụng không mong muốn liên quan tới phác đồ điều trị, trong đó thường gặp nhất là mệt mỏi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn. Tuy nhiên tất cả các tác dụng phụ này đều gặp ở mức độ nhẹ, độ 1 và 2. Chỉ có 2/25 (8%) BN gặp tiêu chảy nặng độ 3 và phải giảm liều điều trị. Không gặp BN rụng tóc hay hội chứng bàn tay chân.

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Tất cả		Độ 1-2		Độ 3-4	
	N	%	N	%	N	%
Mệt mỏi	12	48	12	48	0	0
Rụng tóc	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	5	20	3	12	2	8
Sốt	4	16	4	16	0	0
Nôn	5	20	5	20	0	0
Buồn nôn	9	36	9	36	0	0
Chán ăn	9	36	9	36	0	0
Hội chứng tay chân	0	0	0	0	0	0

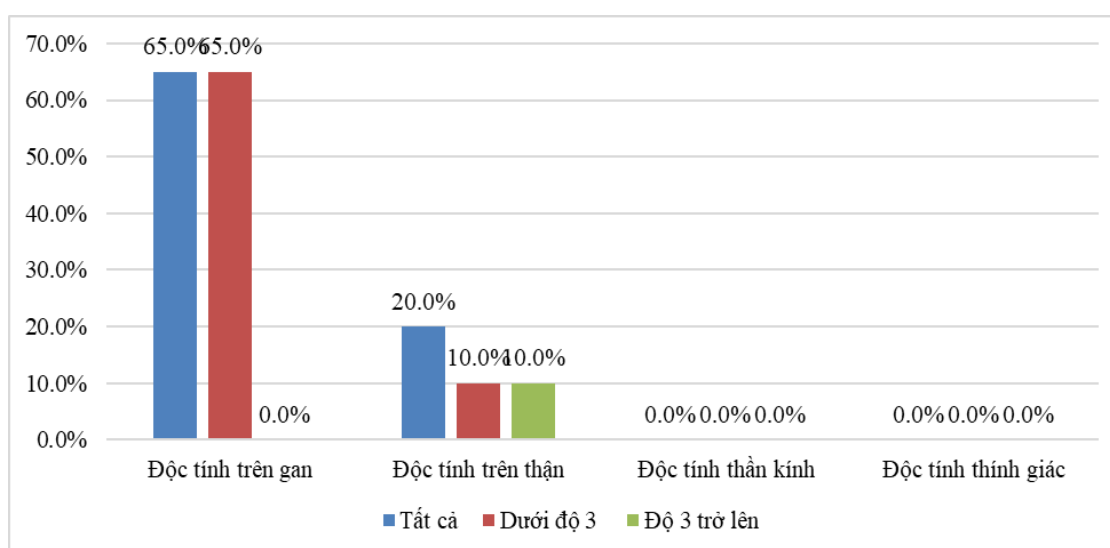
Bên cạnh đó, các độc tính trên hệ tạo huyết cũng thường gặp, phổ biến là giảm tiểu cầu, hạ bạch cầu trung tính và thiếu máu, tuy nhiên chỉ có 15% BN gặp hạ bạch cầu trung tính nặng độ 3 và không có BN nào hạ bạch cầu độ 4 hoặc tử vong do hạ bạch cầu. Tỷ lệ BN giảm tiểu cầu cũng thường gặp (75%) tuy nhiên đa số không có triệu chứng lâm sàng và được cho là có liên quan chặt chẽ tới việc sử dụng oxaliplatin hơn là S1. Thêm vào đó cũng không có BN hạ tiểu cầu nặng trên độ 3 và không có biến cố tử vong do hạ tiểu cầu. Thiếu máu cũng là một trong những tác dụng phụ thường gặp, chiếm 55% trong đó chỉ có 5% BN thiếu máu độ 3 tuy nhiên không đòi hỏi phải truyền máu.



Biểu đồ 2: Độc tính trên hệ tạo huyết

Ngoài ra, liên quan tới các tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết chủ yếu gặp độc tính trên gan, thậm chí phổ biến chiếm trên 10%, không ghi nhận BN tê bì đầu chi (độc tính thần kinh ngoại vi) và suy giảm thính lực. Trong đó, 65% BN biểu hiện tăng men gan ở các mức độ nhẹ (độ 1,2), không gặp BN tăng men gan độ 3,4. Riêng biến cố ngoại ý trên thận ở đây là tăng creatinin và/hoặc tăng ure gặp không nhiều 20% BN, tuy nhiên có tới ½ số BN biểu hiện tăng creatinin và/hoặc tăng ure độ

3,4 đòi hỏi phải dừng điều trị vĩnh viễn và chuyển sang điều trị theo chuyên khoa, tuy nhiên chức năng thận của đa số BN đều hồi phục sau khi kết thúc điều trị. Chỉ có 1 BN tiến triển thành suy thận mạn tuy nhiên chưa cần lọc máu điều trị và đây cũng là BN duy nhất trên 70 tuổi trong nghiên cứu. Ngoài ra không ghi nhận biến cố tê bì đầu chi do độc tính thần kinh ngoại vi cũng như độc tính thính giác.



Biểu đồ 3: Độc tính ngoài hệ tạo huyết

3.4 Kết quả bước đầu theo dõi thời gian sống thêm. Với thời gian theo dõi trung bình 10 tháng có 2/25 BN trong nghiên cứu đã tái phát hoặc di căn sau khi kết thúc điều trị theo dõi. Không có BN nào xuất hiện tiến triển trong khi đang điều trị hỗ trợ SOX. 11/25 BN (44%) đã kết thúc điều trị và 14/25 BN (56%) đang tiếp tục điều trị trong nghiên cứu.

IV. BÀN LUẬN

Tại Việt Nam, đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá khả năng dung nạp và tính an toàn

của phác đồ SOX trong điều trị hỗ trợ UTDD giai đoạn II-III sau phẫu thuật. Trong nghiên cứu này các BN trải qua trung bình 5 đợt điều trị với mức liều trung bình cao 91,2% của S1 và 98,0% của oxaliplatin so với liều chuẩn, tỷ lệ BN hoàn thành đủ 8 chu kỳ hóa trị SOX đạt 24%, các tác dụng phụ thường gặp cũng tương đồng với một số báo cáo khác về SOX điều trị hỗ trợ [5]. Các biến cố bất lợi thường gặp là mệt mỏi, buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chán ăn. Tuy nhiên tất cả các tác dụng phụ này đều gặp ở mức độ nhẹ. Chỉ 8% BN gặp tiêu chảy nặng độ 3 phải giảm

liệu điều trị S1. So với các nghiên cứu khác trên thế giới về SOX hỗ trợ thì tỷ lệ BN gặp tác dụng phụ tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn đáng kể 20% ở tất cả các mức độ so với 7.4 % [5]. Điều này có thể có liên quan tới hoạt tính dược lý của S1 trên từng quần thể dân số hoặc là liên quan với chế độ dinh dưỡng, chăm sóc cụ thể và cần được đánh giá với cỡ mẫu lớn hơn. Đặc biệt, điều trị hỗ trợ với SOX không gặp BN rụng tóc hay hội chứng bàn tay chân, một trong những tác dụng phụ ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống thường thấy khi điều trị với capecitabin trong phác đồ XELOX.

Ngoài ra, giảm tiểu cầu là một trong những biến cố ngoại ý chính gây trì hoãn điều trị hoặc đòi hỏi việc giảm liều hóa trị và được cho là có liên quan đến oxaliplatin hơn là S1. Tuy nhiên các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng so với phác đồ XELOX thì tỷ lệ giảm tiểu cầu của SOX vẫn thấp hơn đáng kể 95% so với 75% [5]. Điều này cho thấy việc giảm liều oxaliplatin từ 130 xuống 100 mg/m² đã cải thiện rõ rệt sự ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu. Các tác dụng phụ ngoại ý khác được cho là có liên quan với oxaliplatin như độc tính thần kinh ngoại vi, ảnh hưởng trên thận cũng thấp hơn khi điều trị với SOX so với XELOX, mặc dù chỉ là các so sánh cắt ngang, không đối đầu. Điều này cũng có thể hiểu do liều oxaliplatin trong phác đồ SOX thấp hơn trong XELOX.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã cho thấy điều trị hỗ trợ SOX sau phẫu thuật cắt dạ dày, vét hạch D2

trên BN UTDD giai đoạn II-III tương đối an toàn và dễ dung nạp. Nghiên cứu cần được tiếp tục theo dõi để có kết quả về thời gian sống thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN (2018)**. [https:// www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018](https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018).
2. **Bùi Diệu và cộng sự (2016)**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học.
3. **Leyla Kilic et al (2016)**, Current adjuvant treatment modalities for gastric cancer: from history to the future, World Journal of Gastrointestine Oncology 8(5):439-449.
4. **Shinichi Sakuramoto et al (2007)**, Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S1, an oral fluoropyrimidine, The New England Journal of Medicine 357:18
5. **Shitara K. et al (2017)**, Phase II study of adjuvant chemotherapy of S-1 plus oxaliplatin for patients with stage III gastric cancer after D2 gastrectomy, Gastric Cancer 20:175-181.
6. **Japanese Gastric Cancer Association (2016)**, Japanese gastric cancer treatment guidelines 2014 (ver.4).
7. **Se Hoon Park et al (2019)**, Journal of Clinical Oncology, Gastrointestinal cancer, ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer, 37 (15):4001.
8. **Lương Ngọc Khuê, Mai Trọng Khoa (2020)**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu, Nhà xuất bản Y học.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI THỜI GIAN SỐNG THÊM KHÔNG TIẾN TRIỂN BỆNH UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT DI CĂN ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ PLATINUM KẾT HỢP BEVACIZUMAB TẠI BỆNH VIỆN K

Hàn Thị Thanh Bình*, Lê Thanh Đức*, Nguyễn Thị Thanh Loan*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát di căn được điều trị phác đồ phác đồ hóa chất có Platinum kết hợp Bevacizumab. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, đối tượng nghiên cứu là 49 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư cổ tử cung tái phát, tiến triển, di căn được điều trị bằng Bevacizumab kết hợp hóa chất Paclitaxel – Cisplatin hoặc Paclitaxel – Carboplatin tại bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2020. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 20,4%, đáp ứng một phần là 57,1%. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị là $7,4 \pm 3,2$ tháng. Số vị trí di căn và đáp ứng với điều trị ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển. **Kết luận:** Phác đồ cho kết quả tốt và tương đối an toàn.

Từ khóa: ung thư cổ tử cung tái phát di căn, Bevacizumab

SUMMARY

SOME FACTORS RELATED TO PROGRESSION FREE SURVIVAL IN METASTATIC RECURRENT CERVICAL CANCER TREATED BY

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Hàn Thị Thanh Bình

Email: hanbinh08@yahoo.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

PLATINUM-BASED CHEMOTHERAPY COMBINED BEVACIZUMAB

Objectives: Evaluation of treatment response and progression free survival in patients with metastatic recurrent cervical cancer treated by platinum-based chemotherapy combined bevacizumab. **Patients and methods:** Prospective combined retrospective descriptive study. 49 patients with recurrent, progressive, metastatic cervical cancer patients were treated with Bevacizumab combined with Paclitaxel - Cisplatin or Paclitaxel - Carboplatin at the K hospital from January 2016 to September 2020. **Research results:** The complete response rate is 20,4%, partial response is 57,1%. The mean progression free duration was 7.4 ± 3.2 months. The number of sites of metastasis and response to treatment affect progression free survival. **Conclusions:** The regimen has good efficacy and relatively safe.

Keyword: recurrent metastatic cervical cancer, Bevacizumab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là một trong những bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở phụ nữ. Theo GLOBOCAN 2012, UTCTC đứng hàng thứ 3 về tỷ lệ mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong thứ 4 ở phụ nữ trên toàn thế giới. Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư năm 2010, tỷ lệ mắc là 13,6/100.000, số ca mới mắc là 5.664 [1] [2]. Với những bệnh nhân UTCTC tái phát, di căn, hóa chất là phương pháp điều trị tối ưu để kiểm

soát, giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng của UTCTC đối với hóa chất còn chưa cao khoảng 4,5 – 30%. Thời gian gần đây với sự ra đời của các hoạt chất mới và đặc biệt là kỷ nguyên của điều trị nhắm trúng đích, tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của người bệnh UTCTC đã được cải thiện đáng kể. Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) hiện đã được phê duyệt ở Mỹ và Châu Âu trong điều trị UTCTC tái phát, di căn. Tại Việt Nam, điều trị UTCTC tái phát di căn với phác đồ hóa chất kết hợp Bevacizumab đã bắt đầu tiến hành năm 2016 tuy nhiên cho đến nay chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về kết quả điều trị, đặc biệt chưa ước tính được thời gian sống thêm không tiến triển. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát di căn điều trị phác đồ platinum kết hợp bevacizumab từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2020 tại Bệnh viện K.*

2. *Mô tả một số yếu tố liên quan đến thời gian sống thêm không tiến triển của các bệnh nhân trên.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, thời gian và địa điểm nghiên cứu

Gồm 49 bệnh nhân được chẩn đoán UTCTC tái phát, di căn được điều trị bằng Bevacizumab kết hợp hóa chất Paclitaxel – Cisplatin hoặc Paclitaxel – Carboplatin tại bệnh viện K từ tháng 1/2016 đến tháng 9/2020.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.3. Công cụ nghiên cứu và kỹ thuật thu thập số liệu

Công cụ nghiên cứu: Bệnh án nghiên cứu đã được thiết kế sẵn.

Kỹ thuật thu thập số liệu:

- Dựa vào hồ sơ bệnh án để thu thập thông tin tái phát trước điều trị. Bệnh nhân khi được chẩn đoán tái phát di căn được đưa vào điều trị một trong 2 phác đồ:

• Phác đồ Cisplatin – Paclitaxel + Bevacizumab, chu kỳ 3 tuần.

Paclitaxel 135mg/m², Cisplatin 50mg/m², Bevacizumab 15mg/kg

• Phác đồ Carboplatin – Paclitaxel + Bevacizumab, chu kỳ 3 tuần.

Paclitaxel 175mg/m², Carboplatin AUC=5, Bevacizumab 15mg/kg

(chỉ định cho bệnh nhân đã sử dụng Cisplatin trước đó, bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh lý tim mạch, thận)

- Sau mỗi 3 đợt điều trị hóa chất bệnh nhân được đánh giá lại tổn thương, đánh giá đáp ứng sau 3 đợt, 6 đợt dựa theo tiêu chuẩn RECIST.

2.4. Phân tích và xử lý số liệu

Các số liệu thu thập được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng test χ^2 để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh các tỷ lệ. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng Fisher's exact test. Đánh giá thời gian sống thêm không tiến triển bằng phương pháp Kaplan – Meier.

2.5. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu này chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác. Các thông tin về bệnh nhân được giữ kín.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Mô bệnh học	UTBM vảy	38	77,6
	UTBM tuyến	11	22,4
Vị trí tái phát	Hạch ổ bụng	25	51,6
	Hạch thượng đòn	17	35,5
	Phổi	16	32,3
Số vị trí di căn	1 vị trí	21	42,8
	>1 vị trí	28	57,2
Phác đồ điều trị	Pacli-Cis	25	51,1
	Pacli-Carbo	24	48,9

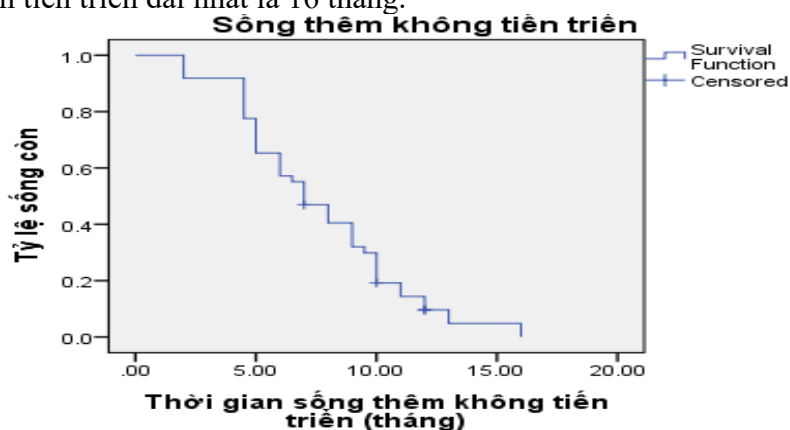
Bảng 2. Đánh giá đáp ứng

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	10	20,4
Đáp ứng một phần	28	57,1
Bệnh giữ nguyên	7	14,3
Bệnh tiến triển	4	8,2
Tổng	49	100

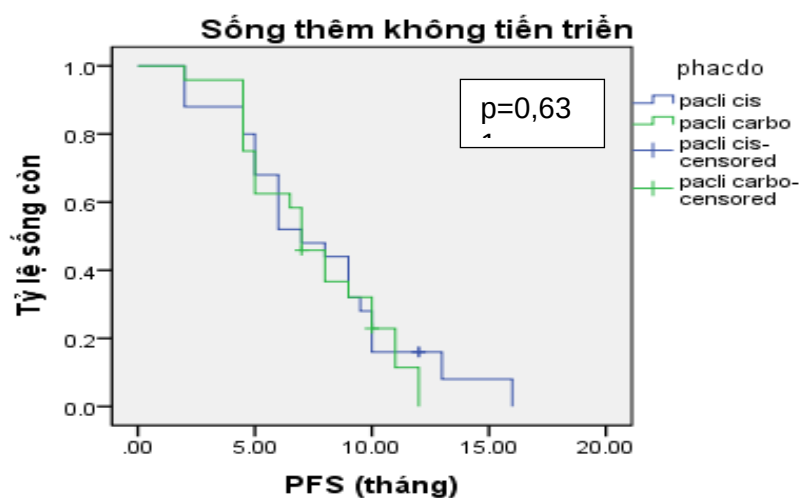
Có 20,4% bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, 57,1% bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91,8%.

3.2. Thời gian sống thêm không tiến triển

- Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 45/49 bệnh nhân xuất hiện tiến triển bệnh.
- Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị là $7,4 \pm 3,2$ tháng.
- Có 4 bệnh nhân xuất hiện tiến triển bệnh ngay sau chu kì hóa trị thứ 3 (2 tháng), thời gian không bệnh tiến triển dài nhất là 16 tháng.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển

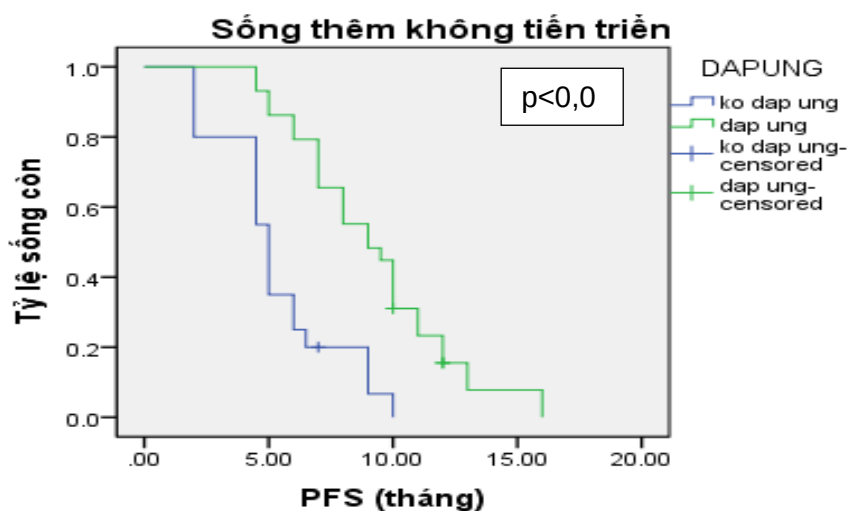


Phác đồ ĐT	PFS (tháng) Trung vị	p
Pacli- Cis	7,7	p=0,631
Pacli- Carbo	7,4	

Biểu đồ 4. Mối liên quan giữa PFS và phác đồ điều trị

Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển giữa 2 nhóm điều trị phác đồ Paclitaxel-Cisplatin và Paclitaxel-Carboplatin.

- Với tỷ lệ đáp ứng



Đáp ứng	PFS (tháng) Trung vị	p
Có đáp ứng	9,2	p<0,01
Ko đáp ứng	5,3	

Biểu đồ 5. Mối liên quan giữa PFS và đáp ứng điều trị

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm di căn 1 vị trí là 9,2 tháng, nhóm di căn nhiều vị trí là 5,3 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 20,4%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 57,1%, bệnh tiến triển là 8,2%. Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 77,5%. Power và cộng sự trong nghiên cứu GOG 0240 (2014) đánh giá hiệu quả của phác đồ Paclitaxel – Cisplatin cho UTCTC tái phát di căn ở nhánh 1, kết hợp thêm Bevacizumab ở nhánh 2. Kết quả tỷ lệ đáp ứng ở nhánh 2 là 50,4% so với nhánh 1 là 45%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 15,7% so với nhánh 1 là 7,8%. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đáp ứng chung cao hơn so với nghiên cứu GOG0240, tuy nhiên có 6,96% số bệnh nhân trong nghiên cứu GOG0240 không có thông tin đánh giá nên kết quả về tỷ lệ đáp ứng có thể còn cao hơn [3].

Trước khi Bevacizumab được chấp thuận trong điều trị UTCTC tái phát, di căn thì phác đồ hóa chất kết hợp Paclitaxel – Cisplatin hay Paclitaxel – Carboplatin luôn là lựa chọn bước 1. Đã có nhiều nghiên cứu được tiến hành để đánh giá hiệu quả của các phác đồ này như của tác giả Nguyễn Thị Thoa (2014) công bố tỷ lệ đáp ứng của phác đồ Paclitaxel – Cisplatin là 65,5%, tác giả Monk (2009) là 29,1% [4] [5]. Kitagawa và CS trong nghiên cứu JGOG 0505 (2012) đã đưa ra kết luận tỷ lệ đáp ứng của 2 phác đồ Paclitaxel – Cispatin và Paclitaxel – Carboplatin tương đương nhau với tỷ lệ lần lượt là 63% và 60%. Nghiên cứu của Lorusso (2014) cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ đáp ứng của 2 phác đồ này là 49,3% và 48,5% [6] [7]. Mặc dù còn có sự chênh lệch nhưng kết quả của các nghiên cứu trên một lần nữa chứng tỏ rằng khi thêm

Bevacizumab vào phác đồ hóa chất điều trị UTCTC tái phát di căn cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so với hóa chất đơn thuần.

Về thời gian sống thêm không tiến triển, đến thời điểm nghiên cứu kết thúc, có 45/49 bệnh nhân xuất hiện bệnh tiến triển trong đó có 4 bệnh nhân tiến triển ngay sau chu kỳ hóa trị thứ 3, thời gian ổn định bệnh dài nhất là 16 tháng. Trung bình thời gian sống thêm không tiến triển là $7,4 \pm 3,2$ tháng. Trong nghiên cứu GOG0240, thời gian sống thêm không tiến triển ở nhánh điều trị Bevacizumab kết hợp hóa trị trung bình là 8,2 tháng, nhiều hơn gần 3 tháng so với nhánh điều trị hóa chất đơn thuần. Đối với bệnh ung thư cổ tử cung đáp ứng kém với hóa chất thì đây là một kết quả khả quan.

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có hai nhóm giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy. Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của hai nhóm lần lượt là 8,1 và 7,3 tháng. Trong nghiên cứu GOG0240, thời gian sống thêm không tiến triển trên nhóm ung thư biểu mô vảy vượt trội hơn so với ung thư biểu mô tuyến, có thể do nghiên cứu của chúng tôi số lượng bệnh nhân còn hạn chế nên thời gian sống thêm giữa hai nhóm mô bệnh học mặc dù có khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Số lượng vị trí di căn qua các nghiên cứu cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không tiến triển của người bệnh. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi một lần nữa củng cố thêm cho kết luận này khi thời gian sống thêm không tiến triển giữa hai nhóm di căn một vị trí và nhiều

vị trí lần lượt là 8,3 và 6,6 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm điều trị phác đồ Paclitaxel-Cisplatin-Bevacizumab là 7,7 tháng và nhóm Paclitaxel-Carboplatin-Bevacizumab là 7,4 tháng, trong đó phác đồ Paclitaxel-Carboplatin được lựa chọn khi bệnh nhân trước đây đã từng điều trị với Cisplatin. Sự khác biệt không đáng kể với $p > 0,05$.

Đáp ứng ban đầu với điều trị có ý nghĩa dự đoán thời gian sống thêm. Với nhóm có đáp ứng, thời gian sống thêm không tiến triển là 9,2 tháng, cao hơn gần 4 tháng so với nhóm không có đáp ứng là 5,3 tháng. Nghiên cứu GOG0240 cũng cho kết quả tương tự, thậm chí còn cải thiện được cả thời gian sống thêm toàn bộ cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ Paclitaxel – Cisplatin hay Paclitaxel – Carboplatin kết hợp Bevacizumab là phác đồ có hiệu quả trong điều trị UTCTC tái phát, di căn, làm tăng tỷ lệ đáp ứng và cải thiện thời gian sống thêm không tiến triển. Số lượng vị trí di căn và đáp ứng ban đầu với điều trị ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ries LAG MD, Krapcho M, et al (2007)

SEER Cancer Statistics Review, 1975 - 2004, National Cancer Institute; Bethesda.

2. **Phạm Hoàng Anh, Nguyễn Bá Đức, Nguyễn Chấn Hùng (2001)**, "Tình hình ung thư Việt Nam năm 2000". Tạp chí Thông tin y dược 2/2002- Bộ y tế - Viện thông tin y học, tr 3-11.
3. **Power P SG, Oza A et al (2014)**, "Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer", Gynecol Oncol; 114(3):410-414.
4. **Nguyễn Thị Thoa (2014)** "Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa chất Paclitaxel Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn xa tại bệnh viện K", Y học Việt Nam, 4(2):25-30.
5. **Monk BJ SM, McMeekin DS, et al (2009)** "Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study" J Clin Oncol;27(28):4649-4655.
6. **Kitagawa R, Shibata T, et al (2015)** "Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505", J Clin Oncol , 33:2129.
7. **Lorusso D PF, Coinu A, et al (2014)** "A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer", Gynecol Oncol ; 133:117.

YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐÁP ỨNG HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ CÓ OXALIPLATIN TRÊN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN

Vũ Hồng Thăng¹, Trần Thắng², Đỗ Anh Tú²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và yếu tố ảnh hưởng đáp ứng phác đồ có oxaliplatin trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn. **Đối tượng và phương pháp:** Mô tả hồi cứu bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng di căn, so sánh trên hai nhóm: 63 bệnh nhân điều trị phác đồ FOLFOX và 64 bệnh nhân điều trị phác đồXELOX tại bệnh viện K từ 1/2017-8/2019. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng BN có PS= 0-1-2 sau 03 tháng lần lượt là 74,2%; 56,2% và 15,4%. Tỷ lệ đáp ứng với liều điều trị $\geq 85\%$ và dưới $< 85\%$ lần lượt là 67,9% và 28,6%. Nhóm BN di căn gan 1 ổ và đa ổ, tỷ lệ đáp ứng lần lượt là 79,5% và 45,3%. Tỷ lệ đáp ứng trong các nhóm về giới tính, tuổi, mô bệnh học, đều có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** Tỷ lệ đáp ứng 2 phác đồ FOLFOX và XELOX tương đương nhau. Đáp ứng ở nhóm BN có PS tốt, điều trị đủ liều, di căn gan đơn ổ đáp ứng cao hơn. Các yếu tố giới, nhóm tuổi, mô bệnh học cho tỷ lệ đáp ứng khác biệt tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng di căn, oxaliplatin, hóa trị liệu.

SUMMARY

FACTORS AFFECTING TREATMENT RESPONSE TO OXALIPLATIN –

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hồng Thăng

Email: vuhongthang@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

CONTAINING REGIMEN IN PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER

Objective: To evaluate the factors affecting treatment response to oxaliplatin-containing regimen in patients with metastatic colorectal cancer. Patients and **Method:** The patients with metastatic colorectal carcinoma, compared in two groups: 63 patients were treated with FOLFOX regimen and 64 patients were treated with XELOX regimen at K hospital from 1/2017-8/2019. **Results:** The response rates of patients with PS = 0-2 after 3 months are 74.2%, 56.2% and 15.4%, respectively. The response rate for therapeutic dose $\geq 85\%$ and the dose $< 85\%$ are 67.9% and 28.6%, respectively. For the group of patients with one- and multifocal liver metastases, the response rates were 79.5% and 45.3%, respectively. The rates of response in the sex group, age group, histopathology types were different but not statistically significant. **Conclusions:** The overall response rates for FOLFOX and XELOX are similar. Response in patients with good PS, full-dose treatment, single-liver metastases were more responsive. Sex, age group, and histopathology factors have different response rates but not statistically significant.

Keywords: Metastatic colorectal cancer, oxaliplatin, chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn có thể di căn tới rất nhiều vị trí như gan, phổi, xương. Di căn gan là một trong số ít những

bệnh ở giai đoạn di căn xa nếu đáp ứng tốt với điều trị vẫn có cơ hội điều trị khỏi [1]. Hóa trị liệu có vai trò quan trọng làm tăng thời gian sống thêm cho các bệnh nhân ở giai đoạn muộn. Các phác đồ hóa chất có Oxaliplatin như FOLFOX, FLOX, IROX, XELOX.... cho thấy tỷ lệ đáp ứng từ 20,5% đến 55% [2-8]. Tuy nhiên, 2 phác đồ FOLFOX và XELOX được lựa chọn bước một phổ biến nhất dùng điều trị cho những bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn [6]. Tuy nhiên, mối liên quan đáp ứng phác đồ này chưa được phân tích đầy đủ sáng tỏ trên tổn thương di căn. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và yếu tố ảnh hưởng đáp ứng phác đồ có Oxaliplatin trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 127 bệnh nhân ung thư biểu mô đại trực tràng có di căn xa, điều trị phác đồ FOLFOX trên 63 bệnh nhân và XELOX trên 64 bệnh nhân tại bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

UTĐTT di căn được chuẩn đoán từ đầu điều trị hóa chất trong vòng 8 tuần sau phẫu thuật, không điều trị kháng thể đơn dòng. Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ. Chỉ số toàn trạng PS=0-2; chỉ số huyết học, sinh hóa trong giới hạn cho phép.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có bệnh ung thư khác kèm theo. Những bệnh nhân không phù hợp với một trong các tiêu chuẩn lựa chọn ở trên, hồ sơ lưu trữ không đầy đủ, bỏ điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu so sánh giữa 2 nhóm

Cỡ mẫu: Nghiên cứu này tiến hành so sánh trên 63 bệnh nhân điều trị FOLFOX và 64 bệnh nhân điều trị XELOX.

2.3. Các thông tin cần thu thập

Tuổi BN phân chia theo nhóm (< 60 tuổi, > 60 tuổi). Giới tính nam, nữ. Triệu chứng thực thể: khám bụng có u, dịch ổ bụng, tắc ruột mổ cấp cứu hay không

- Chỉ số huyết học, sinh hóa trước điều trị hóa chất

- Sau 3/6 chu kỳ FOLFOX và 4/8 chu kỳ XELOX.

- Phân nhóm mô học: UTBM tuyến, tuyến chế nhầy, tế bào nhẵn,

- Đánh giá u di căn dựa trên kết quả siêu âm, CT Scanner bụng, MRI, mô tả sau phẫu thuật: Vị trí u di căn, kích thước di căn, số lượng tổn thương di căn.

Đánh giá đáp ứng điều trị:

+ Toàn trạng: PS trước điều trị, sau điều trị 3/6 chu kỳ với FOLFOX và 4/8 chu kỳ với XELOX. Liều điều trị, số chu kỳ điều trị hóa chất. Vị trí, kích thước, số ổ di căn.

+ Đáp ứng điều trị sau 3 và 6 chu kỳ với FOLFOX và 4/8 chu kỳ với XELOX Theo tiêu chuẩn RECIST [5].

2.4. Phân tích và xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

- Đối với biến định tính: sử dụng test so sánh χ^2 . Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test χ^2 có hiệu chỉnh Fisher. Các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Tỷ lệ đáp ứng chung phác đồ Oxaliplatin

Độ đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Hoàn toàn	13	10,1
Một phần	60	47,4
Giữ nguyên	29	22,9
Tiến triển	25	19,5
Tổng	127	100

Sau 6 đợt FOLFOX và 4 đợt XELOX điều trị tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 57,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 10,1%, đáp ứng 1 phần là 47,4%. Tỷ lệ bệnh ổn định là 22,9%, tiến triển là 19,5%.

Bảng 2: So sánh đáp ứng theo một số yếu tố giữa phác đồ FOLFOX và XELOX

		Đáp ứng n, %	Không đáp ứng, n (%)	P	OR
Phác đồ	XELOX	34(53,1)	30(46,9)	0,053	2,04(0,99-4,23)
	FOLFOX	44(69,8)	19 (30,2)		
Liều (Xelox+Folfox)	< 85%	6(28,6)	15(71,4)	0,001	0,19(0,07-0,53)
	85-100%	72(67,9)	34(32,1)		
Liều <85%	XELOX	2(20)	8(80)	0,635	2,29(0,32-16,51)
	FOLFOX	4(36,5)	7(63,6)		
Liều 85-100%	XELOX	32(59,3)	22(40,7)	0,051	2.229(0,9865,325)
	FOLFOX	40(76,9)	12(23,1)		
Nhóm tuổi (Xelox+Folfox)	<=60	34(50,7)	33(49,3)	0,106	0,53(0,25-1,15)
	>60	31(65,9)	16(34,04)		
<=60	XELOX	17(48,6)	18(51,4)	0,71	0,83(0,32-2,12)
	FOLFOX	17(53,1)	15(46,9)		
>60	XELOX	17(58,6)	12(41,4)	0,178	2,47(0,65-9,38)
	FOLFOX	14(77,8)	4(22,2)		
PS	0	49(74,2)	17(25,8)	0,000	
	1	27(56,2)	21(43,8)		
	2	2(15,4)	11(84,6)		
Mô bệnh học	Tuyến	59(57,3)	44(42,7)	1	1,12(0,32-3,90)
	Nhấn nhầy	6(54,5)	5(45,5)		
Tuyến	XELOX	30(50)	30(50)	0,078	2,071(0,92-4,68)
	FOLFOX	29(67,4)	14(32,6)		
Nhấn, nhầy	XELOX	4(100)	0(0)	0,061	0,33(0,11-1,03)

	FOLFOX	2(28,6)	5(71,4)		
Tồn thương DC gan	1 ổ	31(79,5)	8(20,5)	0,000	4,67(1,90-11,50)
	Đa ổ	34(45,3)	41(54,7)		
Một ổ	XELOX	14(73,7)	5(26,3)	0,38	2,02(0,41-9,99)
	FOLFOX	17(85)	3(15)		
Đa ổ	XELOX	20(44,4)	25(55,6)	0,85	1,09(0,43-2,77)
	FOLFOX	14(46,7)	16(53,3)		
Giới	Nam	44(54,3)	37(45,7)	0,561	1,25(0,59-2,61)
	Nữ	21(48,8)	22(51,2)		
Nam	XELOX	19(54,3)	16(45,7)	0,188	1,91(0,72-5,06)
	FOLFOX	25(69,4)	11(30,6)		
Nữ	XELOX	15(51,7)	14(48,3)	0,586	0,7(0,19-2,53)
	FOLFOX	6(42,9)	8(57,1)		

- Phác đồ XELOX tỉ lệ đáp ứng là 53,1%, với phác đồ FOLFOX là 69,8%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,053$.

- Tỉ lệ đáp ứng với liệu điều trị $\geq 85\%$ và dưới $<85\%$ lần lượt là 67,9% và 28,6%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$

- Tỷ lệ đáp ứng của nhóm BN có PS=0-1-2 lần lượt là 72,4%; 56,2%; 15,4%. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

- Nhóm bệnh nhân có số ổ di căn gan một ổ và đa ổ tỉ lệ đáp ứng lần lượt là 79,5% và 45,3%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,00$. Tỷ suất chênh OR là 4,67 cho thấy tỉ lệ đáp ứng của nhóm di căn gan đơn ổ cao gấp 4,67 lần so với nhóm di căn đa ổ.

- Tỷ lệ đáp ứng trong các nhóm bệnh nhân về giới tính, nhóm tuổi, mô bệnh học, đều có sự khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Sau 6 đợt FOLFOX và 4 đợt XELOX điều trị tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 57,6%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 10,1%, đáp ứng một phần là 47,4%, tỷ lệ bệnh ổn định là 22,9%, tiến triển là 19,5%. Theo nghiên cứu của

Nguyễn Thu Hương (2008) điều trị phác đồ FOLFOX 4 trên 34 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn cho tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (5,9%); đáp ứng một phần (35,3%); bệnh giữ nguyên (35,3%) và bệnh tiến triển (23,5%) [7]. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Kim Anh (2013) trên 67 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn được điều trị bằng phác đồ FOLFOX 4, cho thấy đáp ứng một phần (46,3%); bệnh giữ nguyên (31,3%) và tiến triển (22,4%) [3]. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với các tác giả trong nước.

Toàn trạng PS: BN có PS=0-1-2 có tỷ lệ đáp ứng lần lượt sau 03 đợt là 74,2%; 56,2% và 15,4% với $P=0,000$. Như vậy PS tốt thì có đáp ứng tốt hơn những bệnh nhân có PS xấu. Do đó, nếu cần thiết trước khi điều trị hóa chất nên cho bệnh nhân nghỉ ngơi đủ thời gian sau phẫu thuật để cơ thể hồi phục, nếu cần có thể điều trị dinh dưỡng tích cực để PS sớm trở về 0.

Liệu điều trị: Với phác đồ FOLFOX, liệu điều trị có ảnh hưởng tới đáp ứng điều trị, cụ thể là tỷ lệ đáp ứng cao ở nhóm bệnh nhân có liều hóa chất từ 85-100% trong khi đáp ứng

ở nhóm bệnh nhân có liều điều trị 80-85% là thấp; sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p=0,004$. Liều điều trị XELOX có ảnh hưởng tới đáp ứng điều trị, đáp ứng nhóm bệnh nhân có liều hóa chất từ 85-100% là 59,3% trong khi đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có liều điều trị <85% là 20,0%; sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,036$. Khi phân tích 2 nhóm, với điều trị >85%, ở nhóm BN điều trị FOLFOX cho đáp ứng cao hơn so với XELOX (76,9% và 59,3%) tuy nhiên với $p=0,051$.

Thể mô bệnh học: BN điều trị bằng phác đồ FOLFOX, UTBM tuyến có tỷ lệ đáp ứng sau 3 đợt là 67,4% cao hơn so với 28,6% của UTBM chế nhày, nhẵn với $p=0,049$. Do đó, loại tế bào cũng có thể coi là yếu tố tiên lượng tỷ lệ đáp ứng. Khi phân tích ở nhóm UTBM tuyến thì phác đồ FOLFOX đáp ứng tốt hơn XELOX (67,4% so với 50%), tuy vậy không có ý nghĩa về mặt thống kê ($p=0,078$).

Số ổ di căn gan: Ở nhóm BN điều trị FOLFOX tỷ lệ đáp ứng đối với di căn gan 1 ổ và đa ổ lần lượt là 85% và 46,7%, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$. Bệnh nhân 1 vị trí tổn thương có tỷ lệ đáp ứng cao hơn so với bệnh nhân có nhiều vị trí (54,7% so với 20,4% sau 4 đợt), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa. Ở nhóm BN điều trị phác đồ XELOX, tỷ lệ đáp ứng đối với di căn gan 1 ổ và đa ổ lần lượt là 73,7% và 44,4%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nhìn chung, di căn đơn ổ thì đáp ứng tốt hơn đa ổ và phác đồ FOLFOX tỏ ra đáp ứng cao hơn.

Các yếu tố khác: như giới tính, nhóm tuổi không thấy khác biệt trong nhóm điều trị bằng phác đồ FOLFOX và XELOX. Khi so sánh ghép cặp thì cho thấy tỷ lệ đáp ứng cao hơn phác đồ FOLFOX so với XELOX, tuy

nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Kết quả phác đồ FOLFOX cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 3, 6 đợt tương ứng là 69,9% và 62,2%; lợi ích về mặt lâm sàng đạt 79,4% và 84%. Phác đồ XELOX cho thấy tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau 4 và 8 đợt tương ứng là 53,2% và 100,0%; lợi ích về mặt lâm sàng đạt 82,9% và 100%. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm BN có PS=0 cao hơn nhóm PS=1-2. Liều hóa chất cao hơn cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn. Di căn gan đơn ổ cho tỉ lệ đáp ứng cao hơn đa ổ ở hai phác đồ, tuy nhiên chỉ phác đồ FOLFOX có ý nghĩa khác biệt về mặt thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Worldwide. Colorectal cancer incidence and mortality, (2018);** Available from: <http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx> .
2. **Cassidy J., Tabernero J., Twelves C. et al.** Active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer XELOX (capecitabine plus oxaliplatin). J Clin Oncol, 2004(22(11): p. 2084-2091.
3. **Nguyễn Thị Kim Anh (2013).** Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tiến triển bằng phác đồ FOLFOX tại bệnh viện E. Luận văn thạc sĩ, trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Trần Bảo Nguyên (2013).** Đánh giá đáp ứng điều trị hóa chất phác đồ FOLFOX 4 trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn. Tạp chí Ung thư học Việt Nam. 2013(2): p. 97 - 100.
5. **Cassidy J., Clarke S., and Díaz-Rubio E. et al.** XELOX vs FOLFOX-4 as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. Br J Cancer, 2011. (105(1)): p. 58-64.

6. **Staley R.H (2000).** Tumors of the colon and rectum, Pathology and Genetic of tumors of the digestive system. WHO classification of tumors. IARC Press, 2000: p. 103-142.
7. **Nguyễn Thu Hương (2008).** Đánh giá hiệu quả của phác đồ FOLFOX4 trong điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn tại bệnh viện K. Luận văn thạc sĩ, trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Nguyễn Văn Hiếu (2016).** Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Folfox4 kết hợp Bevacizumab trong ung thư đại trực tràng di căn. Tạp chí Nghiên cứu Y học, 3(101).

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ GEFITINIB BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ DI CĂN NÃO CÓ ĐỘT BIẾN EGFR TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Văn Cao*, Nguyễn Thị Thái Hòa*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib bước 1 UTPKTBN di căn não có đột biến EGFR và các tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị này. **Đối tượng và phương pháp:** 16 bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR (Del exon 19 hoặc L858R exon 21) được điều trị bước 1 bằng Gefitinib 250mg/ngày tại Bệnh viện K từ T1/2015 đến hết tháng T9/2019. Tiêu chí chính là PFS, các tiêu chí khác tỷ lệ đáp ứng và tác dụng phụ. **Kết quả:** Trung vị PFS đạt được 9,9 tháng. Tỷ lệ đáp ứng chung là 93,8%, tỷ lệ đáp ứng tại não là 75%. Tác dụng phụ hay gặp là phát ban 56,2%, tăng men gan 31,2%, viêm quanh móng 6,2%. Các tác dụng phụ này chủ yếu ở độ 1 – 2. **Kết luận:** điều trị Gefitinib bước 1 trên bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến EGFR mang lại tỷ lệ đáp ứng

chung cũng như đáp ứng tại não cao, cải thiện PFS, các độc tính ở mức độ nhẹ nhàng có thể dung nạp được.

Từ khóa: Gefitinib, ung thư phổi di căn não, đột biến EGFR

SUMMARY

EVALUATE THE RESULT OF GEFITINIB AS FIRST LINE IN BRAIN METASTASIS NON-SMALL CELL LUNG CANCER WITH EGFR POSITIVE IN K HOSPITAL

Objectives: Evaluate the result of first line Gefitinib in EGFR positive non-small cell lung cancer with brain metastases and side effects of Gefitinib. **Patients and Methods:** 16 patients brain metastases in non-small-cell lung cancer with EGFR mutation positive (Del exon 19 or L858R exon 21) were treated with Gefitinib 250mg / day. The primary end point was progression-free survival, secondary end points included response rate and side effects. **Result:** The median PFS achieved 9,9 months. The overall response rate was 93.8%, intracranial

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Cao

Email: nguyenvancaoyhb@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

response rate was 75%. The most common adverse events in patients were rash (56,2%), increase GOT/GPT 31,2%, paronichia 6,2%. These side effects are mainly in grades 1 - 2. **Summary:** First line gefitinib for brain metastases in non-small-cell lung cancer with EGFR mutation positive improved progression-free survival and response rate with acceptable toxicity.

Keywords: Gefitinib, brain metastases in non-small-cell lung cancer, EGFR mutation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, theo Globocan 2018 có khoảng hơn 2 triệu ca mới mắc, chiếm 11.6% các loại ung thư nói chung và cũng là nguyên nhân tử vong hàng đầu ở cả 2 giới, với tỷ lệ tử vong là hơn 1,7 triệu ca [1].

UTPKTBN di căn não là nhóm bệnh nhân có tiên lượng xấu, nếu không điều trị bệnh tiến triển nhanh và bệnh nhân có thể tử vong sau 1 – 2 tháng. Các thuốc hóa trị liệu thường không qua được hàng rào máu não do đó điều trị nhóm bệnh nhân này còn nhiều khó khăn [2].

Các thuốc điều trị đích kháng EGFR đã khẳng định được hiệu quả trong giai đoạn này đặc biệt là khả năng thấm được qua hàng rào máu não giúp cải thiện được tỷ lệ đáp ứng cũng như tỷ lệ sống thêm của bệnh nhân. Từ thực tế trong quá trình điều trị tại Bệnh viện K chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá kết quả bước đầu điều trị Gefitinib bước 1 UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR.*

2. *Đánh giá tác dụng không mong muốn của phương pháp điều trị này.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến gen EGFR được điều trị Gefitinib bước 1 tại Bệnh viện K từ T1/2015 đến tháng 9/2019.

*Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN di căn não, giải phẫu bệnh là Carcinoma tuyến. Có đột biến gen EGFR: mất đoạn exon 19 hoặc L858R exon 21.

- Tuổi > 18, PS 0 – 3, Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị Gefitinib.

*Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có 2 ung thư trở lên, có đột biến hiếm hoặc kháng thuốc hay đã từng được điều trị trước đó với hóa trị hoặc các TKIs khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu + tiến cứu có theo dõi dọc

2.2.2. Xử lý số liệu

- Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

- Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan – Meier

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

- **Tuổi:** nhóm tuổi chủ yếu 50-70 tuổi chiếm 81,2%, tuổi trung bình 59,88 tuổi.

- **Giới:** nam 43,8%, nữ 56,2%.

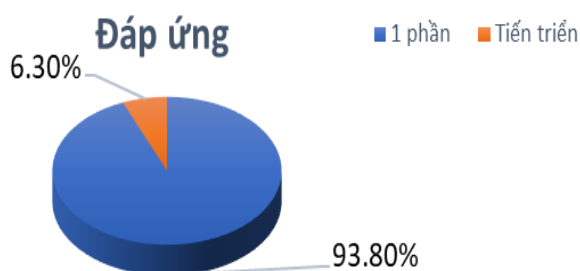
- **PS 0 – 1:** 81,3%; **PS 2 – 3:** 18,7%

- **Tỷ lệ hút thuốc:** 31,3%

- **Tỷ lệ các loại đột biến gen EGFR:** Del exon 19: 62,5%; L858R exon 21: 37,5%

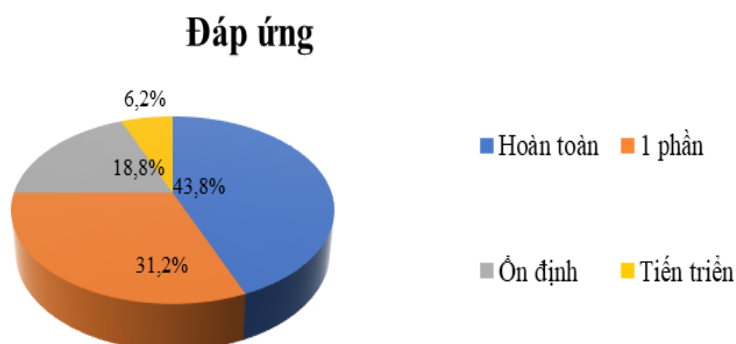
3.2. Tỷ lệ đáp ứng

3.2.1 Đáp ứng điều trị chung

**Biểu đồ 3.1 Đáp ứng điều trị**

Nhận xét: không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn, có 93,8% bệnh nhân đạt được đáp ứng 1 phần, 6,3% bệnh nhân tiến triển.

3.2.2 Đáp ứng điều trị tại não

**Biểu đồ 3.2 Tỷ lệ đáp ứng tại não**

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 43,8%, đáp ứng 1 phần 31,2%, bệnh ổn định là 18,8% và có 6,2% tiến triển tại tổn thương não.

3.2.3 Tỷ lệ đáp ứng tại não trên từng phân nhóm bệnh nhân

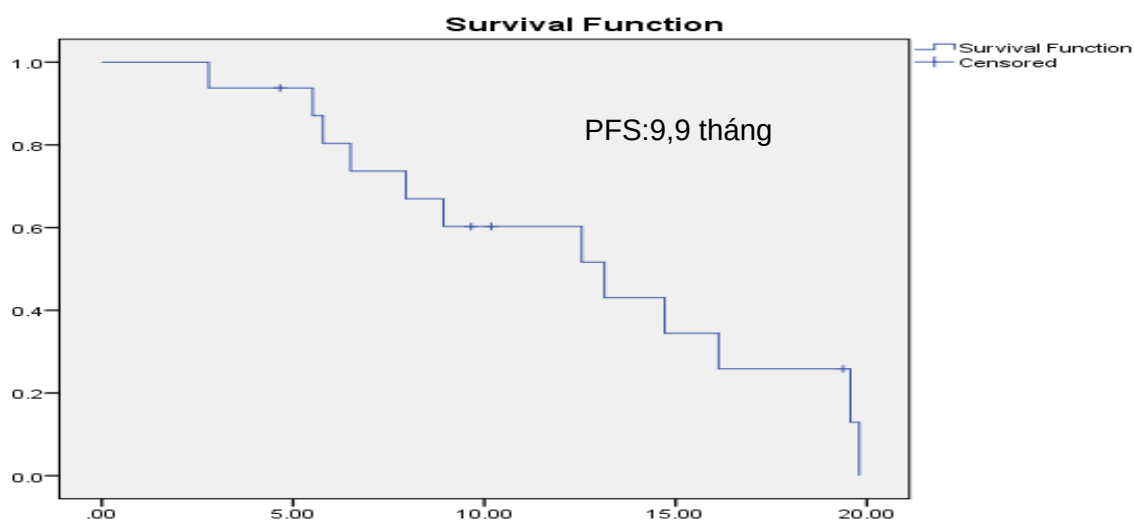
Bảng 3.1 Tỷ lệ đáp ứng tại não theo từng nhóm bệnh nhân

	Tỷ lệ đáp ứng	p
Nam	85,7%	0,392
Nữ	66,7%	
PS 0-1	76,9%	0,607
PS 2-3	66,7%	
Exon 19	70%	0,511
Exon 21	83,3%	
Gefitinib đơn thuần	75%	0,715
Gefitinib + tia xạ	75%	

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm bệnh nhân

3.3 Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển PFS

3.3.1 PFS



Biểu đồ 3.3 Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị PFS trong nhóm di căn não đạt được 9,9 tháng.

3.3.2 PFS theo từng nhóm bệnh nhân

Bảng 3.2 PFS theo từng nhóm bệnh nhân

	PFS	p
Nam	14,7	0,14
Nữ	9,6	
Hút thuốc	15,9	0,071
Không	9,6	
Exon 19	12,5	0,493
Exon 21	10,1	
Gefitinib đơn thuần	8,4	0,102
Gefitinib + tia xạ	13,9	

PFS giữa các nhóm không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.4 Tác dụng phụ

Bảng 3.3 Tác dụng phụ của Gefitinib

	n = 16		
Tác dụng phụ	Chung n (%)	Độ 1 – 2 n (%)	Độ 3 – 4 n (%)
Phát ban, mụn trứng cá	9 (56,2)	9 (56,2)	0 (0)
Viêm quanh móng	1 (6,2)	1 (100)	0 (0)
Viêm miệng	1 (6,2)	1 (100)	0 (0)
Tăng GOT	5 (31,2)	4 (80)	1 (20)
Tăng GPT	5 (31,2)	4 (80)	1 (20)

Tác dụng phụ hay gặp nhất là phát ban, nổi mụn trứng cá chiếm 56,2%, viêm quanh móng 6,2%, viêm miệng 6,2%, tăng men gan chiếm 31,2%, trong đó độ 1 – 2 chiếm 80%, độ 3 – 4 chiếm 20%.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ đáp ứng chung đạt được là 93,8%, không có trường hợp nào đạt được đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng tại não đạt được 75%, trong đó có 43,8% đạt đáp ứng hoàn toàn tại não, 31,2% đạt đáp ứng 1 phần, 18,8% bệnh ổn định và 6,2% tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng tại não không khác nhau giữa các phân nhóm: nam/nữ; nhóm PS 0 – 1 và PS 2 – 3; nhóm đột biến exon 19/21; nhóm có tia xạ não hay không, với $p > 0,05$. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 57% và tỷ lệ đáp ứng tại não là 75,9% [3].

Trung vị PFS đạt được 9,9 tháng, kết quả này cũng tương tự kết quả của tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền ở nhóm di căn não là 9,6 tháng³, và cũng không thua kém kết quả của tác giả Makoto M ở nhóm chung đạt được PFS là 10,8 tháng [4]. Các phân tích dưới nhóm theo giới, tình trạng hút thuốc hay vị trí đột biến trong nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt khá lớn về PFS giữa các nhóm tuy nhiên sự khác biệt ở đây là không đủ để có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhóm bệnh nhân có kết hợp tia xạ não có mPFS là 13,9 tháng so với nhóm chỉ điều trị Gefitinib đơn thuần là 8,4 tháng, mặc dù sự chênh lệch lên đến 5 tháng nhưng cũng không có ý nghĩa thống kê ($p=0,102$), do đó chưa có đủ cơ sở để kết luận kết hợp thêm tia xạ sẽ có kết quả tốt hơn điều trị Gefitinib đơn thuần mà cần phân tích trên số lượng bệnh nhân nhiều hơn. Như vậy mặc dù di căn não là vấn đề nan giải trong UTPKTBN và điều trị rất khó khăn tuy nhiên Gefitinib cũng đã cho thấy kết quả bước đầu trên nhóm bệnh nhân này là rất khả quan với tỷ lệ đáp ứng là 75% và mPFS lên đến 9,9 tháng, không hề thua kém các kết quả về mPFS

chung trong các nghiên cứu khác từ 10 – 12 tháng [4] [5].

Phát ban, nổi mụn là tác dụng phụ hay gặp nhất trên các nhóm bệnh nhân điều trị bằng các thuốc TKIs kháng EGFR. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ này là 56,6%. Trong đó chủ yếu là gặp ở độ 1 – 2, Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự kết quả của các tác giả Tony S Mok với tỷ lệ phát ban là 66,2% trong đó chủ yếu là độ 1 – 2 chiếm 96,9% và kết quả của tác giả Makoto Maemondo với tỷ lệ bệnh nhân bị phát ban là 71% trong đó độ 1 – 2 chiếm 92,6% [4] [5].

Một tác dụng phụ hay gặp khác là tăng men gan, Đây là tác dụng phụ đặc trưng của nhóm bệnh nhân sử dụng Gefitinib so với các TKIs khác. Tỷ lệ tăng men gan GOT, GPT trong nghiên cứu của chúng tôi là chiếm 31,2%, trong đó chủ yếu là độ 1 – 2 chiếm 80%, độ 3 – 4 chiếm 20%.

Một số các tác dụng phụ khác gặp với tỷ lệ thấp hơn như viêm quanh móng gặp ở 6,2%, viêm miệng 6,2%... trong đó phần lớn tác dụng phụ đều ở độ 1,2 và ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 16 bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến EGFR điều trị bước 1 với Gefitinib, bước đầu chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tỷ lệ đáp ứng chung 93,8%, đáp ứng tại não 75%.
- Trung vị PFS đạt được 9,9 tháng.
- Tác dụng phụ hay gặp nhất là phát ban, nổi mụn trứng cá chiếm 56,2%, tăng men gan chiếm 31,2%, viêm quanh móng 6,2%, viêm miệng 6,2%. Chủ yếu các tác dụng phụ ở độ 1 – 2 không ảnh hưởng đến quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan.(2018). (IARC) Section of Cancer Information. 2018.
2. Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn. (2010). Điều Trị Nội Khoa Ung Thư. Nhà xuất bản y học, 81-93.
3. Nguyễn Thị Thanh Huyền; Lê Văn Quảng; Nguyễn Thị Thái Hòa. (2018). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não đột biến EGFR bằng Erlotinib có hoặc không kết hợp xạ trị toàn não. Trường Đại học Y Hà Nội, -75tr.
4. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. (2010). NEJ002, Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. N Engl J Med 2010; 362: 2380–2388.
5. Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, et al. (2009). IPASS, Gefitinib or Carboplatin–Paclitaxel in Pulmonary Adenocarcinoma. New England Journal of Medicine.; 361(10): 947-957.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA TKIs THỂ HỆ I TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN GEN EGFR HIẾM

Đinh Khắc Dũng*, Nguyễn Thị Thái Hòa*, Vũ Hà Thanh*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của tyrosine kinase inhibitors (TKIs) thế hệ I trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen hiếm tại bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp:** Gồm 12 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV (AJCC 7th), có đột biến EGFR hiếm, điều trị với TKIs thế hệ I tại Bệnh viện K từ 9/2017 - 9/2019. Áp dụng phương pháp nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ đáp ứng là 41,7%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 66,7%. PFS trung vị 5,0 tháng, (PFS ngắn nhất là 1,5 tháng, PFS dài nhất là 24,9 tháng). **Kết luận:** Điều trị ung thư phổi

không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen hiếm với thuốc TKIs thế hệ I có hiệu quả trên một số vị trí gen.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, đột biến gen hiếm, điều trị bằng TKIs thế hệ I.

SUMMARY

EVALUATE THE EFFECT OF FIRST GENERATION TKIs FOR STAGE IV NON SMALL CELL LUNG CANCER WITH UNCOMMON EGFR MUTATIONS

Purpose: The aim of this study was to assess the overall response rate and median progression free survival of first generation TKIs for treating stage IV non small cell lung cancer had uncommon EGFR mutations at Vietnamese National cancer Hospital. **Methods:** 12 patients with stage IV (AJCC 7th) non small cell lung cancer had uncommon EGFR mutations, treated with first generation EGFR TKIs at Vietnamese

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Khắc Dũng

Email: dungmuy1a@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

National cancer Hospital since September 1, 2017 to September 30, 2019. **Results:** Overall response rate (ORR) was 41.7%, disease control rate (DCR) was 66.7%. Median progression free survival was 5.0 months (1.5 - 24.9 months). **Conclusion:** Treatment with first generation TKIs for stage IV NSCLC with uncommon EGFR mutations was improved ORR, DCR and mPFS.

Key words: stage IV non small cell lung cancer (NSCLC), uncommon EGFR mutations, first generation EGFR tyrosine kinase inhibitors (TKIs)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư có tỷ lệ mắc và tỉ lệ tử vong hàng đầu ở cả hai giới. Tại Việt Nam theo ghi nhận ung thư quốc tế Globocan 2018 tại Việt Nam ung thư phổi có tỷ lệ mắc đứng hàng thứ hai[1]. Với tiến bộ của y học, phát hiện đột biến gen EGFR và các thuốc TKIs là một bước tiến lớn trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, di căn giúp tăng tỉ lệ đáp ứng, nâng cao chất lượng cuộc sống. Theo các nghiên cứu bệnh nhân UTPKTBN người Việt Nam có tỷ lệ đột biến EGFR hoạt hóa chiếm 64,2%[2]. Trong đột biến gen EGFR đột biến mất đoạn ở exon 19 và đột biến thay thế L858R ở exon 21 chiếm chủ yếu (85%-90%), điều trị bằng TKIs có cải thiện hơn so với hóa trị tỷ lệ đáp ứng (71,2% với 47,3%, $P<0,001$) và PFS (10,9 tháng với 7,4 tháng, $P<0,001$)[3]. Các đột biến gen EGFR hiếm là các đột biến có tỷ lệ gặp thấp 8%-12,4%, có tỷ lệ đáp ứng và PFS thấp hơn so với các đột biến thường gặp (mPFS 5,0 tháng, ORR 48,4%)[3] [4].

Điều trị TKIs thế hệ II cho cho kết quả điều trị khả quan (TTF 10,8 tháng; ORR 60,0%)[4]. Tuy nhiên tại Việt Nam do tình trạng cung ứng thuốc TKIs thế hệ II nên vẫn nhiều bệnh nhân được sử dụng các TKIs thế

hệ I, về lâm sàng đánh giá tốt. Thực tế tại Bệnh viện K, có một số bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen EGFR hiếm và được điều trị với các thuốc TKIs thế hệ I. Đã có một số báo cáo về hiệu quả điều trị của thuốc TKIs tuy nhiên hầu hết được thực hiện trên nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR phổ biến. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài với mục tiêu sau: (1) Đánh giá tỷ lệ đáp ứng của TKI thế hệ I trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen hiếm.(2) Đánh giá sống thêm không bệnh tiến triển của TKI thế hệ I trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến gen hiếm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV (AJCC 7th), có đột biến EGFR, điều trị tại Bệnh viện K từ 9/2017 - 9/2019

2.1.1 Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ, có đột biến gen hiếm. Chẩn đoán giai đoạn IV, tuổi > 18, PS 0 – 2. Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép điều trị.

2.1.2 Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân suy gan nặng, suy thận nặng hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị TKIs. Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc ko thực hiện đủ liệu trình điều trị. Bệnh nhân có đột biến gen insertion ở exon 20.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả chùm ca bệnh

Các bước tiến hành: Bệnh nhân được thăm khám lâm sàng ghi nhận các thông tin về tuổi, giới, vị trí u, kích thước u, hạch; Vị trí, kích thước, số lượng tổn thương di căn.

Điều trị thuốc erlotinib 150mg/ngày hoặc gefitinib 250mg/ngày dùng đường uống, uống liên tục ngày 1 lần cho đến khi tiến triển rõ rệt trên lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh hay có tác dụng phụ nặng.

Đánh giá kết quả: Đánh giá đáp ứng sau 2-3 tháng qua thăm khám lâm sàng, định lượng marker ung thư và chụp CT hoặc cộng hưởng từ các tổn thương phổi, hạch, tổn thương di căn đánh giá theo tiêu chuẩn Recist 1.1. Theo dõi thời gian sống thêm không bệnh tiến triển.

2.3. Xử lý số liệu: số liệu nghiên cứu được mã hóa, nhập, xử lý và phân tích trên

phần mềm SPSS 16.0.

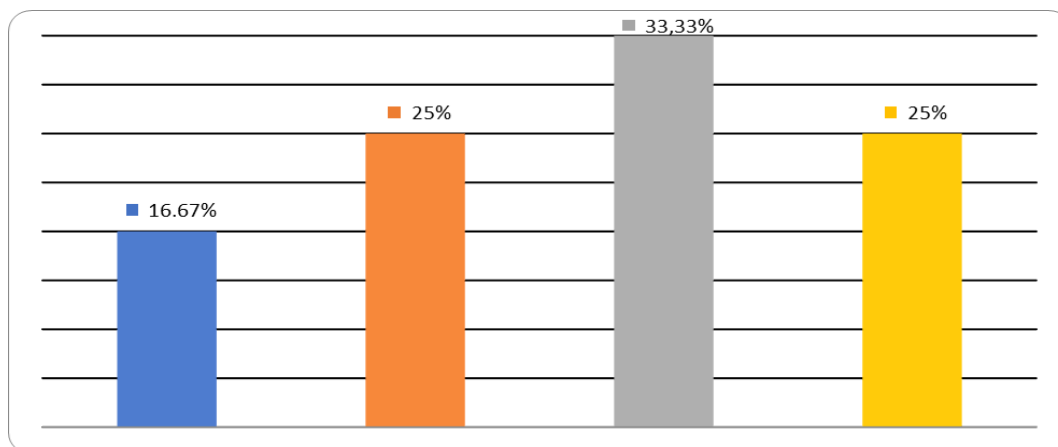
III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm lâm sàng của các bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1: Tỷ lệ giới trong nghiên cứu

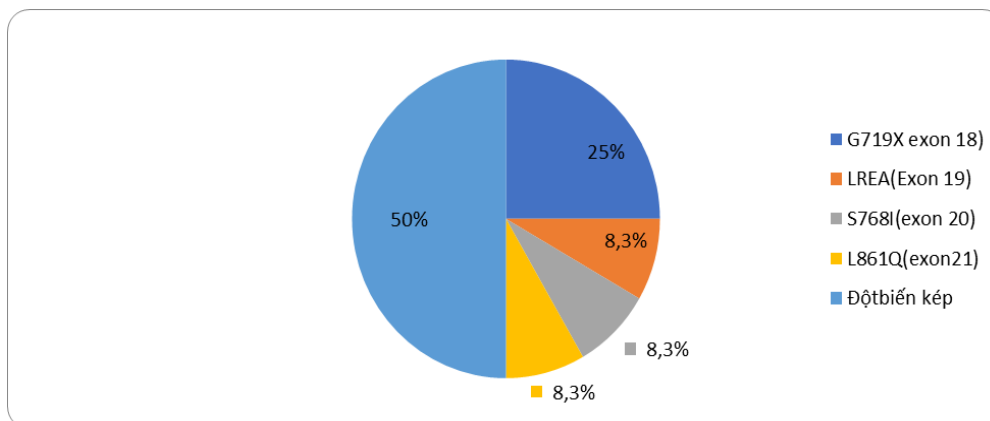
Giới	N	Tỷ lệ(%)
Nam	10	83,3
Nữ	2	16,7
Tổng số	12	100

Nhận xét: Tỷ lệ nam/nữ là 5/1, nam giới chiếm 83,3% trong khi nữ giới chỉ chiếm 16,7%.



Biểu đồ 3.1: Phân bố các nhóm tuổi trong nghiên cứu

Bệnh nhân chủ yếu ở nhóm có độ tuổi trên 60 chiếm 58,33%, độ tuổi trung bình là 61,08 tuổi.



Biểu đồ 3.2: Phân bố tỷ lệ các đột biến

Đột biến kép gen EGFR (G719X + S768I, Del19 + insertion20, Del 19 + T790M) chiếm tỷ lệ 50%, đột biến G719X chiếm 25%, các vị trí đột biến khác exon 19 (LREA), exon 20 (S768I), exon 21 (L861Q) chiếm 8,3% mỗi loại.

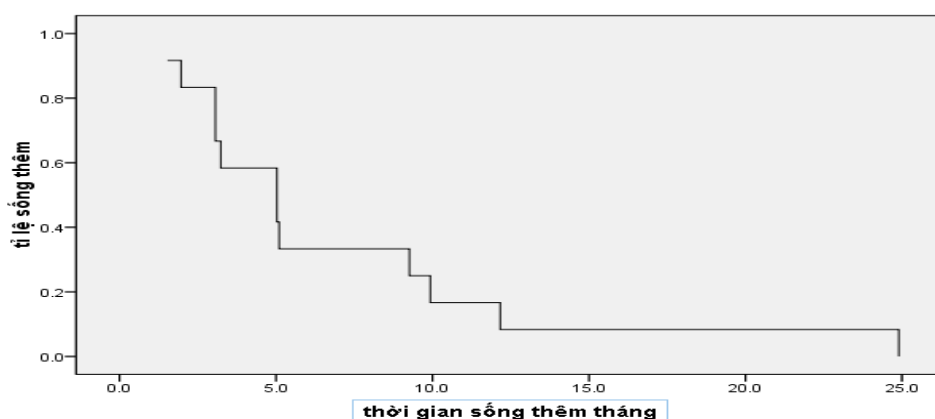
3.2. Đánh giá đáp ứng

Bảng 3.2 Đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	N	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	5	41,7
Bệnh ổn định	3	25
Bệnh tiến triển	4	33,3
Tổng	12	100

Tỷ lệ đáp ứng là 41,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định) là 66,7 %, bệnh tiến triển là 33,3%.

thời gian sống thêm không bệnh tiến triển(PFS)



Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) trung vị là 5 tháng, thời gian ngắn nhất là 1,5 tháng, thời gian dài nhất là 24,9 tháng.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm lâm sàng

Giới: tỷ lệ nam là 83,3% cao hơn nữ là 16,7%; tỷ lệ nam/nữ là 5. Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ của Lê Thu Hà là 1,14; nghiên cứu của Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuận là 2,5[5] [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của các bệnh nhân UTPKTBN di căn là 61,08 tuổi. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với kết quả của tác giả Shi đánh giá độ tuổi trung bình mắc UTPKTBN là 60

tuổi, Lê Thu Hà tuổi trung bình là $58 \pm 8,6$. Trong số 12 bệnh nhân nghiên cứu tất cả các bệnh nhân ở nhóm tuổi trên 40 (100%) lứa tuổi thường gặp là 50-70 tuổi chiếm 66,7%. Kết quả này phù hợp với tác giả Lê Thu Hà, Trần Văn Thuận tỷ lệ bệnh nhân trên 40 tuổi mắc UTPKTBN là 97,4%[5]. Trong nghiên cứu những bệnh nhân có đột biến gen hiếm đột biến kép là chủ yếu có tỷ lệ 50%. Các đột biến hiếm ở exon 18 có tỷ lệ 25%. Trong khi đó đột biến hiếm ở exon 19, 20, 21 ít gặp hơn chiếm tỷ lệ 8,3% mỗi loại. Nghiên cứu

Kate và cộng sự tỷ lệ đột biến hiếm chiếm 6,58%, trong đó đột biến gen kép chiếm 51,8%, đột biến chèn đoạn trên exon 20 chiếm 19,3%, đột biến S768I/V trên exon 20 chiếm 3,6% , đột biến G719X trên exon 18 chiếm 9,6%, L861Q trên exon 21 chiếm 3,6% [7].

4.2 Tỷ lệ đáp ứng và sống thêm không bệnh tiến triển

Tỷ lệ đáp ứng: Trong 12 bệnh nhân nghiên cứu tỷ lệ đáp ứng là 41,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 66,7%. Nghiên cứu của Kate et al tỷ lệ đáp ứng của các đột biến gen hiếm điều trị với nhóm TKIs thế hệ I là 48,7%. Nghiên cứu của Wu tỷ lệ đáp ứng là 48,4%; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 62,9% [8].

Sống thêm không bệnh tiến triển: Trong nghiên cứu của chúng tôi thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị là 5,0 tháng; cao nhất là 24,9 tháng và thấp nhất là 1,5 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với tác giả Wu và Cs các bệnh nhân có đột biến mPFS 5,0 tháng, trong nghiên cứu của Kate mPFS đạt 9,4 tháng[7].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 12 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV được điều trị TKIs thế hệ I tại bệnh viện K cho thấy: UTPKTBN hay gặp ở nam giới, nhóm tuổi hay gặp là trên 40 tuổi, đột biến gen EGFR phức hợp là chủ yếu chiếm 50%. Điều trị với TKIs thế hệ I giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng là 41,7%, mPFS là 5,0 tháng và tỷ lệ kiểm soát bệnh là 66,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization (2018).** Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018.
2. **Yuankai Shi, Joseph Siu-Kie Au, Sumitra Thongprasert và cộng sự (2014).** A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol*, 9 (2), 154-162.
3. **Tony S. Mok, Yi-Long Wu, Sumitra Thongprasert và cộng sự (2009).** Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 361 (10), 947-957.
4. **James Chih-Hsin Yang, Martin Schuler, Sanjay Popat và cộng sự (2020).** Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol*, 15 (5), 803-815.
5. **Lê Thu Hà (2017).** Đánh giá hiệu quả thuốc erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn. Luận văn tiến sĩ chuyên ngành ung thư, trường Đại học Y Hà Nội.
6. **Nguyễn Hoài Nga, Bùi Diệu, Trần Văn Thuấn (2014).** Một số đặc điểm dịch tễ, lâm sàng, cận lâm sàng ung thư phổi nguyên phát chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện K trong 10 năm từ 2001 đến 2010. *Tạp chí ung thư học Việt Nam*, (2),
7. **Shruti Kate, Anuradha Chougule, Amit Joshi và cộng sự (2019).** Outcome of uncommon EGFR mutation positive newly diagnosed advanced non-small cell lung cancer patients: a single center retrospective analysis. *Lung Cancer (Auckl)*, 10, 1-10.
8. **Jenn-Yu Wu, Chong -Jen Yu, Yeun-Chung Chang và cộng sự (2011).** Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 17 (11), 3812-3821.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA CIPROFLOXACIN TRONG DỰ PHÒNG SỐT HẠ BẠCH CẦU DO HOÁ TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ

Phạm Tuấn Anh¹, Hoàng Thu Hằng¹,
Nguyễn Thị Thanh Tâm¹, Lê Thị Hằng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Sốt hạ bạch cầu là một trong những biến chứng thường gặp nhất của hóa trị ung thư, ảnh hưởng đến sức khỏe, thậm chí đe dọa tính mạng người bệnh, làm tăng ngày nằm viện, ảnh hưởng đến liệu trình điều trị, giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, tăng chi phí điều trị. Sử dụng kháng sinh Quinolone trong dự phòng sốt hạ bạch cầu ở các bệnh nhân hóa trị có nguy cơ cao đã được coi là điều trị chuẩn. Chúng tôi tiến hành đề tài này với mục đích: Đánh giá hiệu quả của Ciprofloxacin trong dự phòng sốt hạ bạch cầu do hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ cao; Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc. **Đối tượng, phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu lâm sàng có đối chứng. 80 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú và có nguy cơ cao hạ bạch cầu, điều trị hóa chất tại khoa Điều Trị A- bệnh viện K từ tháng 03/2020 đến tháng 11/2020. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ sốt hạ bạch cầu ở nhóm can thiệp là 6,9% thấp hơn nhóm chứng là 11,5%, giảm 40% nguy cơ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ nhiễm khuẩn ở nhóm can thiệp là 3,9%, chủ yếu nhiễm khuẩn tiêu hóa, hô hấp, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 9,1%. Tỷ lệ bệnh nhân có sốt phải nhập viện điều trị là 5,9% ở nhóm can thiệp và 11,1% ở nhóm chứng, giảm

47% nguy cơ nhập viện, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ tác dụng phụ chung là 9,3% trong đó thường gặp nhất là buồn nôn, tiêu chảy (3,6%) và ban dị ứng (2,7%). **Kết luận:** Ciprofloxacin hiệu quả và an toàn trong dự phòng sốt hạ bạch cầu do hóa trị.

Từ khóa: Ciprofloxacin, sốt hạ bạch cầu do hóa trị.

SUMMARY

EFFICACY OF CIPROFLOXACIN TO PREVENT CHEMOTHERAPY INDUCED FEBRILE NEUTROPENIA IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

Background: Febrile neutropenia is one of the most common complications of chemotherapy, affecting the health, even threatening the patient's life, increasing the duration of hospitalization, treatment costs, affecting treatment schedule, reducing quality of life. The use of quinolone antibiotics for the prevention of febrile neutropenia in high-risk patients has been considered the standard treatment. We conducted this project with the aims of: To evaluate the efficacy of Ciprofloxacin in the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia in high-risk patients with breast cancer; Evaluate side effects of the drug. **Materials and methods:** Controlled clinical study. 80 patients diagnosed with breast cancer and at high risk of febrile neutropenia were treated with chemotherapy at Department of Clinical Optimal Care, K Hospital

¹Khoa Điều Trị A, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

from March 2020 to November 2020. **Results:** The rate of febrile neutropenia in the intervention group was 6.9%, which was statistically significant lower than the control group with 11.5%. The rate of infection in the intervention group was 3.9%, mainly for gastrointestinal and respiratory infections, which was statistically significantly lower than the control group with 9.1%. The percentage of patients with fever who had to be hospitalized for treatment was 5.9% in the intervention group and 11.1% in the control group, this difference was statistically significant. The overall rate of adverse events was 9.3%, of which the most common were nausea, diarrhea (3.6%) and allergic rash (2.7%). **Conclusion:** Ciprofloxacin is effective and safe in the prevention of chemotherapy-induced febrile neutropenia.

Keywords: Ciprofloxacin; chemotherapy-induced febrile neutropenia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sốt hạ bạch cầu do hóa trị là một trong những biến chứng thường gặp nhất trong hóa trị ung thư. Tỷ lệ tử vong do sốt và nhiễm khuẩn ở bệnh nhân hạ bạch cầu khoảng 5%, cao hơn ở bệnh nhân có yếu tố nguy cơ cao và bệnh kết hợp [1]. Sốt hạ bạch cầu còn làm tăng ngày nằm viện, ảnh hưởng đến liệu trình điều trị (giảm liều, hoãn điều trị) và giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, tăng chi phí điều trị.

Chiến lược dự phòng sốt hạ bạch cầu bao gồm các phương pháp dự phòng hạ bạch cầu bằng thuốc G-CSF (filgrastim, pegfilgrastim và sargramostim) và phương pháp dự phòng sốt, nhiễm khuẩn bằng kháng sinh. 20 năm trước người ta đã chứng minh hiệu quả và sử dụng trimethotrim/sulfamethoxazole trong dự phòng sốt hạ bạch cầu, nhưng nhiều tác

dụng phụ và sự nhạy cảm của vi khuẩn với trimethotrim/sulfamethoxazole cũng giảm trong những năm gần đây [2]. Sử dụng kháng sinh Quinolone trong dự phòng sốt hạ bạch cầu ở các bệnh nhân hóa trị có nguy cơ cao đã được coi là điều trị chuẩn với phổ kháng khuẩn rộng hơn, dung nạp tốt hơn, đặc biệt là các fluoroquinolones thế hệ mới. Thử nghiệm SIGNIFICANT (Simple Investigation in Neutropenic Individuals of the Frequency of Infection after Chemotherapy +/- Antibiotic in a Number of Tumours) của Cullen và cộng sự; thử nghiệm GIMEMA (Gruppo Italiano Malattie Ematologiche Maligne dell' Adulto) của Bucaneve và CS đã chứng minh rằng điều trị dự phòng với levofloxacin giảm tỷ lệ sốt, nhiễm khuẩn do hạ bạch cầu, giảm thời gian nằm viện và dung nạp tốt với tỷ lệ rất nhỏ bệnh nhân có triệu chứng tiêu hóa và ban [3], [4]. Hiện chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả của Ciprofloxacin trong dự phòng sốt hạ bạch cầu do hóa trị ở bệnh viện K. Nghiên cứu tiến hành với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá hiệu quả của Ciprofloxacin trong dự phòng sốt hạ bạch cầu do hóa trị ở bệnh nhân ung thư vú có yếu tố nguy cơ cao.*
2. *Đánh giá tác dụng không mong muốn của thuốc.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú, điều trị hóa chất và có nguy cơ cao hạ bạch cầu tại khoa Điều Trị A, Bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 03/2020 đến tháng 11/2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu lâm sàng có đối chứng.

- Mẫu nghiên cứu: 80 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư vú, điều trị hóa chất và có nguy cơ cao hạ bạch cầu.

- Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

+ Bệnh nhân trên 16 tuổi

+ Chẩn đoán xác định ung thư vú bằng mô bệnh học.

+ Có chỉ định hóa trị.

+ Bệnh nhân có nguy cơ cao hạ bạch cầu.

+ Chức năng gan thận, tủy xương bình thường.

+ Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

+ Đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Bệnh nhân vi phạm một trong những tiêu chuẩn lựa chọn ở trên.

+ Đang điều trị kháng sinh khác

+ Bệnh nhân tiền sử dị ứng với Ciprofloxacin.

+ Bệnh nhân động kinh.

- Quy trình nghiên cứu: Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn sẽ được chia vào 2 nhóm có hoặc không được điều trị dự phòng bằng Ciprofloxacin (Ciprobay) 500mg x 2 viên/ngày đường uống hàng ngày trong thời gian 7 ngày, bắt đầu vào ngày thứ 7 của chu kỳ hóa trị. Đảm bảo tương đồng về đặc điểm bệnh nhân giữa 2 nhóm bao gồm tuổi, thể trạng, giai đoạn bệnh và phác đồ hóa trị.

2.3. Các biến số và chỉ số trong nghiên cứu:

Các thông tin về chẩn đoán và điều trị

- Hành chính: Họ tên, tuổi, địa chỉ, điện thoại

- Bệnh sử:

+ Toàn trạng

+ Giải phẫu bệnh, độ mô học

+ Hoá mô miễn dịch

+ Giai đoạn bệnh: giai đoạn TNM

+ Các phương pháp điều trị.

- Ghi nhận phác đồ hóa trị và số chu kỳ.

- Ghi nhận sốt, nhiễm khuẩn, nằm viện do hạ bạch cầu

Định nghĩa sốt hạ bạch cầu

- Sốt: nhiệt độ trên 38°C

- Hạ bạch cầu hạt: ANC < 2000/mm³

Tiêu chuẩn đánh giá nguy cơ cao hạ bạch cầu theo NCCN

- Phác đồ có nguy cơ hạ bạch cầu trên 20%

- Trên 65 tuổi

- Toàn trạng kém

- Suy giảm chức năng gan, thận

- Bệnh lý phối hợp kèm theo.

- Quá trình điều trị trước đó kéo dài

- Tiền sử phẫu thuật gần thời điểm hoá trị hoặc có vết thương hở

- Tình trạng nhiễm khuẩn

- Xâm lấn tủy xương

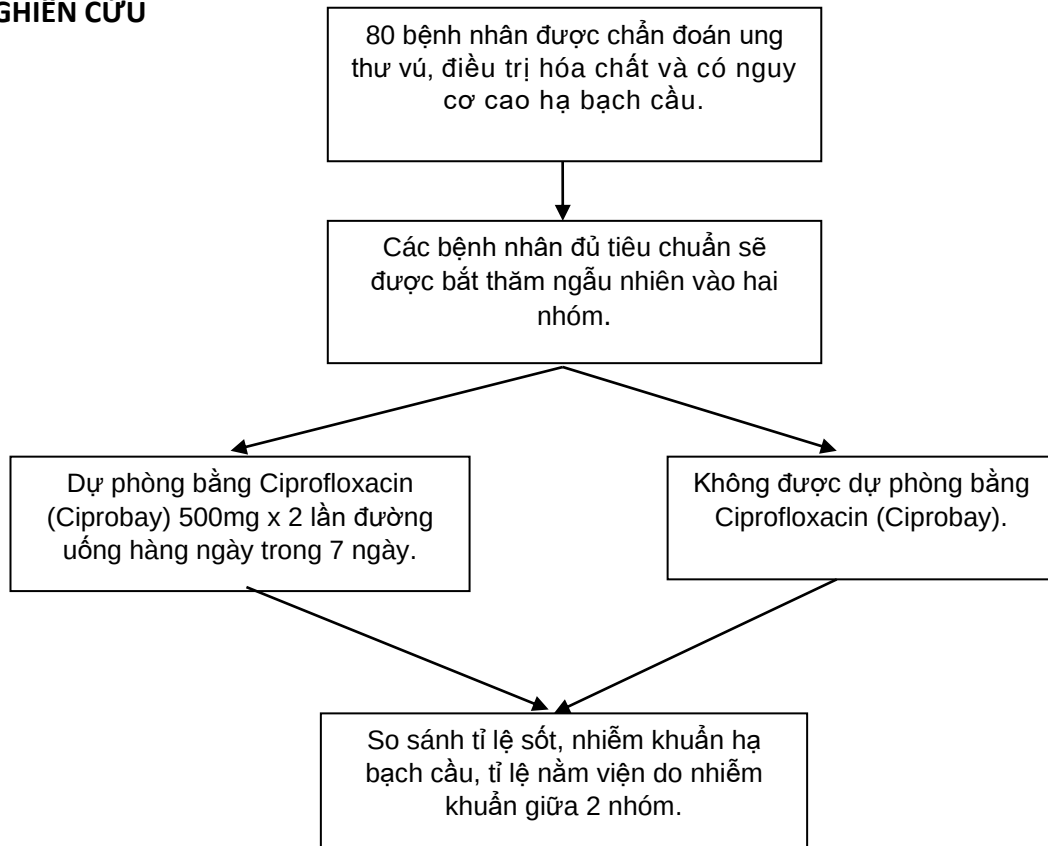
- Ung thư tiến triển

Đánh giá nhiễm khuẩn khi có ít nhất một trong các tiêu chí sau:

- Có bằng chứng sốt trên lâm sàng và có các dấu hiệu lâm sàng khác có thể quy cho là đáp ứng hệ thống với nhiễm khuẩn

- Dấu hiệu nhiễm khuẩn khu trú tại các cơ quan, bộ phận (đường hô hấp trên, dưới, tiết niệu, tiêu hóa, da, niêm mạc, mô mềm...)

Đánh giá tác dụng phụ của thuốc

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU**III. KẾT QUẢ****3.1. Đặc điểm bệnh nhân:**

80 bệnh nhân nghiên cứu bao gồm 40 bệnh nhân nhóm can thiệp và 40 bệnh nhân nhóm chứng.

Bảng 3.1. Tuổi

	Nhóm can thiệp		Nhóm chứng	
	Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%
16–39	12	30	11	27,5
40–59	24	60	26	65
≥60	4	10	3	7,5
Tổng số	40	100	40	100

Độ tuổi thường gặp nhất là 40-59 chiếm tỉ lệ tương ứng 60 % và 65 % ở nhóm can thiệp và nhóm chứng

Bảng 3.2. Chỉ số toàn trạng

	Nhóm can thiệp		Nhóm chứng	
	Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%
PS = 0	34	85	35	87,5
PS = 1	6	15	5	12,5
Tổng số	40	100	40	100

Hầu hết các bệnh nhân có chỉ số toàn trạng tốt, tỉ lệ tương ứng 85 % và 87,5 % ở nhóm can thiệp và nhóm chứng

Bảng 3.3. Vai trò hóa trị

	Nhóm can thiệp		Nhóm chứng	
	Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%
Bổ trợ	31	77,5	33	82,5
Di căn	9	22,5	7	17,5
Tổng số	40	100	40	100

Hầu hết các bệnh nhân điều trị bổ trợ, tỉ lệ tương ứng 77,5 % và 82,5 % ở nhóm can thiệp và nhóm chứng

Bảng 3.4. Các phác đồ

	Nhóm can thiệp		Nhóm chứng	
	Số bệnh nhân	%	Số bệnh nhân	%
AC - T	26	65	25	62,5
TC	10	25	9	22,5
Docetaxel	4	10	6	15
Tổng số	40	100	40	100

Phác đồ dùng chủ yếu trong nghiên cứu là AC-T, tỉ lệ tương ứng 65 % và 62,5% ở nhóm can thiệp và nhóm chứng

3.2. Hiệu quả can thiệp

Bảng 3.5. Tỉ lệ sốt/nhiễm khuẩn/nằm viện do hạ bạch cầu

	Nhóm can thiệp		Nhóm chứng	
	Số chu kì	%	Số chu kì	%
Sốt	P = 0.024			
Có	14	6,9	24	11,5
Không	190	93,1	184	88,5
Tổng số (chu kì)	204	100	208	100
Nhiễm khuẩn	P = 0.012			
Có	8	3,9	19	9,1
Không	196	96,1	189	90,9
Tổng số (chu kì)	204	100	208	100
Nằm viện	P = 0.015			
Có	12	5,9	23	11,1
Không	192	94,1	185	88,9
Tổng số (chu kì)	204	100	208	100

Tỉ lệ sốt, nhiễm khuẩn, nằm viện ở nhóm can thiệp và nhóm chứng tương ứng 6,9%; 3,9%; 5,9 và 11,5%; 9,1%; 11,1%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

3.3. Đánh giá tác dụng phụ của thuốc:

Bảng 3.6. Tác dụng phụ của thuốc

Tác dụng phụ	Số chu kì	%
Ban dị ứng	11	2,7
Triệu chứng tiêu hóa (nôn, tiêu chảy)	15	3,6
Triệu chứng thần kinh (đau đầu)	4	1
Triệu chứng cơ xương (đau cơ khớp)	2	0,5
Triệu chứng khác	6	1,5
Không tác dụng phụ	374	90,7
Tổng số (chu kì)	412	100

Tỉ lệ tác dụng phụ chung là 9,3% trong đó chủ yếu là buồn nôn, tiêu chảy (3,6%) và ban dị ứng (2,7%), như vậy ít gặp (dưới 5%).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân: Tương đồng giữa 2 nhóm các đặc điểm về tuổi, thể trạng, bối cảnh hoá trị và các phác đồ hoá trị. Độ tuổi hay gặp nhất là 40-59 chiếm tỉ lệ 60-65%, sau đó là lứa tuổi 20-39 với tỉ lệ 27,5-30%. Tỉ lệ này phù hợp với các dữ liệu y văn, ung thư vú thường gặp hơn ở độ tuổi sau 40. Hầu hết các bệnh nhân có thể trạng tốt chiếm 85-87,5%. Các bệnh nhân hoá trị chủ yếu với vai trò hỗ trợ chiếm 77,5-82,5%. Các phác đồ thường dùng là AC-T, TC và Docetaxel chiếm tỉ lệ tương ứng 62,5-65% ; 22,5-25%; và 10 – 15%

4.2. Hiệu quả can thiệp: Tỉ lệ sốt hạ bạch cầu ở nhóm can thiệp là 6,9% thấp hơn nhóm chứng là 11,5%, giảm 40% nguy cơ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương đồng với công bố của tác giả Bucaneve, ciprofloxacin giảm 43% nguy cơ sốt hạ bạch cầu [5]. Tỉ lệ nhiễm khuẩn (hầu hết là nhiễm khuẩn tiêu hoá, hô hấp) ở nhóm can thiệp là 3,9% thấp hơn nhóm chứng là 9,1% với tỉ suất chênh là 42,9%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương đồng với công bố của tác giả Reuter với tỉ suất chênh là 47% [6]. Tỉ lệ bệnh nhân có sốt phải nhập viện điều trị là 5,9% ở nhóm can thiệp và 11,1% ở nhóm chứng, giảm 47%

nguy cơ nhập viện, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương đồng với công bố của tác giả Brodsky, ciprofloxacin giảm 52% nguy cơ nhập viện do biến cố sốt, nhiễm khuẩn hạ bạch cầu [7]

4.3. Tác dụng phụ: Tỉ lệ tác dụng phụ chung là 9,3% trong đó thường gặp nhất là buồn nôn, tiêu chảy (3,6%) và ban dị ứng (2,7%) tuy nhiên mức độ nhẹ và do vậy không ảnh hưởng đến liệu trình dùng thuốc. Kết quả này cũng tương đồng với công bố của tác giả Nenova với tỉ lệ tác dụng phụ chung các mức độ là 11,2% chủ yếu là buồn nôn, tiêu chảy [8].

V. KẾT LUẬN

Ciprofloxacin hiệu quả và an toàn trong dự phòng sốt hạ bạch cầu do hoá trị

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gaftor-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L. (2005). Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med.142:979-995.
2. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP, et al. (2002). 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. Clin Infect Dis.34:730-751.

3. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al. (2005). Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med.* 353:988-998.
4. Leibovici L, Paul M, Cullen M, et al. (2006). Antibiotic prophylaxis in neutropenic patients: new evidence, practical decisions. *Cancer.* 107:1743-1751.
5. Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. (2005). Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med.* 353:977-987.
6. Reuter S, Kern WV, Sigge A, et al. (2005). Impact of fluoroquinolone prophylaxis on reduced infection-related mortality among patients with neutropenia and hematologic malignancies. *Clin Infect Dis.* 40:1087-1093.
7. Brodsky AL, Minissale CJ, Melero MJ, Sanchez Avalos JC. (1993). Prophylaxis with fluoroquinolones in patients with neutropenia. *Medicina (B Aires).* 53:401-407.
8. Nenova IS, Ananostev NH, Goranov SE, Mateva NG, Haidushka IA. (2001). Fluoroquinolone prophylaxis for bacterial infections in neutropenic patients with hematologic malignancies. *Folia Med (Plovdiv).* 43:40-55.

ĐÁP ỨNG CỦA HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ IRINOTECAN - CISPLATIN TRÊN UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN

Vũ Hồng Thăng*, Trần Tuấn Sơn*

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá đáp ứng của phác đồ Irinotecan-Cisplatin trên ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn (ES-SCLC). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu trên BN ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, chưa được điều trị trước đó, có chỉ số toàn trạng WHO PS 0-2, điều trị phác đồ Irinotecan-Cisplatin trị ít nhất 3 chu kỳ, tối đa 6 chu kỳ và có tổn thương đo lường được theo tiêu chuẩn RESIST 1.1. Hóa chất nền tảng được sử dụng là phác đồ Irinotecan-Cisplatin gồm Irinotecan chu kỳ 3 tuần. **Kết quả:** Tỷ lệ có lợi ích về lâm sàng là 83.3% bệnh nhân

(50/60). Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 85% bệnh nhân (51/60). **Kết luận:** Phác đồ Irinotecan-Cisplatin có hiệu quả trong điều trị bước 1 ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.

SUMMARY

RESPONSE OF IRINOTECAN PLUS CISPLATIN IN EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER

Purpose: To evaluate the response rate of Irinotecan-Cisplatin in extensive-stage small-cell lung cancer. **Patients and Methods:** Eligible patients were adults with untreated ES-SCLC with WHO performance status 0-2, who underwent treatment with IP at least three cycles up to six cycles total and measurable disease as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, version 1.0. Irinotecan-Cisplatin every 3 weeks. The primary endpoint was overall

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Hồng Thăng

Email: vuhongthang@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

response (ORR) rate and clinic benefit rate. **Results:** Total 60 chemotherapy-naïve patients with ES-SCLC were enrolled. There were 50 of 60 responses (overall response rate 83.3%) and clinic benefit rate was 83%. **Conclusions:** First-line Irinotecan plus cisplatin is an effective treatment for extensive-stage small-cell lung cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi không tế bào nhỏ có thời gian tiến triển nhanh, khối u lớn nhanh hơn, sớm di căn xa theo đường mạch máu, được chia ra giai đoạn khu trú và giai đoạn lan tràn, nhạy cảm cao với điều trị ban đầu bằng hóa chất và xạ trị [1]. Đối bệnh nhân giai đoạn khu trú mục đích của hóa trị và xạ trị lồng ngực là triệt căn [2]. Bệnh nhân giai đoạn lan tràn thì hóa chất đơn thuần có thể giúp cải thiện triệu chứng và kéo dài sự sống trên nhiều bệnh nhân. Ngoài ra các phác đồ hóa trị mới như Cisplatin-Irinotecan, Carboplatine-Irinotecan, Topotecan [3]. Trên ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn, Noda [4], cho thấy Irinotecan-Cisplatin cho kết quả khả quan với Etoposide-Cisplatin. Tuy nhiên hiệu quả của liệu pháp này trong thực tiễn cho đến nay vẫn chưa rõ. Chính vì vậy, chúng tôi nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: Đánh giá liên quan đáp ứng của phác đồ Irinotecan-Cisplatin trên ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 60 BN ung thư phổi tế bào nhỏ, giai đoạn lan tràn được điều trị bằng hóa chất phác đồ Irinotecan-Cisplatin tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 1/2015 đến tháng 7/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh

nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn có thể trạng PS=0-2. Được điều trị hóa chất lần đầu phác đồ Irinotecan và Cisplatin ít nhất 3 chu kỳ. Có tổn thương đích đánh giá được đáp ứng theo các tiêu chuẩn RECIST 1.0. Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn cần có chức năng gan, thận huyết học ổn định. Không điều trị bằng phẫu thuật, xạ trị. Có hồ sơ lưu trữ ghi nhận thông tin nghiên cứu đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có điều trị phẫu thuật, xạ trị, bỏ dở điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả can thiệp lâm sàng không đối chứng

Phác đồ Irinotecan-Cisplatin chu kỳ 21 ngày.

- Irinotecan 65mg/m², pha trong dung dịch mặn 0,9% hoặc Glucose 5%, truyền TM trong 60 phút vào ngày 1,8.

- Cisplatin 60mg/m², pha trong dung dịch mặn 0,9%, truyền TM trong 1-3 giờ vào ngày 1.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu được dùng dự phòng thuốc chống nôn, chống sốt trước và sau khi truyền hóa chất. Ngoài ra bệnh nhân được điều trị phối hợp như chọc hút, dẫn lưu dịch màng phổi, màng tim, thuốc giảm đau, an thần ... Khi bệnh nhân gặp tác dụng phụ độ 3, 4 thì được can thiệp như kháng sinh, thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt, truyền máu ... theo yêu cầu.

* Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng

- Tuổi, giới, tiền sử bệnh, bệnh phối hợp. Đánh giá toàn trạng theo chỉ số PS (ECOG). Các triệu chứng cơ năng, thực thể thể, toàn thân.

- Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh: CTscanner lồng ngực, siêu âm vùng cổ, ổ bụng-tiểu khung, xạ hình xương, MRI/PET-CT

- Chẩn đoán giai đoạn lan tràn, phân

nhóm theo TNM

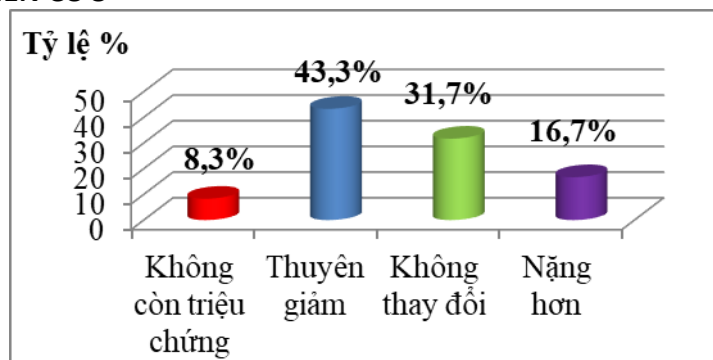
- * Đánh giá hiệu quả điều trị của phác đồ
 - Thời điểm đánh giá: đánh giá đáp ứng điều trị sau 3 và 6 chu kỳ hóa trị.
 - Đánh giá đáp ứng với điều trị hóa chất: cơ năng theo sự thuyên giảm các triệu chứng

cơ năng trên lâm sàng. Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn (RECIST) phiên bản 1.0 [5].

2.3. Xử lý và phân tích số liệu

- Các thông tin thu thập được mã hoá và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.
- Các thuật toán thống kê

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



Biểu đồ 1. Đáp ứng cơ năng

Phần lớn bệnh nhân không còn triệu chứng hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị 51,6%; 31,7% số bệnh nhân không có cải thiện triệu chứng; tuy nhiên 16,7% có tình trạng lâm sàng xấu.

Bảng 1. Đáp ứng thực thể

Đáp ứng	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	3	5,0
Đáp ứng một phần	31	51,7
Bệnh giữ nguyên	17	28,3
Tiến triển	9	15,0
Tổng	60	100

Trong nghiên cứu có 5% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 56,7%; tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 28,3%; tỷ lệ bệnh tiến triển là 15%.

Bảng 2. Đáp ứng theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn	Tình trạng đáp ứng thực thể, n (%)		n (%)	p
	ĐÚ	Không ĐÚ		
IIIB	2 (100)	0 (0)	2 (100)	0,501
IV	32 (55,2)	26 (44,8)	58 (100)	
Tổng	34 (56,7)	26 (43,3)	60 (100)	

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIB là 100%, cao hơn so với 55,2% ở nhóm bệnh nhân giai đoạn IV, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,501$.

Bảng 3. Đáp ứng theo liều điều trị

Liều điều trị	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
≥ 85%	31(63,3)	18(36,7)	49(100)	0,006
80 - 85%	3(27,3)	8(72,7)	11(100)	
Tổng	34(56,7)	26(43,3)	60(100)	

: Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm điều trị liều ≥85% là 63,3%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng 27,3% ở nhóm bệnh nhân điều trị liều 80-85%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,006

Bảng 4. Đáp ứng theo chỉ số PS

PS	Tình trạng đáp ứng thực thể n (%)		n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
PS=0-1	31(60,8)	20(39,2)	51(100)	0,482
PS=2	3(33,3)	6(66,7)	9(100)	
Tổng	34(56,7)	26(43,3)	60(100)	

đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số PS=0-1 là 60,8%, cao hơn so với 33,3% ở nhóm có chỉ số PS=2. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với p=0,482.

Bảng 5. Đáp ứng theo số vị trí di căn xa

Số vị trí di căn	Tình trạng đáp ứng thực thể, n (%)		n (%)	p
	ĐƯ	Không ĐƯ		
Không di căn	7(77,8)	2(22,2)	9(100)	0,001
Một vị trí	16(64)	9(36)	25(100)	
≥ Hai vị trí	11(42,3)	15(57,7)	26(100)	
Tổng	34(56,7)	26(43,3)	60(100)	

Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân không di căn là 77,8%, cao hơn so với nhóm di căn một vị trí (64%) và nhóm di căn ≥ hai vị trí (42,3%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa 3 nhóm này (p=0,001).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đáp ứng điều trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 3 bệnh nhân (5%) đạt đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 56,7%, bệnh giữ nguyên 28,3%, bệnh tiến triển 15%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn so nghiên cứu trước [6] tiếp theo là nhóm bệnh nhân tái phát sau hóa chất bước 1 với phác đồ EP và nhóm bệnh nhân được hóa trị phác đồ Irinotecan kết hợp Cisplatin ở bước 1 chiếm tỷ lệ lần lượt là

34% và 17,1%, trong nghiên cứu này, đối tượng được chọn lựa là nhóm bệnh nhân được hóa trị phác đồ Irinotecan kết hợp Cisplatin ở bước 1. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của chúng tôi tương tự so với nghiên cứu Hana là 48% [6] và kết quả của Dovore Le Chevalier đã điều trị bước 1 UTPTBN bằng Irinotecan đơn thuần và đạt được tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 16% [7].

4.2. Mối liên quan giữa đáp ứng thực thể với một số yếu tố

- Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân được điều trị liều $\geq 85\%$ là 63,3%, cao hơn so với tỷ lệ đáp ứng 27,3% ở nhóm bệnh nhân điều trị liều 80-85%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,006$. Với liều $\geq 85\%$, được áp dụng cho bn có thể trạng tốt hơn, do đó hiệu quả đáp ứng cũng tốt hơn, nghiên cứu này cao hơn so của Trương Kiều Oanh và là 34,7%, 21,4% [8]. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân có chỉ số PS=0-1 là 60,8%, cao hơn so với 33,3% ở nhóm có chỉ số PS=2. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,482$. Tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân không di căn là 77,8%, cao hơn so với nhóm di căn 1 vị trí (64%) và nhóm di căn ≥ 2 vị trí (42,3%). Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ đáp ứng giữa 3 nhóm này ($p=0,001$). Có lẽ khi bn di căn càng nhiều thì thể trạng càng yếu, khả năng dung thuốc hạn chế, hiệu quả điều trị cũng thấp.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ kiểm soát được các triệu chứng cơ năng là 83,3%, trong đó 8,3% bệnh nhân hết các triệu chứng và 43,3% bệnh nhân giảm triệu chứng. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 56,7% trong đó 5% đáp ứng hoàn toàn và 51,7% đáp ứng một phần, bệnh ổn định chiếm tỷ lệ 28,3%. Tỷ lệ kiểm soát được bệnh đạt 85%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP (2013). Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, Chest;143:e400S-419S.
2. Stinchcombe TE, Gore EM (2010). Limited-stage small cell lung cancer: current chemoradiotherapy treatment paradigms. Oncologist ;15:187-195.
3. Kazumasa Noda, Yutaka Nishiwaki, Masaaki Kawahara, et al (2002). Irinotecan plus Cisplatin Compared with Etoposide plus Cisplatin for Extensive Small- Cell Lung Cancer. N. Engl. J. Med., Jan; 346: 85 - 91.
4. Jackman DM, Johnson BE (2005). Small-cell lung cancer. Lancet ;366:1385-1396.
5. Trần Văn Thuận và cs (2014). Đánh giá hiệu quả hóa chất phác đồ Irinotecan-Cisplatin trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi tế bào nhỏ giai đoạn lan tràn. Tạp chí Y học Việt nam tháng 4-số 2/2014.
6. Hanna N, Bunn PA, Jr, Langer C, et al (2006). Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer 10.1200/JCO.2005.04.8595. J Clin Oncol; 24: 2038-2043.
7. Le Chevalier T, Ibrahim N, Chomy P, et al (1997). A phase II study of irinotecan (CPT-11) in patients with small cell lung cancer (UTPTBN) progressing after initial response to first-line chemotherapy (Meeting abstract); ASCO Annual Meeting.
8. Trương Kiều Oanh (2017). Đánh giá đáp ứng hóa chất phác đồ Paclitaxel-Carboplatin bước 1 ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV trên 60 tuổi, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA TS-1 ĐƠN TRỊ LIỆU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT, DI CĂN

Nguyễn Thị Hương*, Lê Tuấn Trung*, Đỗ Anh Tú*

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá hiệu quả của TS-1 đơn trị liệu trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn. **Đối tượng và phương pháp:** nghiên cứu trên 32 BN, sử dụng phương pháp can thiệp lâm sàng không đối chứng. **Kết quả:** tuổi trung bình: $54,7 \pm 4,5$; nam chiếm 56,3%, nữ chiếm 43,7%; vị trí di căn tại gan 28,1%, hạch 25,0%, phúc mạc 25,0%, phổi 12,5% và xương 9,4%; di căn một vị trí: 20 BN, di căn nhiều vị trí: 12 BN; tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 0%, một phần 25%, bệnh ổn định 28,1%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 53,1%; sống thêm bệnh không tiến triển (PFS): $3,4 \pm 0,3$ tháng. **Kết luận:** sử dụng TS-1 đơn trị liệu trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn cho kết quả khả quan với tỷ lệ đáp ứng là 25%, kiểm soát bệnh đạt 53,1% và thời gian ổn định là 3,4 tháng.

Từ khóa: TS-1, đơn trị, ung thư dạ dày, tái phát, di căn

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE EFFECTIVENESS OF TS-1 MONOTHERAPY IN GASTRIC CANCER PATIENTS WITH RECURRENT, METASTATIC STAGE

Purpose: To evaluate the efficacy of TS-1 monotherapy in patients with recurrent,

metastatic gastric cancer. **Materials and Methods:** study on 32 patients, using non-controlled clinical intervention methods. **Result:** Average age: 54.7 ± 4.5 ; male accounts for 56.3%, female 43.7%; liver metastasis 28.1%, lymph node 25.0%, peritoneum 25.0%, lung 12.5% and bone 9.4%; single-site metastasis: 20 patients, multi-site metastasis: 12 patients; rate of complete 0%, a part response 25%, stable disease 28.1%; disease control rate 53.1%; Non-progressive disease survival (PFS): 3.4 ± 0.3 months. **Conclusion:** Using TS-1 monotherapy in patients with recurrent and metastatic gastric cancer achieved positive results with a response rate of 25%, disease control reaching 53.1% and stabilization time of 3.4 months.

Key words: TS-1, monotherapy, gastric cancer, recurrent, metastatic

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTDD là một trong những bệnh ung thư phổ biến trên thế giới và ngày càng có xu hướng gia tăng cả tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong. Theo Globocan 2018, ung thư dạ dày xếp thứ 5 về tỷ lệ mắc và xếp thứ 3 về tỷ lệ tử vong. Tại Việt Nam, theo Globocan 2018 ung thư dạ dày đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc ở cả hai giới, chiếm tới 10,6% tổng số ca mắc mới của tất cả các loại ung thư. Phát hiện sớm và phẫu thuật triệt căn có thể cải thiện sống còn cho những bệnh nhân ung thư dạ dày tại vùng. Tuy nhiên số người bệnh được phát hiện và chẩn đoán sớm còn chiếm tỷ lệ thấp.

Đối với ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn mục đích điều trị chính là giảm nhẹ

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hương
Email: huongcun170977@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

các triệu chứng, cải thiện chất lượng sống và kéo dài thời gian sống thêm. Hóa trị liệu được chứng minh có hiệu quả hơn trong kiểm soát bệnh, cải thiện các triệu chứng lâm sàng cũng như chất lượng sống đồng thời kéo dài thời gian sống thêm so với chăm sóc nâng đỡ. Đối với những bệnh nhân đã thất bại với hóa trị liệu trước đó và sức khỏe hạn chế, hóa chất đơn trị liệu là lựa chọn hợp lý.

Trong TNLS (AIO), Thuss-Patience và cs, 40 BN UTDD tiến triển sau hóa chất bước 1 có chỉ số thể trạng KPS từ 0-2, được điều trị bằng Irinotecan so sánh với chăm sóc nâng đỡ. Kết quả: OS kéo dài hơn ở nhóm được điều trị hóa chất 4 so với 2,4 tháng, $p=0,012$. Tỷ lệ đáp ứng là 44% so với 5%. Sadanori Abe và cs nghiên cứu trên 40 BN UTDD tiến triển tái phát được điều trị bằng TS-1 đơn trị. Kết quả thu được: CR 7,5%; PR 20%; SD 25%; PD 17,5%; tỷ lệ đáp ứng đạt 39,3% [4].

TNLS pha III (SPIRITS) TS-1 phối hợp Cisplatin được so sánh với TS-1 đơn trị trong điều trị bước 1 UTDD tiến triển, OS cao hơn ở nhóm dùng phối hợp 13 so với 11 tháng, với $p=0,04$; PFS cao hơn có ý nghĩa: 6 tháng vs 4 tháng, $p<0,001$. Tỷ lệ đáp ứng là 54% vs 31%, tuy nhiên độc tính huyết học cao hơn ở nhóm dùng kết hợp [5]. Tại Việt Nam, TS-1 cũng mới có mặt trong vài năm gần đây do đó hiện còn ít các báo cáo tổng kết về hiệu quả cũng như tính an toàn của thuốc đặc biệt khi thuốc được sử dụng đơn trị trên nhóm đối tượng ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn. Chính vì vậy, nhóm nghiên cứu tiến hành đề tài với mục tiêu: “*Đánh giá hiệu quả điều trị của TS one đơn trị liệu trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

32 bệnh nhân được chẩn đoán UTDD giai đoạn tiến triển tái phát, di căn được điều trị tại Trung tâm CSGN, Bệnh viện K.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTDD giai đoạn tiến triển tái phát, di căn không có khả năng dùng các phác đồ hóa chất truyền và không còn khả năng phẫu thuật.

- Tuổi từ 18 trở lên, có bằng chứng MBH, đồng ý điều trị.

- Điều trị ít nhất 3CK, có đầy đủ thông tin cần thiết ghi chép trong HSBA.

- KPS từ 60% trở lên, chức năng gan thận, tủy xương cho phép.

- Có các tổn thương đánh giá được theo tiêu chuẩn RECIST.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Dị ứng với các thành phần của thuốc.

- Đã sử dụng TS-1 trong các phác đồ điều trị trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Can thiệp lâm sàng không đối chứng; chọn mẫu thuận tiện, có chủ đích.

- Xử lý và phân tích số liệu theo phần mềm SPSS 19.0; phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp Kaplan – Meier.

2.3. Các bước tiến hành

Những BN phù hợp sẽ được ghi nhận các thông tin về lâm sàng (chẩn đoán ban đầu; các phương pháp đã điều trị; chỉ số KPS, mức độ đau) và làm các xét nghiệm cần thiết (siêu âm, chụp cắt lớp, X- quang, xạ hình xương, xét nghiệm máu...) để đánh giá tình trạng bệnh. Áp dụng liệu trình điều trị:

+ Liều lượng của TS-1 được tính theo diện tích cơ thể (BSA)

BSA < 1,25: liều 40 mg, hai lần mỗi ngày; BSA: 1,25 - <1,5: 50 mg, hai lần mỗi ngày; BSA ≥ 1,5: 60 mg, hai lần mỗi ngày

+ Thuốc được uống vào buổi sáng và buổi tối trong 14 ngày liên tiếp, sau đó nghỉ 07

ngày (1 chu kỳ). Chu kỳ điều trị này được lặp lại mỗi 3 tuần.

+ Quá trình điều trị sẽ tiếp tục đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được hoặc người bệnh từ chối điều trị.

Đánh giá hiệu quả: những bệnh nhân được điều trị tối thiểu 3 CK sẽ được đánh giá hiệu quả của thuốc.

- Tỷ lệ đáp ứng: hoàn toàn, một phần, bệnh ổn định và bệnh tiến triển.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR): $DCR = CR + PR + SD$ (đáp ứng hoàn toàn) + PR (đáp ứng một phần) + SD (bệnh ổn định).

- Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

3.1.1. Tuổi, giới:

Tuổi trung bình	Trẻ nhất	Già nhất
54,7±4,5	36	73
Giới	n	%
Nam	18	56,3
Nữ	14	43,7
Tổng	32	100

Tuổi TB: 54,7 ± 4,5, nam giới chiếm ưu thế với 56,3%.

3.1.2. Chẩn đoán bệnh hiện tại

Chẩn đoán	Số bệnh nhân	%
Tái phát, di căn sau điều trị	20	62,5
Di căn tại thời điểm chẩn đoán	12	37,5
Tổng	32	100

BN được chẩn đoán di căn ngay từ ban đầu chiếm tỷ lệ 37,5%

3.1.3. Đặc điểm di căn

Vị trí di căn	n	%
Gan	9	28,1
Hạch	8	25,0
Phức mạc	8	25,0
Phổi	4	12,5
Xương	3	9,4
Tổng	32	100
Số vị trí cơ quan di căn		
Một vị trí	20	62,5
Nhiều vị trí	12	37,5
Tổng	32	100

vị trí di căn thường gặp nhất là gan (28,1%), hạch (25%), phúc mạc (25%), phổi (12,5%), xương (9,4%). Di căn cùng lúc nhiều vị trí (37,5%).

3.2. Đánh giá hiệu quả của thuốc

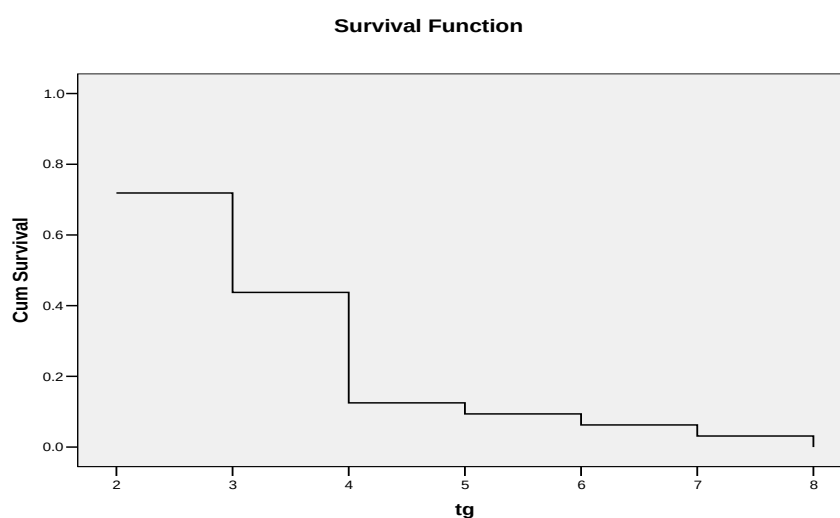
3.2.1. Đáp ứng cơ năng:

	Trước điều trị $\bar{X} \pm SD$	Sau điều trị
Chỉ số toàn trạng KPS (%)	65,4 $\pm$ 5,3	75,1 $\pm$ 7,7
	p = 0,04	
Triệu chứng đau (điểm)	5,4 $\pm$ 1,2	3,7 $\pm$ 1,3
	p = 0,023	

BN trước điều trị có chỉ số toàn trạng thấp, TB 65,4 $\pm$ 5,3. Chỉ số này được cải thiện sau điều trị, TB 75,1 $\pm$ 7,7. BN có mức đau TB 5,4 $\pm$ 1,2 điểm và được cải thiện sau điều trị giảm còn 3,7 $\pm$ 1,3 điểm

3.2.2. Đáp ứng thực thể:

Mức đáp ứng	n	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	8	25
Ổn định	9	28,1
Tiến triển	15	46,9
Tỷ lệ đáp ứng		25%
Tỷ lệ kiểm soát bệnh		53,1%
Tổng	32	



tỷ lệ đáp ứng đạt 25% (đều đáp ứng một phần), tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 53,1% trong đó 25% đáp ứng một phần và 28,1% bệnh ổn định.

3.2.3. Kết quả sống thêm bệnh không tiến triển (PFS):

Trung vị sống bệnh không tiến triển đạt 3,4 $\pm$ 0,3 tháng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm chung

- Tuổi mắc bệnh: TB $54,7 \pm 4,5$ tuổi trẻ nhất 32, tuổi lớn nhất 75. Tuổi mắc bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi trẻ hơn so với một số nghiên cứu khác. Nghiên cứu của Sung Ryol Lee trên 51 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát hoặc di căn điều trị TS-1 bước 1, tuổi TB 62, nam giới chiếm tỷ lệ 62,7% [5].

- Giới: UTDD là bệnh lý xảy ra phổ biến ở nam hơn ở nữ, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự. Tỷ lệ nam giới chiếm 56,3% và ở nữ giới 43,7%. Tuy nhiên tỷ lệ nữ trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu của Sung Ryol Lee, tỷ lệ nữ 37,3%.

- Chỉ số toàn trạng: đại đa số người bệnh có chỉ số toàn trạng hạn chế, trung vị KPS 65,4%. Triệu chứng đau khá phổ biến gặp ở 23 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 71,8% với mức độ đau TB là $5,2 \pm 1,2$ điểm.

- Chẩn đoán giai đoạn bệnh hiện tại: trong số 32 bệnh nhân có 12 bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu ở giai đoạn IV, còn lại 20 bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tiến triển tái phát và hoặc di căn sau điều trị. Trong 32 bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu, có 12 bệnh nhân điều trị TS-1 cho bước 3 chiếm 37,5%, 11 bệnh nhân điều trị TS-1 cho bước 2 chiếm 34,4% và 9 bệnh nhân chiếm 28,1% dùng TS-1 cho điều trị bước 1 tương ứng với những bệnh nhân có thể trạng yếu kém.

- Vị trí tổn thương di căn: gan, hạch và phúc mạc là những vị trí di căn phổ biến nhất với tần suất lần lượt là 28,1%, 25% và 25%; kế đến là phổi và xương với tỷ lệ 12,5% và 9,4%. Di căn cùng lúc nhiều vị trí cũng khá thường gặp chiếm tỷ lệ 37,5%. Trong nghiên

cứu của Sung Ryol Lee, TS-1 được lựa chọn điều trị bước 1 cho 51 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát, di căn thì tất cả các trường hợp di căn đều là di căn một vị trí, phổ biến nhất là phúc mạc với 56,8%; gan 19,6%; xương 9,8% và di căn các vị trí còn lại 13,8% [5].

4.2. Đánh giá hiệu quả của TS-1

- Đáp ứng cơ năng: việc điều trị bằng TS-1 cho nhóm bệnh nhân nghiên cứu đã cải thiện được chỉ số toàn trạng của người bệnh một cách có ý nghĩa (tăng 10%). Triệu chứng đau của người bệnh cũng đã cải thiện tốt (giảm 1,7 điểm), $p < 0.05$.

- Đáp ứng thực thể: trong nghiên cứu của chúng tôi: đáp ứng hoàn toàn 0%, tỷ lệ đáp ứng một phần 25%, tỷ lệ bệnh ổn định 28,1% và có tới 46,9% bệnh tiến triển phải dùng điều trị trong đó 28,1% tiến triển sau 3 chu kỳ và 18,8% tiếp tục tiến triển ở những chu kỳ tiếp theo. Như vậy, việc điều trị bằng TS-1 đã giúp kiểm soát bệnh ở 53,1% các trường hợp, cao hơn kết quả của Sung Ryol Lee với tỷ lệ kiểm soát bệnh là 46,5% mặc dù các bệnh nhân của nghiên cứu này có độ tuổi TB cao hơn và chỉ số toàn trạng tốt hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Lý giải cho điều này, chúng tôi cho rằng có thể do liệu trình điều trị của chúng tôi ngắn ngày hơn chỉ 21 ngày trong đó bệnh nhân uống thuốc 14 ngày và nghỉ 7 ngày, trong khi đó liệu trình trong các nghiên cứu là 35 ngày, bệnh nhân uống thuốc 28 ngày và nghỉ 14 ngày [5].

Trong nghiên cứu của Sadanori và cs trên 40 bệnh nhân ung thư dạ dày tái phát, di căn được điều trị TS-1 bước 1, kết quả thu được: 7,5% đáp ứng hoàn toàn; 20% đáp ứng một phần và 25% bệnh ổn định, trung vị sống thêm toàn bộ 478 ngày. Như vậy tỷ lệ kiểm

soát bệnh đạt 52,5% cũng tương tự kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi [6].

Wasaburo Koizumi khi so sánh hiệu quả của phác đồ TS-1 kết hợp với Cisplatin với TS-1 đơn trị trong TNLS - SPIRITS. Kết quả của nhánh dùng TS-1 đơn trị có thời gian ổn định bệnh là 4 tháng với tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 0,94%; đáp ứng bán phần 30,2% [7].

- Sống thêm bệnh không tiến triển: Việc điều trị bằng TS-1 đơn trị cho nhóm bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát, di căn đã duy trì được tình trạng ổn định bệnh trung bình $3,4 \pm 0,3$ tháng. Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 28,1% bệnh nhân được sử dụng cho điều trị bước 1, còn lại đa số người bệnh được sử dụng cho bước 2 và bước 3 nhưng lợi ích về PFS không có sự khác biệt nhiều so với kết quả trong nghiên cứu của Sung Ryol Lee, PFS đạt 4 tháng, hay trong nghiên cứu SPIRITS, nhánh dùng TS-1 đơn trị cũng cho kết quả PFS đạt 4 tháng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 32 bệnh nhân ung thư dạ dày được chẩn đoán ở giai đoạn bệnh tiến triển tái phát, di căn điều trị bằng TS-1 đơn trị liệu, kết quả thu được:

- Đáp ứng cơ năng: TS-1 giúp cải thiện chỉ số toàn trạng 10% và giảm triệu chứng đau 1,7 điểm một cách có ý nghĩa với các giá trị $P < 0,05$

- Đáp ứng thực thể: mặc dù phần lớn được điều trị sau bước 2 nhưng TS-1 đã đạt được

tỷ lệ đáp ứng là 25%, đều là đáp ứng một phần với tỷ lệ kiểm soát bệnh lên đến 53,1%.

- Thời gian ổn định bệnh: trung vị sống thêm bệnh không tiến triển đạt $3,4 \pm 0,3$ tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J. Ferlay, M. Colombet (2018).** Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN source and methods. Published 23 October 2018
2. **Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai (2010).** Điều trị nội khoa bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học.
3. **NCCN Guidelines™(2019).** Gastric cancer , ver 3.2016. 2016, NCCN, p 21
4. **Sung Ryol Lee, Hyung Ook Kim.(2011).** S-1 plus Cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRIST trial): a phase III trial. Published online 2011 September.
5. **Sadanori Abe, Masao Kojima (2011).** A clinical results of TS-1 in advanced and recurrent gastric cancer in our hospital. Published online 2011. 81(3): 163–168,
6. **Wasaburo Koizumi, Hiroyuki Narahara, Takuo Hara (2008).** Treatment options in patients with metastatic gastric cancer: Current status and future perspectives. Publish February 18, 2008
7. **Wasaburo Koizumi (2014).** Clinical outcomes of TS-1 chemotherapy for advanced and recurrent gastric cancer. 2014 Apr 14; 20(14): 3905–3915.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ CHOPE TRÊN BỆNH NHÂN U LYMPHO KHÔNG HODGKIN TẾ BÀO T

Nguyễn Thị Thu Hường¹, Hoàng Dương Huy²,
Nguyễn Tiến Quang², Đỗ Huyền Nga²

TÓM TẮT

Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả đáp ứng điều trị và độc tính của phác đồ CHOPE trên những bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T. Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên 22 bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T điều trị tại khoa Nội Hệ tạo huyết bệnh viện K từ tháng 5/2019 đến tháng 11/2020. Kết quả cho thấy tỷ lệ đáp ứng khách quan là 91%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 59,1%. Độc tính trên hệ tạo huyết 59%, trong đó thiếu máu 54,5% mức độ nhẹ, giảm bạch cầu 36,3% chủ yếu là độ IV kèm theo sốt. Độc tính tăng men gan 27,3%, thần kinh ngoại vi 22,7%, loét miệng 13,6%.

Từ khóa: CHOPE, u lympho không Hodgkin tế bào T.

SUMMARY

ASSESSMENT THE OUTCOME OF CHOPE REGIMENT IN PATIENTS WITH T CELL NON HODGKIN LYMPHOMA

The study aimed to evaluate the outcome of the response rate and toxicities of CHOPE regiment in the patients with T cell non Hodgkin lymphoma. A prospective descriptive study on 22 patients with T cell non Hodgkin lymphoma

were treated with CHOPE regiment in Hematology Department of K hospital from 5/2019 to 11/2020. The results showed that the objective response rate was 91%, the overall response rate was 59.1%. Toxicity on the hematology system was 59%, in which anemia was 54.5% (mainly mild level), leukopenia was 36.3% (mainly grade IV with fever). Increased liver enzymes toxicity was 27.3%, peripheral nerves was 22.7%, mucositis was 13.6%.

Key words: CHOPE, T cell non Hodgkin lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho không Hodgkin tế bào T chiếm khoảng 15% trong số các U lympho không Hodgkin, phần lớn các tế bào ung thư phát triển từ tế bào dòng T trưởng thành. Bệnh thường xảy ra ở người lớn, tuổi trung bình 60 tuổi, hầu hết bệnh nhân có biểu hiện nổi hạch toàn thân kèm theo hội chứng B [1]. Diễn tiến lâm sàng của U lympho không Hodgkin tế bào T thường diễn ra rầm rộ, và nếu lui bệnh thì cũng thường tái phát. Dựa vào hoá mô miễn dịch, u lympho không Hodgkin tế bào T chia thành nhiều dưới nhóm khác nhau: u lympho tế bào T ngoại vi, u lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch, u lympho tế bào T lớn bất thực sản, u lympho tế bào T tại biểu mô đường ruột, u lympho tế bào T nguyên phát tại da...[2]. Hiện nay mặc dù có nhiều tiến bộ trong điều trị u lympho không Hodgkin, tuy nhiên điều trị u lympho không Hodgkin tế bào T vẫn là thách thức lớn. Phác đồ CHOP (cyclophosphamide,

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hường
Email: nguyennhuong.onc@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

doxorubicin, vincristine, prednisolone) là phác đồ cơ bản trong điều trị bước đầu u lympho không Hodgkin, tuy nhiên kết quả điều trị vẫn hạn chế, thời gian sống toàn bộ trung vị chỉ đạt 6,5 tháng do tái phát sớm. Etoposide là một hoá chất gây độc tế bào, phá vỡ chuỗi kép AND thông qua ức chế hoạt động của Topoisomerase II. Sự phối hợp phác đồ CHOP với etoposide đã được chứng minh mang lại lợi ích cao về thời gian sống, tuy nhiên độc tính cao hơn và đa số chỉ định cho những bệnh nhân trẻ tuổi dưới 60, có thể trạng chung tốt [2,3,4]. Khoa Nội Hệ tạo huyết Bệnh viện K được thành lập từ T5/2019, đã sử dụng phác đồ CHOPE trong điều trị nhưng chưa có nghiên cứu đánh giá hiệu quả. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá kết quả điều trị về đáp ứng và độc tính của phác đồ CHOPE trên những bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T tại khoa Nội Hệ tạo huyết bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định u

lympho không Hodgkin tế bào T bằng giải phẫu bệnh và hoá mô miễn dịch, điều trị phác đồ CHOPE tại khoa Nội Hệ tạo huyết Bệnh viện K.

2.2. Phương pháp

- Thiết kế nghiên cứu: mô tả tiến cứu trên 22 bệnh nhân u lympho không Hodgkin từ T5/2019 đến tháng 11/2020.

- Các biến số trong nghiên cứu:

+ Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu về tuổi, giới, chỉ số toàn trạng (PS), hội chứng B, đặc điểm các vị trí tổn thương, acid uric, LDH trước điều trị, thể mô bệnh học, giai đoạn bệnh (theo Ann Arbor).

+ Kết quả điều trị về tỷ lệ đáp ứng (theo Lugano)

+ Độc tính của phác đồ điều trị theo CTCAE 4.0

- Phân tích số liệu: Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Đây là nghiên cứu mô tả, phác đồ điều trị đã được phê duyệt bởi Bộ Y tế Việt Nam. Đề tài nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức của Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

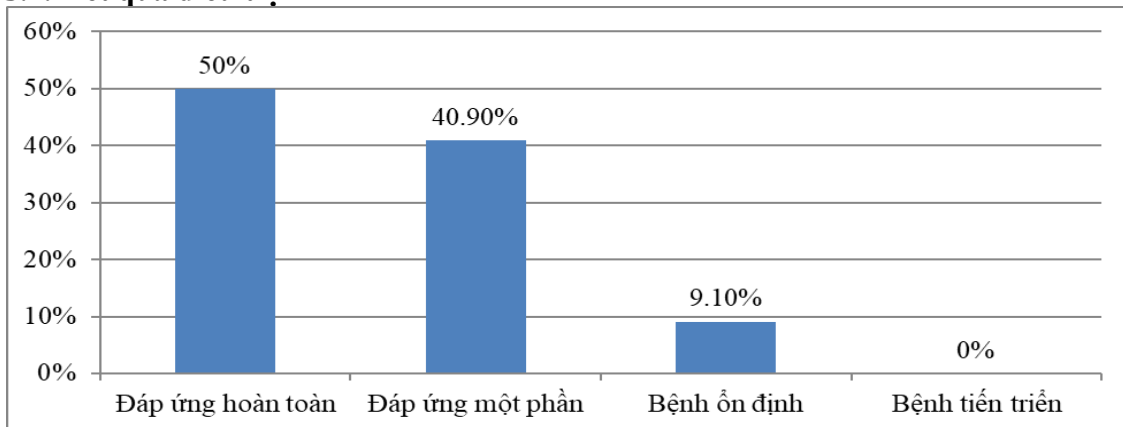
Đặc điểm		N	%
Giới			
	Nam	20	90,9
	Nữ	2	9,1
Tuổi trung bình		46,5 ± 11,3	
Chỉ số toàn trạng			
	0-1	18	81,8
	2	4	18,2
Hội chứng B			
	Có	15	68,2
	Không	7	31,8
Các vị trí tổn thương			

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

	Hạch cổ	19	86,4
	Hạch nách	12	54,5
	Hạch trung thất	9	40,9
	Hạch ổ bụng	10	45,5
	Hạch bẹn	6	27,3
	Cơ quan lympho khác	1	4,5
	Ngoài hạch	5	22,7
	Acid uric		
	Bình thường	20	68,2
	Tăng	7	31,8
	LDH		
	Bình thường	20	90,9
	Tăng	2	9,1
	Giải phẫu bệnh		
	U lympho tế bào lớn bất thực sản ALK âm tính	4	18,2
	U lympho tế bào lớn bất thực sản ALK dương tính	2	9,1
	U lympho tế bào T nguyên bào miễn dịch mạch	8	36,4
	U lympho tế bào T ngoại vi, không đặc hiệu khác	8	36,4
	Giai đoạn bệnh		
	I	4	18,2
	II	5	22,7
	III	10	45,5
	IV	3	13,6

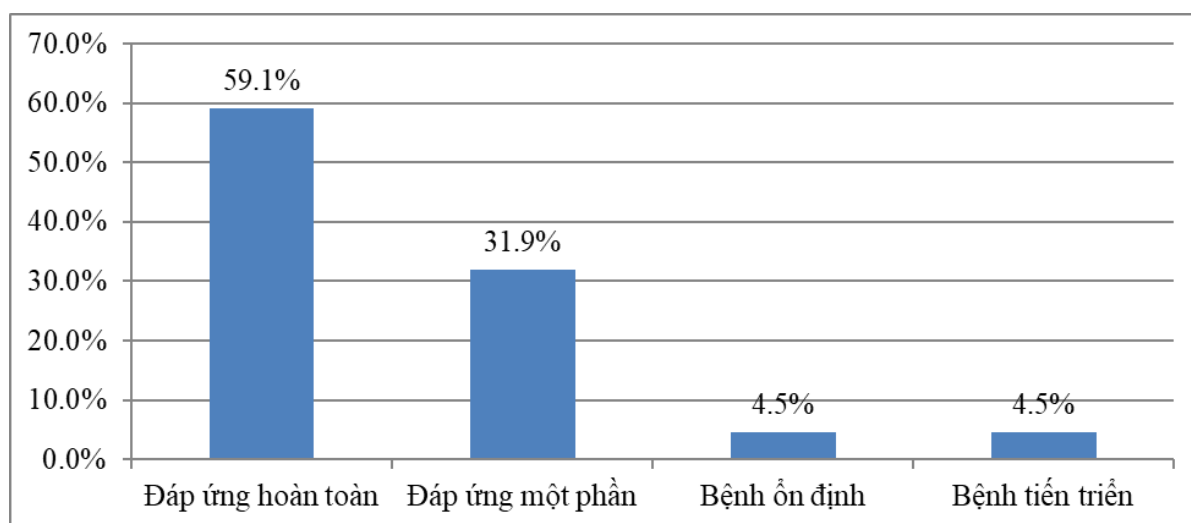
Đa số bệnh nhân là nam giới, chỉ số toàn trạng 0-1 điểm, có hội chứng B (68,2%), giai đoạn III (45,5%).

3.2. Kết quả điều trị

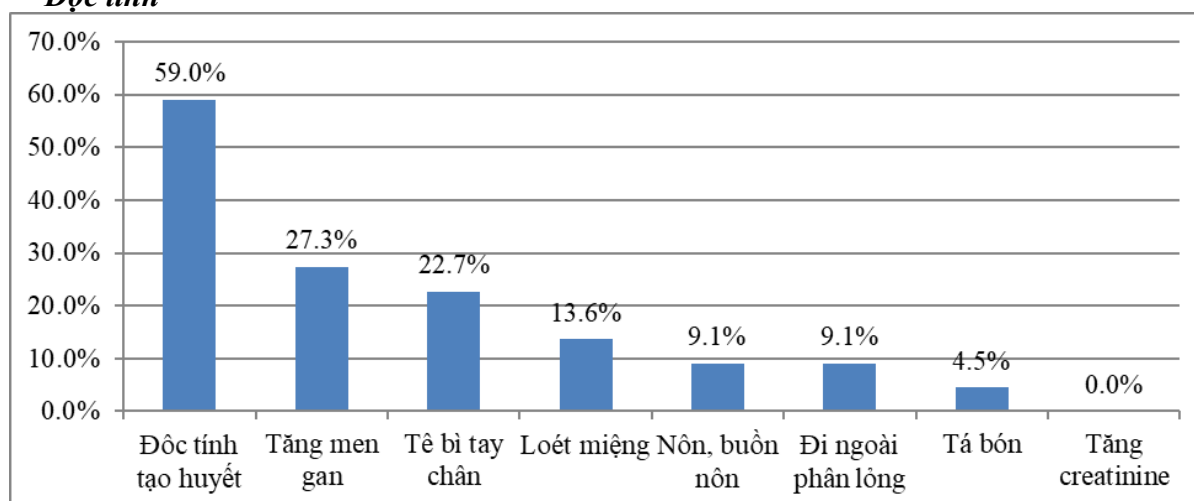


Biểu đồ 1. Kết quả đáp ứng sau 3 chu kỳ

Tỷ lệ đáp ứng sau 3 chu kỳ cao (90,9%) trong đó đáp ứng hoàn toàn 50%, đáp ứng 1 phần 40,9%

**Biểu đồ 2. Kết quả đáp ứng sau 6 chu kỳ**

Tỷ lệ đáp ứng sau 6 chu kỳ 91% trong đó đáp ứng hoàn toàn 59,1%, đáp ứng 1 phần 31,9%, 1 bệnh nhân tiến triển chiếm tỷ lệ 4,5%.

Độc tính**Biểu đồ 3. Độc tính của phác đồ**

Độc tính thường gặp nhất là độc tính trên hệ tạo huyết 59,0%, tiếp đến là tăng men gan 27,3%, tê bì tay chân 22,7%, loét miệng 13,6%.

Bảng 2. Độc tính trên hệ tạo huyết

Độc tính		Số BN	Tỷ lệ %
Thiếu máu	Độ 1	8	36,3
	Độ 2	4	18,2
	Độ 3	0	0
	Độ 4	0	0
	Tổng	12	54,5
Hạ bạch cầu	Độ 1	1	4,5

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

	Độ 2	1	4,5
	Độ 3	2	9,0
	Độ 4	4	18,2
	Tổng	8	36,3
	Sốt hạ BC	4	18,2
Hạ tiêu cầu	Độ 1	2	9,1
	Độ 2	5	22,7
	Độ 3	0	0
	Độ 4	0	0
	Tổng	7	31,8

Tỷ lệ hạ hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu lần lượt là 54,5%, 36,3%, 31,8%. Độc tính hạ hồng cầu, tiểu cầu gặp chủ yếu độ I,II. Độc tính hạ bạch cầu chủ yếu gặp hạ bạch cầu độ IV (18,2%) với tỷ lệ sốt hạ bạch cầu tương tự.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi là 46,5 tuổi thấp hơn so với các nghiên cứu khác được công bố về u lympho tế bào T là 50-60 tuổi. Đa số bệnh nhân giai đoạn muộn III, IV và kèm theo hội chứng B, tương tự các nghiên cứu đã được công bố (bảng 1) [4,5,6,7,8].

Về kết quả điều trị, sau 3 chu kỳ có 11 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn chiếm 50%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 40,9%, không có bệnh nhân tiến triển. Sau 6 chu kỳ, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 59,1%, đáp ứng 1 phần là 31,9%, tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng là 91%, có 1 bệnh nhân tiến triển (biểu đồ 1, 2). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Young Ae Kim trên 131 bệnh nhân (tỷ lệ đáp ứng 90%) [3].

Độc tính thường gặp nhất là độc tính trên hệ tạo huyết 59%, trong đó tỷ lệ hạ hồng cầu, bạch cầu và tiểu cầu lần lượt là 54,5%, 36,3% và 31,8%. Hạ hồng cầu, tiểu cầu gặp chủ yếu độ I và độ II. Độc tính hạ bạch cầu chủ yếu gặp hạ bạch cầu độ IV (1,2%) và đều có kèm theo sốt hạ bạch cầu (bảng 2). CHOPE là phác đồ có độc tính trên hệ tạo huyết cao đặc biệt đối với bạch cầu hạt, việc

sử dụng các thuốc kích thích dòng bạch cầu dự phòng là điều cần thiết nhằm giảm tỷ lệ sốt do hạ bạch cầu, đảm bảo liệu trình điều trị. Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều được dự phòng hạ bạch cầu, mặc dù vậy tỷ lệ hạ bạch cầu độ IV kèm sốt vẫn lên tới 18,2%. So sánh với các nghiên cứu Bo Jia (2016) có tỷ lệ giảm bạch cầu lên tới 90,5%, tỷ lệ thiếu máu, giảm tiểu cầu thấp hơn lần lượt là 30,4%, 23,8% [5].

Sau độc tính trên hệ tạo huyết, 2 độc tính thường gặp khác là tăng men gan 27,3%, độc tính thần kinh ngoại vi với biểu hiện chính là tê bì tay chân 22,7% (biểu đồ 3). Đây cũng là những độc tính thường gặp đã được báo cáo trong các nghiên cứu trước đó trên thế giới. Các độc tính liên quan đến đường tiêu hoá ít gặp hơn với tỷ lệ loét miệng, buồn nôn, nôn, đi ngoài phân lỏng, táo bón lần lượt là 13,6%, 9,1%, 9,1%, và 4,5%.

Do số lượng bệnh nhân nghiên cứu còn ít, thời gian theo dõi chưa đủ dài nên nghiên cứu của chúng tôi mới dừng lại ở việc đánh giá tỷ lệ đáp ứng và các độc tính, cũng chưa đi sâu phân tích được sự khác biệt về kết quả điều trị giữa các nhóm khác biệt. Tuy nhiên kết quả bước đầu cho thấy, phác đồ CHOPE

trên bệnh nhân u lympho tế bào T cho kết quả đáng khích lệ với tỷ lệ đáp ứng cao 91%, độc tính trong giới hạn chấp nhận được, mặc dù tỷ lệ hạ bạch cầu độ IV có sốt lên tới 18,2% tuy nhiên việc điều trị phối hợp với kháng sinh và thuốc kích thích dòng bạch cầu giúp tất cả bệnh nhân hồi phục và tiếp tục điều trị hết liệu trình.

V. KẾT LUẬN

Trên bệnh nhân u lympho không Hodgkin tế bào T, phác đồ CHOPE mang lại hiệu quả cao với tỷ lệ đáp ứng khách quan 91%, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 59,1%. Về độc tính, chủ yếu gặp độc tính trên hệ tạo huyết 59%, tăng men gan 27,3%, thần kinh ngoại vi 22,7%. Trong độc tính trên hệ tạo huyết, thiếu máu chiếm tỷ lệ cao 54,5% nhưng mức độ nhẹ, giảm BC gặp tỷ lệ ít hơn 36,3% nhưng gặp chủ yếu là độ IV với biến chứng sốt hạ bạch cầu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68(6), 394–424.
2. Schmitz N, Trümper L, Ziepert M, et al (2010). Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German high-grade non-Hodgkin lymphoma study group. *Blood*, 116(18), 3418–3425.
3. Kim YA, Byun JM, Park K, et al (2017). Redefining the role of etoposide in first-line treatment of peripheral T-cell lymphoma. *Blood Advances*, 1(24), 2138–214.
4. Pfreundschuh M, Trümper L, Kloess M, et al (2004). Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL. *Blood*, 104(3), 634–641.
5. Jia B, Hu S, Yang J, et al (2016). Comparison of gemcitabin, cisplatin, and dexamethasone (gdp), CHOP, and CHOPE in the first-line treatment of peripheral T-cell lymphomas. *Hematology*, 21(9), 536–541.
6. Hande KR, Garrow GC (1993). Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med*, 94:133.
7. Rattarittamrong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, et al (2013). CHOEP-21 chemotherapy for newly diagnosed nodal peripheral T-cell lymphomas (ptcls) in Maharaj Nakorn Chiang Mai Hospital. *J Med Assoc Thai*, 96(11), 1416
8. Phạm Xuân Dũng, Trần Thị Phương Thảo, Nguyễn Chấn Hùng (1999). Lymphô không Hodgkin ở người lớn, lâm sàng, giải phẫu bệnh và điều trị. *Y Học TP Hồ Chí Minh*, 4, 426–435.

KẾT QUẢ THỜI GIAN SỐNG THÊM TOÀN BỘ CỦA DURVALUMAB SAU HÓA XẠ TRỊ TRIỆT CĂN TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III

Phạm Tuấn Anh¹

TÓM TẮT

Tổng quan: Nghiên cứu pha III PACIFIC trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ (NSCLC) giai đoạn III được điều trị hóa xạ trị đồng thời triệt căn đã chứng minh cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) so với giả dược. Phân tích này báo cáo kết quả nghiên cứu chính thứ hai là thời gian sống thêm toàn bộ. **Phương pháp nghiên cứu:** Các bệnh nhân được chỉ định ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 nhận Durvalumab 10mg/kg truyền tĩnh mạch hoặc giả dược mỗi 2 tuần trong vòng 12 tháng. Kết quả nghiên cứu chính bao gồm thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) và thời gian sống thêm toàn bộ (OS). **Kết quả:** 709 bệnh nhân tham gia nghiên cứu (473 bệnh nhân điều trị Durvalumab và 236 bệnh nhân nhận giả dược). Tính tới 22 tháng 3 năm 2018, thời gian theo dõi trung vị là 25,2 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 24 tháng ở nhánh Durvalumab là 66.3% (95% CI: 61.7-70.4) so với 55.6% ở nhánh giả dược (95% CI: 48.9-61.8). Durvalumab cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê so với giả dược với $p=0.0025$, $HR=0.68$; 99.73%CI: 0.47-0.997. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung vị lần lượt là 17.2 và 5.6 tháng ở nhánh Durvalumab so với giả dược ($HR: 0.51$; 95% CI: 0.41-0.63). Độc tính độ 3 hoặc độ 4 ở nhánh Durvalumab và giả dược lần

lượt là 30.5 và 26.1%, trong đó có 15.4% và 9.8% phải ngừng điều trị. **Kết luận:** Durvalumab cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm toàn bộ so với giả dược.

SUMMARY

OVERALL SURVIVAL WITH DURVALUMAB AFTER CHEMORADIOTHERAPY IN STAGE III NSCLC

Background: An earlier analysis in this phase 3 trial showed that durvalumab significantly prolonged progression-free survival, as compared with placebo, among patients with stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (NSCLC) who did not have disease progression after concurrent chemoradiotherapy. Here we report the results for the second primary end point of overall survival. **Methods:** We randomly assigned patients, in a 2:1 ratio, to receive durvalumab intravenously, at a dose of 10 mg per kilogram of body weight, or matching placebo every 2 weeks for up to 12 months. The primary end points were progression-free survival and overall survival. Secondary end points included the time to death or distant metastasis, the time to second progression, and safety. **Results:** 709 were enrolled (473 patients received durvalumab and 236 received placebo). As of March 22, 2018, the median follow-up was 25.2 months. The 24-month overall survival rate was 66.3% (95% confidence interval [CI], 61.7 to 70.4) in the durvalumab group, as compared with 55.6% (95% CI, 48.9 to 61.8) in the placebo group (two-sided $P=0.005$). Durvalumab

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 12.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

significantly prolonged overall survival, as compared with placebo (stratified hazard ratio for death, 0.68; 99.73% CI, 0.47 to 0.997; $P=0.0025$). Updated analyses regarding progression-free survival were similar to those previously reported, with a median duration of 17.2 months in the durvalumab group and 5.6 months in the placebo group. A total of 30.5% of the patients in the durvalumab group and 26.1% of those in the placebo group had grade 3 or 4 adverse events of any cause; 15.4% and 9.8% of the patients, respectively, discontinued the trial regimen because of adverse events. **Conclusions:** Durvalumab therapy resulted in significantly longer overall survival than placebo.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trước đây, điều trị chuẩn cho bệnh nhân NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật là hóa xạ trị đồng thời triệt căn với hóa chất bộ đôi có nền tảng Platinum [1]. Tuy nhiên, đa số các bệnh nhân đều tiến triển sau hóa xạ trị với tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ từ 15-30%, tương ứng với thời gian sống thêm trung vị không quá 28 tháng [2].

Các thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD-1 và PD-L1 đã được chứng minh hiệu quả trong một số bệnh ung thư bao gồm NSCLC [3]. Durvalumab là kháng thể đơn dòng IgG1, ức chế liên kết giữa PD-L1 với PD-1 và CD80, cho phép tế bào T nhận biết và tiêu diệt tế bào ung thư. Các bằng chứng tiền lâm sàng cho thấy hóa xạ trị giúp tăng biểu hiện PD-L1 trong các tế bào u và các thuốc ức chế PD-L1 giúp khôi phục đáp ứng miễn dịch toàn thân cũng như đáp ứng miễn dịch kéo dài sau hóa xạ trị [4].

PACIFIC là thử nghiệm lâm sàng pha III ngẫu nhiên có đối chứng, đánh giá hiệu quả của Durvalumab trên bệnh nhân NSCLC giai đoạn III đã hóa xạ trị đồng thời triệt căn. Kết

quả phân tích tạm thời đầu tiên của nghiên cứu đã cho thấy Durvalumab cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm bệnh không tiến triển so với giả dược, với $p < 0.001$. Từ kết quả này, Durvalumab đã được phê duyệt trong điều trị bệnh nhân NSCLC giai đoạn III có bệnh không tiến triển sau hóa xạ trị đồng thời triệt căn.

Trong phân tích này, các tác giả báo cáo kết quả thời gian sống thêm toàn bộ OS và cập nhật kết quả thời gian sống thêm không bệnh của thử nghiệm PACIFIC. Đồng thời kết quả nghiên cứu phụ là tính an toàn của Durvalumab cũng được đánh giá.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn là các bệnh nhân NSCLC giai đoạn III không thể phẫu thuật đã điều trị ít nhất 2 chu kỳ hóa chất có Platinum (kết hợp Etoposide, Vinblastine, Vinorelbine, Taxane hoặc Pemetrexed) đồng thời với xạ trị triệt căn. Bệnh nhân không có bệnh tiến triển sau hóa xạ trị và được phân nhóm ngẫu nhiên sau khi kết thúc xạ trị từ 1-42 ngày.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

PACIFIC là thử nghiệm ngẫu nhiên pha III, có đối chứng, mù đôi, đa trung tâm được thực hiện tại 235 trung tâm nghiên cứu trên 26 quốc gia. Bệnh nhân được phân nhóm ngẫu nhiên theo tỷ lệ 2:1 nhận Durvalumab 10 mg/kg hoặc giả dược chu kỳ 2 tuần/lần trong 12 tháng hoặc khi bệnh tiến triển, độc tính không dung nạp được hoặc bệnh nhân từ bỏ nghiên cứu. Bệnh nhân được phân tầng theo tuổi (<65 so với ≥ 65 tuổi), giới tính và tiền sử hút thuốc (đang hút thuốc lá so với từng hút thuốc lá so với không hút thuốc lá). Sau khi ngừng thử nghiệm hoặc hoàn thành phác đồ, bệnh nhân được theo dõi thời gian

sống thêm sống không bệnh tiến triển và sống thêm toàn bộ.

2.3. Kết quả nghiên cứu và cách đánh giá. Kết quả nghiên cứu chính của thử nghiệm là thời gian sống thêm không bệnh tiến triển hoặc sống thêm toàn bộ, đáp ứng đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Kết quả nghiên cứu phụ của thử nghiệm bao gồm tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại 24 tháng sau phân nhóm ngẫu nhiên, tỉ lệ đáp ứng khách quan, thời gian duy trì đáp ứng, thời tỷ lệ thêm không bệnh tiến triển tại 12 và 18 tháng và thời gian đến khi tử vong hoặc bệnh di căn xa.

Bệnh nhân được đánh giá mỗi 8 tuần trong 12 tháng điều trị đầu tiên và mỗi 12 tuần sau đó. Đánh giá tính an toàn bao gồm các độc tính không mong muốn, độc tính nghiêm trọng theo phân loại CTCAE 4.03.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

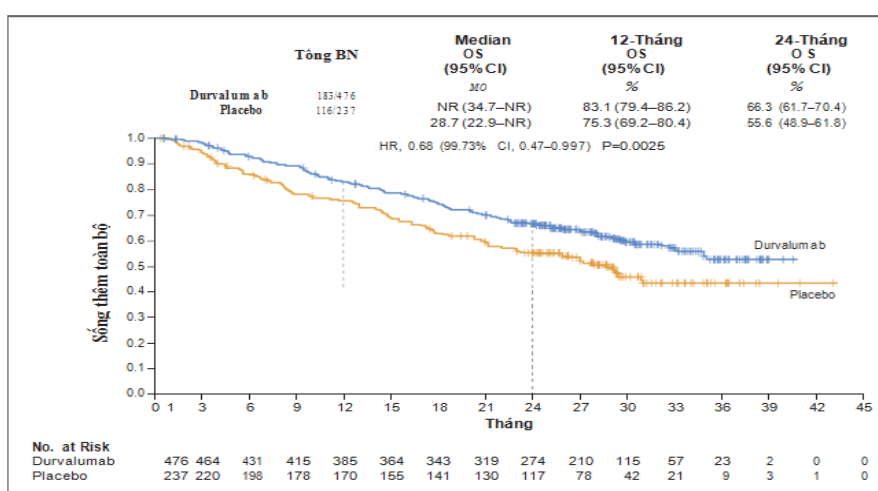
Từ tháng 5/2014 đến tháng 4/2016 có tổng số 713 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên vào nghiên cứu, trong đó có 709 (99,4%) bệnh nhân nhận ít nhất 1 liều Durvalumab

(473) hoặc giả dược (236) sau hóa xạ trị đồng thời.

Tính đến 22 tháng 3/2018 có 299 bệnh nhân ở nhánh Durvalumab và 116 bệnh nhân ở nhánh giả dược tử vong. Thời gian theo dõi sống thêm toàn bộ trung vị là 25,2 tháng (0,2 - 43,1). Số chu kì điều trị trung vị ở nhánh Durvalumab là 20 (1 - 27); ở nhánh giả dược là 14 (1 - 26). Thời gian điều trị trung bình ở nhánh Durvalumab là 40,1 tuần (1- 54) và nhánh giả dược là 28 tuần (1 - 53).

3.2. Hiệu quả điều trị

Tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại 12 tháng là 83,1% (95%CI, 79,4 - 86,2) ở nhánh Durvalumab so với 75,3% (95%CI, 69,2-80,4) ở nhánh giả dược. Tỉ lệ sống thêm toàn bộ tại 24 tháng là 66,3% (95%CI, 61,7 - 70,4) ở nhánh Durvalumab so với 55,6% (95%CI, 48,9 - 61,8) ở nhánh giả dược với $p = 0,005$. Durvalumab cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm toàn bộ so với giả dược (HR: 0,68; 99,73% CI, 0,47-0,997; $p = 0,0025$) (Hình 1). Lợi ích sống thêm toàn bộ của Durvalumab đã được quan sát trên tất cả các phân nhóm dựa theo đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ban đầu và tình trạng đáp ứng với điều trị trước đó.



Hình 1: Thời gian sống thêm toàn bộ

Tại thời điểm của phân tích này, thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình là 17.2 tháng (95%CI, 13,1-23,9) ở nhánh Durvalumab so với 5,6 tháng (95%CI 4,6-7,7) ở nhánh giả dược. Thời gian đến khi tử vong hoặc di căn xa dài hơn ở nhánh Durvalumab so với nhánh giả dược (28,3 tháng so với 16.2 tháng). Ngoài ra, tần suất xuất hiện tổn thương mới là 25% ở nhánh Durvalumab so với 33,8% ở nhánh giả dược với tỷ lệ di căn não mới xuất hiện ở nhánh Durvalumab thấp hơn (6,3% vs 11,8%). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 30,0% (95% CI, 25,8-34,5) ở nhánh Durvalumab so với 17,8% (95%CI, 13,0-23,6) ở nhánh giả dược với $p < 0.0001$. Trong các bệnh nhân đạt được đáp ứng, 73.5% ở nhánh Durvalumab vẫn duy trì đáp ứng sau 18 tháng, so với 52.2% ở nhánh giả dược.

Dữ liệu được cập nhật ngày 31 tháng 1/2019 với thời gian theo dõi trung bình 33.3 tháng cho thấy lợi ích sống thêm toàn bộ của Durvalumab so với giả dược là nhất quán với kết quả phân tích ban đầu với giảm 31% nguy cơ tử vong (HR 0,69, 95%CI, 0,55-0,86). Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại 36 tháng ở nhánh Durvalumab và giả dược lần lượt là 57% và 43,5%.

3.3. Tính an toàn

Độc tính độ 3 hoặc 4 ở nhánh Durvalumab và giả dược lần lượt là 30,5% và 26,1%. Tỷ lệ bệnh nhân phải dừng nghiên cứu do độc tính không mong muốn là 15,4% ở nhánh Durvalumab và 9,8% ở nhánh giả dược. Tác dụng phụ phổ biến dẫn đến dừng nghiên cứu bao gồm viêm phổi (4,8% ở nhánh Durvalumab và 2,6% ở nhánh giả dược) và viêm phổi sau xạ trị (1,3% ở nhánh

Durvalumab và 1,3% ở nhánh giả dược). Tác dụng phụ nghiêm trọng xảy ra 29,1% ở nhánh Durvalumab và 23,1% ở nhánh giả dược. Tử vong do tác dụng phụ xảy ra lần lượt là 4,4% và 6,4% ở nhánh Durvalumab và giả dược. Các tác dụng phụ được quan tâm thuộc bất kỳ mức độ hoặc nguyên nhân nào đã được báo cáo ở 66,7% bệnh nhân nhánh Durvalumab và 49,1% ở nhánh giả dược, trong đó lần lượt là 56,8 và 43,6% ở mức độ 1 hoặc 2.

IV. BÀN LUẬN

Trong phân tích này, kết quả chính của nghiên cứu là thời gian sống thêm toàn bộ được cải thiện có ý nghĩa thống kê ở nhánh Durvalumab so với giả dược. Bệnh nhân ở nhánh Durvalumab trung vị có thời gian sống thêm không bệnh tiến triển dài hơn 11 tháng so với nhánh giả dược cho thấy lợi ích PFS đã chuyển thành kéo dài đáng kể thời gian sống thêm toàn bộ. Kết quả này phù hợp với mối liên hệ đã được báo cáo giữa thời gian sống thêm không bệnh tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân NSCLC giai đoạn III [5]. Ngoài ra, kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ với Durvalumab đã được quan sát thấy ở tất cả các phân nhóm.

Cập nhật các kết quả nghiên cứu phụ bao gồm thời gian đến khi tử vong hoặc di căn xa, tỉ lệ tổn thương mới xuất hiện, tỉ lệ đáp ứng khách quan vẫn nhất quán với các báo cáo trước đây và tiếp tục cho thấy hiệu quả kiểm soát bệnh đáng kể của Durvalumab với lợi ích ngăn chặn bệnh di căn xa, điều này có thể giải thích lợi ích về thời gian sống thêm toàn bộ [6].

Không có các dữ liệu mới nào về tính an

toàn của Durvalumab được xác nhận sau khi theo dõi thêm. Điều này giúp xác định độ an toàn của Durvalumab sau hóa xạ trị đồng thời mặc dù thử nghiệm bị hạn chế về khả năng xác định mối quan hệ nhân quả giữa tác dụng không mong muốn và các yếu tố nguy cơ do chưa có dữ liệu đầy đủ về điều trị trước đó của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Thử nghiệm PACIFIC đã chứng minh Durvalumab giúp cải thiện có ý nghĩa thời gian sống thêm toàn bộ so với giả dược ở bệnh nhân NSCLC giai đoạn III đã điều trị hóa xạ trị đồng thời triệt căn.

Lời cảm ơn: Bài viết này được hỗ trợ từ AstraZeneca cho mục đích giáo dục y khoa

TÊN VIẾT TẮT

CTCAE: Common toxicity criteria adverse events- Tiêu chuẩn phân độ các biến cố bất lợi

NSCLC: Non small cell lung cancer

OS: Overall Survival - Thời gian sống còn toàn bộ

PFS: Progression free survival - Thời gian sống bệnh không tiến triển

PD-1: Programmed death 1 – Chết theo chương trình 1

PD-L1: Programmed death-ligand 1 – Phôi tử chết theo chương trình 1

RECIST 1.1: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 – Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc bản 1.1

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **S. M. Yoon, T. Shaikh và M. Hallman (2017).** Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World Journal of Clinical Oncology*, 8 (1), 1.
2. **J. Bradley, C. Hu, R. Komaki và cộng sự (2017).** Long-term results of RTOG 0617: a randomized phase 3 comparison of standard dose versus high dose conformal chemoradiation therapy+/-cetuximab for stage III NSCLC. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*, 99 (2), S105.
3. **I. Moya-Horno, S. Viteri, N. Karachaliou và cộng sự (2018).** Combination of immunotherapy with targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Therapeutic advances in medical oncology*, 10, 1758834017745012.
4. **R. Stewart, M. Morrow, S. A. Hammond và cộng sự (2015).** Identification and characterization of MEDI4736, an antagonistic anti-PD-L1 monoclonal antibody. *Cancer immunology research*, 3 (9), 1052-1062.
5. **A. Mauguen, J.-P. Pignon, S. Burdett và cộng sự (2013).** Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *The lancet oncology*, 14 (7), 619-626.
6. **P. Tomasini, L. Greillier, A. Boyer và cộng sự (2018).** Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small cell lung cancer. *Journal of Thoracic Disease*, 10 (Suppl 9), S1032.

HIỆU QUẢ CỦA DURVALUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 UNG THƯ PHỔI TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN LAN TRÀN: KẾT QUẢ TỪ THỬ NGHIỆM PHA III, NGẪU NHIÊN CÓ ĐỐI CHỨNG, NHÃN MỞ CASIPAN

Nguyễn Thị Bích Phượng^{1*}, Đỗ Hùng Kiên^{1**}

TÓM TẮT

Tổng quan: Hầu hết các bệnh nhân UTPTBN khi phát hiện bệnh đã được chẩn đoán ở giai đoạn lan tràn, tiên lượng bệnh xấu. Gần đây, liệu pháp miễn dịch đã chứng minh hiệu quả lâm sàng trong điều trị UTPTBN giai đoạn lan tràn. Nghiên cứu CASPIAN được tiến hành nhằm so sánh Durvalumab, có hoặc không kết hợp với Tremelimumab, điều trị đồng thời với phác đồ hóa trị bộ đôi có và etoposide ở bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn được điều trị bước 1.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, nhãn mở, trên 268 bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1:1 vào 3 nhóm bao gồm: Durvalumab kết hợp Platinum-Etoposide (Durvalumab-EP) hoặc nhóm Durvalumab kết hợp Tremelimumab kết hợp Platinum-Etoposide (Durvalumab-Tremelimumab-EP) hoặc nhóm Platinum-Etoposide (EP). Mục tiêu chính của nghiên cứu nhằm đánh giá thời gian sống thêm toàn bộ (OS) ở các nhóm điều trị. Trong báo cáo này, tác giả chỉ báo cáo kết quả so sánh giữa hai nhóm Durvalumab-EP và EP. **Kết quả:** Thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm điều trị kết hợp Durvalumab-EP cải thiện có ý nghĩa thống kê so

với nhóm hoá trị đơn thuần EP; tỷ suất chênh là 0,73 (95%CI, 0.59-0.91; $p=0.0047$); trung vị OS là 13.0 tháng ở nhóm Durvalumab-EP (95%CI 11.5-14.8) so với 10.3 tháng ở nhóm EP (9.3-11.2). Tỷ lệ bệnh nhân có biến cố bất lợi độ ≥ 3 xảy ra ở 163 (62%) trong số 265 bệnh nhân được điều trị nhóm Durvalumab-EP và 166 (62%) trong số 266 bệnh nhân nhóm EP; các tác dụng phụ dẫn đến tử vong tương tự ở 2 nhóm, lần lượt là 13 bệnh nhân (chiếm 5%) và 15 bệnh nhân (chiếm 6%). **Kết luận:** Phác đồ Durvalumab kết hợp Platinum-Etoposide trong điều trị bước một bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ so với nhóm chứng. Các dữ kiện về mức độ an toàn phác đồ hoàn toàn tương tự với hồ sơ an toàn thuốc đã được báo cáo trước đây.

Từ khóa: ung thư phổi tế bào nhỏ, giai đoạn lan tràn, điều trị miễn dịch

SUMMARY

DURVALUMAB PLUS PLATINUM-ETOPOSID VS PLATINUM-ETOPOSID IN FIRST-LINE TREATMENT OF EXTENSIVE-STAGE SMALL-CELL LUNG CANCER (CASPIAN): A RANDOMISED, CONTROLLED, OPEN-LABEL, PHASE 3 TRIAL

Background: Most patients with small-cell lung cancer (SCLC) have extensive-stage disease at presentation, and prognosis remains poor. Recently, immunotherapy has demonstrated clinical activity in extensive-stage SCLC (ES-

¹Bệnh viện K

*Lược dịch

** Hiệu đính

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Bích Phượng
Email: dr.phuongnguyen0601@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

SCLC). The CASPIAN trial assessed Durvalumab, with or without Tremelimumab, in combination with etoposide plus either cisplatin or carboplatin (platinum–etoposide) in treatment-naïve patients with ES-SCLC. **Methods:** This randomised, open-label, phase 3 trial randomized 268 eligible reated ES-SCLCpatients. Patients were randomly assigned (in a 1:1:1 ratio) to Durvalumab plus platinum–etoposide (Durvalumab-EP); Durvalumab plus Tremelimumab plus platinum–etoposide (Durvalumab-Tremelimumab-EP); or platinum–etoposide alone (EP). The primary endpoint was overall survival in the intention-to-treat population. We report results for the Durvalumab plus platinum– etoposide group versus the platinum–etoposide group from a planned interim analysis. **Results:** Durvalumab-EP was associated with a significant improvement in overall survival, with a hazard ratio of 0.73 (95% CI 0.59–0.91; $p=0.0047$); median OS was 13.0 months (95% CI 11.5–14.8) in the Durvalumab-EP group versus 10.3 months (9.3–11.2) in the EP group. Any-cause adverse events of grade 3 or 4 occurred in 163 (62%) of 265 treated patients in the Durvalumab-EP group and 166 (62%) of 266 in the EP group; adverse events leading to death occurred in 13 (5%) and 15 (6%) patients. **Conclusions:** First-line Durvalumab plus platinum–etoposide significantly improved overall survival in patients with ES-SCLC versus a clinically relevant control group. Safety findings were consistent with the known safety profiles of all drugs received.

Keywords: small-cell lung cancer, extensive-stage, immunotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi tế bào nhỏ (UTPTBN) chiếm 13-17% tổng số bệnh nhân ung thư phổi được chẩn đoán. UTPTBN đặc trưng

bởi tốc độ phân bào nhanh, bệnh tiến triển nhanh và di căn xa sớm. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của UTPTBN dưới 7%. Giai đoạn lan tràn chiếm 2/3 tổng số bệnh nhân UTPTBN. Trong hơn ba thập kỷ gần đây, điều trị tiêu chuẩn bước một là phác đồ etoposide kết hợp cisplatin hoặc carboplatin (EP), với một số ít các lựa chọn thay thế khác. Mặc dù tỷ lệ đáp ứng ban đầu lên đến 78% khi điều trị hoá trị, nhưng hầu hết tái phát trong vòng 6 tháng sau khi kết thúc điều trị và thời gian sống thêm toàn bộ trung bình chỉ 10 tháng. Ngoại trừ Nhật Bản, ở các nước trên thế giới thì topotecan là điều trị tiêu chuẩn bước hai, tuy nhiên kết quả không tốt (tỷ lệ đáp ứng chỉ khoảng 5% và tỷ lệ sống sau 1 năm là 9% ở bệnh nhân kháng platinum). Chính vì vậy, điều trị bước 1 càng đóng vai trò quan trọng và cần được cải thiện hơn nữa nhằm nâng cao kết quả điều trị. Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch PD1 và PD-L1 đã được chứng minh hiệu quả lâm sàng đối với bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn, kể cả với điều trị ở bước đầu. Durvalumab là một kháng thể đơn dòng có ái lực cao với IgG1, ức chế chọn lọc PD-L1 liên kết với PD-1 và CD80. Trong các thử nghiệm lâm sàng pha I, Durvalumab, đơn trị liệu hoặc kết hợp với Tremelimumab, một thuốc ức chế CTLA-4, cho thấy hiệu quả đáp ứng lâm sàng kéo dài và an toàn trên bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn đã thất bại với các điều trị trước đó. Trong nghiên cứu CASPIAN này, các tác giả đã đánh giá hiệu quả và độ an toàn của Durvalumab có kết hợp hoặc không với Tremelimumab, cùng với hoá trị phác đồ-EP trong điều trị bước một bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn. Trong bài báo này, chỉ báo cáo kết quả tạm thời về sống thêm toàn bộ của 2 nhóm Durvalumab-EP so với EP đơn thuần; kết quả so sánh nhóm

Durvalumab-Tremelimumab-EP so với EP đang tiến hành phân tích và sẽ được báo cáo trong một bài khác.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân thỏa mãn các điều kiện sau: ≥ 18 tuổi trở lên (Nhật Bản ≥ 20 tuổi); được chẩn đoán xác định là UTPTBN, giai đoạn lan tràn (theo AJCC, phiên bản 7), chưa được điều trị trước đó. Một số tiêu chí lựa chọn khác bao gồm: có chỉ số toàn trạng WHO PS 0-1, và có tổn thương đo lường được theo tiêu chuẩn RESIST 1.1. Kỳ vọng sống ≥ 12 tuần kể từ khi bắt đầu nghiên cứu; đủ khả năng điều trị hóa chất ở bước một; chức năng các cơ quan và tủy xương đầy đủ. Một số tiêu chí loại trừ: tiền sử xạ trị thành ngực hoặc có kế hoạch xạ trị, đang có tình trạng viêm nhiễm hoặc đã mắc các bệnh lý tự miễn, tiền sử suy giảm miễn dịch; có các bệnh đồng mắc hoặc tình trạng nhiễm trùng đang hoạt động, không kiểm soát được.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu pha 3, ngẫu nhiên, nhãn mở, mù đôi được tiến hành tại 23 quốc gia trên thế giới. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1:1 vào nhóm Durvalumab-EP hoặc nhóm Durvalumab-Tremelimumab-EP hoặc nhóm EP.

Tiến hành nghiên cứu: Tất cả các thuốc được tiêm tĩnh mạch. Cả 3 nhóm đều được điều trị phác đồ hóa chất tiêu chuẩn EP gồm etoposide ($80-100\text{mg}/\text{m}^2$ da, truyền ngày 1-3 của mỗi chu kỳ 21 ngày), kết hợp với một trong hai thuốc tùy theo lựa chọn của nghiên cứu viên là carboplatin (liều [AUC5-6]) hoặc cisplatin $75-80\text{mg}/\text{m}^2$ da dùng ngày 1 của mỗi chu kỳ. Nhóm điều trị miễn dịch được nhận lên tới 4 chu kỳ (mỗi chu kỳ 21 ngày) của EP phối hợp Durvalumab 1500mg +/- Tremelimumab 75mg , sau đó duy trì

Durvalumab 1500mg mỗi 4 tuần. Nhóm EP có thể điều trị thêm 2 chu kỳ EP (tối đa tổng 6 chu kỳ) và xạ não dự phòng (PCI) sau khi kết thúc hóa trị. Bệnh nhân tiếp tục điều trị cho đến khi bệnh tiến triển theo đánh giá của nghiên cứu viên, hoặc có độc tính không thể chấp nhận được, hoặc xuất hiện các tiêu chí ngừng thuốc khác. Đánh giá đáp ứng khối u mỗi 6 tuần trong 12 tuần đầu, sau đó mỗi 8 tuần, cho đến khi bệnh tiến triển. Đánh giá sống còn mỗi 2 tháng sau khi ngừng điều trị. Đánh giá biến cố bất lợi dựa theo NCI CTCAE phiên bản 4.03.

Các kết cục chính của nghiên cứu: Kết quả chính của nghiên cứu là thời gian sống thêm toàn bộ. Kết quả phụ bao gồm: PFS, tỷ lệ đáp ứng khách quan (OR), OS sau 18 tháng, PFS sau 6 tháng và 12 tháng và độ an toàn. OR và PFS đánh giá theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

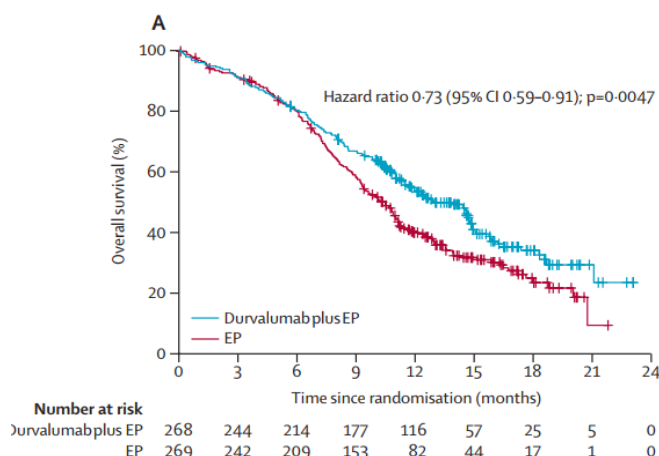
Đặc điểm bệnh nhân: Từ 27/03/2017 đến 29/05/2018, nhóm nghiên cứu đã sàng lọc 972 bệnh nhân, chọn được 805 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào 3 nhóm Durvalumab-EP ($n=268$), nhóm Durvalumab-Tremelimumab-EP ($n=268$) và ($n=269$) đối với nhóm EP. Tại thời điểm phân tích OS tạm thời, Ủy ban Giám sát Dữ liệu Độc lập đã khuyến nghị công bố kết quả so sánh 2 nhóm nhóm Durvalumab-EP và nhóm EP vì đạt được ngưỡng có ý nghĩa thống kê đã định trước. Nhóm Durvalumab-Tremelimumab-EP chưa đạt được ngưỡng có ý nghĩa thống kê đã định trước nên sẽ được tiếp tục tới thời điểm phân tích OS cuối cùng.

Đặc điểm chung giữa 2 nhóm Durvalumab-EP và nhóm EP là đồng đều nhau, tuổi trung bình là 63 tuổi (57-68), 374

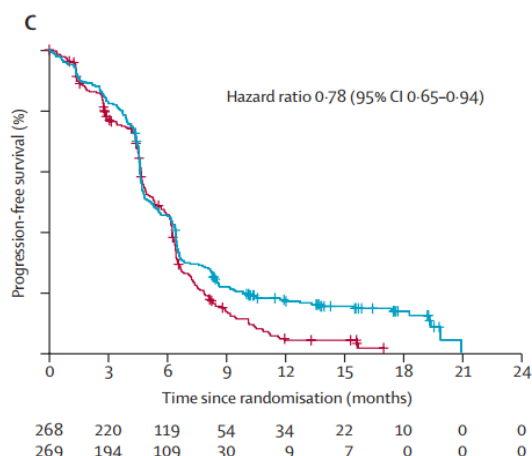
(70%) bệnh nhân là nam giới, 500 (93%) bệnh nhân có tiền sử hoặc đang hút thuốc lá, 485 (90%) bệnh nhân ở giai đoạn IV tại thời điểm chẩn đoán. 55 (10%) bệnh nhân có di căn não hoặc hệ thần kinh trung ương. Mỗi nhóm có 3 bệnh nhân không nhận bất cứ liều nào của thuốc nghiên cứu. Trong số 531 bệnh nhân đã nhận điều trị thuốc nghiên cứu, có 416 (78%) điều trị với carboplatin và 132 (25%) điều trị cisplatin. Trong số 269 bệnh nhân nhóm EP, có 21 (8%) bệnh nhân được xạ não dự phòng (PCI) sau điều trị hóa chất.

Kết quả Tại thời điểm thực hiện phân tích, thời gian theo dõi sống thêm toàn bộ trung vị là 14,2 tháng (11,7-17,0), có tổng 336 bệnh nhân đã tử vong trong cả hai nhóm (độ trưởng thành của dữ liệu là 62,6%); bao gồm 155 (58%) bệnh nhân ở nhóm

Durvalumab - EP và 181 (67%) bệnh nhân ở nhóm EP. Để phân tích có ý nghĩa thống kê sau phép điều chỉnh kiểm định nhiều giả thuyết (multiplicity – adjusted), giá trị p 2 phía phải $< 0,0178$. Kết quả OS ở nhóm Durvalumab - EP dài hơn đáng kể so với nhóm EP với tỷ số HR 0.73 (95%CI 0,59-0,91, $p=0.0047$). Trung vị OS trong Durvalumab-EP là 13,0 tháng (95%CI 11,5-14,8) cao hơn so với 10,3 tháng (9,3-11,2) nhóm EP. Tỷ lệ sống thêm 12 tháng và 18 tháng của hai nhóm lần lượt là 54% (47,4-59,5) so với 40% (33,7-45,8); 34% (26,9-41,0) so với 25% (18,4-31,6). Lợi ích sống thêm toàn bộ của nhóm kết hợp Durvalumab - EP so với phác đồ tiêu chuẩn EP được chứng minh ở tất cả các dưới nhóm được định trước.



Hình a: Phân tích OS



Hình b: phân tích PFS

Hình 1: Kết quả về thời gian sống thêm toàn bộ (a) và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (b)

Tại thời điểm phân tích, 226 (84%) trong số 268 bệnh nhân nhóm Durvalumab-EP và 233 (87%) trong số 269 bệnh nhân trong nhóm EP đã có bệnh tiến triển hoặc tử vong. Mặc dù theo phép kiểm định nhiều giả thuyết của thiết kế nghiên cứu thì tại thời điểm phân

tích sơ bộ, PFS chưa thể kiểm tra về ý nghĩa thống kê, tuy nhiên vẫn ghi nhận được chỉ số HR = 0,78 (95% CI 0,65–0,94) khi so sánh giữa hai nhóm. Trung vị PFS ở nhóm Durvalumab - EP là 5,1 tháng (95%CI 4,7-6,2) so với 5,4 tháng (4,8–6,2) của nhóm EP;

tỷ lệ PFS sau 6 tháng và 12 tháng của hai nhóm lần lượt là 45% (39,3-51,3) so với 46% (39,3-51,7) và 18% (13,1-22,5) so với 5% (2,4-8,0). Tỷ lệ bệnh nhân có đáp ứng khách quan theo đánh giá của nghiên cứu viên (chưa được kiểm chứng) ở nhóm Durvalumab-EP cao hơn của nhóm EP; 79% (213 trong số 268 bệnh nhân) ở nhóm Durvalumab-EP so với 70% (189 trong số 269 bệnh nhân) ở nhóm EP (OR 1,64;

95%CI 1,11 - 2,44). Đáp ứng khách quan (đã kiểm chứng) là phân tích hậu kiểm; 182 (68%) trong số 268 bệnh nhân ở nhánh Durvalumab-EP so với 155 (58%) trong số 269 bệnh nhân ở nhóm EP. Sáu bệnh nhân (2%) và 2 bệnh nhân (1%) của hai nhóm đạt được đáp ứng hoàn toàn. Thời gian duy trì được đáp ứng của hai nhóm là tương đương nhau.

Bảng 1. Đánh giá đáp ứng điều trị

Đáp ứng khách quan (chưa được xác nhận)

	Durvalumab-EP (n=268)	EP (n=269)
Đáp ứng khách quan (chưa được xác nhận)	213 (79%)	189 (70%)
Odds ratio (95% CI)	1,64 (1,11-2,44)	
Đáp ứng khách quan (đã được xác nhận)	182 (68%)	155 (58%)
Odds ratio (95% CI)	1,56 (1,10-2,22)	
Đáp ứng khách quan tốt nhất		
Đáp ứng hoàn toàn	6 (2%)	2 (1%)
Đáp ứng một phần	176 (66%)	153 (57%)
Ổn định trong ít nhất 6 tuần	20 (7%)	42 (16%)
Bệnh tiến triển	32 (12%)	31 (12%)
Không đánh giá được	3 (1%)	8 (3%)
Thời gian duy trì đáp ứng (tháng)	5,1 (3,4-10,4)	5,1 (3,7-6,8)
Tỷ lệ vẫn duy trì đáp ứng tại		
6 tháng	39% (32-46)	34% (26-42)
12 tháng	23% (17-29)	6% (3-11)

Độ an toàn: Biến cố bất lợi do mọi nguyên nhân và mức độ xảy ra ở 260 (98%) bệnh nhân ở nhóm Durvalumab-EP, và 258 (97%) trong số 266 bệnh nhân ở nhóm EP. Biến cố bất lợi độ 3 hoặc 4 xảy ra lần lượt ở hai nhóm là 163 (62%) bệnh nhân ở nhánh Durvalumab-EP và 166 (62%) bệnh

nhân ở nhánh EP. Biến cố bất lợi dẫn tới dừng điều trị như nhau mỗi nhóm là 25 (9%) bệnh nhân. Biến cố bất lợi độ 3 hoặc 4 thường xảy ra nhất là hạ bạch cầu và buồn nôn. Biến cố bất lợi gây tử vong xảy ra ở 13 (5%) bệnh nhân nhóm Durvalumab-EP so với 15 (6%) ở nhóm EP.

Bảng 2. Biến cố ngoại ý do mọi nguyên nhân (dân số đánh giá tính an toàn)

	Durvalumab + platinum–etoposide (n=265)		Platinum–etoposide (n=266)	
	Tổng các biến cố	Biến cố độ ≥ 3	Tổng các biến cố	Biến cố độ ≥ 3
Tổng các biến cố	260 (98%)	163 (62%)	258 (97%)	166 (62%)
Các biến cố nghiêm trọng	82 (31%)	57 (22%)	96 (36%)	70 (26%)
Các biến cố gây ngừng điều trị	25 (9%)	7 (3%)	25 (9%)	7 (3%)
Các biến cố gây tử vong	13 (5%)		15 (6%)	
Các biến cố bất kì (ít nhất 10% ở mỗi nhóm) hoặc các biến cố độ ≥ 3 (ít nhất 2% mỗi nhóm)				
Hạ bạch cầu trung tính	111 (42%)	64 (24%)	124 (47%)	88 (33%)
Thiếu máu	102 (38%)	24 (9%)	125 (47%)	48 (18%)
Buồn nôn	89 (34%)	1 (<1%)	89 (33%)	5 (2%)
Rụng tóc	83 (31%)	3 (1%)	91 (34%)	2 (1%)
Táo bón	44 (17%)	2 (1%)	51 (19%)	0
Mất vị giác	48 (18%)	2 (1%)	46 (17%)	2 (1%)
Hạ tiểu cầu	41 (15%)	15 (6%)	53 (20%)	25 (9%)
Mệt mỏi	48 (18%)	4 (2%)	45 (17%)	3 (1%)
Nôn	39 (15%)	0	44 (17%)	3 (1%)
Suy nhược	40 (15%)	5 (2%)	40 (15%)	3 (1%)
Hạ bạch cầu	40 (15%)	17 (6%)	32 (12%)	14 (5%)
Khó thở	31 (12%)	5 (2%)	28 (11%)	3 (1%)
Hạ số lượng bạch cầu trung tính	26 (10%)	17 (6%)	31 (12%)	17 (6%)
Tiêu chảy	26 (10%)	3 (1%)	30 (11%)	3 (1%)
Ho	33 (12%)	2 (1%)	18 (7%)	0
Hạ natri máu	26 (10%)	10 (4%)	12 (5%)	7 (3%)
Sốt hạ bạch cầu	17 (6%)	14 (5%)	17 (6%)	17 (6%)
Hạ số lượng bạch cầu	14 (5%)	4 (2%)	17 (6%)	6 (2%)
Hạ số lượng tiểu cầu	16 (6%)	4 (2%)	14 (5%)	6 (2%)
Viêm phổi	11 (4%)	5 (2%)	18 (7%)	9 (3%)
Tăng huyết áp	15 (6%)	8 (3%)	7 (3%)	1 (<1%)
Tăng lipase	12 (5%)	9 (3%)	7 (3%)	4 (2%)
Tăng amylase	11 (4%)	6 (2%)	2 (1%)	1 (<1%)

Các biến cố bất lợi liên quan đến miễn dịch (imAEs) được báo cáo lần lượt là 52 (20%) bệnh nhân ở nhánh Durvalumab – EP và 7 (3%) bệnh nhân ở nhánh EP, phần lớn là độ 1 và 2. Các độc tính liên quan đến miễn dịch độ 3 và 4 lần lượt là 12 bệnh nhân (5%) ở nhóm durvalumab-EP so với 1 (<1%) bệnh nhân ở nhóm EP. Tử vong do độc tính miễn dịch xảy ra <1% bệnh nhân mỗi nhóm, nguyên nhân tử vong là độc tính trên gan ở nhóm Durvalumab-EP và viêm phổi ở nhóm EP. Các tác dụng phụ liên quan đến miễn dịch thường gặp lần lượt ở hai nhóm là suy giáp (xảy ra ở 24 [9%] bệnh nhân nhóm Durvalumab-EP và 2 [1%] bệnh nhân nhóm EP) và cường giáp (xảy ra ở 14 [5%] và 0 bệnh nhân), tất cả đều ở độ 1 và 2.

IV. BÀN LUẬN

Tại thời điểm phân tích, nghiên cứu CASPIAN đã đạt được mục tiêu chính với kết luận: nhóm bệnh nhân được điều trị kết hợp Durvalumab-EP giúp cải thiện thời gian sống thêm toàn bộ có ý nghĩa so với nhóm điều trị hóa chất đơn thuần EP (HR= 0.73; 95%CI 0.59-0.91; p= 0.0047). Lợi ích OS được quan sát thấy trên tất cả các dưới nhóm. Đồng nhất với kết quả sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (được đánh giá mà không kiểm tra ý nghĩa thống kê chính thức) có lợi hơn ở nhóm Durvalumab-EP cũng so với nhóm EP. Lợi ích về OS bền vững hơn ở nhánh Durvalumab = EP, được chứng tỏ qua phần cuối đường cong Kaplan-Meier. Tỷ lệ bệnh nhân còn sống sau 12 tháng và 18 tháng ở nhóm Durvalumab-EP cũng cao hơn so với nhóm chứng. Lợi ích lâm sàng còn được duy trì thông qua PFS và tỷ lệ đáp ứng khối u. Tỷ lệ bệnh nhân còn đáp ứng sau 12 tháng ở nhóm Durvalumab-EP cao hơn so với EP.

Lợi ích lâm sàng duy trì cũng đã được quan sát thấy về tỷ lệ sống bệnh không tiến triển và đáp ứng khối u ở nhánh Durvalumab -EP, với tỷ lệ PFS tại 12 tháng cao hơn và nhiều bệnh nhân còn đáp ứng tại 12 tháng trong Durvalumab-EP so với nhóm EP. Những lợi ích lâm sàng này đã được quan sát và so sánh với nhóm đối chứng, trong hoàn cảnh ở nhóm đối chứng có thể được điều trị tối đa 6 chu kỳ EP trong khi đó, ở nhóm được điều trị kết hợp miễn dịch chỉ là 4 chu kỳ, và điều trị trị xạ não dự phòng tại thời điểm kết thúc theo quyết định của nghiên cứu viên.

Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với kết quả từ nghiên cứu IMpower133 gần đây sử dụng phác đồ Atezolizumab kết hợp carboplatin– etoposide cũng đem lại hiệu quả lâm sàng trong điều trị bước một ở bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn. Tuy nhiên, có một số khác biệt cần chú ý trong thiết kế hai nghiên cứu. Trong nghiên cứu CASPIAN, nhóm chứng điều trị tối đa 6 chu kỳ EP (so với tối đa 4 chu kỳ trong nhóm đối chứng của IMpower133), và nghiên cứu viên có thể lựa chọn hóa chất platinum là carboplatin hoặc cisplatin so với IMpower133 chỉ dùng carboplatin. Nghiên cứu CASPIAN, nhóm EP có kết quả trung vị OS tương tự phù hợp so với các báo cáo trước đó, trong khi trung vị PFS dài hơn so với nhóm chứng trong IMpower133. Trong nghiên cứu CASPIAN, hiệu quả của nhóm chứng tốt hơn có thể xuất phát từ việc thực tế là hơn một nửa số bệnh nhân trong nhóm này được điều trị 6 chu kỳ EP, so với tối đa 4 chu kỳ trong nhóm đối chứng của nghiên cứu IMpower133. Tại thời điểm thiết kế nghiên cứu CASPIAN, các khuyến cáo khuyến nghị 4 hoặc 6 chu kỳ EP vì không có bằng chứng chứng minh 6 chu kỳ EP mang lại hiệu quả tốt hơn so với 4 chu kỳ. Thêm vào đó, dữ

liệu an toàn còn hạn chế về sự kết hợp của hóa trị liệu và liệu pháp miễn dịch trong UTPTBN. Do đó, trong nhóm điều trị Durvalumab-EP, số chu kỳ hóa chất được giới hạn ở số chu kỳ tối thiểu theo khuyến cáo (4 chu kỳ), trong khi tối đa 6 chu kỳ EP trong nhóm chứng phản ánh thực hành điều trị hiện nay.

Mặc dù hiệu quả điều trị trong nghiên cứu CASPIAN được duy trì tốt hơn so với EP trong thời gian nghiên cứu, vẫn cần tiếp tục theo dõi lâu hơn để khẳng định chắc chắn lợi ích sống thêm toàn bộ lâu dài ở những bệnh nhân có đáp ứng với trong nghiên cứu CASPIAN. Thuốc ức chế PD-1/PD-L1 đã cải thiện tỷ lệ sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa nhưng vai trò của liệu pháp miễn dịch trong UTPTBN vẫn cần được chứng minh. Cần nghiên cứu sâu hơn để xác định nhóm bệnh nhân UTPTBN nào có thể đạt được lợi ích sống còn lâu dài, bao gồm phân tích các dấu ấn sinh học như bộc lộ PD-L1 và tải trọng đột biến u. Hiểu rõ đặc điểm sinh học của khối u là không đồng nhất đóng vai trò quan trọng giúp cá thể hóa điều trị trong thực hành lâm sàng nhằm mang lại hiệu quả tốt hơn cho bệnh nhân.

Bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn, thường có di căn não, đem lại tiên lượng xấu. Vai trò của xạ não dự phòng sau điều trị hóa chất Platinum-Etoposide ở UTPTBN giai đoạn lan tràn vẫn còn tranh cãi, các bằng chứng về lợi ích sống còn còn mâu thuẫn. Tại thời điểm bắt đầu nghiên cứu CASPIAN, không có dữ liệu an toàn về PCI đồng thời với thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch theo con đường PD-1 và PD-L1, nên PCI chỉ được cho phép ở nhóm EP, theo quyết định của nghiên cứu viên; 21 (8%) bệnh nhân trong nhóm chứng được PCI. Cần nghiên

cứu thêm để xác định vai trò của PCI trong UTPTBN giai đoạn lan tràn, đặc biệt là trong thuốc ức chế PD-1/PD-L1 kết hợp với hóa trị.

Độ an toàn nhìn chung giữa hai nhóm là tương tự nhau, về các biến cố bất lợi độ 3 hoặc 4 cũng như các biến cố bất lợi dẫn đến phải dừng điều trị hoặc tử vong. Các biến cố bất lợi thường gặp nhất là độc tính trên hệ tạo huyết, gặp nhiều hơn ở nhóm EP, có thể là do số chu kỳ EP trong nhóm chứng nhiều hơn so với nhóm trong nghiên cứu CASPIAN. Các biến cố bất lợi liên quan đến miễn dịch (imAEs) hầu hết đều độ 1, 2 và có thể kiểm soát được theo các khuyến cáo với tỷ lệ gặp nhiều hơn ở nhóm Durvalumab-EP so với nhóm EP, chủ yếu liên quan đến chức năng tuyến giáp, điều này đồng nhất với hồ sơ an toàn của Durvalumab.

Hạn chế của nghiên cứu này là thiết kế nhãn mở, có thể ảnh hưởng đến quá trình nghiên cứu, các mục tiêu phụ như đánh giá của nghiên cứu viên về bệnh đáp ứng và bệnh tiến triển, tác dụng phụ và bệnh nhân rút khỏi nghiên cứu. Tuy nhiên, mục tiêu chính của nghiên cứu là OS, không phụ thuộc vào thiết kế nhãn mở. Hơn nữa, PFS ở nhóm chứng phù hợp với các nghiên cứu trước, độ an toàn của hai nhóm tương tự nhau.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu CASPIAN pha 3, ngẫu nhiên, nhãn mở này đã chứng minh vai trò của Durvalumab trong điều trị kết hợp với Platinum-Etoposide trong điều trị bước một ở bệnh nhân UTPTBN giai đoạn lan tràn, giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ có ý nghĩa so với phác đồ hóa trị EP, tiêu chuẩn trong thực hành lâm sàng hiện tại trên toàn thế giới. Độ an toàn của Durvalumab cũng như platinum– etoposide phù hợp với các

báo cáo trước đây. Kết quả này là một bước tiến quan trọng trong điều trị kết hợp miễn dịch với hóa chất trong UTPTBN giai đoạn lan tràn, thêm lựa chọn điều trị cho bác sỹ và bệnh nhân.

TÀI LIỆU GỐC

Paz-Ares L, et al; Durvalumab plus

platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1929-1939. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32222-6.

Lời cảm ơn: Bài viết này được hỗ trợ từ AstraZeneca cho mục đích giáo dục y khoa

ĐÁNH GIÁ ĐÁP ỨNG ĐIỀU TRỊ VÀ ĐỘC TÍNH CỦA CETUXIMAB KẾT HỢP HÓA CHẤT TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN CÓ RAS TỰ NHIÊN TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Thanh Tâm¹, Nguyễn Tiến Quang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị và độc tính của cetuximab kết hợp hóa chất trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn có RAS tự nhiên. **Đối tượng:** 30 bệnh nhân chẩn đoán ung thư đại trực tràng tái phát, di căn có RAS tự nhiên được điều trị hóa chất kết hợp với cetuximab tại bệnh viện K từ tháng 1/2019 đến tháng 12/2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả lâm sàng tiến cứu kết hợp hồi cứu. **Kết quả:** Bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có RAS tự nhiên điều trị bằng cetuximab kết hợp hóa chất có tỷ lệ đáp ứng khách quan lên tới 86,7%. Độc tính hay gặp nhất về da chiếm 93,3% và chủ yếu độ 1, viêm kẽ móng gặp ở 56,7% bệnh nhân. **Kết luận:** Phác đồ sử dụng cetuximab kết hợp hóa chất trong điều trị ung thư đại trực tràng có RAS tự nhiên là một phác đồ lựa chọn khả quan.

¹Khoa Điều trị A, Bệnh viện K.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Tâm
Email: nthanhtam.yhn2409@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Từ khóa: Cetuximab, ung thư đại trực tràng di căn, RAS tự nhiên.

SUMMARY

ASSESSING THE RESPONSE AND TOXICITY OF CETUXIMAB COMBINED CHEMOTHERAPY IN TREATMENT FOR RAS WILD-TYPE METASTATIC COLORECTAL CANCER AT K HOSPITAL

Objective: Assessing the response and toxicity of cetuximab combined chemotherapy in treatment for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. **Subject:** 30 patients diagnosed RAS wild-type metastatic colorectal cancer and treated by chemotherapy combined with cetuximab in K hospital from January 2019 to December 2020. **Methods:** Clinical progressive descriptive study combined retrospective study. **Result:** RAS wild-type metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab had objective response rate at 86.7%. The most common toxicity was skin-related at 93.3%, mostly at grade 1, paronychia seen at 56.7% of

patients. **Conclusion:** Cetuximab-containing regimen in combination with chemotherapy in treatment for RAS wild-type metastatic colorectal cancer is the optimal option.

Keywords: Cetuximab, metastatic colorectal cancer, RAS wild-type.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại tràng là một trong các bệnh lý ác tính hay gặp nhất ở các nước phát triển và có xu hướng gia tăng ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam [1]. Trong những bệnh nhân mới chẩn đoán thì có 25% trường hợp là ung thư đại trực tràng tái phát di căn sau điều trị, 80% là tổn thương lan tràn nhiều vị trí hoặc u xâm lấn không thể phẫu thuật được thì điều trị chính là hóa chất [2]. Gần đây sự ra đời của các thuốc điều trị đích giúp mở ra trang mới cho điều trị ung thư đại trực tràng di căn.

Thuốc Cetuximab là thuốc ức chế sự tăng sinh tế bào u có biểu lộ EGFR ở người và gây ra sự chết tế bào theo lập trình, thuốc này cũng ức chế sản xuất các yếu tố sinh mạch ức chế sự di cư của cá tế bào nội mô và làm giảm sự thành lập các mạch máu mới và di căn. Thuốc được FDA phê duyệt điều trị từ năm 2012 kết hợp với hóa chất điều trị ung thư đại trực tràng di căn [3] [4].

Tại bệnh viện K thuốc đã đưa vào sử dụng và bước đầu đem lại hiệu quả khả quan cho bệnh nhân, tuy nhiên các tác dụng phụ gặp phải như nổi ban da, viêm kẽ móng hay phản ứng tiêm truyền... đơn lẻ chưa có thống kê cụ thể đáp ứng điều trị và chưa có khuyến cáo cụ thể khi xảy ra tác dụng nêu trên. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu *“Đánh giá đáp ứng điều trị và độc tính của cetuximab kết hợp hóa chất trong điều trị ung thư đại*

trực tràng tái phát di căn có RAS tự nhiên tại bệnh viện K” nhằm làm rõ vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian:

30 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn có RAS WT tại Bệnh viện K từ 01/2019 đến 12/2020 với:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân chẩn đoán ung thư đại trực tràng tái phát di căn có RAS tự nhiên (KRAS, NRAS, BRAS tự nhiên) được điều trị hóa chất kết hợp với cetuximab tại Bệnh viện K.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả lâm sàng tiến cứu kết hợp hồi cứu.

- Công cụ nghiên cứu: Bộ câu hỏi nghiên cứu gồm 3 phần chính là: (1) Thông tin chung, (2) Các chỉ tiêu lâm sàng và cận lâm sàng, (3) Các chỉ tiêu về độc tính của cetuximab. Độc tính theo bảng phân loại - Phân độ tác dụng phụ không mong muốn dựa theo tiêu chuẩn của CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) phiên bản 5.0 năm 2017.

- Các bước thu thập số liệu: Bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất sẽ được giải thích và mời tham gia nghiên cứu. Tiến hành điều trị bệnh nhân hóa trị phác đồ mFOLFOX6 hoặc FOLFIRI hoặc Irinotecan đơn trị kết hợp với cetuximab, sau đó theo dõi các tai biến/biến chứng/độc tính sớm và muộn, mức độ và thời gian các độc tính.

2.3. Xử lý số liệu:

Các số liệu được kiểm tra, làm sạch, phân tích bằng các thuật toán thống kê, sử dụng phần mềm SPSS 20.0 với $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu:

Tất cả đối tượng nghiên cứu được cung cấp thông tin

đầy đủ về nghiên cứu trước khi tham gia. Tất cả thông tin nghiên cứu sẽ được giữ bí mật và không làm ảnh hưởng đến quá trình điều

trị. Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng thông qua đề cương đề tài cấp cơ sở của Bệnh viện K năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		n	%
Giới	Nam	18	60,0
	Nữ	12	40,0
Tuổi	Trung bình $\pm$ SD	56 $\pm$ 12,7	
PS	0	28	93,3%
	1	2	6,67%

Nghiên cứu cho thấy đa số đối tượng nghiên cứu là nam giới (chiếm 60%), thể trạng tốt (chiếm 93,3%), chỉ có 2 bệnh nhân trong điều trị bước 2 có chỉ số toàn trạng là 1 (chiếm 6,7%).

3.2 Đặc điểm bệnh ung thư của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm bệnh ung thư của đối tượng nghiên cứu

Giai đoạn bệnh	n	%
III	5	16,7
IV	25	83,3
Vị trí u		
Đại tràng phải	5	16,7
Đại tràng trái	25	83,3
Thể giải phẫu bệnh		
Ung thư biểu mô tuyến	27	90
Ung thư biểu mô tuyến nhày	3	10
Số vị trí di căn		
≤ 2 vị trí	25	83,3
> 2 vị trí	5	16,7
Các vị trí di căn		
Gan	22	73,3
Phổi	13	43,3
Phúc mạc	6	20,0
Hạch ổ bụng	4	13,3
Khác	9	30,0
Hóa chất kết hợp với cetuximab		
mFOLFOX 6	12	40,0
FOLFIRI	16	53,3
Irinotecan	2	6,7

Trong nghiên cứu có đến 25 bệnh nhân chẩn đoán giai đoạn 4 từ đầu (chiếm 83,3%), trong số 30 bệnh nhân thì có đến 25 bệnh nhân có u nguyên phát từ đại tràng trái bao gồm đại tràng trái, đại tràng sigma và trực tràng. Thở giải phẫu bệnh chiếm đa số là ung

thư biểu mô tuyến (90%). Số vị trí di căn hầu hết là không quá 2 vị trí, phổ biến nhất là gan (73,3%) và phổi (43,3%). Phác đồ hóa chất thường dùng nhất kết hợp cetuximab là FOLFIRI (chiếm 53,3%).

3.3 Đáp ứng điều trị

Bảng 3. Bảng đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	n	%
Đáp ứng hoàn toàn	1	3,3
Đáp ứng một phần	20	66,7
Bệnh giữ nguyên	5	16,7
Bệnh tiến triển	4	13,3
Đáp ứng khách quan	26	86,7

Có 3,3% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần chiếm 66,7%, giữ nguyên chiếm 16,7% và tiến triển là 13,3%. Đáp ứng khách quan đạt được là 86,7%.

3.4. Đặc điểm độc tính của cetuximab

Bảng 4. Đặc điểm độc tính của cetuximab

Độc tính của cetuximab		n	%	Thời gian xuất hiện độc tính (tuần)
Nổi ban da	Không có	2	6,7	2,6 ± 1,34
	Độ 1	19	63,3	
	Độ 2	8	26,7	
	Độ 3	1	3,3	
	Độ 4	0	0	
Khô da	Không có	6	20,0	2,7 ± 1,37
	Độ 1	20	66,7	
	Độ 2	4	13,3	
	Độ 3 trở lên	0	0	
Thay đổi về móng	Không có	13	43,3	4,1 ± 3,63
	Độ 1	13	43,3	
	Độ 2	4	13,4	
	Độ 3 trở lên	0	0	
Phản ứng tiêm truyền	Không có	29	96,7	0
	Độ 1	1	3,3	
	Độ 2 trở lên	0	0	

Nghiên cứu nhận thấy tác dụng phụ phổ biến của cetuximab là trên da gồm khô da và ban trứng cá trên da, chủ yếu là tác dụng phụ độ 1 và 2, thời gian xuất hiện tác dụng phụ trung bình 2 tuần. Thay đổi về móng độ 3

gặp ở 4 bệnh nhân (chiếm 13,3%), không có bệnh nhân nào độ 4, thời gian xuất hiện muộn hơn (khoảng 4 tuần) và trong quá trình điều trị chỉ có 1 bệnh nhân có phản ứng viêm truyền độ 1.

3.5. Một số độc tính trên huyết học, gan thận và các độc tính khác

Bảng 5. Một số độc tính huyết học gan thận và độc tính khác

Độc tính		Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Giảm bạch cầu	n	19	6	3	1	1	30
	%	63,3	20,0	10,0	3,3	3,3	100
Giảm bạch cầu hạt	n	17	7	2	4	0	30
	%	56,7	23,3	6,7	13,3	0	100
Giảm Hemoglobin	n	23	5	1	1	0	30
	%	76,7	16,7	3,3	3,3	0	100
Giảm tiểu cầu	n	23	6	1	0	0	30
	%	66,7	20	3,3	0	0	100
Tăng GOT	n	20	8	1	1	0	30
	%	66,7	26,7	3,3	3,3	0	100
Tăng GPT	n	19	8	2	1	0	30
	%	63,3	26,7	6,7	3,3	0	100
Tăng creatinin	n	28	2	0	0	0	30
	%	93,3	6,7	0	0	0	100

Tỉ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu là 36,7%, trong đó 2 bệnh nhân ở độ 3,4. Tỉ lệ hạ hemoglobin là 7 bệnh nhân trong đó có 1 bệnh nhân độ 3 chiếm 3,3%, hạ tiểu cầu không có độ 3,4. Tỉ lệ tăng men gan ít chủ yếu độ 1,2 và tăng creatinin có 2 bệnh nhân ở độ 1.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 56, tương đồng với nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga, trẻ hơn so với nghiên cứu của Heinemann V (nghiên cứu FIRE-3) là 64-65 tuổi; chủ yếu là nam giới[5] [6]. Đa số các bệnh nhân thể trạng còn tốt (PS 0) chiếm 93,3%, phù hợp với nhóm bệnh nhân chưa từng điều trị, tương

đồng với nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga là 68,8%[5].

4.4. Đặc điểm bệnh ung thư của đối tượng nghiên cứu

Về giai đoạn bệnh. Kết quả nghiên cứu cho thấy có 83,3% bệnh nhân chẩn đoán ở giai đoạn 4 và 16,7% ở giai đoạn 3 từ đầu và hiện tại có tái phát di căn. Nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn ung thư đại trực tràng di căn có RAS tự nhiên trong đó có 83,3% bệnh nhân là ung thư đại tràng trái bao gồm đại

tràng trái, đại tràng sigma và trực tràng, còn đại tràng phải chiếm 16,7%, ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số 90%, và 10% là ung thư tuyến nhày, so với kết quả của Đỗ Huyền Nga ung thư biểu mô tuyến chỉ là 43,8%[5].

Về vị trí di căn và hóa chất kết hợp cetuximab. Bệnh nhân di căn 2 vị trí chiếm đa số và trong đó di căn gan chiếm 73,3% so với nghiên cứu của Đỗ Huyền Nga là 40%[5], nghiên cứu của Eric Van Cutsem (nghiên cứu Crystal) tỷ lệ di căn gan là 22,4%[7]. Hóa chất kết hợp chính với cetuximab trong nghiên cứu của chúng tôi là phác đồ FOLFIRI (53,3%), sau đó là mFOLFOX 6 (40%), irinotecan đơn thuần sử dụng cho 2 bệnh nhân có thể trạng kém và dùng bước điều trị sau.

4.5. Đáp ứng của phác đồ điều trị

Nghiên cứu của chúng tôi sử dụng cetuximab trên nhóm bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có RAS tự nhiên và chưa có nghiên cứu nào tương tự vì vậy kết quả rất đáng khích lệ là đáp ứng khách quan đạt được 86,7% trên tất cả các nhóm dù điều trị phác đồ hóa trị khác nhau và giai đoạn muộn di căn nhiều vị trí. Nghiên cứu của Eric Van Cutsem (nghiên cứu Crystal) đáp ứng khách quan là 84,3% ở nhóm phối hợp FOLFIRI với cetuximab[7].

4.6. Đặc điểm độc tính của cetuximab

Tác dụng phụ phổ biến của cetuximab trong nghiên cứu của chúng tôi là khô da và nổi ban da chiếm đến 93,3% gặp từ độ 1 đến độ 3, không có bệnh nhân nào độ 4; về thay đổi móng viêm kẽ móng gặp ở 56,7%, không có bệnh nhân gặp ở độ 3,4; về phản ứng tiêm truyền chỉ gặp 1 bệnh nhân phản ứng độ 1. Các phản ứng của bệnh nhân đều được thông

báo và hướng dẫn dự phòng tác dụng phụ của cetuximab trước khi điều trị, vì vậy không có bệnh nhân nào phải hoãn hay dừng điều trị. Thời gian xuất hiện các tác dụng phụ khoảng 2 đến 4 tuần. Nghiên cứu của Eric Van Cutsem thì độc tính cetuximab trên da là 16,2% và 2,5% liên quan phản ứng tiêm truyền[7].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu bệnh nhân tại Bệnh viện K từ tháng 1/2019 đến 12/2020 chúng tôi có kết luận như sau: Bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn có RAS tự nhiên điều trị bằng cetuximab có tỷ lệ đáp ứng khách quan lên tới 86,7%. Độc tính hay gặp nhất là nổi ban da, khô da và viêm kẽ móng ở mức độ nhẹ có thể điều trị được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Hiếu** (2015), Ung thư học, Nhà xuất bản y học, Hà nội.
2. **Phạm Thị Tuyết Nhung, Nguyễn Xuân Kiên, Nguyễn Thị Minh Phương** (2012), Theo dõi tác dụng phụ của phác đồ FOLFOX 4 trong điều trị hỗ trợ ung thư đại trực tràng, Tạp chí ung thư học Việt nam, hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ XVI.
3. **Algars A., Lintunen M., and O., Carpen** (2011), "EGFR gene copynumber assessment from area with highest EGFR expression predicts response to anti- EGFR therapy in colorectal cancer", Br J cancer , 105. P255.
4. **Fausto Petrellia, Raffaele Arditob** (2018). Different Toxicity of Cetuximab and Panitumumab in Metastatic Colorectal Cancer Treatment A Systematic Review and Meta-Analysis" Oncology 1-9.
5. **Đỗ Huyền Nga** (2018). Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ FOLFOX4 kết hợp bevacizumab

trong ung thư đại trực tràng di căn, Luận án tiến sĩ y học, Đại Học Y Hà Nội.

6. Heinneman V., von Weikersthal LF., Decker T (2014). FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3), Lancet

Oncol; 15: 1065-1075.

7. E. Van Cutsem (2010). Cetuximab plus FOLFIRI: Final data from the CRYSTAL study on the association of KRAS and BRAF biomarker status with treatment outcome.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ PACLITAXEL-CARBOPLATIN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN K

Phạm Thị Thu Trang¹, Lê Thanh Đức¹, Hàn Thị Thanh Bình¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả điều trị của bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung (UTNMTC) di căn được điều trị bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ. **Đối tượng nghiên cứu:** 43 bệnh nhân UTMTC di căn điều trị tại bệnh viện K từ tháng 1 năm 2016 đến tháng 11 năm 2020, được hóa trị phác đồ paclitaxel-carboplatin đến khi bệnh đáp ứng hoàn toàn hoặc khi bệnh tiến triển hoặc khi độc tính không chấp nhận được; được đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, tác dụng không mong muốn. **Kết quả:** Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 74,42%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 30,23%, đáp ứng một phần 44,19%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình (PFS) là 12,56 tháng. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo

huyết gặp chủ yếu là độ 1,2. Tác dụng không mong muốn trên gan, thận gặp ít và mức độ nhẹ. Rụng tóc chiếm 100%, đa số các bệnh nhân có mệt mỏi (88,37%), đau người (81,39%), và tê bì tay chân (68,76%). **Kết luận:** Phác đồ paclitaxel-carboplatin là hiệu quả, an toàn, là lựa chọn đầu tay cho bệnh nhân UTMTC di căn.

Từ khóa: Ung thư nội mạc tử cung di căn, paclitaxel-carboplatin.

SUMMARY

RESULT OF PACLITAXEL PLUS CARBOPLATIN REGIMEN IN METASTASTIC ENDOMETRIAL CANCER IN VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objectives: Evaluate the response of paclitaxel plus carboplatin regimen and PFS in metastatic endometrial patients, toxicities of this regimen. **Participants and methods:** 43 patients diagnosed with metastatic endometrial cancer in Vietnam national cancer Hospital from January 2016 to November 2020. They were treated by paclitaxel plus carboplatin regimen until

¹Khoa Nội 5-Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Thu Trang
Email: Drtrangpt@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

complete response or disease progression or unacceptable toxicity. Tumor response, DFS and toxicities. **Results:** The response rate was 74,42%; complete response 30,23%, partial response 44,19%. Median PFS time was 12,56 months. The most common hematopoietic toxicities were almost grade 1 and 2; hepatic and kidney toxicities were less common. All of patients were loss hair, almost of patients were tired (88,37%), body pain (81,39%), numbness (68,76%). **Conclusion:** Paclitaxel plus carboplatin regimen is effective and saftive with high disease control rate in treatment metastatic endometrial cancer.

Keywords: metastatic endometrial cancer, paclitaxel plus carboplatin.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung (UTNMTC) là loại ung thư thường gặp thứ 2 ở các nước đang phát triển (sau ung thư cổ tử cung). Bệnh gặp chủ yếu ở người đã mãn kinh (70%), thường gặp nhất ở khoảng 60-70 tuổi^[1].

Tiên lượng của bệnh liên quan chặt chẽ tới giai đoạn và thể mô bệnh học của khối u. Bệnh nhân UTMTC sau khi điều trị triệt căn đều có thể có tái phát bệnh và thường tái phát trong 3 năm đầu sau điều trị^[2]. Một nghiên cứu trên 379 bệnh nhân UTMTC tái phát: 50% tái phát tại chỗ, 28% tái phát di căn xa và 22% vừa tái phát tại chỗ vừa di căn xa, 32% bệnh nhân tái phát không có triệu chứng^[3].

Phác đồ hóa chất paclitaxel- carboplatin đã được áp dụng khá phổ biến ở nhiều nơi trên thế giới, là khuyến cáo đầu tay trong hướng dẫn của NCCN^[4]. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu về vấn đề này, tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nhiều và chưa có nghiên cứu nào làm tại bệnh viện K.

Mục tiêu nghiên cứu của đề tài:

- Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung di căn được điều trị bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin .
- Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTMTC xác định bằng mô bệnh học
 - Bệnh nhân ở giai đoạn di căn hoặc tái phát di căn được các định bằng các khám lâm sàng và xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.
 - Bệnh nhân chưa được điều trị hóa chất trước đó hoặc các bệnh nhân đã được điều trị hóa chất trước đó bằng phác đồ paclitaxel-carboplatin có thời gian tái phát trên 6 tháng tính từ thời điểm kết thúc phác đồ.
 - Có chức năng gan, thận, tủy xương bình thường
- Tiêu chuẩn loại trừ**
- Bệnh nhân không có hồ sơ ghi chép đầy đủ.
 - Bệnh nhân đang mắc bệnh cấp tính hoặc mạn tính trầm trọng khác.
 - Bệnh nhân có chống chỉ định điều trị hóa chất.
 - Bệnh nhân có chỉ định điều trị hóa chất kết hợp bevacizumab, đồng ý và có đủ điều kiện kinh tế điều trị bevacizumab.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

43 bệnh nhân UTMTC di căn điều trị tại bệnh viện K từ 1/ 2016 đến 11/ 2020, thỏa mãn các tiêu chuẩn trên.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả theo dõi dọc, hồi cứu kết hợp tiền cứu

2.4. Các chỉ tiêu nghiên cứu và cách tiến hành:

Bệnh nhân có đầy đủ các tiêu chuẩn lựa chọn được hóa trị paclitaxel phối hợp

carboplatin (paclitaxel 175mg/m² truyền tĩnh mạch ngày 1, carboplatin AUC 6, truyền tĩnh mạch ngày 1), chu kỳ 21 ngày, đánh giá sau mỗi 3 chu kỳ. Điều trị đến 6 chu kỳ nếu đạt đáp ứng hoàn toàn hoặc đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc tính không thể chấp nhận.

Các chỉ số lâm sàng và cận lâm sàng được ghi nhận vào mẫu bệnh án in sẵn. Các chỉ số đánh giá sự dung nạp thuốc được ghi nhận sau mỗi chu kỳ điều trị, các chỉ số đánh giá sự đáp ứng sẽ được đánh giá sau mỗi 3 chu

kỳ hoặc khi bệnh nhân có dấu hiệu nghi ngờ bệnh tiến triển.

2.5. Phân tích và xử lý số liệu

- Nhập liệu bằng phần mềm epidata, phân tích và xử lý số liệu dựa vào phần mềm stata 14.2.

- Các thuật toán thống kê: trung bình, độ lệch chuẩn, max, min, tỷ lệ...

2.6. Đạo đức trong nghiên cứu: Nghiên cứu này nhằm mục đích nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân UTMTC di căn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Tuổi

Bảng 1. Phân bố tuổi

Các chỉ số	Trung bình	Tuổi nhỏ nhất	Tuổi lớn nhất
Tuổi	57,18 ±7,88	33	77

Tuổi trung bình là 57,18 tuổi, trong đó bệnh nhân có tuổi trẻ nhất là 33 tuổi và bệnh nhân cao tuổi nhất là 77 tuổi.

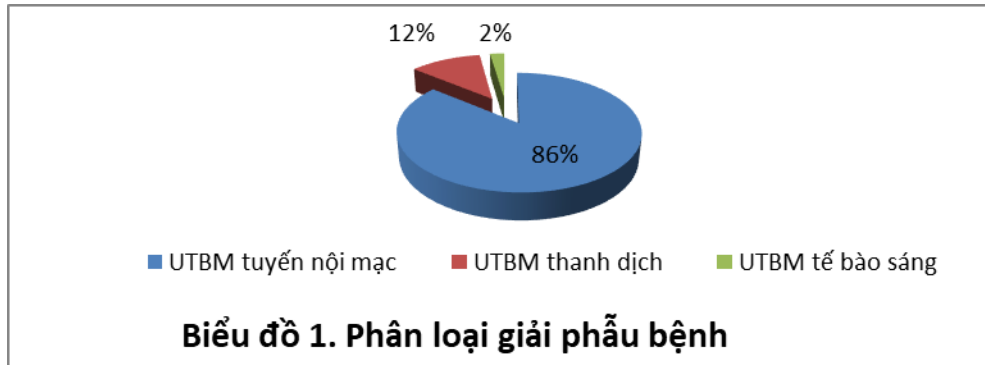
Vị trí di căn

Bảng 2. Vị trí di căn

Vị trí di căn	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Gan	13	30,23
Phổi	10	23,25
Lách	2	4,65
Xương	8	18,60
Hạch ngoại vi	8	18,60
Ổ bụng	23	53,48
Mỏm cụt	12	27,90
Thành bụng	2	4,65

Vị trí di căn hay gặp nhất là có khối trong ổ bụng (bao gồm cả hạch trong ổ bụng), chiếm 53,48%. Di căn gan, phổi, xương, hạch ngoại vi, mỏm cụt âm đạo là các vị trí di căn hay gặp sau di căn trong ổ bụng.

Thể mô bệnh học



Thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc (chiếm 86,05%).
Tình trạng thụ thể nội tiết

Bảng 3. Tình trạng ER

Thụ thể nội tiết		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
ER	Dương tính	12	66,67
	Âm tính	6	33,33
PR	Dương tính	9	50
	Âm tính	9	50
Tổng		18	100

Có 18 bệnh nhân có thông tin về tình trạng bộc lộ ER, PR trong đó ER dương tính chiếm 66,67%; PR dương tính 50%.

Đánh giá kết quả điều trị

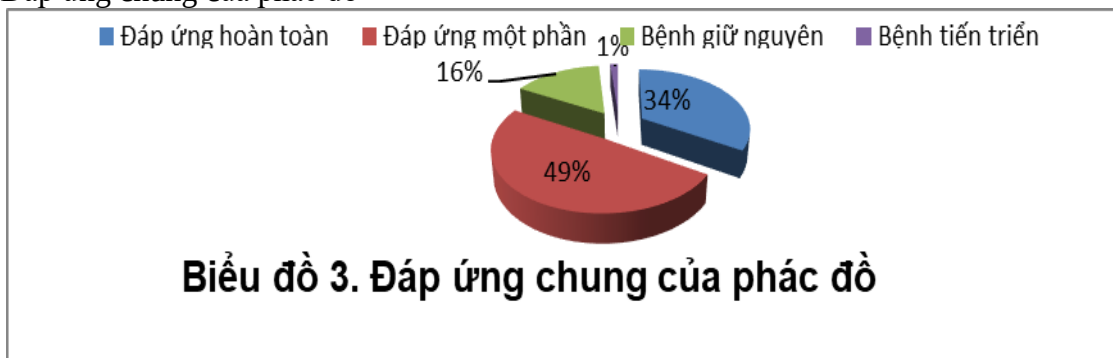
Số chu kỳ hóa trị

Bảng 4. Số chu kỳ hóa trị

Chỉ số	Số bệnh nhân	Số chu kỳ	Min	Max
Số chu kỳ	43	253	3	10

43 bệnh nhân được điều trị tổng số chu kỳ hóa chất là 253 chu kỳ, bệnh nhân điều trị ít nhất là 3 chu kỳ, nhiều nhất là 10 chu kỳ.

Đáp ứng chung của phác đồ



Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ là 74,42%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 30,23%, đáp ứng một phần chiếm 44,19%.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**Bảng 5. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**

Chỉ số	Trung bình	Min	Max
PFS (tháng)	12,56± 4,23	2	18

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 12,56 tháng, bệnh nhân có PFS ngắn nhất là 2 tháng, dài nhất là 18 tháng.

Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

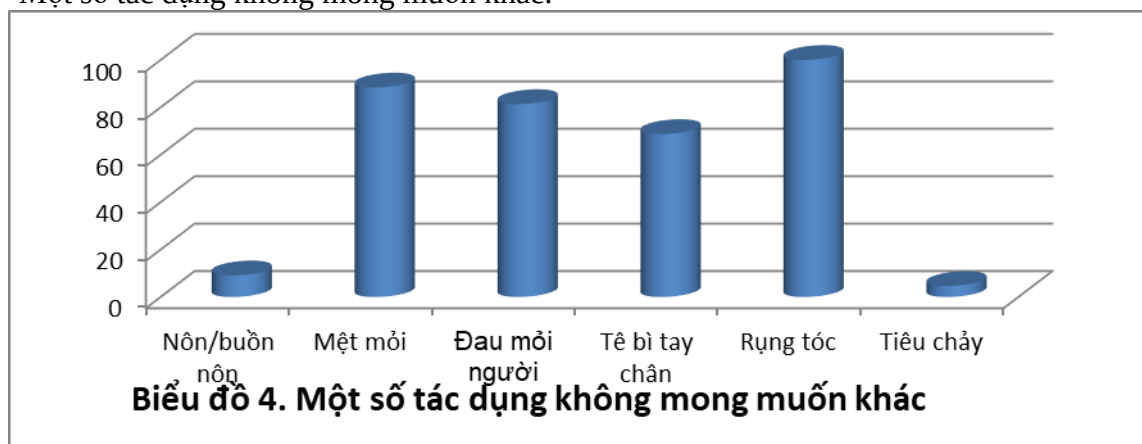
Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết, chuyển hóa

Bảng 6. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết, chuyển hóa

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Huyết sắc tố	36,62	54,94	9,88	3,16	0
Bạch cầu	84,58	11,86	3,16	0,4	0
Bạch cầu TT	88,93	4,74	4,74	1,58	0
Tiểu cầu	88,54	8,7	1,98	0,79	0
Tăng men gan	91,3	8,3	0,4	0	0
Tăng creatinin	92,49	7,11	0,4	0	0

Độc tính trên huyết học chủ yếu là hạ huyết sắc tố và hạ bạch cầu độ nhẹ (độ 1,2), độ 3 chiếm tỷ lệ rất thấp và không có bệnh nhân nào độ 4.

Một số tác dụng không mong muốn khác:



100% bệnh nhân có rụng tóc sau hóa trị. Đa số bệnh nhân cảm thấy mệt sau hóa trị (88,37%), đau mỏi toàn thân (81,39%). Tê bì tay chân 68,76%, nôn/ buồn nôn gặp tỷ lệ ít hơn (9,3%), tiêu chảy (4,65%).

IV. BÀN LUẬN**Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

Tuổi trung bình là 57,18 tuổi, kết quả của chúng tôi phù hợp với nhiều nghiên cứu và bệnh gặp chủ yếu ở người đã mãn kinh

(75%)^[1].

Vị trí di căn hay gặp nhất là có khối trong ổ bụng (bao gồm cả hạch trong ổ bụng), chiếm 53,48%. Di căn gan, phổi, xương, hạch ngoại vi, môm cụt âm đạo là các vị trí

di căn hay gặp sau di căn trong ổ bụng. Nghiên cứu của Sohaib SA, 2007 tỷ lệ tái phát trong các hạch bạch huyết là 46%, phúc mạc 24% và phổi 24%^[2].

Thể giải phẫu bệnh hay gặp nhất là ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc (chiếm 86,05%). Theo nhiều nghiên cứu, thể mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến dạng nội mạc chiếm chủ yếu trong UTMTC, chiếm 75-80%^[1].

Có 18/43 bệnh nhân có thông tin về tình trạng bộc lộ ER, PR trong đó ER dương tính 66,67%; PR dương tính 50%. Theo nghiên cứu của Caifeng Wang năm 2020, tỷ lệ ER, PR dương tính lần lượt là 59,8% và 75,0%^[5]

Đánh giá đáp ứng điều trị và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Đáp ứng chung của phác đồ

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ là 74,42%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 30,23%, đáp ứng một phần chiếm 44,19%. Nghiên cứu của Pectasides 2016 cho kết quả đáp ứng toàn bộ là 62%^[6]. Nghiên cứu của Michener (2005), tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 82%^[7]. Nghiên cứu GOG 209 cho tỷ lệ đáp ứng ở nhánh điều trị paclitaxel-carboplatin là 51%^[3]. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn nghiên cứu GOG 209 và nghiên cứu của Pectasides nhưng lại thấp hơn nghiên cứu của Michener.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 12,56 tháng. Nghiên cứu GOG 209 (2012), PFS trung bình là 13 tháng^[3].

Một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết, chuyển hóa

Độc tính trên hệ tạo huyết là độc tính

thường gặp nhất của phác đồ. Có thể thấy phác đồ paclitaxel-carboplatin là phác đồ hóa trị gây hạ bạch cầu với tỷ lệ thấp và mức độ hạ bạch cầu nhẹ, là phác đồ khá an toàn khi sử dụng và không cần phải dự phòng tăng bạch cầu bước 1. Tác dụng phụ trên gan, thận gặp với tỷ lệ thấp và chủ yếu là độ 1,2.

Một số tác dụng không mong muốn khác

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều bị rụng tóc ở các mức độ khác nhau. Theo VIDAL 2013/2014, tất cả các bệnh nhân điều trị paclitaxel đều bị rụng tóc^[8]. Các tác dụng không mong muốn khác thường gặp là mệt mỏi, đau người, tê bì tay chân, nhưng với mức độ nhẹ và không phải tri hoãn điều trị vì những tác dụng không mong muốn này.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ paclitaxel- carboplatin có tỷ lệ đáp ứng cao (74,42%) trong điều trị UTMTC di căn, mang lại lợi ích sống thêm cho người bệnh với PFS là 12,56 tháng và là phác đồ an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Diệu, (2011)**, Một số bệnh ung thư phụ nữ, NXB Y học.
2. **Sohaib SA, Houghton SL, Rexnek RH, et al (2007)**. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. Clin Radiol;62:28–34.
3. **Miller D, Filiaci V, Fleming G, et al (2012)** . “Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic or recurrent endometrial carcinoma”, Gynecol Oncol; 125S:771.
4. **NCCN guidelines version 3.(2019)**, Endometrial Carcinoma
5. **Caifeng Wang, Davis A Tran, Melinda Z Fu, Wei Chen, Sidney W Fu, Xu Li (2020)**. Estrogen Receptor, Progesterone Receptor,

- and HER2 Receptor Markers in Endometrial Cancer. J Cancer. 16;11(7):1693-1701
6. **D Pectasides, et al (2008)**. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. Gynecol oncology, DOI: 10.1016
 7. **Chad M Michener (2005)**. Carboplatin plus paclitaxel in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma. Cancer Res Clin Oncol.
 8. **Vidal 2013/(2014)**, canpaxel bidiphar, tr125, tr 107.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ DUY TRÌ PEMETREXED SAU HÓA TRỊ BỘ ĐÔI PLATINUM UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV

Nguyễn Thị Thuý¹, Nguyễn Tiến Quang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và mức độ an toàn của phác đồ pemetrexed duy trì trong ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn IV. **Phương pháp:** nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, đối tượng nghiên cứu là 72 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, được điều trị bước 1 với hoá trị pemetrexed-platinum tại bệnh viện K từ 1/2018 đến 11/2020. 58 bệnh nhân được đánh giá bệnh không tiến triển được duy trì pemetrexed. **Kết quả:** Tuổi trung bình 61 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 3,2/1. Đa số gặp ung thư biểu mô tuyến, chiếm 91,7%. Có 61,1% bệnh nhân hút thuốc lá. Số chu kỳ pemetrexed trung bình là 12 chu kỳ (1-42). Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) kể từ khi duy trì pemetrexed là 8,3 tháng. Các bệnh nhân nữ, không hút thuốc có trung vị sống thêm bệnh không tiến triển tốt hơn, lần lượt là (11,6 tháng so với 7,4 tháng, $p = 0.03$) và (13,2 tháng so với 4,8 tháng, $p = 0.01$). Lý do ngừng

pemetrexed do bệnh tiến triển ($n = 47$), do giảm chức năng thận ($n = 2$), và do điều kiện kinh tế ($n = 4$). Các tác dụng phụ thường gặp là thiếu máu, hạ bạch cầu, tăng men gan, tuy nhiên thường ở mức độ nhẹ. **Kết luận:** Pemetrexed duy trì có hiệu quả và dung nạp tốt trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn IV.

Từ khoá: ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn IV, pemetrexed duy trì, sống thêm không tiến triển, độc tính.

SUMMARY

EVALUATE EFFECTIVENESS AND SAFETY PROFILE OF MAINTENANCE PEMETREXED AFTER PEMETREXED PLATIN BASED DOUBLET IN THE PATIENTS WITH METASTATIC NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

Objective: To evaluate effectiveness and safety profile of continuance maintenance pemetrexed in the patients with metastatic nonsquamous and non-small-cell lung cancer. **Method:** a non-controlled interventional study was conducted among 72 patients with metastatic non squamous, non-small-cell lung cancer were treated in National cancer hospital from January

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thuý
Email: dr.thuynghuyen2401@gmail.com
Ngày nhận bài: 10.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020
Ngày duyệt bài: 30.11.2020

2018 to November 2020. 58 patients with no disease progression after 4 or 6 cycles of pemetrexed platin based doublet were maintained pemetrexed. **Results:** The mean of age 61; male/female 3.2/1. The predominant histology was adenocarcinoma (91.7%). 61.1% had been smokers at some point in their lives. The median number of maintenance pemetrexed cycles received is 12 (1–42). Median progression free survival from the start of pemetrexed was 8.3 months. The female patients and non smokers had better PFS (11.6 months vs. 7.4 months, $p=0.03$) and (13.2 months vs. 4.8 months, $p=0.01$), respectively. Common reason for the discontinuation are disease progression ($n=47$), renal toxicity ($n=2$), and financial ($n=4$). The most common adverse reactions in patients receiving pemetrexed were anemia, neutropenia, an increase in hepatic enzymes. However, it is usually mild. **Conclusions:** The continuation maintenance therapy with pemetrexed has been shown to be effective and well tolerated in metastatic non squamous, non-small-cell lung cancer

Key words: non squamous, non small-cell-lung cancer stage IV, maintenance pemetrexed, progression free survival (PFS), toxicity

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong cao nhất trong các ung thư. Theo Globocan 2018, trên thế giới có khoảng 2,09 triệu ca mới mắc và 1,8 triệu người chết. Tại Việt Nam, ung thư phổi cũng đứng hàng đầu ở nam giới, đứng thứ ba ở nữ với khoảng 1,2 triệu ca mới mắc (năm 2018) và 1,09 triệu ca tử vong [1].

Theo phân loại của tổ chức Y tế thế giới, ung thư phổi được chia thành 2 nhóm chính, ung thư phổi không tế bào nhỏ

(UTPKTBN) (80-85%), và ung thư phổi tế bào nhỏ [2]. Ở giai đoạn sớm, triệu chứng bệnh ung thư phổi thường nghèo nàn và không đặc hiệu, nên đa số bệnh nhân đến khám khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, không còn khả năng điều trị triệt căn bằng phẫu thuật. Phương pháp điều trị chính ở giai đoạn này bao gồm hóa trị, xạ trị, điều trị đích và điều trị miễn dịch [3].

Pemetrexed là một thuốc kháng folate được Cục dược phẩm Hoa Kỳ phê duyệt trong điều trị duy trì ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn tiến xa năm 2009 [4]. So với theo dõi đơn thuần, pemetrexed duy trì đã được chứng minh qua các thử nghiệm lâm sàng pha III là cải thiện thời gian sống thêm ở các bệnh nhân này [5]. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: “*Kết quả duy trì pemetrexed sau hóa trị bộ đôi platinum ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV*” nhằm hai mục tiêu: 1, Đánh giá về hiệu quả của phác đồ pemetrexed duy trì trong UTPKTBN, không vảy giai đoạn muộn 2, Đánh giá độc tính của phác đồ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

72 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư phổi không tế bào nhỏ, không vảy giai đoạn IV được điều trị hóa chất bộ đôi pemetrexed - platinum tại bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến tháng 11/2020.

Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu

- Chẩn đoán là UTP không phải tế bào nhỏ, không phải tế bào vảy giai đoạn IV
- Không có hoặc không rõ tình trạng đột biến EGFR và ALK và không điều trị miễn dịch trước đó. Chỉ số toàn trạng PS ≤ 2
- Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn bình thường

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc ung thư thứ 2, có di căn não

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: bệnh viện K Tân Triều
Thời gian nghiên cứu: từ tháng 1/2018 đến tháng 11/2020

2.3. Thiết kế nghiên cứu: can thiệp lâm sàng không đối chứng

- Thu thập số liệu: bệnh án nghiên cứu
- Phân tích, xử lý số liệu bằng phần mềm Spss 16.0

- Đạo đức nghiên cứu: phác đồ pemetrexed duy trì đã được chứng minh hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng pha III và được Bộ Y tế phê duyệt chỉ định trong ung thư phổi giai đoạn IV.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Hiệu quả của pemetrexed duy trì ung thư phổi giai đoạn IV

3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân

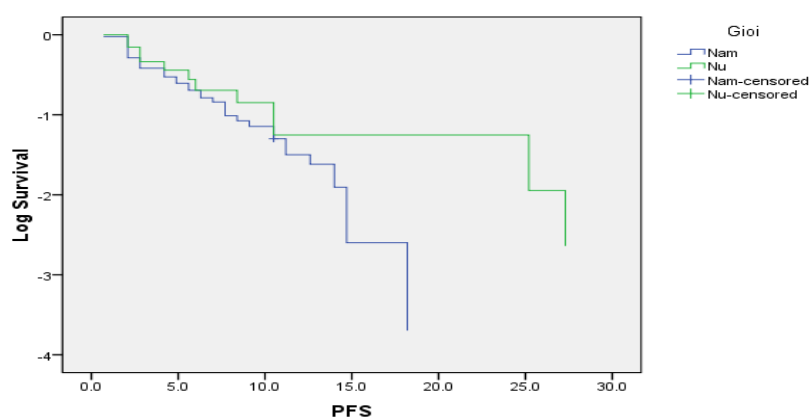
Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Các đặc điểm	Số bệnh nhân (%)
Tuổi	61 (33-86)
Giới: - Nam - Nữ	55 (76,4%) 17 (23,6%)
Tình trạng hút thuốc lá: - Có - Không	44 (61,1%) 28 (38,9%)
Giải phẫu bệnh: - Ung thư biểu mô tuyến - Ung thư tế bào lớn	66 (91,7%) 6 (8,3%)
Chỉ số toàn trạng (PS): - 0 - 1 - 2	8 (11,1%) 50 (69,4%) 14 (19,5%)
Vị trí di căn: - Di căn phổi - Màng phổi - Màng tim - Gan - Xương - Tuyến thượng thận	22 (30,5%) 27 (37,5%) 2 (2,8%) 15 (20,8%) 28 (38,9%) 15 (20,8%)

Tuổi mắc bệnh trung bình là 61 tuổi, thấp nhất 33 tuổi, cao nhất 86 tuổi. Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu là nam giới, chiếm 76,4%. Tỷ lệ bệnh nhân có hút thuốc là 61,1%. Trong đó ghi nhận không có trường hợp nữ nào hút thuốc. Phần lớn bệnh nhân có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến (91,7%). Chỉ số toàn trạng PS=1 chiếm tỷ lệ cao nhất. Di căn xương, phổi, màng phổi là các vị trí di căn hay gặp nhất (bảng 1).

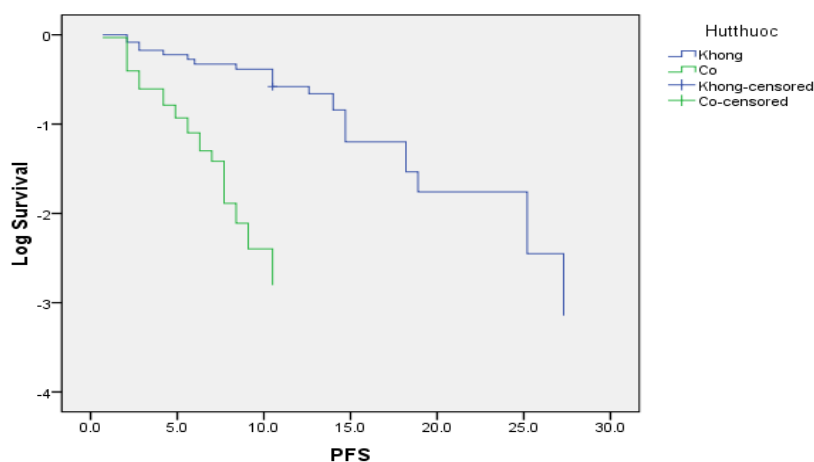
3.1.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và một số yếu tố liên quan

Số chu kỳ pemetrexed duy trì trung bình là 12 chu kỳ (1-42). Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) kể từ khi duy trì pemetrexed là 8,3 tháng. Lý do ngừng pemetrexed do bệnh tiến triển (n = 47), do giảm chức năng thận (n = 2), và do điều kiện kinh tế (n = 4).



Biểu đồ 1. Sống thêm bệnh không tiến triển theo giới

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình ở nữ giới là $11,6 \pm 1,6$ tháng, ở nam giới là $7,4 \pm 0,5$ tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,03$



Biểu đồ 2. Sống thêm bệnh không tiến triển theo tình trạng hút thuốc

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình ở bệnh nhân không hút thuốc là $13,2 \pm 0,7$ tháng, ở bệnh nhân hút thuốc là $4,8 \pm 0,5$ tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p=0,01$.

3.2 Một số độc tính của phác đồ

Bảng 2: Các tác dụng không mong muốn/tổng số bệnh nhân

Độ	Hạ bạch cầu n (%)	Hạ BC ĐNTT n (%)	Hạ huyết sắc tố n (%)	Tăng creatinin n (%)	Tăng men gan n (%)
0	69 (95,8)	67 (93,1)	64 (88,9)	63 (87,5)	59 (81,9)
1	2 (2,8)	2 (2,8)	5 (6,9)	7 (9,7)	12 (16,7)
2	1 (1,4)	3 (4,1)	3 (4,2)	2 (2,8)	1 (1,4)
3	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)
4	0 (0)	0 (0)	0(0)	0 (0)	0 (0)
N	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)	72 (100)

Các tác dụng không mong muốn thường gặp khi duy trì pemetrexed là thiếu máu, hạ bạch cầu đa nhân trung tính, tăng men gan, tăng creatinin máu, tuy nhiên thường chỉ gặp ở độ 1 và độ 2.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Hiệu quả của pemetrexed duy trì ung thư phổi giai đoạn IV

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi mắc bệnh trung bình của bệnh nhân là 61 tuổi, tương đồng với nghiên cứu của các tác giả nước ngoài, tuy nhiên nam giới chiếm tỷ lệ cao hơn 76,2% [5]. Tỷ lệ hút thuốc lá trong nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn, 61,1% so với 53%. Số chu kỳ duy trì pemetrexed trung bình của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 12 chu kỳ, cao hơn một số nghiên cứu khác (từ 6-8 chu kỳ), sự khác biệt này có thể do chủng tộc, đặc điểm của bệnh nhân nghiên cứu. Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển cũng cao hơn các nghiên cứu khác, 8,3 tháng so với 4,1 tháng [5], [6].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nhóm bệnh nhân là nữ giới và không hút thuốc có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình cao hơn nhóm bệnh nhân nam giới và hút thuốc lá, với $p < 0,05$, kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài [7].

4.2. Một số độc tính của phác đồ

Các tác dụng phụ thường gặp ở bệnh nhân của chúng tôi như thiếu máu, hạ bạch cầu hạt, mệt mỏi thường ở mức độ nhẹ, không có bệnh nhân nào ở độ 3 và 4, thấp hơn nghiên cứu của các tác giả nước ngoài [5]. Một số bệnh nhân do điều kiện kinh tế phải ngừng điều trị pemetrexed duy trì, có 2 bệnh nhân ngừng điều trị do suy giảm chức năng thận.

V. KẾT LUẬN

5.1. Hiệu quả của pemetrexed duy trì ung thư phổi giai đoạn IV

Tuổi mắc bệnh trung bình của bệnh nhân

trong nhóm nghiên cứu là 61 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 3,2/1. Ung thư biểu mô tuyến là thể giải phẫu bệnh thường gặp nhất, chiếm 91,7%. Trong 72 bệnh nhân nghiên cứu, có 61,1% bệnh nhân hút thuốc lá. Số chu kỳ pemetrexed duy trì trung bình là 12 chu kỳ (1-42). Trung vị sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) kể từ khi duy trì pemetrexed là 8,4 tháng. Các bệnh nhân nữ, không hút thuốc có trung vị sống thêm bệnh không tiến triển tốt hơn, lần lượt là (11,2 tháng so với 7,2 tháng, $p = 0,04$) và (12,8 tháng so với 4,7 tháng, $p = 0,01$). Lý do ngừng pemetrexed đa số do bệnh tiến triển ($n = 47$), còn lại do giảm chức năng thận ($n = 2$), và do điều kiện kinh tế ($n = 4$).

5.2. Một số độc tính của phác đồ

Các tác dụng phụ thường gặp là thiếu máu, hạ bạch cầu, tăng men gan, tuy nhiên thường ở độ 1 và 2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer today (2020)**. Accessed June 23. <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. **Travis WD BE, Müller-Hermelink HK (2004)**. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. Pathology and Genetics. France:IARC.
3. **NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2020)**. Accessed June 23.
4. **Cohen MH, Cortazar P, Justice R và cộng sự (2010)**. Approval summary: pemetrexed maintenance therapy of advanced/metastatic nonsquamous, non-small cell lung cancer (NSCLC). The Oncologist, Vol 15(12), pp: 1352-1358.
5. **Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, và cộng sự (2013)**. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo

immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol, Vol 31(23), pp:2895-2902.

6. Igawa S, Sasaki J, Otani S (2016). Smoking History as a Predictor of Pemetrexed Monotherapy in Patients with Non-Squamous Non-Small Cell Lung Cancer. Oncology, Vol 91, pp: 41-47.

ĐÁNH GIÁ TỈ LỆ ĐÁP ỨNG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN GEN ALK ĐIỀU TRỊ BẰNG CERITINIB

Vũ Thị Thanh*, Nguyễn Thị Thái Hòa*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỉ lệ đáp ứng UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen ALK điều trị bằng Ceritinib và một số tác dụng không mong muốn của phương pháp này. **Đối tượng và phương pháp:** 23 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen ALK được điều trị Ceritinib 450mg/ngày. Tiêu chí chính là tỉ lệ đáp ứng, tiêu chí khác là tác dụng phụ. **Kết quả:** Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 87%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 17.4%, đáp ứng một phần là 69.6%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 100%. Tác dụng phụ hay gặp là tiêu chảy 60.8%, tăng men gan 60.8%, đau bụng 34.7%. Các tác dụng phụ này chủ yếu ở độ 1 – 2. **Kết luận:** Điều trị Ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến ALK mang lại tỉ lệ đáp ứng cao, các độc tính ở mức độ nhẹ nhàng có thể dung nạp được.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, đột biến ALK, Ceritinib

SUMMARY

EVALUATE THE RESPONSE OF CERITINIB IN ADVANCED ALK-REARRANGED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objectives: Evaluate the response of Ceritinib in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and side effects of this treatment method. **Patients and Methods:** 23 patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer were treated with Ceritinib 450mg/day. The primary end point was response, secondary end point was toxic effects. **Result:** Overall response rate (ORR) was 87%, complete response was 17.4%, partial response was 69.6%. Disease control rate (DCR) was 100%. The most common adverse events in patients treated with Ceritinib were diarrhea (60.8%), increase GOT/GPT 60.8%, abdominal pain 34.7%. These side effects are mainly in grades 1 - 2. Ceritinib for patients with advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer had high response rate with acceptable toxicity.

Keywords: advanced non-small-cell lung cancer, Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearrangements, Ceritinib.

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Thanh

Email: vuthanh240992@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và cũng là nguyên nhân tử vong hàng đầu, theo Globocan 2018 có khoảng hơn 2 triệu ca mới mắc, chiếm 11,6% các loại ung thư nói chung[1]. Tại Việt Nam theo ghi nhận tại Hà Nội trong giai đoạn 2006 – 2007 UTP chiếm vị trí thứ nhất ở nam giới chiếm 21,4% và thứ 4 ở nữ giới chiếm 8,1%[2]. Với tiến bộ của y học, phát hiện đột biến gen ALK (Anaplastic lymphoma kinase) và các thuốc TKIs (Tyrosin kinase inhibitors) là một bước tiến lớn trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn tiến xa, di căn giúp tăng tỉ lệ đáp ứng, nâng cao chất lượng cuộc sống. Đột biến ALK chiếm 3-7% bệnh nhân UTPKTBN [3]. Tại Việt Nam, tỉ lệ đột biến ALK là 5,4% [4]. Những bệnh nhân có đột biến ALK thường là ung thư biểu mô tuyến, phần lớn không hút thuốc. Đột biến ALK có thể xét nghiệm qua nhiều phương pháp khác nhau như lai huỳnh quang tại chỗ (FISH- Fluorescent insitu hybridization), nhuộm hoá mô miễn dịch (IHC- Immunohistochemistry), và mới nhất là kỹ thuật giải trình tự gen (NGS-Next generation sequencing) [5]. Các thuốc kháng ALK hiện nay trên thế giới như Crizotinib, Ceritinib, Alectinib, Brigatinib đã chứng minh được hiệu quả điều trị cao hơn và ít độc tính hơn so với hoá chất qua các nghiên cứu như PROFILE 1014, ASCEND, ALEX, J-ALEX, ALTA-L1. Ceritinib là thuốc kháng ALK thế hệ 2 đã được chứng minh giúp tăng tỉ lệ đáp ứng (ORR-Overall response rate), thời gian sống thêm không bệnh (PFS-Progression free survival), cải thiện chất lượng cuộc sống so

với hoá trị. Trong nghiên cứu ASCEND 4, bệnh nhân UTPKTBN có đột biến ALK được điều trị Ceritinib bước 1 có tỉ lệ đáp ứng cao là 72.5%[6]. Độc tính hay gặp khi điều trị Ceritinib là tiêu chảy, đau bụng, tăng men gan...chủ yếu là độ 1 và 2[6][7]. Ceritinib đã được cấp phép điều trị UTPKTBN có đột biến ALK tại nhiều nước trên thế giới, cũng như tại Việt Nam. Hiện nay tại bệnh viện K cũng như tại Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả và các tác dụng phụ không mong muốn của Ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến ALK. Vậy chúng tôi làm đề tài này với 2 mục tiêu:

1. *Đánh giá tỉ lệ đáp ứng khi điều trị Ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN có đột biến ALK.*
2. *Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của Ceritinib.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

23 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến ALK được điều trị Ceritinib, điều trị tại Bệnh viện K từ Tháng 1/2020 – Tháng 10/2020.

-Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen ALK (thực hiện trên mẫu mô hoặc mẫu máu) bằng IHC, FISH, NGS, có tổn thương đích, tuổi > 18, PS 0 – 3, có đầy đủ thông tin về hồ sơ bệnh án cho đến khi kết thúc nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có 2 ung thư trở lên, bệnh nhân suy gan, suy thận hoặc các bệnh lý nặng khác không có khả năng điều trị Ceritinib, bệnh nhân bỏ dở điều

trị hoặc không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- **Thiết kế nghiên cứu:** Can thiệp lâm sàng không đối chứng
- **Quy trình nghiên cứu:** Thuốc: Ceritinib
 - Liều dùng: 450mg/ ngày
 - Thời gian và cách uống: trong bữa ăn.
 - **Đánh giá kết quả:** Đánh giá đáp ứng

sau 2-3 tháng qua thăm khám lâm sàng, chụp CT hoặc cộng hưởng từ các tổn thương phổi, hạch, tổn thương di căn đánh giá theo tiêu chuẩn Recist 1.1. Theo dõi và đánh giá các tác dụng phụ không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE 4.0.

2.3. Xử lý số liệu: số liệu nghiên cứu được mã hóa, nhập, xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 16.0.

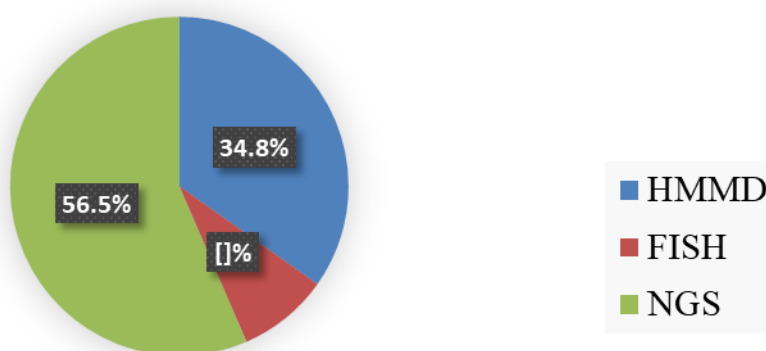
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 3.1: Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi	Trung bình	47,96 (29-80)
	≤60	18 (78,3%)
	>60	5 (21,7%)
Giới	Nam	11 (47,8%)
	Nữ	12 (52,2%)
Hút thuốc	Có	7 (30,4%)
	Không	16 (69,6%)
Bước ĐT	1	13 (56,5%)
	2	10 (43,5%)

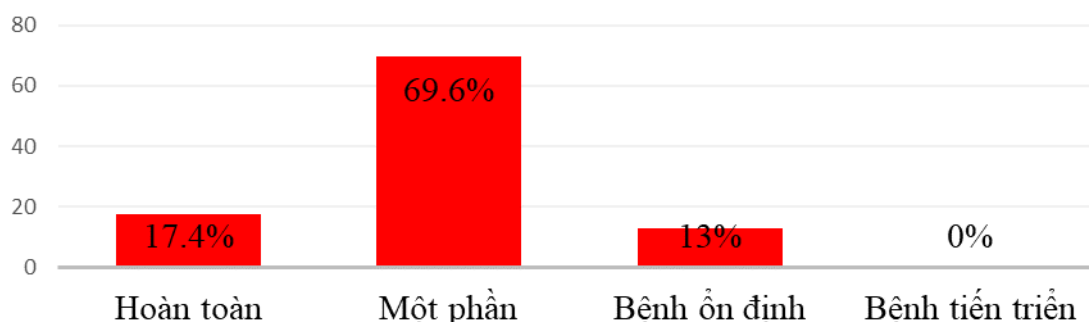
Tuổi trung bình của bệnh nhân là 47,96, nhỏ nhất là 29 tuổi, lớn nhất là 80 tuổi. Đa số bệnh nhân là dưới 60 tuổi chiếm 78,3%. Bệnh nhân nữ nhiều hơn bệnh nhân nam (52,2% với 47,8%). Bệnh nhân không hút thuốc chiếm chủ yếu là 69,6%. Bệnh nhân được điều trị Ceritinib bước 1 chiếm 56,5%, bước 2 chiếm 43,5%.



Biểu đồ 3.1: Xét nghiệm ALK

Xét nghiệm đột biến ALK được làm bằng ba phương pháp gồm giải trình tự gen (NGS) (56,5%), hóa mô miễn dịch (34,8%) và FISH (8,7%).

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị và một số yếu tố liên quan

Biểu đồ 3.2: Tỷ lệ đáp ứng

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 87%, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 17,4%, đáp ứng một phần chiếm 69,6%, bệnh ổn định chiếm 13%, không có bệnh nhân nào tiến triển.

Bảng 3.2: Tỷ lệ đáp ứng theo bước điều trị

		Tỷ lệ đáp ứng (%)	p
Bước ĐT	1	92,3	0,56
	2	80	

Tỷ lệ đáp ứng với bệnh nhân điều trị bước 1 là 92,3%, cao hơn bệnh nhân điều trị bước 2 là 80%, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3. Một số tác dụng không mong muốn

Bảng 3.3: Một số tác dụng không mong muốn

	n = 23		
Tác dụng phụ	Chung n (%)	Độ 1 – 2 n (%)	Độ 3 – 4 n (%)
Tiêu chảy	14 (60,8%)	14 (60,8%)	0
Mệt mỏi	3 (13%)	3 (13%)	0
Đau bụng	8 (33,7%)	8 (33,7%)	0
Thiếu máu	4 (17,4%)	4 (17,4%)	0
Hạ BCTT	1 (4,3%)	1 (4,3%)	0
Tăng GOT	14 (60,8%)	14 (60,8%)	0
Tăng GPT	18 (78,3%)	17 (73,9%)	1 (4,3%)

Tác dụng phụ hay gặp là tiêu chảy 60,8%, tăng GOT là 60,8%, tăng GPT là 78,3%, đau bụng 34,7%. Các tác dụng phụ này chủ yếu ở độ 1 – 2, chỉ có 1 bệnh nhân tăng GPT độ 3. Có một bệnh nhân phải gián đoạn điều trị do tăng men gan độ 3, không có bệnh nhân nào phải dừng điều trị do tác dụng phụ của thuốc.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi

trung bình của bệnh nhân là 47,96, tuổi nhỏ nhất là 29, lớn nhất là 80, chủ yếu là bệnh nhân dưới 60 tuổi, chiếm 78,3%. Bệnh nhân

nữ nhiều hơn chiếm 52,2%. Đa số bệnh nhân không hút thuốc, chiếm 69,6%. Trong nghiên cứu ASCEND-4, tuổi trung bình là 55, bệnh nhân chủ yếu là nữ giới và không hút thuốc chiếm lần lượt 54% và 57% [6]. Tuổi trung bình trong nghiên cứu ASCEND-5 là 54, nữ giới chiếm 59%, không hút thuốc chiếm 62% [7]. Đặc điểm này phù hợp với những bệnh nhân UTPKTBN có đột biến ALK.

4.2. Đánh giá tỉ lệ đáp ứng

Tỉ lệ đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu là 87%, trong đó đáp ứng hoàn toàn có 4 bệnh nhân chiếm 17,4%, đáp ứng một phần chiếm 69,6%, bệnh ổn định chiếm 13%, không có bệnh nhân nào tiến triển. Đối với bệnh nhân điều trị bước 1, tỉ lệ đáp ứng cao hơn bệnh nhân điều trị bước 2 lần lượt là 92,3%, 80% ($p > 0,05$). Tất cả bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn đều là bệnh nhân điều trị bước 1. Kết quả của chúng tôi tương tự trong nghiên cứu khác trên thế giới. Trong nghiên cứu ASCEND-4, bệnh nhân được điều trị Ceritinib bước 1 có tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 7,5% so với điều trị hoá chất là 26,7% [6]. Bệnh nhân được điều trị Ceritinib bước 2 trong nghiên cứu ASCEND-5 có tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 39,1%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 76,5% cao hơn nhiều so với điều trị hoá chất là 6,9% và 36,2% [7]. Đáp ứng với điều trị Ceritinib là sâu, nhanh và kéo dài.

4.3. Một số tác dụng không mong muốn

Những tác dụng phụ hay gặp khi điều trị Ceritinib trong nghiên cứu của chúng tôi là tiêu chảy 60,8%, tăng men gan 60,8%, đau bụng 34,7%. Các tác dụng phụ này chủ yếu ở độ 1 – 2. Trong nghiên cứu ASCEND-4, tác dụng phụ hay gặp là tiêu chảy (90%), tăng men gan (91%), đau bụng (27%) [6]. Tương

tự trong nghiên cứu ASCEND-5, tiêu chảy (72%), tăng men gan (43%), đau bụng (22%) [7]. Liều dùng Ceritinib trong nghiên cứu ASCEND - 4,5 là 750mg/ ngày khi đói. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được dùng Ceritinib liều 450mg/ ngày trong bữa ăn. So sánh việc dùng liều 450mg/ngày trong bữa ăn với 750mg/ngày khi đói trong nghiên cứu ASCEND-8 cho thấy hiệu quả của Ceritinib không thay đổi, đồng thời làm giảm tác dụng phụ không mong muốn trên đường tiêu hoá [8].

V. KẾT LUẬN

- Điều trị Ceritinib trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến ALK mang lại tỉ lệ đáp ứng cao (87%), tỉ lệ kiểm soát bệnh là 100%

- Tác dụng phụ hay gặp là tiêu chảy 60,8%, tăng men gan 60,8%, đau bụng 34,7%, chủ yếu độ 1-2.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cancer today; (2019);** [http:// gco. iarc.fr/ today /home](http://gco.iarc.fr/today/home)
2. **Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuận (2010),** Tình hình mắc ung thư tại Việt Nam 2004-2008 qua số liệu của 6 vùng. Tạp chí ung thư học Việt Nam, 1/2010.
3. **Ardini E, et al (2010).** Cancer Lett.299:81-94.
4. **Anh Thu Huỳnh Dang (2020),** Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. Scientific Reports, 10(1).
5. **Novello S, et al (2016).** Ann Oncol. 27:v1-v27.
6. **Soria JC, et al (2017).** First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised,

- open-label, phase 3 study. Lancet. 389 (10072): 917-929.
7. Alice T Shaw et al (2017), Ceritinib vs chemotherapy in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer previously treated with CT and crizotinib: Results from the confirmatory phase 3 ASCEND-5 study, the Lancet, Volume 18, ISSUE 7, P874-886
 8. Cho BC et al (2019), Efficacy and Safety of Ceritinib (450 mg/d or 600 mg/d) With Food Versus 750-mg/d Fasted in Patients With ALK Positive NSCLC: Primary Efficacy Results From the ASCEND-8 Study. J Thorac Oncol. 14(7): 1255.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN GAN BẰNG HÓA CHẤT PHỐI HỢP ĐỐT SÓNG CAO TẦN TẠI BỆNH VIỆN K

Trần Thắng*, Vũ Đức Quân*

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả điều trị UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn bằng hóa chất phối hợp đốt nhiệt sóng cao tần tại Bệnh viện K. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Gồm 30 bệnh nhân UTĐTT di căn gan, được điều trị ĐNSCT kết hợp với hóa chất tại Bệnh viện K từ tháng 1/2017 đến tháng 8/2020. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ đáp ứng hóa chất sau 4 và 8 chu kỳ lần lượt là 73,3% và 85,2%. 100% các bệnh nhân có đáp ứng khối u sau đốt nhiệt sóng cao tần trong đó đáp ứng hoàn toàn 63,3% và đáp ứng một phần là 36,7% theo tiêu chuẩn của hội điện quang can thiệp quốc tế. Thời gian sống thêm không tiến triển là $16,7 \pm 1,42$ tháng. Sau ĐNSCT: tất cả các bệnh nhân có đau vùng gan ở mức độ nhẹ và trung bình, 10% bệnh nhân có sốt, tăng men gan gặp ở 90% bệnh nhân. **Kết luận:** ĐNSCT kết

hợp hóa chất toàn thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật.

SUMMARY

EVALUATE TREATMENT RESULTS OF COLORECTAL CANCER LIVER METASTASIS BY RADIOFREQUENCY ABLATION WITH SYSTEMIC CHEMOTHERAPY IN K HOSPITAL

Purpose: In this study, we evaluated the effective of radiofrequency ablation with systemic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer liver metastasis at K hospital. **Methods:** 30 patients with colorectal cancer liver metastasis in K hospital were retrospectively evaluated the effective of radiofrequency ablation with systemic chemotherapy from January 2017 to August 2020. **Results:** The response rate after 4 cycles and 8 cycles of chemotherapy were 73.3% and 85.2%, respectively. 100% of the patients had a tumor response after of radiofrequency ablation, of which a complete response was 63.3% and a partial response was 36.7% according to the standards of the International Intervention

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thắng

Email: tranthangncc@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Photovoltaic Society. The progression-free survival was 16.7 ± 1.42 months. After radiofrequency ablation: all of patients with mild to moderate hepatic pain, 10% of patients have fever, increased liver enzymes encountered in 90% of patients. **Conclusion:** Radiofrequency ablation combination with systemic chemotherapy was safe; it showed efficacy in patients with liver metastasis after surgery for colorectal cancer and can be a preferred treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Di căn gan là vị trí di căn hay gặp nhất của UTĐTT bởi vì hầu hết máu của đường tiêu hóa sẽ về gan thông qua hệ thống tĩnh mạch cửa. Tại thời điểm chẩn đoán có khoảng 20% đến 30% bệnh nhân đã có di căn gan và trên 50% bệnh nhân UTĐTT sẽ phát triển di căn gan trong cả quá trình. Ung thư đại trực tràng di căn gan được chia thành 2 nhóm phẫu thuật được và không phẫu thuật được. Nhóm không phẫu thuật được lại chia thành có tiềm năng phẫu thuật và không có tiềm năng phẫu thuật. Phẫu thuật là lựa chọn điều trị triệt căn cho bệnh nhân, đem lại tiên lượng và chất lượng cuộc sống tốt cho bệnh nhân UTĐTT di căn gan. Tuy nhiên, chỉ 10-20% bệnh nhân UTĐTT di căn gan có khả năng phẫu thuật triệt căn [1].

Hóa chất toàn thân là điều trị chuẩn cho bệnh nhân ung thư đại trực tràng di căn gan không có chỉ định phẫu thuật triệt căn. Các phác đồ sử dụng Oxaliplatin hoặc Irinotecan phối hợp với 5-fluorouracil và Leucovorin đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng từ 20% lên 50%. Các thuốc điều trị đích như Bevacizumab hoặc Cetuximab làm tăng tỷ lệ đáp ứng lên khoảng 70% [1].

Đốt nhiệt sóng cao tần (Radiofrequency ablation-RFA): được giới thiệu ở đầu những năm 1990. Đây là một kỹ thuật ít xâm lấn, an toàn và được sử dụng ngày càng nhiều để

điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan. Kết hợp ĐNSCT với hóa chất toàn thân là một phương pháp điều trị đa mô thức, phối hợp điều trị tại chỗ và toàn thân. Sự phối hợp này đã được chứng minh trong một số nghiên cứu về tính an toàn, cải thiện đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm so với điều trị hóa chất đơn thuần [2], [3]. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài *“Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn bằng hóa chất phối hợp đốt sóng cao tần tại bệnh viện K”*.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm 30 bệnh nhân UTĐTT di căn gan, được điều trị ĐNSCT kết hợp với hóa chất tại Bệnh viện K từ 1/2017 đến 8/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

BN được chẩn đoán là ung thư đại tràng hoặc trực tràng bằng mô bệnh học

Tái phát di căn gan sau điều trị triệt căn hoặc di căn gan mới được chẩn đoán dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CLVT/CHT ổ bụng, PET/CT.

BN đã được phẫu thuật cắt bỏ khối u nguyên phát và không có chỉ định phẫu thuật cắt bỏ khối u gan

Đã được điều trị bằng hóa chất tối thiểu 4 chu kỳ XELOX hoặc XELIRI (có hoặc không có bevacizumab), sau đó được ĐNSCT tổn thương di căn gan.

Khi tiến hành ĐNSCT: đường kính lớn nhất của các tổn thương di căn gan không quá 3 cm, số lượng tổn thương di căn gan không quá 3 sau khi đáp ứng với điều trị hóa chất.

Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng, cỡ mẫu thuận tiện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Đặc điểm di căn gan trước điều trị.****Bảng 1: Đặc điểm di căn gan trước điều trị**

Đặc điểm u gan		Số lượng bệnh nhân (n=30)	Tỷ lệ (%)
Vị trí	Thùy phải	22	73,3
	Thùy trái	3	10
	Cả hai thùy	5	16,7
Số lượng u gan ban đầu	1-3	28	93,3
	> 3	2	6,7
Đường kính u lớn nhất ban đầu	≤ 3 cm	19	63,3
	> 3 cm	11	36,7
Số lượng u gan trước ĐNSCT	1-3	30	100
Đường kính u lớn nhất trước ĐNSCT	≤ 3 cm	30	100

Tỷ lệ bệnh nhân di căn thùy gan phải chiếm đa số 73,3%; di căn hai thùy là 16,7%. Có 6,7% bệnh nhân có > 3 khối di căn gan; 36,7% bệnh nhân có khối di căn gan > 3 cm trước điều trị. Sau điều trị hóa chất và trước ĐNSCT 100% bệnh nhân có di căn gan 1-3 ổ và kích thước ≤ 3 cm

Đặc điểm về điều trị hóa chất và kỹ thuật ĐNSCT.**Bảng 2. Điều trị hóa chất**

		Số bệnh nhân (n = 30)	Tỷ lệ (%)
Phác đồ	XELOX ± Bevacizumab	14	46,67
	XELIRI ± Bevacizumab	16	53,33
Số chu kỳ hóa chất	4 chu kỳ	3	10
	8 chu kỳ	27	90

46,67% BN được điều trị bằng phác đồ XELOX ± Bevacizumab, 53,33% BN được điều trị bằng phác đồ XELIRI ± Bevacizumab. 90% bệnh nhân được điều trị 8 chu kỳ hóa chất, 10% bệnh nhân được điều trị 4 chu kỳ.

Bảng 3. Một số đặc điểm về kỹ thuật đốt nhiệt sóng cao tần

		Số BN (n = 30)	Tỷ lệ (%)
Phương pháp tiến hành ĐNSCT	Qua da	29	96,7
	Qua nội soi ổ bụng	1	3,3
Thời gian ĐNSCT trung bình (phút)		16,33 ± 5,37	

Đa số bệnh nhân được tiến hành ĐNSCT qua da với 29 BN (96,7%), chỉ có 1 BN được tiến hành qua nội soi ổ bụng (3,3%). Thời gian ĐNSCT trung bình trên 1 BN là 16,33 ± 5,37 phút.

Đáp ứng điều trị**Bảng 4. Đáp ứng sau điều trị hóa chất**

	Sau 4 chu kỳ (%)			Sau 8 chu kỳ (%)		
	Đáp ứng	Ổn định	p	Đáp ứng	Ổn định	p
XELOX	78,6%	21,4%	p = 0,689	91,7%	8,3%	p = 0,605
XELIRI	68,8%	31,2%		80%	20%	
Tổng	73,3%	26,7%		85,2%	14,8%	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng sau 4 chu kỳ điều trị hóa chất là 73,3% và sau 8 chu kỳ là 85,2%. Tỷ lệ đáp ứng giữa hai phác đồ XELOX và XELIRI là như nhau.

Bảng 5. Đánh giá đáp ứng sau DNSCT

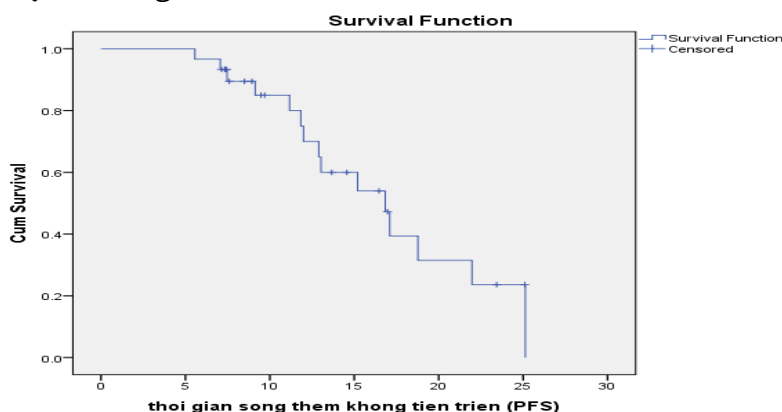
	Số bệnh nhân (n = 30)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	19	63,3
Đáp ứng một phần	11	36,7

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 63,3% và tỷ lệ đáp ứng một phần là 36,7%.

Bảng 6. Đáp ứng sau DNSCT theo một số yếu tố

Yếu tố		Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn (%)	Tỷ lệ đáp ứng một phần (%)	Tổng (%)	p
Số lượng tổn thương gan	1	72,2	27,8	100	0,181
	2	60	40	100	
	3	0	100	100	

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn không phụ thuộc vào số lượng tổn thương gan.

Sống thêm bệnh không tiến triển

**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh(PFS)
(thời gian theo dõi trung bình $12,96 \pm 5,7$ tháng)**

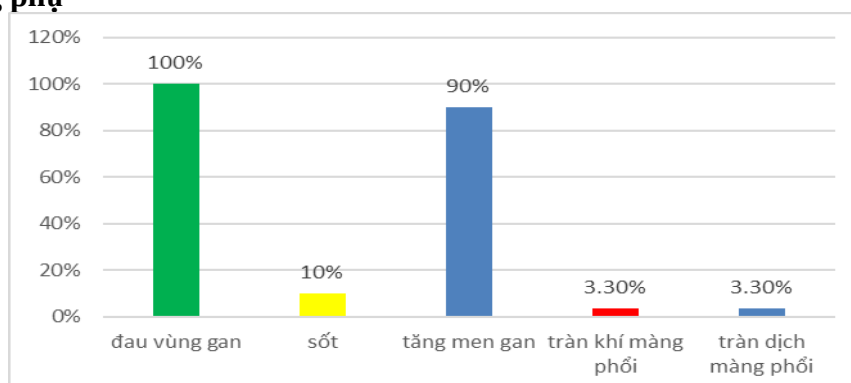
Thời gian sống thêm không tiến triển của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $16,7 \pm 1,42$ tháng.

Bảng 7. Một số yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm không tiến triển

Phân nhóm		Sống thêm không tiến triển trung bình (tháng)	p
Tuổi	≤ 70 (n=26)	17,9 ± 1,43	0,000
	> 70 (n=4)	7,62 ± 0,91	
ECOG	0 (n=25)	18,05 ± 1,54	0,002
	1 (n=5)	10,38 ± 1,33	
Số lượng u gan ban đầu	1-2 (n=23)	17,12 ± 1,85	0,56
	≥ 3 (n=7)	16,18 ± 1,92	
Kích thước u gan lớn nhất ban đầu	≤ 3 cm (n=19)	17,21 ± 2,21	0,872
	> 3 cm (n=11)	16,6 ± 1,59	
Kích thước u gan khi ĐNSCT	≤ 2 cm (n=22)	17,17 ± 1,79	0,572
	2-3 cm (n=8)	15,09 ± 1,56	
CEA lúc ban đầu	≤ 30 ng/ml	18,35 ± 1,61	0,023
	> 30 ng/ml	12,09 ± 1,83	

Có sự khác biệt về thời gian sống thêm không tiến triển giữa các phân nhóm: tuổi, điểm số toàn trạng ECOG, chỉ số CEA lúc ban đầu.

Tác dụng phụ

**Biểu đồ 5. Các tác dụng phụ và biến chứng sau khi tiến hành ĐNSCT**

Tất cả các bệnh nhân có đau vùng gan sau ĐNSCT. Tăng men gan gặp ở 90% bệnh nhân sau ĐNSCT. Sốt gặp ở 10% bệnh nhân sau ĐNSCT.

IV. BÀN LUẬN

Vị trí các khối u gan trong nghiên cứu thường gặp ở thùy phải hơn thùy trái, cụ thể là thùy phải chiếm 73,3%; thùy trái chiếm 10% và cả hai thùy chiếm 16,7%. Các khối u gan xuất hiện nhiều ở gan phải cũng góp phần tạo điều kiện cho việc tiến hành

ĐNSCT dễ dàng hơn khối u gan trái. Lý do là vì khối u gan phải thường quan sát dễ dàng hơn, thêm vào đó tổ chức nhu mô gan lành làm mô đệm cho quá trình chọc kim vào khối u gan cũng nhiều hơn so với u gan ở bên trái. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có > 3 khối u gan lúc ban đầu là

6,7% và sau khi điều trị hóa chất thì tất cả các bệnh nhân có đều có ≤ 3 khối u gan. Hiệu quả của ĐNSCT u gan đạt tốt nhất khi các khối u ≤ 3 cm và ≤ 3 ổ di căn gan, nên các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều thích hợp để tiến hành ĐNSCT [4], [5].

Tỷ lệ đáp ứng sau 4 chu kỳ điều trị hóa chất là 73,3% và sau 8 chu kỳ là 85,2%. Đỗ Huyền Nga (2018) nghiên cứu trên 48 bệnh nhân ung thư đại tràng di căn điều trị bằng phác đồ FOLFOX4 + Bevacizumab, cho tỷ lệ đáp ứng sau 3 và 6 chu kỳ lần lượt là 72,9% và 68,8% [2].

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT là 63,3% và tỷ lệ đáp ứng không hoàn toàn là 36,7%. Chúng tôi đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn của Hội diện quang can thiệp quốc tế áp dụng cho đánh giá đáp ứng khối u gan sau ĐNSCT. Theo đó, mức độ đáp ứng sau điều trị được chia thành đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần dựa vào dấu hiệu tăng sinh mạch trên chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang. Các nghiên cứu về ĐNSCT kết hợp hóa chất trên thế giới đều đánh giá đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn này. ĐNSCT thường chỉ định cho các BN có 1-3 tổn thương di căn gan và kích thước các tổn thương gan < 5 cm, kết quả đạt tốt nhất khi các tổn thương gan < 3 cm. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi khi tiến hành ĐNSCT đều có 1-3 khối u gan và có 29 BN có tổn thương gan < 3 cm, chỉ có 1 BN có kích thước di căn gan là 4 cm khi tiến hành ĐNSCT. Phân tích của chúng tôi về mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng và số lượng tổn thương di căn gan 1 u, 2 u và 3 u không cho thấy sự khác biệt. Có nhiều nghiên cứu phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng sau ĐNSCT, các nghiên cứu này đã tiến hành trên số lượng u gan nhiều hơn và kích thước u gan lớn hơn nghiên cứu của chúng

tôi như nghiên cứu của T. Ruers (2012) tiến hành ĐNSCT cho các BN có từ 1-9 khối u gan, nghiên cứu của Jung – Hye Choi (2004) tiến hành ĐNSCT với các BN có kích thước u gan từ 1,7-13 cm; các nghiên cứu này đã cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở BN có kích thước u ≤ 3 cm cao hơn BN có kích thước u > 3 cm và không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn giữa các nhóm có số lượng u khác nhau. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau ĐNSCT tổn thương di căn gan trong một số nghiên cứu khác đạt từ 52% đến 98% [6], [7], [8]. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khác nhau giữa các nghiên cứu không chỉ do sự khác nhau về kích thước tổn thương gan của các BN trong các nghiên cứu như đã nói ở trên, mà còn liên quan đến trang thiết bị kỹ thuật và kinh nghiệm của bác sĩ tiến hành ĐNSCT, ngoài ra một số nghiên cứu có cỡ mẫu còn nhỏ cũng gây ra sự khác nhau về kết quả giữa các nghiên cứu.

Thời gian sống thêm không tiến triển phản ánh hiệu quả kiểm soát bệnh của phương pháp điều trị. Nghiên cứu của T. Ruers (2012) so sánh ngẫu nhiên thời gian sống thêm không tiến triển bệnh của hai nhóm bệnh nhân. Kết quả, thời gian sống thêm không tiến triển ở nhóm ĐNSCT kết hợp hóa chất là 16,8 tháng, trong khi đó nhóm hóa chất đơn thuần chỉ đạt 9,9 tháng ($p=0,025$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $16,7 \pm 1,42$ tháng. Nghiên cứu của Nguyễn Việt Long (2018) tiến hành trên 61 bệnh nhân, số lượng u gan của mỗi bệnh nhân 1-5, kích thước u gan tối đa là 5 cm, có thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là $14,21 \pm 1,34$ tháng. Nghiên cứu của L. Solbiati (2001) tiến hành trên 117 bệnh nhân với số lượng u gan từ 1-4, kích thước u gan 0,9-9,6 cm, có thời gian sống thêm không

tiến triển bệnh là 12 tháng. Khi phân tích một số yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm không tiến triển bệnh giữa bệnh nhân ≤ 70 và > 70 tuổi, điểm số ECOG 0 và 1, chỉ số CEA lúc ban đầu ≤ 30 ng/ml và > 30 ng/ml [4], [8].

Hội chứng sau ĐNSCT gồm sốt, đau vùng gan, nôn là một hội chứng hay gặp. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 100% bệnh nhân có đau vùng gan mức độ nhẹ và trung bình, 10% bệnh nhân có sốt và không có bệnh nhân nào nôn sau ĐNSCT. Chúng tôi đánh giá mức độ đau theo thang điểm đau của WHO, tất cả các bệnh nhân đều đau vùng gan ở mức độ nhẹ và trung bình. Các triệu chứng này đều tự hết hoặc sau khi điều trị nội khoa bằng thuốc hạ sốt, giảm đau thông thường. Kết quả từ nghiên cứu của chúng tôi cũng như nhiều nghiên cứu khác đã nêu bên trên, cho thấy ĐNSCT qua da và qua nội soi là một thủ thuật ít xâm nhập, an toàn. Một phân tích tổng hợp trên 3670 bệnh nhân được tiến hành ĐNSCT qua da, qua nội soi ổ bụng và qua phẫu thuật mở có tỷ lệ tai biến và tác dụng không mong muốn tương ứng với từng phương pháp là; 7,2%, 9,5% và 9,9% [8].

V. KẾT LUẬN

ĐNSCT kết hợp hóa chất toàn thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị ung thư đại trực tràng di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdalla EK, Vauthey J-N, Ellis LM, et al. (2004). Recurrence and Outcomes Following Hepatic Resection, Radiofrequency Ablation, and Combined Resection/Ablation for Colorectal Liver Metastases: Ann Surg.239(6):818-827. doi:10.1097/01.sla.0000128305.90650.71
2. Nguyễn Việt Long (2018). Nghiên cứu kết quả bước đầu điều trị di căn gan trong ung thư đại trực tràng bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân, luận án tiến sĩ y học.
3. Goldberg SN, Charboneau JW, Dodd GD, et al. (2003). Image-guided Tumor Ablation: Proposal for Standardization of Terms and Reporting Criteria. Radiology;228(2):335-345. doi:10.1148/radiol.2282021787
4. Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al. (2012). Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). Ann Oncol; 23(10): 2619-2626. doi:10.1093/annonc/mds053
5. Shady W, Petre EN, Gonen M, et al. (2016). Percutaneous Radiofrequency Ablation of Colorectal Cancer Liver Metastases: Factors Affecting Outcomes—A 10-year Experience at a Single Center. Radiology;278(2):601-611. doi:10.1148/radiol.2015142489
6. Mulier S, Mulier P, Ni Y, et al. (2002). Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours: Complications of radiofrequency coagulation of liver tumours. Br J Surg; 89(10):1206-1222. doi:10.1046/j.1365-2168.2002.02168.
7. Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al. (2001). Percutaneous Radio-frequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Long-term Results in 117 Patients. Radiology.; 221(1):159-166. doi:10.1148/radiol.2211001624
8. Van Tilborg AAJM, Meijerink MR, Sietses C, et al. (2011). Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. Br J Radiol.; 84(1002):556-565. doi:10.1259/bjr/78268814

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CỦA PHÁC ĐỒ CÓ METHOTREXAT LIỀU CAO TRONG ĐIỀU TRỊ U LYMPHO THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Đỗ Huyền Nga¹, Nguyễn Tiến Quang¹, Nguyễn Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của phác đồ có Methotrexat liều cao trong điều trị u lympho nguyên phát thần kinh trung ương; **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiền cứu can thiệp có đối chứng thực hiện trên 19 bệnh nhân PCNSL điều trị tại khoa Nội Hệ tạo Huyết Bệnh viện K từ 05/2019-10/2020. **Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,84 \pm 7,60$ (41-70); Đa số bệnh nhân là nam giới chiếm 68,4%; Có 6 (32%) phác đồ R MTX và 13 (68%) phác đồ R MPV; Nồng độ MTX trung bình tại các thời điểm 24h $4,60 \pm 4,13$; 48h $0,33 \pm 0,27$; 72h $0,07 \pm 0,06$. Tỷ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn của phác đồ RMPV là 15,4%; đáp ứng một phần 76,9%; bệnh ổn định 7,7%. Phác đồ RMTX đáp ứng hoàn toàn đạt 33,3%; đáp ứng 1 phần là 16,7%; bệnh ổn định là 33,3%; bệnh tiến triển là 16,7%. Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ là 84,2% trong đó nhóm RMTX 100% bệnh nhân cao hơn nhóm RMPV 76,9%. Tỷ lệ gặp tác dụng phụ theo đợt truyền là 40,7% trong đó nhóm RMTX có tỷ lệ gặp tác dụng phụ là 53,4% cao hơn so với nhóm RMPV 33,3%. **Kết luận:** Điều trị phác đồ RMPV có ưu thế về đáp ứng và ít tác dụng phụ so với phác đồ RMTX trong điều trị PCNSL.

Từ khóa: PCNSL (u lympho nguyên phát thần kinh trung ương)

SUMMARY

EVALUATING THE EFFICACY OF HIGH DOSE METHOTREXATE REGIMENS IN THE TREATMENT OF PRIMARY CENTRAL NEVOUS SYSTEM LYMPHOMA

Purpose: evaluating the efficacy of high dose methotrexate regimens in the treatment of PCNSL; **Objects and research methods:** A controlled interventional research conducted on 19 PCNSL patients treated in the Hematologic oncology Department at Hospital K from 05/2019 to 10/2020. **Results:** Mean age was 56.84 ± 7.60 (41-70); Almost patients are men, accounting for 68.4%; There are 6 (32%) patients treated with RMT regimen and 13 (68%) patients treated with R MPV regimen; The average MTX concentration at 24h is 4.60 ± 4.13 ; 48h 0.33 ± 0.27 ; 72h 0.07 ± 0.06 . The rate of complete response of RMPV regimen is 15.4%; partially responsive 76.9%; stable disease 7.7%. The rate of complete response of RMTX regimen is 33.3%; partial response 16.7%; stable disease 33.3%; Progressive disease 16.7%. The rate of patients having side effects was 84.2%, in which the RMPV group having side effects was 100% higher than the RMPV group 76.9%. The rate of side effects according to the infusion was 40.7%, in which the rate of side effects was 53.4% for the RMTX group higher than in the RMPV group 33.3%. **Conclusion:** The treatment of RMPV regimen has advantages in response and few side effects compared with RMTX regimen in the treatment of PCNSL.

Keywords: PCNSL (primary central nervous system lymphoma)

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Huyền Nga

Email: ncs29dhy@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho nguyên phát hệ thần kinh trung ương (Primary central nervous system lymphoma-PCNSL) là một biến thể hiếm gặp của u lympho không Hodgkin ngoài hạch, bệnh có thể biểu hiện ở não, màng não mềm, mắt hay tủy sống mà không có bất kỳ dấu hiệu nào của u lympho hệ thống [1]. Theo thống kê hàng năm có khoảng 2,5 – 30 trường hợp/ 10 triệu người [2]. Người ta thấy tần suất mắc PCNSL tăng ở những bệnh nhân có suy giảm miễn dịch. Đặc điểm mô học của PCNSL rất ác tính (thường là tế bào B lớn lan toả độ ác cao hoặc nguyên bào miễn dịch), nếu không điều trị sẽ tử vong nhanh chóng, trung bình 1,5 tháng kể từ sau khi chẩn đoán [3]. Do bệnh PCNSL đáp ứng cao với hoá xạ trị nên vai trò của phẫu thuật không cao. Tuy nhiên thời gian sống trung vị sẽ tăng lên 42 tháng nếu được hóa trị kết hợp hoặc hóa trị đơn thuần. Mặc dù có nhiều phác đồ hóa trị giúp kéo dài thời gian sống nhưng bệnh vẫn không chữa khỏi vì vậy bệnh có khuynh hướng tái phát và gây tử vong. Nghiên cứu của tác giả Ferreri 2002 chứng minh rằng nhiều phác đồ phối hợp với Methotrexate liều cao ($\geq 500\text{mg/m}^2$) hoặc Methotrexate liều cao đơn thuần có hiệu quả hơn trong việc kéo dài thời gian sống và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân [4]. Tại Việt Nam, tác giả Nguyễn Trường Sơn 2011 thực hiện nghiên cứu đánh giá hiệu quả phác đồ methotrexat liều cao trong điều trị PCNSL tại bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy methotrexat liều cao làm tăng tỉ lệ đáp ứng điều trị khi sử dụng đơn độc hay phối hợp với phương pháp khác[5]. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này nhằm đánh giá hiệu quả của

phác đồ có Methotrexat liều cao trong điều trị u lympho nguyên phát thần kinh trung ương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

a, Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định PCNSL:

+ U lympho hệ thần kinh trung ương (PCNSL: u chỉ có tại thần kinh trung ương loại trừ các trường hợp u lympho hệ thống bằng khám lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh CT scan hoặc PET CT);

+ Kết quả giải phẫu bệnh cho hình ảnh vi thể và nhuộm hóa mô miễn dịch chẩn đoán xác định u lympho nguyên phát hệ thần kinh trung ương tế bào B, CD 20 (+) trên nhuộm hoá mô miễn dịch.

- Bệnh nhân đồng ý hóa trị phác đồ có Methotrexate liều cao.

b, Tiêu chuẩn loại trừ

- Mức lọc cầu thận: $< 60\text{ml/phút}$.

- Tràn dịch màng phổi, màng bụng, màng tim hoặc phù chi.

- AST, Alkaline Phosphatase hoặc bilirubin > 2 lần giới hạn trên bình thường.

- Anti – HIV (+)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu can thiệp có đối chứng được tiến hành trên 19 bệnh nhân PCNSL mới chẩn đoán được điều trị phác đồ RMTV và RMPV từ tháng 05/2019 đến tháng 10/2020 tại Khoa Nội Hệ tạo Huyết – Bệnh viện K3 cơ sở Tân Triều.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu

Các thông tin được mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0

III. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm chung bệnh nhân

Đặc điểm (n=19)		
Tuổi		56,84 ± 7,60 (41-70)
Giới	Nam	13 (68,4)
	Nữ	6 (31,6)
Chiều cao (m)		1,61 ± 0,07 (1,44 – 1,72)
Cân nặng		56,53 ± 7,60 (43 – 70)
BMI		21,72 ± 1,96 (18,59 – 24,61)
Diện tích da		1,58 ± 0,13 (1,30 – 1,81)
PS	0	2 (10,5)
	1	10 (52,6)
	2	7 (36,8)

Bệnh nhân có tuổi trung bình 56; đa số là nam giới, chỉ số cân nặng, chiều cao, BMI nằm trong giới hạn bình thường của người Việt Nam, PS đa số là 1

**Biểu đồ 1. Phân nhóm điều trị phác đồ RMTX và RMPV**

Nghiên cứu có 13 bệnh nhân điều trị RMPV và 6 điều trị RMTX

Bảng 2. Đặc điểm nồng độ MTX

Nồng độ MTX (n=108)	R mpv (n=66)	R mtx (n=44)	Chung (n=108)	P
24h	2,91 ± 2,06	7,27 ± 5,09	4,60 ± 4,13	< 0,001
48h	0,28 ± 0,26	0,40 ± 0,28	0,33 ± 0,27	0,019
72h	0,06 ± 0,03	0,09 ± 0,08	0,07 ± 0,06	0,038

Nồng độ MTX trong máu tại các thời điểm 24h, 48h, 72h của phác đồ MTX đều cao hơn phác đồ RMPV.

Bảng 3. Liều giải cứu leucovorin 24h, 48h, 72h

Liều giải cứu	R MPV (n=66)			R MTX (n=42)			Chung (n=108)		
	24h ¹ (n=66)	48h ² (n=66)	72h ³ (n=38)	24h ¹ (n=42)	48h ² (n=42)	72h ³ (n=37)	24h (n=108)	48h (n=108)	72h (n=75)
25 mg	18 (27,3)	38 (57,6)	3 (7,9)	0	37 (88,1)	9 (24,3)	18 (16,7)	75 (69,4)	12 (16,0)
50 mg/m ²	38 (57,6)	0	0	18 (42,9)	0	0	56 (51,9)	0	0
100 mg/m ²	10 (15,2)	0	0	13 (31,0)	0	0	23 (21,3)	0	0
200 mg/m ²	0	0	0	11 (26,2)	0	0	11 (10,2)	0	0
p	<0,001	<0,001	0,065						

Liều giải cứu leucovorin của phác đồ RMTX tại các thời điểm đều cao hơn phác đồ RMPV.

Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng (n=19)	R MPV	R MTX	Chung
Hoàn toàn	2 (15,4)	2 (33,3)	4 (21,1)
Một phần	10 (76,9)	1 (16,7)	11 (57,9)
Ổn định	1 (7,7)	2 (33,3)	3 (15,8)
Tiến triển	0	1 (16,7)	1 (5,3)
p	0,071		

Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ RMPV cao hơn so với phác đồ RMTX tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5. Tác dụng phụ theo bệnh nhân và đợt truyền

Tác dụng phụ (n=19)	R MPV (n=13)	R MTX (n=6)	Chung (n=17)	p
Tỷ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ	10 (76,9)	6 (100)	16 (84,2)	0,517
Tác dụng phụ theo đợt truyền	22 (33,3)	22 (52,4)	44 (40,7)	0,049
Tăng men gan	8 (61,5)	4 (66,7)	12 (63,2)	0,622
Suy thận cấp	5 (38,5)	1 (16,7)	6 (31,6)	0,342
Độc tính đường tiêu hóa	2 (15,4)	3 (50,0)	5 (26,3)	0,262
Viêm phổi	1 (7,7)	3 (50,0)	4 (21,1)	0,071

Độc tính thường gặp nhất là tăng men gan với tỷ lệ 63,2%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung của bệnh nhân

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của bệnh nhân là $56,84 \pm 7,60$ (41-70). Đa số bệnh nhân là nam giới chiếm 68,4%; với tỉ lệ nam/nữ là 13/6; thông số cân nặng, chiều cao, BMI nằm trong giới hạn bình thường của người Việt Nam, PS đa số là 1. Kết quả của chúng tôi cho thấy độ tuổi tương đương với tác giả Barbara Novakovic [6].

Phân nhóm điều trị, nồng độ methotrexate, liều giải cứu leucovorin

Nghiên cứu của chúng tôi có 6 (32%) bệnh nhân được sử dụng phác đồ R MTX và 13 (68%) bệnh nhân được sử dụng phác đồ R MPV.

Nghiên cứu của chúng tôi thu được nồng độ MTX của phác đồ RMPV tại các thời điểm 24h, 48h, 72h đều thấp hơn phác đồ RMTX sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm phác đồ RMPV sử dụng liều giải cứu tại thời điểm 24h, 48h thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê so với nhóm dùng RMTX với $p < 0,001$.

Hiệu quả phác đồ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ đạt đáp ứng hoàn toàn của phác đồ RMPV là 15,4%; tỉ lệ đạt đáp ứng 1 phần là 76,9%; tỉ lệ bệnh ổn định là 7,7% và không có bệnh nhân nào tiến triển. Phác đồ RMTX có tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 33,3%; tỉ lệ đáp ứng 1 phần là 16,7%; tỉ lệ bệnh ổn định là 33,3%; tỉ lệ bệnh tiến triển là 16,7%. Mặc dù phác đồ RMPV cho tỉ lệ có đáp ứng cao hơn 92,3% so với phác đồ RMTX có 50% bệnh nhân có đáp ứng nhưng sự khác biệt về tỉ lệ đáp ứng giữa hai phác đồ không có ý nghĩa thống kê theo phép kiểm FisherExact test với $p = 0,071$. Nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ đáp ứng của phác đồ RMPV tương đương tác giả Omuro[7]; hiệu quả điều trị phác đồ RMTX tương đương với

tác giả Nguyễn Trường Sơn[5], Matthias Holdhof [8].

Tác dụng phụ. HDMTX có nhiều tác dụng phụ tiềm ẩn, các tác dụng phụ này liên quan tới liều lượng thuốc, thời gian truyền và thời gian thuốc tồn lưu trong cơ thể.

Trong nghiên cứu của chúng tôi thu được kết quả: Tỉ lệ bệnh nhân gặp tác dụng phụ là 84,2% trong đó nhóm RMTX có 100% bệnh nhân gặp tác dụng phụ cao hơn nhóm RMPV có 76,9% bệnh nhân gặp tác dụng phụ. Tỉ lệ gặp tác dụng phụ theo đợt truyền là 40,7% trong đó nhóm RMTX có tỉ lệ gặp tác dụng phụ là 53,4% cao hơn so với nhóm RMPV 33,3% sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,049$. Hầu hết bệnh nhân đều gặp tác dụng phụ tăng men gan 63,2% trong đó đa phần là tăng men gan độ 1 50%. Tác dụng phụ tăng men gan hầu hết đều thoáng qua và trở lại bình thường trong khoảng 1 tuần truyền giải độc gan và/hoặc sử dụng thuốc bổ gan đường uống. Chúng tôi có 6 bệnh nhân bị suy thận cấp nhưng chủ yếu là suy thận cấp nhẹ thoáng qua với 5/6 bệnh nhân suy thận độ 1 và 1 bệnh nhân suy thận độ 2. Tuy nhiên các bệnh nhân này đều hồi phục chức năng thận trong vòng 2 tuần sau khi được điều trị truyền dịch + lợi tiểu tích cực và không có bệnh nhân nào diễn biến nặng phải lọc thận.

Nghiên cứu của chúng tôi cũng thu được 5 bệnh nhân có độc tính tiêu hóa chủ yếu là nôn sau truyền. Nghiên cứu của chúng tôi có 4 bệnh nhân viêm phổi trong đó 1 (7,7%) bệnh nhân thuộc nhóm RMPV và 3 (50%) bệnh nhân thuộc nhóm RMTX. Trong đó 1 bệnh nhân thuộc nhóm RMTX có tình trạng viêm phổi nặng dẫn tới tử vong. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tác dụng phụ tương đương với tác giả Omuro[7], Nguyễn Trường Sơn[5].

V. KẾT LUẬN

U lympho nguyên phát thần kinh trung ương là một biến thể hiếm gặp của u lympho không Hodgkin ngoài hạch đáp ứng với phác đồ điều trị có Methotrexate. Qua nghiên cứu chúng tôi ghi nhận phác đồ RMPV cho tỉ lệ đáp ứng tốt hơn và ít tác dụng phụ hơn so với phác đồ RMTX. Kết quả này có thể mở đầu cho việc ứng dụng rộng rãi điều trị phác đồ RMPV trong PCNSL.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ferreri AJ (2011)**, "How I treat primary CNS lymphoma", Blood, pp. 510-522.
2. **El-Galaly TC et al. (2018)**, "Treatment strategies, outcomes and prognostic factors in 291 patients with secondary CNS involvement by diffuse large B-cell lymphoma", European Journal of Cancer, pp. 57-68.
3. **Louis BN et al. (2020)**, "Primary CNS lymphoma", NCCN guidelines, version 3.2020, pp. 12-150.
4. **Ferreri AJ, Reni M, Pasini F et al., (2002)**, "A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma", Neurology, pp. 1513-1520.
5. **Son, Nguyễn Trường (2011)**, "Bước đầu đánh giá hiệu quả phác đồ Methotrexate liều cao trong điều trị Lymphoma não nguyên phát tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2008-2010", Y Học TP. Hồ Chí Minh. 15(2), pp. 14-19.
6. **Barbara Jezersek Novakovic (2012)**, "Treatment outcomes and survival in patients with primary central nervous system lymphomas treated between 1995 and 2010 – a single centre report", Radiol Oncol. 46(4), pp. 346-353.
7. **Antonio Omuro (2015)**, "R-MPV followed by high-dose chemotherapy with TBC and autologous stem-cell transplant for newly diagnosed primary CNS lymphoma", Blood., pp. 1403-1410.
8. **Matthias Holdhoff (2014)**, "High-dose methotrexate with or without rituximab in newly diagnosed primary CNS lymphoma", Neurology. 83(3), pp. 235-239.

KHẢO SÁT SỰ PHỤ THUỘC GÓC CỦA THIẾT BỊ ĐO LIỀU BỨC XẠ MATRIX 2D -IBA TRONG VIỆC KIỂM CHUẨN PHÂN BỐ LIỀU LƯỢNG BỨC XẠ TRƯỚC ĐIỀU TRỊ IMRT/VMAT

**Nguyễn Thanh Bình*, Vũ Thị Lệ*,
Nguyễn Đăng Nhật*, Nguyễn Thị Thơm***

TÓM TẮT

Bộ ma trận các đầu dò MatriXX của hãng IBA được ứng dụng để xác minh thực nghiệm về

**Bệnh viện K*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thanh Bình

Email: ntbinh.nci@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

sự phân bố liều lượng xạ trị điều biến cường độ và xạ trị điều biến theo thể tích- IMRT/VMAT (Intensity Modulated Radiotherapy/ Volume Modulated Arc Therapy) trước điều trị để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân. Khi tiến hành xác minh kế hoạch có liều tích lũy như IMRT/VMAT, liều xạ được phân phối cho tất cả các góc điều trị tới một hệ ma trận đầu dò đặt cố định. Do cấu trúc của các đầu dò và sự bố trí của

chúng trong MatriXX dẫn đến sự phản hồi lại việc ghi đo bức xạ khác nhau ở một số góc Gantry. Sự phụ thuộc góc này có thể dẫn đến sự chênh lệch về liều tích lũy khi ta xác minh liều lượng trong kế hoạch xạ trị nếu không có sự hiệu chỉnh. Do đó, nhóm tiến hành nghiên cứu nhằm mô tả sự phụ thuộc vào góc của hệ MatriXX với góc của Gantry. Chúng tôi thấy sự khác nhau trong việc đáp ứng tín hiệu đối với các trường thẳng trước (AP) so với trường thẳng sau (PA) cho bộ đầu dò Matrixx là 6,2%, và sự biến đổi tương đối lớn của sự đáp ứng tín hiệu như là một hàm của góc quay Gantry trong phạm vi góc Gantry từ 91° - 110° và 251° - 270° .

Từ khóa: MatriXX, sự phụ thuộc góc.

SUMMARY

SURVEY THE LIMITATION OF IBA 'S MATRIX IN VERIFYING THE RADIATION DOSE DISTRIBUTION OF IMRT/VMAT RADIOTHERAPY

IBA's MatriXX was used to experimentally verify the IMRT/VMAT pretreatment to ensure the safety for patients. When verifying a cumulative dose plan such as IMRT/ VMAT, the radiation dose is distributed across all treatment angles to a fixed Matrix system. Due to the structure of MatriXX that leads to a response to different radiation measurements at some Gantry angles. This angle dependence can lead to an increase in the cumulative dose difference in plan when verifying the dose in the radiotherapy plan if without correction is present. Therefore, our team do this research to describe the angular dependence of the MatriXX system to the angle of Gantry and give recommendation for user when uses the MatriXX. We found a difference in signal response for the AP fields compared to the PA fields for the Matrixx is 6.2 %, and the relative variation of the signal response as a function of Gantry rotation in the Gantry angle

range between 91° - 110° and 251° - 270° .

Keywords: MatriXX, angular dependence.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

IMRT/VMAT là các kỹ thuật xạ trị phức tạp, ở chỗ hệ thống “ điều biến” nhiều thông số đồng thời để đạt được sự phân bố liều tối ưu tới tổ chức U đồng thời đảm bảo giới hạn liều cho các tổ chức nguy cấp liền kề. Chính vì vậy, việc phân phối liều cho đối với xạ trị IMRT/VMAT cần phải được xác minh bằng thực nghiệm trước khi việc điều trị bệnh nhân để đảm bảo rằng kế hoạch điều trị có thể được thực thi chính xác và an toàn. Phương pháp xác minh liều lượng liên quan đến việc so sánh sự phân bố liều được tính bằng hệ thống lập kế hoạch điều trị (TPS) trong một Phantom với sự phân phối liều được đo với một ma trận các đầu dò (detector) hai chiều (2D) MatriXX.

MatriXX là một thiết bị được thiết kế để thực hiện quy trình đảm bảo chất lượng dành riêng cho bệnh nhân xạ trị IMRT/VMAT, được sản xuất bởi IBA. MatriXX là một ma trận hay mảng 2 chiều các buồng ion hóa, được thiết kế để đo lường liều lượng bức xạ cho các chùm tia thẳng hướng đến bề mặt phía trước của nó. Do đó, sử dụng MatriXX để xác minh liều tổng hợp với nhiều góc quay của Gantry, nhà sản xuất đã tính đến sự phụ thuộc góc của MatriXX khi các góc trường chiếu không phải là trường thẳng trước, và cung cấp cho người sử dụng hệ thống cảm biến góc Gantry - GAS (Gantry Angle Sensor) để hiệu chỉnh đo lường khi xác minh liều tổng hợp của xạ trị IMRT/VMAT. Nhóm nghiên cứu lựa chọn đề tài này nhằm xác minh lại sự phụ thuộc góc của MatriXX và đưa ra phương pháp

hiệu chuẩn tùy biến của người dùng nhằm hiệu chỉnh sự phụ thuộc này trong trường hợp nếu hệ thống cảm biến hiệu chỉnh góc không hoạt động hoặc không được trang bị.

II. VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Vật liệu.

Máy gia tốc tuyến tính được sử dụng là VersaHD hãng Elekta, có khả năng cung cấp các photon 6, 10 và 15 MV. VersaHD cung cấp nhiều chế độ điều trị khác nhau từ 3DCRT tới IMRT và VMAT. VersaHD có cấu hình gồm bộ MLC Agility™ 160 lá, EPID và CBCT đồng bộ. Hiện tại Bệnh viện K sử dụng mức 6MV cho các phương pháp điều trị IMRT/VMAT.

Hệ thống MatriXX, được sản xuất bởi IBA, được thiết kế để đo lường các phương pháp điều trị kỹ thuật điều biến liều như IMRT/VMAT. MatriXX được thiết kế bao gồm 1020 buồng ion hóa được đặt trong một mặt phẳng 24,4 x 24,4 cm². Khoảng cách giữa mỗi buồng là 7,62 mm. MatriXX sử dụng phần mềm **myQA**. Hệ thống MatriXX đi kèm với Cảm biến phát hiện góc Gantry (GAS) và với các hệ số hiệu chỉnh bù đắp cho sự phụ thuộc góc không đồng đều của các buồng ion.

Phần mềm lập kế hoạch MONACO 11.5.03 được sử dụng để tính toán liều dự kiến cho MatriXX. MONACO sử dụng thuật toán Monte Carlo (MC) để tính toán sự phân phối liều xạ. Bộ hình ảnh CT của MatriXX đã được quét trên hệ thống CT mô phỏng hãng Siemens 16 lát cắt.

Bộ phantom QA gồm các phiến bằng nhựa cứng có mật độ tương đương nước kích thước 30x30cm², buồng đo ion hóa CC13 thể tích 0.13cc, bộ ghi nhận tín hiệu Electrometer – Dose 1.

2.2. Phương pháp.

Nghiên cứu mô tả phương pháp đo đạc, xác định sự phụ thuộc góc của MatriXX đối với chùm bức xạ trên hệ thống máy gia tốc cho mục đích QA của xạ trị IMRT/VMAT.

2.3. Thiết lập thiết bị

Các tấm phantom cho vùng Build up và tán xạ ngược là các phiến chất dẻo mật độ tương đương nước, kích thước 30 cm x 30cm (8,2cm trên đỉnh và 5,0 cm bên dưới thiết bị MatriXX so với 8,5 cm và 8,5 cm trong ảo tham chiếu). Do đó, tổng độ dày tương đương với nước của MatriXX phantom là 17 cm và phù hợp với độ dày của phantom tham chiếu. Để xác định một hệ số hiệu chỉnh CF (Correction Factor) như là một hàm số của góc thân máy θ các trường chiếu mở, kích thước 10 cm X 10cm được chiếu xạ cho các góc thân máy $\theta = 0^\circ, 10^\circ, \dots, 350^\circ$ (Cách nhau 10°) và mỗi 1° cho các góc cạnh bên $\theta = 91^\circ - 110^\circ$ và $\theta = 251^\circ - 270^\circ$. CF (θ) là một hàm biến đổi chậm ngoại trừ ở các góc bên. Liều lượng được đo theo đơn vị cGy.

2.4. Hệ số hiệu chuẩn CF

Giả thuyết rằng liều được đo bằng MatriXX cho góc Gantry cho trước θ là $D(\theta)$ và liều được đo bằng một đầu dò tham chiếu CC13 (buồng ion hóa được đặt ở cùng một vị trí trong tham chiếu phantom) là $D_{tc}(\theta)$. Nếu không có phụ thuộc góc cố hữu của MatriXX, thì tỷ số $D(\theta)/D_{tc}(\theta) = 1$ ở mọi góc Gantry. Trong thiết lập phantom đối xứng, lý tưởng nhất là liều đo cho góc giàn $D(\theta)$ nhất định phải bằng liều cho góc giàn đối diện, nghĩa là: $D(\theta) = D(\theta + 180^\circ)$.

Nhưng trong thực tế, do cấu trúc của hệ ma trận đầu đo MatriXX, dẫn đến có sự phụ thuộc góc vốn có của các buồng ion hóa của MatriXX, những cân bằng này sẽ không đáp

ứng được. Do đó, để hiệu chỉnh MatriXX cho các góc thân máy khác ngoài hướng thẳng trước (AP), chúng tôi xác định hệ số hiệu chuẩn (hiệu chỉnh):

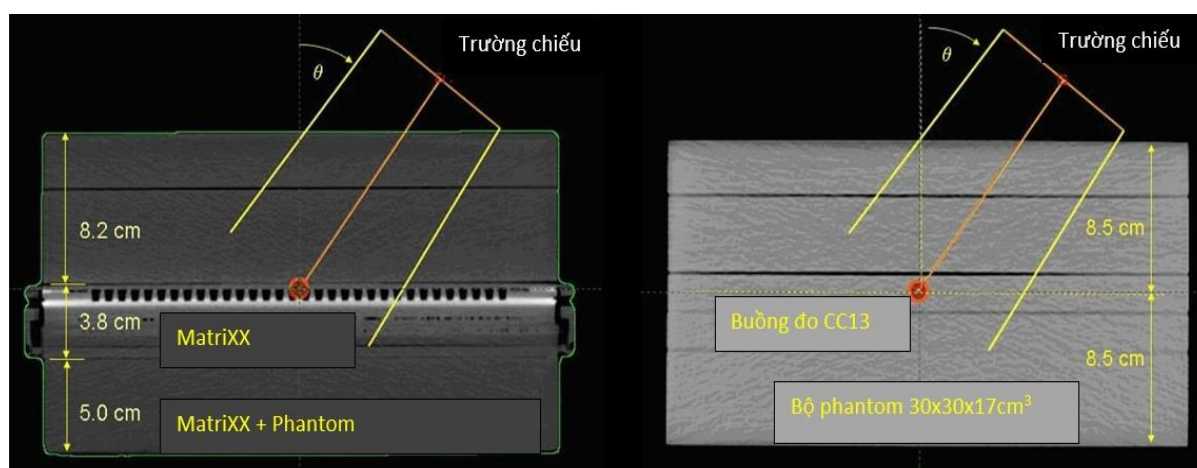
$$CF(\theta) = \frac{D(\theta)}{D_{tc}(\theta)} \quad (1)$$

Mục đích sử dụng hệ số hiệu chuẩn CF(θ) là, nếu liều đo với MatriXX cho một trường chiếu được thực nghiệm thu được là $D_{tn}(\theta)$, khi đó liều được hiệu chuẩn là $D_{tn}^{hc}(\theta)$:

$$D_{tn}^{hc}(\theta) = \frac{D_{tn}(\theta)}{CF(\theta)} \quad (2)$$

Ở đây, để có kết quả tối ưu, việc xác định hệ số CF(θ) và liều thực nghiệm thu được $D_{tn}(\theta)$, được thực hiện bằng cách sử dụng cùng một liều thực nghiệm và cùng hình học Phantom hiệu chuẩn.

Do phần mềm myQA của MatriXX không hỗ trợ hiệu chuẩn góc, nên nhóm nghiên cứu sử dụng một phần mềm MEPHYSTO™, lấy liều MatriXX đầu vào, hiệu chỉnh chúng bằng hệ số CF(θ) và xuất các liều kết quả trở lại phần mềm MatriXX để so sánh với hệ thống lập kế hoạch điều trị.



Hình 1. Hình ảnh (bên trái) MatriXX kẹp giữa các tấm phantom với 8,2 cm ở trên và 5 cm ở dưới; tham khảo Phantom (Bên phải): buồng ion hóa CC13 được đặt ở trung tâm của Phantom tương đương nước với độ dày 17 cm.

Các phép đo thực hiện xác minh liều lượng IMRT/VMAT cho từng bệnh nhân cụ thể IMRT/VMAT bằng cách sử dụng MatriXX được thiết lập hiệu chuẩn như hình 1. Sau đó, lặp lại việc xác minh liều lượng với buồng ion hóa CC13 thiết lập như hình 1 (bên phải). Khi quy trình xác minh liều lượng (QA) được thực hiện với MatriXX, ta sẽ tiến hành hiệu chỉnh liều lượng đo được cho mỗi trường chiếu bằng cách sử dụng

phương trình (2) và phần mềm MEPHYSTO. Sự phân phối liều được hiệu chỉnh cho từng trường chiếu được tổng hợp lại và so sánh với liều tích lũy có được từ hệ thống lập kế hoạch MONACO. Tương tự, chúng tôi so sánh liều đo với buồng đo tham chiếu CC13 với liều TPS MONACO.

Để hiệu chuẩn liều trên MatriXX, chúng tôi đã phải xuất các liều thô từ MatriXX trên phần mềm **myQA** sang phần mềm

MEPHYSTO. Sau khi hiệu chỉnh dữ liệu, kết quả được nhập trở lại cho phần mềm MatriXX.

Tổng cộng có 10 kế hoạch IMRT và 2 kế hoạch VMAT được thực hiện cho nghiên cứu.

Bảng 1: Thông số các kế hoạch điều trị IMRT/VMAT

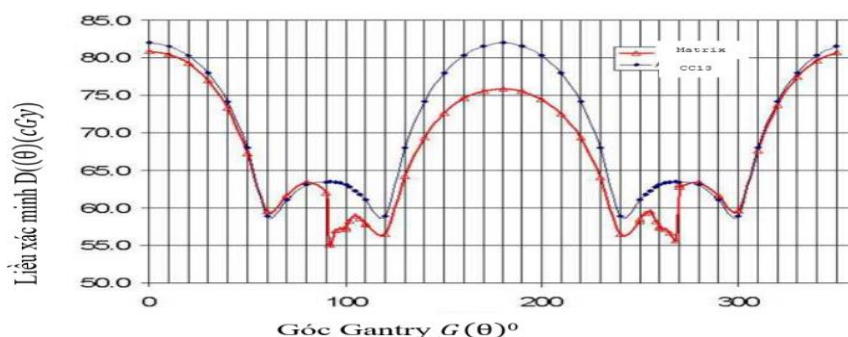
Kế hoạch IMRT/VMAT	Góc Gantry	Mức năng lượng
IMRT1	$0^{\circ}, 51^{\circ}, 102^{\circ}, 153^{\circ}, 204^{\circ}, 255^{\circ}, 306^{\circ}$	6 MV
IMRT2	$0^{\circ}, 51^{\circ}, 102^{\circ}, 153^{\circ}, 204^{\circ}, 255^{\circ}, 306^{\circ}$	6 MV
IMRT3	$0^{\circ}, 51^{\circ}, 102^{\circ}, 153^{\circ}, 204^{\circ}, 255^{\circ}, 306^{\circ}$	6 MV
IMRT4	$0^{\circ}, 51^{\circ}, 102^{\circ}, 153^{\circ}, 204^{\circ}, 255^{\circ}, 306^{\circ}$	6 MV
IMRT5	$0^{\circ}, 51^{\circ}, 102^{\circ}, 153^{\circ}, 204^{\circ}, 255^{\circ}, 306^{\circ}$	6 MV
IMRT6	$0^{\circ}, 51^{\circ}, 102^{\circ}, 153^{\circ}, 204^{\circ}, 255^{\circ}, 306^{\circ}$	6 MV
IMRT7	$0^{\circ}, 72^{\circ}, 144^{\circ}, 216^{\circ}, 288^{\circ}$	6 MV
IMRT8	$0^{\circ}, 72^{\circ}, 144^{\circ}, 216^{\circ}, 288^{\circ}$	6 MV
IMRT9	$255^{\circ}, 315^{\circ}, 45^{\circ}, 2105^{\circ}, 180^{\circ}$	6 MV
IMRT10	$255^{\circ}, 315^{\circ}, 45^{\circ}, 2105^{\circ}, 180^{\circ}$	6 MV
VMAT1	2 Cung ($180 - 360$ và $360 - 180$)	6 MV
VMAT2	2 Cung ($180 - 360$ và $360 - 180$)	6 MV

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Phụ thuộc góc của MatriXX

Liều lượng là một hàm của góc Gantry (θ), được đo bằng hệ đầu dò MatriXX và buồng ion hóa CC13 được mô tả trong hình 3. Hình 3 chỉ cho thấy sự phụ thuộc góc vốn có của MatriXX.. Tỷ lệ liều ghi nhận theo hai hướng AP và PA đối với MatriXX khoảng 6.2% %. Chúng tôi đã lặp lại phép đo dữ liệu nhiều lần và nhận thấy khả năng tái

tạo tốt của các điểm dữ liệu và do đó, độ ổn định của phản hồi MatriXX trong khoảng 0,5% –1%. Liều tuyệt đối cho các trường AP cũng được tìm thấy là phù hợp trong 1% với sự hiệu chuẩn của máy ($100 \text{ cGy} = 100 \text{ MU}$, cho kích thước và độ sâu trường tham chiếu). Sai lệch nhẹ giữa MatriXX và CC13 đối với các trường AP phát sinh do sự không chắc chắn vốn có của bản thân cả hai bộ đầu dò.



Hình 2. Liều lượng đo được trong MatriXX và Phantom tham chiếu

Bảng 2: Sự phản hồi tín hiệu của Matri XX với các góc Gantry bên (phải – trái)

Năng lượng	6 MV	
Góc Gantry	Trung bình	Dải giá trị
91°-110°	0,69970	0,6732 – 0,7195
251°-270°	0,6987	0,6707 – 0,7659

Bảng 3: Tín hiệu ghi nhận thẳng trước – thẳng sau trên MatriXX

Năng lượng	6 MV	
Góc Gantry	Giá trị quy chuẩn	Độ lệch
0°	1	6,2%
180°	0,938	

3.2 Bảo đảm chất lượng trước điều trị IMRT/VMAT

Việc thực hiện đảm bảo chất lượng trước điều trị IMRT/VMAT dành riêng cho bệnh nhân được thực hiện với MatriXX theo khuyến cáo của nhà sản xuất đối với một số phần mềm (không hiệu chỉnh cho phụ thuộc góc) cho thấy phân bố liều có hình dạng

tương tự như được tính toán bởi hệ thống lập kế hoạch điều trị (TPS). Tuy nhiên, độ lớn của liều MatriXX chưa được điều chỉnh luôn nhỏ hơn độ lớn tương ứng của liều TPS. Sau khi áp dụng hiệu chỉnh liều MatriXX với hệ số CF (0), sự đồng dạng giữa kết quả đo và TPS sẽ được cải thiện (Bảng 4)

Bảng 4. Bảng hệ số tỷ lệ tiêu chuẩn đánh giá kế hoạch Gamma index

Kế hoạch	MatriXX Không hiệu chỉnh	MatriXX Được hiệu chỉnh
IMRT1	97,3%	99,3%
IMRT2	97,2%	98,8%
IMRT3	97,7%	100%
IMRT4	97,1%	99,1%
IMRT5	97,6%	99,4%
IMRT6	97,5%	99,2%
IMRT 7	98%	100%
IMRT8	97,3%	99,7%
IMRT9	96,5%	99%
IMRT10	97%	99,6%
VMAT 1	97,1%	100%
VMAT 2	98%	100%

IV. BÀN LUẬN

Nguyên nhân của phụ thuộc góc.

Sự phụ thuộc góc điển của MatriXX qua thực nghiệm có thể khẳng định được là do:

- 1) Hình dạng của việc bố trí/sắp xếp các đầu dò trong ma trận;
- 2) Sự phụ thuộc góc nội tại của các buồng ion hóa trong MatriXX do bản thân cấu tạo

của buồng ion hóa.

3) Và một phần nhỏ đóng góp vào đó là do hướng chùm tia đi qua cấu trúc cạnh của giường điều trị có cấu tạo bằng vật liệu có độ suy giảm lớn hơn bề mặt bàn điều trị (Biểu đồ mô tả quan hệ sự đáp ứng ghi nhận tín hiệu với góc Gantry trong hình 3).

Với yếu tố ảnh hưởng thứ (1) và (3) chúng ta hoàn toàn có thể giải quyết được khi cấu hình các thông số tính đến trong phần cắt đặt của phần mềm lập kế hoạch MONACO.

Với sự phụ thuộc góc nội tại của MatriXX do cấu tạo của các đầu dò và sự bố trí của trong hệ ma trận 2 chiều phải được giải quyết bằng cách áp dụng các hệ số hiệu chỉnh có được từ bộ cảm biến góc Gantry (GAS) theo nhà sản xuất hoặc các hệ số hiệu chỉnh CF(θ) được khảo sát kỹ lưỡng khi hệ đo lường không được trang bị đồng bộ. Khi ta tiến hành thực thi việc đảm bảo chất lượng kế hoạch IMRT/VMAT trước điều trị phải đặc biệt lưu ý giới hạn này của thiết bị để chúng ta thiết lập các thông số trước khi tiến hành đo lường nếu sử dụng thiết bị đồng bộ hoặc sau đo lường nếu sử dụng hệ số hiệu chỉnh CF (ϕ).

V. KẾT LUẬN

Không thể không thừa nhận về khả năng hữu dụng và tính phổ biến của hệ ma trận đầu dò 2D MatriXX hãng IBA trong việc xác minh liều lượng tích lũy trong xạ trị điều biến liều IMRT/VMAT trước điều trị. Tuy nhiên, bản thân nhà sản xuất cũng như nhiều nghiên cứu độc lập khác đã chỉ ra giới hạn nội tại của thiết bị là sự phụ thuộc vào góc đối với khả năng đáp ứng tín hiệu của thiết

bị. Qua nghiên cứu của mình, chúng tôi cũng đã nhận thấy có sự phụ thuộc vào góc Gantry khi ghi nhận tín hiệu phát ra từ các kế hoạch xạ trị của bệnh nhân khá tương đồng với kết quả nghiên cứu của nhóm tác giả Yoshinobu Shimohigashi.

Qua nghiên cứu, nhóm tác giả nhận thấy rằng đối với kỹ thuật xạ trị IMRT, hệ thống không điều biến góc Gantry, do vậy khi thực hiện việc đảm bảo chất lượng trước điều trị chúng ta nên thiết lập các thông số góc quay của: Couch (giường bệnh nhân), Gantry và Collimator ở góc 0^0 (góc thẳng trước AP), khi đó chúng ta loại bỏ được giới hạn sự phụ thuộc vào góc Gantry của thiết bị.

Đối với kỹ thuật xạ trị điều biến theo thể tích VMAT, việc điều biến đồng thời ba thông số: tốc độ dịch chuyển các lá của MLC, suất liều máy và tốc độ quay của Gantry. Do đó khi thực hiện việc đảm bảo chất lượng chúng ta cần lưu ý tới sự phụ thuộc góc của thiết bị để áp dụng hệ số hiệu chỉnh góc theo nhà sản xuất (hệ số từ GAS) hoặc áp dụng các hệ số CF (ϕ) đã được đo đạc, kiểm chứng sau khi ghi nhận kết quả nếu chúng ta không được trang bị thiết bị đồng bộ. Tuy nhiên, với các kỹ thuật điều trị VMAT chúng ta nên cập nhật các phiên bản phần mềm mới có các hiệu chỉnh sự phụ thuộc góc Gantry để sử dụng, vì việc khảo sát các hệ số hiệu chỉnh sự phụ thuộc góc là có thể làm được nhưng đòi hỏi có đầy đủ các thiết bị để kiểm tra, để đánh giá và xác nhận kết quả trước khi sử dụng. Quy trình này như trình bày đòi hỏi một số thiết bị khác đi kèm, đòi hỏi người thực hiện phải có đủ kỹ năng và kiến thức chuyên môn về vấn đề này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bjoern Poppe, A. B. (2006). Two-dimensional ionization chamber arrays for IMRT plan verification.
2. Yoshinobu Shimohigashi (2012). Angular dependence correction of MatriXX and its application to composite dose verification.
3. E. Spezi, A. L. (2005). Characterization of a 2D ion chamber array for the verification of radiotherapy treatments.
4. Heintz B, Hammond D, Cavanaugh D, Rosencranz D. A comparison of MatriXX, MapCHECK and film for IMRT QA: limitations of 2D electronic systems. Med Phys.
5. IBA Dosimetry. (2012). http://www.ibadosimetry.com/sites/default/files/brochure/MatriXX-Evolution_01.pdf. (iba Dosimetry) Retrieved August 03, 2012 from IBA Dosimetry: http://www.iba-dosimetry.com/sites/default/files/brochure/MatriXX-Evolution_01.pdf
6. IBA Dosimetry (2020) https://iba.portal.com/_Resources/Persistent/98ca5e041f0af7ecd1a51d9b2def5b525510dc3f/P-19-002-510-001-01-Vol-1-myQA-Platform-Users-Guide.pdf

NHẬN XÉT TÌNH HÌNH SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN K

Hoàng Thị Minh Thu¹, Trần Trần Ý Nhi²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát sử dụng kháng sinh trong phẫu thuật tại Bệnh viện K. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân phẫu thuật tại Bệnh viện K từ 01/2020 đến 07/2020. **Kết quả:** Có 200 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó 57,5% bệnh nhân thuộc phẫu thuật sạch – nhiễm. Không có bệnh nhân nào được sử dụng kháng sinh trong thời gian từ 2 giờ trước khi rạch da đến khi đóng vết mổ. 100% bệnh nhân sử dụng kháng sinh trong ngày phẫu thuật và sau ngày phẫu thuật. Phác đồ phối hợp hai

kháng sinh chiếm tỷ lệ 53,0% và 46,7% tương ứng với hai giai đoạn trên. Thời gian sử dụng kháng sinh trung bình là 8,3 ngày. Có 8 bệnh nhân (4,0%) được chẩn đoán xác định nhiễm khuẩn vết mổ (NKVM) sau phẫu thuật. **Kết luận:** Bệnh viện chưa triển khai kháng sinh dự phòng (KSDP) cho bệnh nhân phẫu thuật. Cần xây dựng hướng dẫn về KSDP để áp dụng thường quy cho các phẫu thuật tại bệnh viện.

Từ khóa: kháng sinh, dự phòng, phẫu thuật.

SUMMARY

USE OF ANTIBIOTICS IN SURGERY AT NATIONAL CANCER HOSPITAL

Purpose: Investigate use of antibiotics on patients undergoing surgery at National Cancer hospital. **Method:** This prospective observational study enrolled patients undergoing surgery at National Cancer hospital from January to July

¹Bệnh viện K,

²Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Minh Thu
Email: thuhm.hup@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

2020. **Results:** A total of 200 patients were enrolled. The most common type of surgery was clean – contaminated surgery (57.5%). None of patients were given antibiotics within 2 hours before surgical incision or during the operation. 100% patients received antibiotics on the day of operation and the following days. Combination regimens were popularly used during these periods (53.0% and 46.7%, respectively). The median duration was 8.3 days. 8 patients (4.0%) were diagnosed of postoperative infection.

Conclusions: Antimicrobial prophylaxis in surgery were not implemented at National Cancer hospital. Guideline for antimicrobial prophylaxis in surgery should be developed and implemented as a routine practice in hospital.

Keywords: antibiotic, prophylaxis, surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

NKVM là hậu quả không mong muốn thường gặp nhất và là nguyên nhân quan trọng gây tử vong ở bệnh nhân có phẫu thuật trên toàn thế giới [1]. Với bệnh nhân ung thư, nguy cơ mắc NKVM có thể cao hơn các bệnh nhân thông thường do một số yếu tố làm thay đổi tình trạng miễn dịch của bệnh nhân, bao gồm sử dụng corticoid đồng thời, hóa trị hoặc xạ trị gần thời điểm phẫu thuật và một số thuốc có thể gây ra tình trạng suy giảm miễn dịch, tạo điều kiện phát triển nhiễm khuẩn. Chính vì vậy, dự phòng NKVM đã và đang trở thành một mục tiêu quan trọng của các bác sĩ phẫu thuật, đặc biệt đối với chuyên ngành ung thư. Năm 2012, Bộ Y tế đã ban hành Hướng dẫn phòng ngừa NKVM trong đó nhấn mạnh việc triển khai đồng bộ các biện pháp phòng ngừa, trong đó có KSDP có thể làm giảm 40 - 60% nguy cơ NKVM [1]. Bệnh viện K là bệnh viện đầu ngành về chuyên khoa ung thư, nơi thực hiện

30.000 ca phẫu thuật mỗi năm cho bệnh nhân, tuy nhiên cho tới nay tại bệnh viện vẫn chưa ban hành hướng dẫn về sử dụng kháng sinh dự phòng NKVM cũng như chưa có dữ liệu khảo sát trước đó để cung cấp cái nhìn đầy đủ về thực trạng sử dụng kháng sinh trong ngoại khoa. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân phẫu thuật tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật theo kế hoạch tại Bệnh viện K trong giai đoạn từ tháng 01/2020 đến tháng 07/2020.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân có bệnh án không tiếp cận được.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

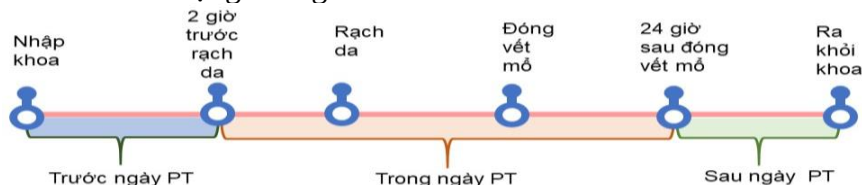
Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, không can thiệp, lấy mẫu thuận tiện.

Các quy ước trong nghiên cứu

- Tiêu chuẩn chẩn đoán NKVM bao gồm 1 hoặc nhiều đặc điểm sau đây: (1) Dịch mủ chảy ra từ vết mổ, (2) Phân lập được vi khuẩn từ mẫu dịch hoặc mủ tại vết mổ, (3) Có ít nhất một dấu hiệu của nhiễm khuẩn vết mổ (sưng, nóng, đỏ, đau) và vết mổ được mở bụng, trừ trường hợp kết quả vi sinh âm tính, (4) Bác sĩ chẩn đoán NKVM.

- Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng đáp ứng viêm hệ thống (SIRS) bao gồm 2 hoặc nhiều đặc điểm sau: (1) Nhiệt độ > 38°C hoặc < 36°C, (2) Tần số tim > 90 lần/phút, (3) Tần số thở > 20 lần/phút hoặc PaCO₂ < 4,3 kPa, (4) Bạch cầu > 12 x 10⁹/l hoặc < 4 x 10⁹/l hoặc > 10% bạch cầu non.

- Quy ước thời điểm sử dụng kháng sinh:



Hình 1. Quy ước thời điểm sử dụng kháng sinh trong mẫu nghiên cứu

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS phiên bản 22.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ NKVM

Đặc điểm bệnh nhân và yếu tố nguy cơ NKVM thuộc về bệnh nhân

Mẫu nghiên cứu gồm 200 bệnh nhân. Độ tuổi trung bình là $54,1 \pm 16,4$. 45,5% bệnh nhân trên 60 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 2/3. Các

bệnh nhân được phẫu thuật tại 8 khoa ngoại gồm: Ngoại vú (35 bệnh nhân), Ngoại lồng ngực (33 bệnh nhân), Ngoại tiêu hóa dưới (31 bệnh nhân), Ngoại tiêu hóa trên (27 bệnh nhân), Ngoại phụ khoa (27 bệnh nhân), Ngoại đầu cổ (20 bệnh nhân), Ngoại tiết niệu (15 bệnh nhân), Ngoại thần kinh (12 bệnh nhân).

Bảng 1. Yếu tố nguy cơ NKVM liên quan đến lâm sàng bệnh nhân

Yếu tố nguy cơ liên quan đến lâm sàng bệnh nhân	Số bệnh nhân (N=200)	Tỷ lệ (%)
Điểm ASA ≥ 3	3	1,5
Mắc kèm bệnh đái tháo đường	9	4,5
Hóa trị tân bổ trợ	13	6,5
Xạ trị trước phẫu thuật	6	3,0
Có chẩn đoán nhiễm khuẩn	6	3,0

Các yếu tố nguy cơ liên quan đến lâm sàng bệnh nhân đều chiếm tỷ lệ nhỏ (dưới 7%). Có 6 bệnh nhân (3,0%) đã có nhiễm khuẩn trước phẫu thuật được đưa vào nghiên cứu.

Yếu tố nguy cơ NKVM liên quan đến phẫu thuật

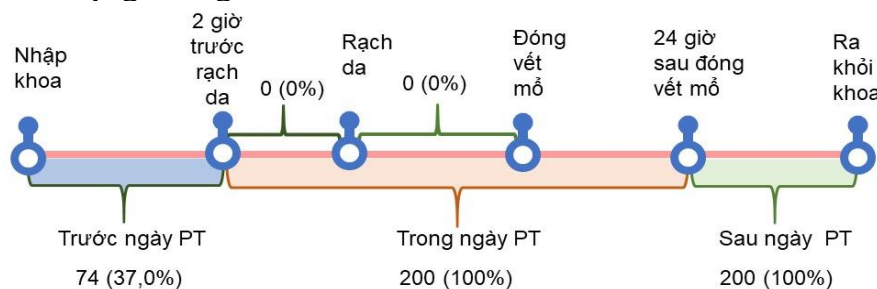
Bảng 2. Đặc điểm phẫu thuật và yếu tố nguy cơ NKVM liên quan đến phẫu thuật

Yếu tố nguy cơ liên quan đến phẫu thuật	Số lượng (N=200)	Tỷ lệ %
Thời gian phẫu thuật trung bình (phút) $\pm$ SD	$133,0 \pm 60,6$	
Thời gian phẫu thuật	$T \geq 75\%$ T-point	109
	$T < 75\%$ T-point	91
Phân loại phẫu thuật	Sạch	67
	Sạch – Nhiễm	115
	Nhiễm	12
	Bẩn	6
Hình thức phẫu thuật	Mở	172
	Nội soi	28

Phẫu thuật sạch – nhiễm chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5%), xếp thứ hai là phẫu thuật sạch với tỷ lệ 33,5%. 54,5% bệnh nhân có thời gian phẫu thuật lớn hơn 75% thời gian phẫu thuật trung bình của các phẫu thuật cùng loại. 86,0% bệnh nhân được phẫu thuật mổ mở.

3.3 Đặc điểm sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân phẫu thuật

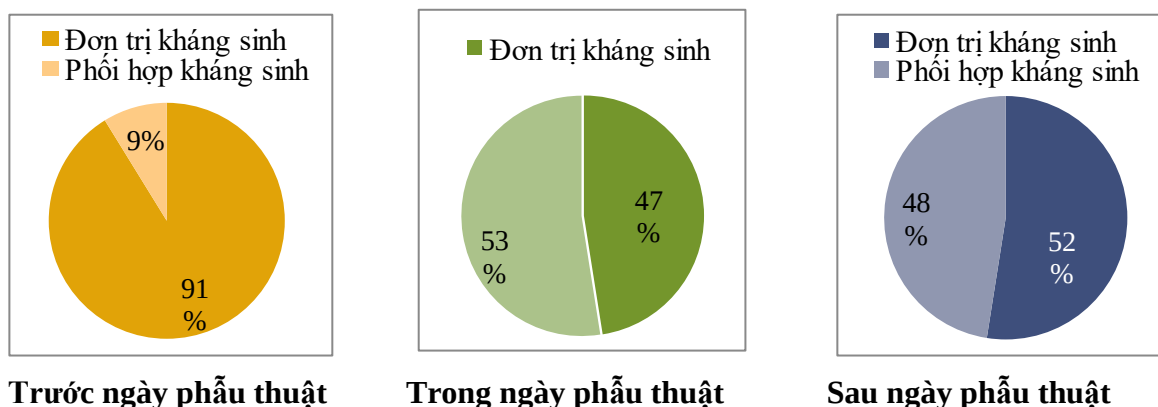
Thời điểm sử dụng kháng sinh



Hình 2. Thời điểm sử dụng kháng sinh của bệnh nhân

Tất cả bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu đều được chỉ định dùng kháng trong ngày phẫu thuật và sau ngày phẫu thuật. Có 74 bệnh nhân (37,0%) được sử dụng kháng sinh trước ngày phẫu thuật. Không có bệnh nhân nào được sử dụng kháng sinh trong khoảng 2 giờ trước khi rạch da đến thời điểm đóng vết mổ.

Lựa chọn kháng sinh



Hình 3. Lựa chọn phác đồ kháng sinh đơn trị liệu và phối hợp

Trước phẫu thuật, phần lớn bệnh nhân được sử dụng kháng sinh đơn trị liệu (91%). Trong và sau phẫu thuật, tỷ lệ phối hợp kháng sinh tăng lên, chiếm khoảng 50%. Chi tiết phác đồ kháng sinh sử dụng được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Phác đồ kháng sinh được sử dụng trước, trong và sau ngày PT

Phác đồ kháng sinh sử dụng	Số lượt kê (%)		
	Trước ngày phẫu thuật	Trong ngày phẫu thuật	Sau ngày phẫu thuật
Phác đồ đơn trị	N=83	N=95	N=137
Penicilin	-	3 (3,2)	3 (2,2)
C2G	35 (42,2)	65 (68,4)	50 (36,5)

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

C2G (uống)	-	-	50 (36,5)
C3G	46 (55,4)	5 (5,3)	23 (16,8)
C4G	1 (1,2)	-	2 (1,5)
Fluoroquinolon	1 (1,2)	-	5 (3,6)
Imidazol	-	22 (23,2)	-
Carbapenem	-	-	4 (2,9)
Phác đồ phối hợp kháng sinh	N=8	N=105	N=124
C2G + Imidazol	-	26 (24,8)	13 (10,4)
C2G + Fluoroquinolon	4 (50)	10 (9,5)	18 (14,5)
C2G + Aminoglycosid	-	-	2 (1,6)
C3G + Imidazol	4 (50)	45 (42,9)	58 (46,8)
C4G + Imidazol	-	-	3 (2,4)
C3G + Fluoroquinolon	-	21 (20)	21 (16,9)
C3G + Fluoroquinolon (uống)	-	1 (1)	-
C3G + Aminoglycosid	-	-	2 (1,6)
C3G + Lincosamid	-	-	2 (1,6)
C4G + Fluoroquinolon	-	2 (1,9)	2 (1,6)
Carbapenem + Fluoroquinolon	-	-	1 (0,8)
C2G + Imidazol + Fluoroquinolon	-	-	2 (1,6)

Chú thích: C2G: cephalosporin thế 2; C3G: cephalosporin thế hệ 3; C4G: cephalosporin thế hệ 4

Phối hợp kháng sinh được lựa chọn nhiều nhất trong và sau ngày phẫu thuật là phác đồ phối hợp (C3G + imidazol) với tỷ lệ tương ứng là 42,9% và 46,8%.

Thời gian sử dụng kháng sinh sau ngày phẫu thuật

Bảng 4. Thời gian sử dụng kháng sinh sau ngày phẫu thuật

Loại phẫu thuật	Thời gian sử dụng kháng sinh sau ngày phẫu thuật	
	Trung bình (ngày)	Khoảng dao động
Tất cả	8,3	2 - 32
Sạch (n=67)	7,3	2 - 32
Sạch – nhiễm (n=115)	8,6	4 - 19
Nhiễm (n=12)	9,8	5 – 24
Bản (n=6)	6	3 – 11

Trung bình thời gian sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật là 8,3 ngày, trong đó thời gian sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật lâu nhất là 32 ngày, ngắn nhất là 2 ngày.

3.4. Một số đặc điểm liên quan đến nhiễm khuẩn sau phẫu thuật của bệnh nhân**Bảng 5. Đặc điểm nhiễm khuẩn của bệnh nhân sau phẫu thuật**

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Hội chứng SIRS	5	2,5
Chẩn đoán nhiễm khuẩn vết mổ	8	4,0
Kết quả cấy vi sinh dương tính	3	33,3

Có 5 bệnh nhân có hội chứng SIRS (2,5%). 8 bệnh nhân (4,0%) được chẩn đoán NKVM trong thời gian nằm viện. Trong đó, 3 bệnh nhân có kết quả cấy vi sinh dương tính.

IV. BÀN LUẬN**4.1 Về đặc điểm của bệnh nhân và các yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn vết mổ trên bệnh nhân phẫu thuật****Đặc điểm bệnh nhân và yếu tố nguy cơ NKVM thuộc về bệnh nhân**

Nghiên cứu thực hiện trên 200 bệnh nhân, có độ tuổi trung bình là 54,1 tuổi, số bệnh nhân ≥ 60 tuổi chiếm 45,5%. Về ảnh hưởng của điểm ASA, bệnh nhân có điểm ASA ≥ 3 có khả năng mắc NKVM cao hơn. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 3 bệnh nhân (1,5%) có ASA ≥ 3 . Ngoài ra, với bệnh nhân ung thư, hóa trị, xạ trị tân bổ trợ được chứng minh là yếu tố độc lập làm gia tăng nguy cơ NKVM cho bệnh nhân [2]. Trong mẫu nghiên cứu tỷ lệ bệnh nhân trước phẫu thuật được hóa trị và xạ trị tương ứng là 6,5% và 3,0%.

Yếu tố nguy cơ liên quan tới phẫu thuật

Tỷ lệ mổ mở trong nghiên cứu của chúng tôi là 86,0% với 172 bệnh nhân, thấp hơn so với tỷ lệ ghi nhận trong nghiên cứu tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội (99,2%) [3].

Trong mẫu nghiên cứu, các phẫu thuật sạch – nhiễm chiếm tỷ lệ cao nhất (57,5%). Tiếp theo là các loại phẫu thuật sạch (33,5%). Còn lại là một số lượng nhỏ bệnh nhân có phân loại phẫu thuật nhiễm và bẩn

với tỷ lệ tương ứng là 6% và 3%.

Thời gian phẫu thuật trung bình trong nghiên cứu là $133,0 \pm 60,6$ phút. Thời gian phẫu thuật dài nhất là 410 phút và ngắn nhất là 40 phút. Thời gian phẫu thuật càng dài thì tỷ lệ NKVM càng tăng. Một nghiên cứu cho thấy tỷ lệ NKVM là 3,8% khi bệnh nhân có thời gian phẫu thuật <120 phút và 12,8% khi thời gian phẫu thuật kéo dài >120 phút [4].

4.2 Về đặc điểm sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân phẫu thuật

Mặc dù đã có các hướng dẫn điều trị quốc tế và hướng dẫn của Bộ Y Tế về việc sử dụng kháng sinh để phòng ngừa NKVM, việc sử dụng kháng sinh hợp lý trong ngoại khoa vẫn còn là một thách thức lớn và tồn tại nhiều điểm chưa hợp lý trong thực hành tại Việt Nam.

Thời điểm sử dụng kháng sinh

Thời điểm đưa KSDP là yếu tố quan trọng quyết định thành công trong dự phòng nguy cơ NKVM. Tổ chức Y tế thế giới WHO khuyến cáo KSDP nên được đưa trong vòng 120 phút trước thời điểm rạch da [5]. Trong mẫu nghiên cứu, 100% bệnh nhân có sử dụng kháng sinh trong ngày phẫu thuật, nhưng kháng sinh đều được sử dụng sau khi đóng vết mổ, không có kháng sinh được đưa trong vòng 2 giờ trước khi rạch da. Vấn đề

thực hành này chưa phù hợp với hướng dẫn của WHO. Nghiên cứu đánh giá thực trạng sử dụng kháng sinh ngoại khoa tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi, 100% kháng sinh kiểu dự phòng chỉ được đưa trong hoặc sau phẫu thuật [3].

Lựa chọn kháng sinh

Trong các phác đồ được chỉ định trong và sau ngày phẫu thuật, phác đồ phối hợp kháng sinh chiếm tỷ lệ lớn (47% và 52%), trong đó chủ yếu là phối hợp giữa kháng sinh nhóm beta-lactam (cefoxitin, cefoperazon/sulbactam) với nhóm imidazol (metronidazol, tinidazol) hoặc với nhóm quinolon (ciprofloxacin, moxifloxacin). So với các hướng dẫn lựa chọn kháng sinh dự phòng NKVM của ASHP (2013) hay Bộ Y tế (2015), khuyến cáo phần lớn các cuộc phẫu thuật sử dụng kháng sinh C1G hoặc C2G đơn trị thì việc lựa chọn kháng sinh trong ngoại khoa tại bệnh viện có xu hướng như kháng sinh điều trị [6], [7].

Thời gian sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật

Thời gian sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật có khoảng dao động lớn (2–32 ngày) và số ngày sử dụng kháng sinh trung bình tăng dần theo các loại phẫu thuật sạch, sạch – nhiễm, nhiễm. Đặc điểm này phù hợp với yếu tố nguy cơ NKVM tăng theo phân loại phẫu thuật sạch, sạch – nhiễm, nhiễm. Tuy nhiên ở mẫu nghiên cứu của chúng tôi, phân loại phẫu thuật bản có số ngày sử dụng kháng sinh trung bình thấp nhất, nguyên nhân là những bệnh nhân được xếp vào nhóm này là bệnh nhân có áp xe vú và được phẫu thuật cắt rộng để loại bỏ khỏi áp xe.

Bên cạnh đó, trong nhóm phẫu thuật sạch, một số bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật tại thần kinh trung ương là vị trí nếu có nhiễm khuẩn sẽ gây ra hậu quả nghiêm trọng. Điều này giải thích cho một tỷ lệ bệnh nhân có phân loại phẫu thuật sạch nhưng thời gian sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật kéo dài.

Theo hướng dẫn sử dụng kháng sinh của Bộ Y Tế (2015), KSDP không nên sử dụng quá 24 giờ sau phẫu thuật, bệnh nhân có phẫu thuật nhiễm và bản có thể sử dụng thêm kháng sinh điều trị [7]. Trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các bệnh nhân đều được sử dụng kháng sinh kéo dài trên 24 giờ sau phẫu thuật. Thời gian sử dụng kháng sinh trung bình của mẫu nghiên cứu là 8,3 ngày, đây là thời gian tương ứng với độ dài phác đồ kháng sinh điều trị trên bệnh nhân có nhiễm khuẩn. Việc sử dụng KSDP phẫu thuật và kéo dài sử dụng kháng sinh sau phẫu thuật có thể do tâm lý e ngại ảnh hưởng của yếu tố kiểm soát nhiễm khuẩn môi trường phòng mổ, chăm sóc sau mổ và do thói quen thực hành của bác sĩ.

4.3 Về đặc điểm liên quan đến nhiễm khuẩn sau phẫu thuật của bệnh nhân

Tỷ lệ NKVM trong nghiên cứu là 4,0%, thấp hơn so với tỷ lệ nhiễm khuẩn vết mổ trong nghiên cứu tại bệnh viện Giao thông vận tải Trung Ương năm 2011 (8,3%) [8]. Trong đó, có 3 bệnh nhân phân lập được vi khuẩn gây bệnh (*Pseudomonas aeruginosa*, *Morganella morganii* và *Burkholderia cepacia*). Kết quả kháng sinh đồ cho thấy, 2 vi khuẩn *Pseudomonas aeruginosa* và *Morganella morganii* đã kháng với kháng sinh quinolon (do 2 bệnh nhân trước đó đã

được điều trị dài ngày với kháng sinh nhóm này) và vi khuẩn *Burkholderia cepacia* chỉ còn nhạy cảm trung gian với meropenem. Đây là tồn tại phụ cận đáng lo ngại nhất của việc sử dụng kháng sinh rộng rãi và kéo dài: tình trạng đa kháng kháng sinh.

V. KẾT LUẬN

Thời gian sử dụng kháng sinh trung bình trong mẫu nghiên cứu là 8,3 ngày và không có bệnh nhân nào được chỉ định kháng sinh trong vòng 2 giờ trước khi rạch da. Hội đồng thuốc và điều trị bệnh viện cần ưu tiên xây dựng hướng dẫn về KSDP để áp dụng thường quy cho các phẫu thuật, bởi điều này không chỉ giúp giảm nguy cơ NKVM, giảm chi phí điều trị mà còn hạn chế tình trạng đa kháng kháng sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y Tế (2012). Hướng dẫn phòng ngừa nhiễm khuẩn vết mổ. Hà Nội.
2. Castro Pde T., Carvalho A. L., et al. (2011). Surgical-site infection risk in oncologic digestive surgery. *Braz J Infect Dis.* 15(2). pp. 109-15.
3. Trần Ngọc Phương (2019). Khảo sát tình hình sử dụng kháng sinh trên bệnh nhân phẫu thuật tại bệnh viện ung bướu Hà Nội. Bệnh viện ung bướu Hà Nội.
4. Nguyễn Việt Hùng (2002). Đặc điểm NKVM ngoại khoa, các yếu tố nguy cơ và tác nhân gây bệnh ở các bệnh nhân phẫu thuật tại bệnh viện Bạch Mai. Nhà xuất bản Y học. pp. 113 - 128.
5. World Health Organization (2018). Global guidelines for the prevention of surgical site infection. World Health Organization. Geneva. pp. 184.
6. Dale W. Bratzler D.O., M.P.H., E. Patchen Dellinger M.D., et al (2013). Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *American Journal of Health-System Pharmacy.* 70(3). pp. 195-283.
7. Bộ Y Tế (2015). Hướng dẫn sử dụng kháng sinh. Hà Nội.
8. Lê Tuyên Hồng Dương, Đỗ Ngọc Hiếu (2012). Nghiên cứu tình trạng nhiễm khuẩn trong các loại phẫu thuật tại bệnh viện Giao thông Vận tải Trung Ương. *Y học thực hành.* 841(9). pp. 67-71.

KHẢO SÁT MỘT SỐ THÔNG SỐ DƯỢC ĐỘNG HỌC VÀ ĐỘC TÍNH TRÊN NHỮNG BỆNH NHÂN TRUYỀN METHOTREXATE LIỀU CAO THÔNG QUA THEO DÕI NỒNG ĐỘ THUỐC TRONG MÁU

Nguyễn Thị Thanh Minh¹, Vũ Minh Hà²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát dược động học, độc tính và đánh giá các yếu tố ảnh hưởng khi dùng methotrexate liều cao (HD-MTX). **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, theo dõi dọc 41 bệnh nhân với 174 chu kỳ truyền HD-MTX tại bệnh viện K từ tháng 1/2019 đến 2/2020. **Kết quả:** Kết quả khảo sát thông số dược động học và các yếu tố ảnh hưởng của nhóm truyền phác đồ HD- MTX 24 giờ: C_{ss} (58,9 µmol/L), V_d (259,5 L), Cl (24,3 L/giờ/m²), T_{1/2} (7,6 giờ); V_d, Cl(MTX) liên quan thuận với độ thanh thải creatinin và liên quan nghịch với tuổi, diện tích da của BN và tốc độ truyền thuốc với $0,3 < |r|$, liên quan tuyến tính đến liều leucovorin và liều MTX. Kết quả khảo sát độc tính và các yếu tố ảnh hưởng của 174 chu kỳ: có 104 chu kỳ (59,7%) gặp biến cố trên gan trong đó 42 chu kỳ (24,1%) ghi nhận độc tính độ 2 trở lên, và chỉ có 8 chu kỳ có độc tính với thận trong nhóm truyền trong 4 giờ. Logarit của nồng độ MTX tại các thời điểm T₀, T₂₄, T₄₈, T₇₂ tương quan logarit nồng độ AST và GGT ($t > 2$, $R^2 = 0,87$). **Kết luận:** Có mối tương quan giữa V_d, Cl (MTX), độc tính với các yếu tố thuộc về bệnh nhân (CrCl, giới, tuổi, diện tích da), các yếu tố

thuộc về phác đồ truyền HD- MTX (tốc độ truyền, thời gian truyền, liều leucovorin và liều MTX, nồng độ MTX các thời điểm, tính tuân thủ quy trình truyền).

Từ khóa: thông số dược động học, độc tính, Methotrexat liều cao, theo dõi nồng độ thuốc trong máu

SUMMARY

EVALUATING PHARMACOKINETICS AND TOXICITIES OF HIGH - DOSE METHOTREXATE REGIMEN BY MONITORING PLASMA OF DRUG CONCENTRATION

Objective: evaluating the pharmacokinetics and toxicities, to predict some influence's factors of HD- MTX. **Method:** a cross- sectional and longitudinal study was conducted on 41 patients with 174 cycles of HD-MTX regimen at K hospital from January 2019 to February 2020. **Results:** 24h- infusion group was evaluated pharmacokinetic and some influential factors after 24 hours from the beginning of infusion: C_{ss} (58,9µmol/L), V_d (259,5 L), Cl (24,3 L/h/m²), T_{1/2} (7,6 h); V_d, Cl of HD-MTX related CrCl, age, BSA, infusion rate, dose of leucovorin and dose of MTX. 174 cycles of HD-MTX regimen were 104 cycles (59,7%) with hepatic toxicity, 42 cycles (24,1%) with greater than or equal to 2nd grade of hepatic toxicity, 8 cycles with renal toxicity in 4h infusion group. There was a relationship between log-linear of the median MTX concentrations at T₀, T₂₄, T₄₈, T₇₂ with log AST, GGT concentration ($t > 2$, $R^2 = 0,87$). Gender, dose of MTX > 5 g/m², short infusion, no compliant HD-MTX process related greater

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Bộ Công an

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Minh
Email: minhduock2017@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

than or equal to 2nd grade of hepatic toxicity.

Conclusion: There were relationships between pharmacokinetics, toxicities of HD-MTX regimen and patients' factors (CrCl, gender, age, BSA), protocol (infusion rate, dose of leucovorin, dose of MTX, compliant regimen).

Keywords: pharmacokinetics, toxicities, HD-MTX, monitoring plasma drug concentration.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Năm 1977, những công bố đầu tiên về hiệu quả của Methotrexat liều cao HD-MTX (liều MTX > 500 mg/m²) trong một số bệnh ung thư như: sarcoma xương, u lympho thể ác tính, bệnh bạch cầu cấp. Tuy nhiên, được động học của HD-MTX thay đổi nhiều và phụ thuộc nhiều yếu tố: liều của MTX, tốc độ truyền, thể tích truyền, đặc điểm của bệnh nhân [3,4]. Bên cạnh đó cũng ghi nhận nhiều độc tính của HD-MTX trên một số cơ quan như thận, gan, niêm mạc đường tiêu hóa, thần kinh trung ương, hệ tạo máu... nên cần phải quản lý đặc biệt độc tính của MTX thông qua giám sát nồng độ thuốc trong máu, các xét nghiệm cận lâm sàng [7]. Bệnh viện K là trung tâm điều trị ung bướu quốc gia, áp dụng nhiều tiến bộ trong điều trị ung thư. 2017, Bệnh viện bắt đầu triển khai phác đồ có HD-MTX vào điều trị cho bệnh nhân (BN) ung thư xương, u lympho nguy cơ cao, u lympho nguyên phát trên hệ thống thần kinh trung ương,... tại các khoa nội, đồng thời triển khai theo dõi nồng độ MTX bằng phương pháp định lượng thuốc trong máu. Tuy nhiên, đến nay vẫn chưa có đề tài trong nước nào công bố về các thông số dược động học và các yếu tố ảnh hưởng đến thông số dược động học, độc tính trong phác đồ truyền HD-MTX trên BN Việt Nam. Vì vậy, chúng tôi tiến hành làm đề tài nhằm mục

đích khảo sát một số thông số dược động học và độc tính trên những bệnh nhân truyền methotrexat liều cao thông qua theo dõi nồng độ thuốc trong máu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh án của bệnh nhân được kê đơn HD-MTX.

2.2. Thời gian và địa điểm: nghiên cứu được tiến hành tại Khoa Nhi, Khoa Nội 1 và Khoa Nội hệ tạo huyết Bệnh viện K trong thời gian từ 1/1/2019 - 10/2/2020

2.3. Thiết kế nghiên cứu: mô tả, cắt ngang, theo dõi dọc.

2.4. Cỡ mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

2.5. Biến số, chỉ số nghiên cứu: Tuổi, giới, bệnh, diện tích da, phác đồ, liều leucovorin, liều MTX, thời gian truyền, nồng độ MTX và các chỉ số cận lâm sàng tại các thời điểm T0, T24, T48, T72, Vd, Cl(MTX).

2.6. Công cụ và kỹ thuật thu thập số liệu nghiên cứu:

- Công cụ thu thập số liệu: Bảng thông tin thu thập số liệu của bệnh nhân nghiên cứu: thông tin chung về đối tượng nghiên cứu, đặc điểm truyền MTX, đặc điểm cận lâm sàng, kết quả định lượng MTX trong máu trước, ngay và sau khi dừng truyền tại các thời điểm T0, T24, T48, T72.

- Kỹ thuật thu thập số liệu: Tập trung thu thập số liệu theo khoa phòng, loại phác đồ truyền MTX.

2.7. Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu thu thập được sau khi đã làm sạch được xử lý và phân tích bằng các thuật toán thống kê y học trên phần mềm STATA 14.0. Các test thống kê được sử dụng là T test, sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính và mô hình hồi quy

logistic đơn biến hoặc đa biến để xác định các yếu tố ảnh hưởng đến dược động học và độc tính của MTX.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu thập được 41 bệnh nhân với 174 chu kỳ hóa chất được chia thành hai nhóm: 31 BN với 137 chu kỳ dùng phác đồ 4h và 10 BN với 37 chu kỳ dùng phác đồ 24h. Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu là $34,6 \pm 7,2$ tuổi. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân dùng phác đồ 4h là $41,9 \pm 7,9$ tuổi, phác đồ 24h là $12,4 \pm 4,4$

tuổi. HDMTX ở Bệnh viện K được sử dụng với nhiều chế độ liều khác nhau, chiếm tỷ lệ cao nhất là mức liều 8g/m^2 (37,4%).

3.1. Đặc điểm dược động học và các yếu tố ảnh hưởng

3.1.1. Đặc điểm dược động học

Tại thời điểm ngay sau khi dừng truyền, nồng độ MTX đạt trạng thái ổn định (Css) từ đó xác định được các thông số dược động học thể tích phân bố (Vd), độ thanh thải (Cl) của thuốc, và thời gian bán thải ($T_{1/2}$) bảng 1.

Bảng 1. Đặc điểm dược động học HD-MTX phác đồ 24h

Chỉ số	Chung		Ung thư xương		Ung thư huyết học	
	trung vị min- max		trung vị min- max		trung vị min- max	
Css (μmol/L)	58,9 0,2 - 1264,6		145,6 0,2-1264,6		14 0,2-110,8	
Vd (L)	259,5 17,9 - 170362,1		209,5 17,9 - 170362,1		347,8 102,6-12984,3	
Cl (L/giờ/m²)	24,3 1,6 - 13013,8		17,6 1,6 - 13013,8		31,9 10,4-1127,6	
T1/2 (giờ)	7,6 6,8 - 9,1		8,3 6,8 - 9,1		7,6 6,8-8,0	
Liều MTX/ m² da	8,0 1 - 12		8 8-12		3 1-5	
Chỉ số	Liều MTX (g/m2 da)					
	12	8	5	3	1	
Css (μmol/L)	269,4 52,4-592,0	108,4 0,2-1264,6	48,0 13,2-110,8	14,8 13,2-16,0	3,6 0,2-6,8	
Vd (L)	165,2 60,3-755,9	209,5 17,9-170362,1	178,8 102,6-753,7	361,3 334,2-405,1	2793,2 307,4-12984,3	
Cl (L/giờ/m²)	16,8 6,1- 69,3	17,6 1,6-13013,8	17,4 10,4-69,1	33,1 30,6-37,1	242,5 26,7-1127,6	
T1/2 (giờ)	6,8 6,8-7,6	8,26 7,2-9,1	7,10 6,8-7,6	7,6	7,9	
Liều Lv (mg)	138,0	30 25-150	40 15-120	40	60	

Css: nồng độ MTX trong máu tại T0, Vd: thể tích phân bố, Cl: độ thanh thải thuốc, T1/2: thời gian bán thải

3.1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến được động học

Trong 41 BN tham gia nghiên cứu, nhóm 10 BN với 31 chu kỳ truyền phác đồ 24h

được lựa chọn đo lường các thông số được động học. Bảng kiểm định spearman để phân tích mối tương quan giữa các đặc điểm BN, thể tích dịch truyền trong 24h, độ thanh thải của thận lên các thông số được động học thu được kết quả như bảng 2.

Bảng 2. Các yếu tố ảnh hưởng đến được động học

Các yếu tố	V phân bố		Cl	
	r	p-value	r	p-value
Độ thanh thải creatin sau truyền	0,69	0,000	0,52	0,006
Thể tích dịch truyền trong 24 giờ	0,15	0,38	0,09	0,61
Tuổi	-0,54	0,001	-0,49	0,004
Diện tích da	-0,51	0,002	-0,45	0,007
Tốc độ truyền	-0,58	0,000	-0,50	0,002

3.2. Đặc điểm độc tính của MTX và các yếu tố ảnh hưởng

3.2.1. Độc tính trên gan của MTX và các yếu tố ảnh hưởng

Trong 174 chu kỳ, có 104 chu kỳ (59,8%) gặp biến cố trên gan, trong đó 62 chu kỳ (35,6%) gặp biến cố độ 1, 42 chu kỳ (24,1%) gặp biến cố từ độ 2 trở lên. Các biến cố được ghi nhận bao gồm tăng AST, ALT hoặc bilirubin bảng 3.

Bảng 3. Tần suất và cấp độ biến cố trên gan

Biến cố (n,%)	Tổng số	Độ 1	Độ 2 trở lên
Số chu kỳ gặp biến cố trên gan*	104(59,7)	62(35,6)	42(24,1)
Tăng AST	78(44,8)	59(33,9)	19(10,9)
Tăng ALT	94(54,0)	54(31,0)	40(23,0)
Tăng bilirubin	19(10,9)	10(5,7)	9(5,2)

Chú thích: *Chu kỳ gặp ít nhất một trong ba biến cố tăng AST, ALT hoặc bilirubin

Chạy mô hình hồi quy tuyến tính trong quần thể trong 174 chu kỳ truyền HD-MTX cho thấy mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ MTX các thời điểm đo được với giá trị xét nghiệm chức năng gan, nhưng chủ yếu phụ thuộc vào men AST và GGT theo bảng 4.

Bảng 4. Mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ thuốc MTX tại các thời điểm và xét nghiệm chức năng gan

R² = 0,87					
Ln (nồng độ MTX)	Coef	Std.Err	t	P> t 	95% CI
Ln(AST)	7,8	0,98	7,95	0,000	5,57- 10,01
Ln(GGT)	4,3	1,3	3,27	0,010	1,31- 7,24
Cons	(-30,5)	6,04	(-5,0)	0,001	(-44,16)- (-6,83)

Kết quả thu được logarit nồng độ MTX có tương quan tuyến tính với logarit nồng độ AST và GGT với $t > 2$, và $R^2 = 0,87$ hay 87% khẳng định mối tương quan này tuyến tính.

Bên cạnh đó, kết quả phân tích mô hình hồi quy logistic về mối liên quan giữa các yếu tố đến khả năng gặp biến cố trên gan từ độ 2 trở lên được thể hiện trong bảng 5.

Bảng 5. Mối liên quan giữa các yếu tố đến khả năng gặp biến cố trên gan từ độ 2 trở lên

Đặc điểm	OR	95% C.I	P
Giới tính: nam	1,42	0,42-4,82	0,574
BSA	0,55	0,09-3,36	0,515
Điều trị từ đợt 4 trở lên	0,97	0,38-2,46	0,942
Truyền HD- MTX trong 4h	43,42	4,91-384,13	0,001
Liều MTX $\geq 5\text{g/m}^2$	17,65	5,23-59,58	0,000
Không tuân thủ quy trình bù dịch và kiểm hóa nước tiểu	4,38	1,03-18,66	0,046
Không tuân thủ quy trình định lượng MTX và giải cứu bằng LV	8,25	2,35-28,89	0,001

Có 4 yếu tố ảnh hưởng đến nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi trên gan từ độ 2 trở lên bao gồm: thời gian truyền HD- MTX ngắn trong 4h, liều MTX $\geq 5\text{g/m}^2$, không tuân thủ quy trình bù dịch, kiểm hóa nước tiểu và không tuân thủ quy trình định lượng MTX và giải cứu bằng leucovorin. Trong đó, tỷ lệ biến cố gia tăng 43,4 lần đối với truyền HD- MTX trong 4h, tăng 17,7 lần đối với liều MTX $\geq 5\text{g/m}^2$, tăng 4,4 lần nếu không tuân thủ quy trình bù dịch, kiểm hóa nước tiểu và tăng 8,3 lần nếu không tuân thủ quy trình

định lượng MTX và giải cứu bằng leucovorin.

3.2.2. Độc tính trên thận và các yếu tố ảnh hưởng

174 chu kỳ ghi nhận 8 chu kỳ (4,6%) gặp biến cố trên thận, trong đó có 6 chu kỳ (3,4%) tăng creatinin độ 1, 1 chu kỳ tăng creatinin độ 2 và 1 chu kỳ tăng creatinin độ 4.

Chạy mô hình hồi quy tuyến tính mối quan hệ giữa creatinin, ure đến nồng độ MTX tại các thời điểm cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ MTX trong máu

tại các thời điểm theo dõi và xét nghiệm chức năng thận $t < 2$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm dược động học và các yếu tố ảnh hưởng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ điều trị MTX liều 12g/m^2 cho nồng độ Css (269,4 $\mu\text{mol/L}$) nhỏ hơn kết quả của tác giả Harvey J.C and Norman.J (1978) (nồng độ Css là 459 $\mu\text{mol/L}$) nhưng phác đồ dùng liều MTX 8g/m^2 có Css (295,8 $\mu\text{mol/L}$) có giá trị cao hơn của tác giả này [3]. Phác đồ dùng liều MTX 5g/m^2 của 7 chu kỳ ở 3 BN cho nồng độ Css là 50,2 $\mu\text{mol/L}$ thấp hơn kết quả của tác giả AM Wall và cộng sự (2000) [2]. Phác đồ liều 3 g/m^2 , 1 g/m^2 cho lần lượt kết quả Css là của lần lượt 14,8 $\mu\text{mol/L}$ và 3,6 $\mu\text{mol/L}$.

Bằng phương pháp phân tích mối tương quan spearman, nghiên cứu của chúng tôi đã chỉ ra mối tương quan trung bình giữa thể tích phân bố (Vd) và độ thanh thải (Cl) của MTX với độ thanh thải creatinin (CrCl), tuổi, diện tích da, tốc độ truyền với $0.3 < |r| \leq 0.6$. Kết quả này cũng giống tương tự như tác giả Wang YM và cộng sự (1979) nghiên cứu sự liên quan giữa tuổi càng trẻ thì thời gian bán thải càng ngắn và thể tích phân bố tăng lên khi tuổi càng trẻ [7]. Nghiên cứu của Abdel- Hameed I.M.E và cộng sự (2005) đã xây dựng được mối tương quan tuyến tính giữa độ thanh thải của MTX phụ thuộc vào tuổi, cân nặng, chiều cao, chỉ số khối cơ thể, độ thanh thải creatinin, diện tích da cơ thể [1].

4.2. Đặc điểm dược động học và các yếu tố ảnh hưởng

Trong 174 chu kỳ nghiên cứu, có 104 chu kỳ (59,8%) gặp biến trên gan trong đó 42 chu kỳ (24,1%) gặp biến cố bất lợi trên gan từ độ 2 trở lên, 94 chu kỳ (54,2%) tăng ALT, 78 chu kỳ (44,8%) tăng AST, 19 chu kỳ (10,9%) tăng bilirubin. Như vậy, kết quả nghiên cứu về tỷ lệ gặp độc tính trên gan của chúng tôi cao hơn kết quả của Phạm Minh Tuấn (2019) tăng ALT và AST lần lượt là 34,7% và 35,7%, tăng bilirubin gặp phải ở 8,2% số chu kỳ truyền HD- MTX [5]. Bằng phương pháp phân tích hồi quy tuyến tính, đã khẳng định có mối liên quan tuyến tính giữa logarit nồng độ MTX tại các thời điểm đo với logarit nồng độ AST và GGT (R^2 là 0,87). Hay có thể dự báo được độc tính trên gan dựa vào nồng độ đo được trong máu của MTX. Tương tự với kết luận của tác giả M.luycks và cộng sự (1985) cho thấy độc tính tăng hơn ở những BN nếu nồng độ sau: 24 giờ lớn hơn 5.10^{-7} - 1.10^{-6} micromol/lít, 48 giờ lớn hơn 5.10^{-7} - 1.10^{-6} micromol/lít, 72 giờ lớn hơn 1.10^{-7} micromol/lít [6]. Kết quả chạy mô hình hồi quy logistic đánh giá mối liên quan ảnh hưởng đến nguy cơ xuất hiện biến cố bất lợi trên gan từ độ 2 trở lên bao gồm 4 yếu tố: thời gian truyền HD- MTX ngắn trong 4h, liều MTX $\geq 5\text{g/m}^2$, không tuân thủ quy trình bù dịch, kiểm hóa nước tiểu và không tuân thủ quy trình định lượng MTX và giải cứu bằng leucovorin. Trong đó, tỷ lệ biến cố gia tăng 43 lần đối với truyền HD- MTX trong 4h, tăng 17 lần đối với liều MTX $\geq 5\text{g/m}^2$, tăng 4,4 lần nếu không tuân thủ quy trình bù dịch, kiểm hóa nước tiểu và tăng 8,3 lần nếu không tuân thủ quy trình định lượng MTX và giải cứu bằng leucovorin.

174 chu kỳ trong nghiên cứu ghi nhận 8 chu kỳ (4,6%) gặp biến cố trên thận, trong đó có 6 chu kỳ (3,4%) tăng creatinin độ 1, 1 chu kỳ (0,6%) tăng creatinin độ 2 và 1 chu kỳ (0,6%) tăng creatinin độ 4. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn kết quả của tác giả Yang Y và cộng sự (2018) cho kết quả tỷ lệ tổn thương thận cấp là 8,05% [6]. 8 chu kỳ gặp biến cố thận thuộc nhóm truyền HD-MTX 4h, không tuân thủ quy trình bù dịch, kiểm hóa nước tiểu và không tuân thủ quy trình định lượng MTX, giải cứu bằng leucovorin trong khi nhóm tuân thủ không gặp biến cố này.

V. KẾT LUẬN

Có mối tương quan giữa Vd, Cl (MTX), độc tính với các yếu tố thuộc về bệnh nhân (CrCl, giới, tuổi, diện tích da), các yếu tố thuộc về phác đồ truyền HD- MTX (tốc độ truyền, thời gian truyền, liều leucovorin và liều MTX, nồng độ MTX các thời điểm, tính tuân thủ quy trình truyền).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Abdel-Hameed I.M.E et al (2015). Pharmacokinetics of high dose methotrexate in Egyptian children with acute lymphoblastic leukaemia: impact of interpatient variations, www.isorphr.org, Vol 5, Issue 10, 33-42.
2. AM Wall et al (2000). Individualized

methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia, www.nature.com, leukemia 14, 221- 225.

3. Harvey J.C and Norman.J (1978). Pharmacokinetic and clinical studies of 24 hour infusions of high- dose methotrexate, Springer, Cancer chemotherapy and pharmacology, vol 1, p 61- 64.
4. M.Luyckx, JI.Cazin, C.Brunet, P.Goselin, M.C. Demaile (1985). Clinical pharmacokinetics of 6- hour infusion of high dose methotrexate. Preliminary trial of morning high infusion doses. Eur J Clin Pharmacol, 28: 457-462.
5. Phạm Minh Tuấn (2019). Phân tích biến cố bất lợi của phác đồ Methotrexat liều cao ở BN nhi mắc bệnh bạch cầu cấp dòng Lympho tại Bệnh viện Huyết học-truyền máu trung ương. Luận văn thạc sỹ dược lâm sàng, trường Đại học Dược Hà Nội.
6. Yang Y., Wang X., Tian J., Wang Z. (2018). Renal function and plasma methotrexate concentrations predict toxicities in adults receiving high-dose methotrexate. Medical science monitor: international medical journal of experimental clinical research, 24, pp. 7719.
7. Wang YM, Sutow. WW, Romsdahl. MM, Perez C(1979). Age-related pharmacokinetics of high-dose methotrexate in patients with osteosarcoma. Cancer Treat Rep, Mar; 63(3):405-10.

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU VỀ SỰ THÍCH ỨNG TÂM LÝ CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2020

Đỗ Tuyết Mai¹, Phạm Tuấn Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả sự thích ứng về tâm lý của người bệnh ung thư tại bệnh viện K theo thang điểm MAC-mini. **Đối tượng:** 100 bệnh nhân chẩn đoán và điều trị ung thư tại bệnh viện K từ tháng 4/2020 đến tháng 12/2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Sự thích ứng tâm lý kém thường gặp nhất là tuyệt vọng, ít tinh thần chiến đấu (46%), tránh né nhận thức về bệnh (8%) và lo lắng quá mức (6%). Tâm lý tin vào định mệnh có liên quan với có tôn giáo có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. **Kết luận:** Sự thích ứng về tâm lý kém ở người bệnh ung thư chủ yếu là tuyệt vọng, tinh thần chiến đấu thấp, tránh né nhận thức về bệnh và lo lắng quá mức; có mối liên quan giữa niềm tin vào định mệnh và tôn giáo.

Từ khóa: thích ứng tâm lý, người bệnh ung thư, thang MAC-mini.

SUMMARY

INITIAL ASSESSMENT OF THE MENTAL ADJUSTMENT IN CANCER PATIENTS AT K HOSPITAL IN 2020

Objective: Describe the mental adjustment to cancer of cancer patients with mini-MAC scale at K hospital. **Subject:** 100 patients were diagnosed cancer at K hospital from April 2020 to December 2020. **Methods:** A cross-sectional

study. **Result:** The most common poor psychological adaptations were hopelessness, low fighting spirit (46%), cognitive avoidance (8%) and anxiety (6%). Fatalism was related with religion significantly with $p < 0.01$. **Conclusion:** Poor mental adaptations of cancer patients are mainly hopelessness, low fighting spirit, cognitive avoidance, and anxiety; there is association between Fatalism and the religion of cancer patients.

Keywords: mental adjustment, cancer patient, mini-MAC scale.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là bệnh lý ác tính có ảnh hưởng lớn tới cuộc sống con người. Người bệnh ung thư thường phải trải qua nhiều khó khăn về tâm lý như shock khi nhận chẩn đoán, lo lắng về sức khỏe và tương lai, khó chịu về thể chất, tác dụng phụ do điều trị, thay đổi ngoại hình, gánh nặng kinh tế và giảm khả năng lao động. Theo NCCN có 66% người bệnh ung thư có stress kéo dài, 30% có lo âu và 20-35% có trầm cảm.

Sự thích ứng tâm lý với bệnh ung thư là các phản ứng về hành vi và nhận thức của cá nhân đối với chẩn đoán ung thư [1]. Sự thích ứng tâm lý với ung thư được coi là yếu tố quyết định quan trọng với các vấn đề tâm lý, chất lượng cuộc sống và tuân thủ điều trị cũng như khả năng sống sót của người bệnh ung thư [2].

Trên thế giới thang điểm MAC-mini (mini Mental Adjustment to Cancer scale) đã được áp dụng rộng rãi để đánh giá sự thích ứng tâm lý của người bệnh ung thư tại nhiều quốc

¹Khoa Điều trị A, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Tuyết Mai

Email: bsdotuyetmai@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

gia. Tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá về khía cạnh này, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu “*Sự thích ứng về tâm lý của người bệnh ung thư tại Bệnh viện K theo thang điểm MAC mini*” nhằm làm rõ vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian:

Nghiên cứu được tiến hành trên 100 bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị ung thư tại Bệnh viện K từ 03/2020 đến 12/2020 với:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân từ 18-75 tuổi được chẩn đoán ung thư và điều trị tại khoa Điều trị A, bệnh viện K.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu, bệnh nhân có sa sút trí tuệ, hạn chế giao tiếp.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: phương pháp mô tả cắt ngang. Chọn mẫu thuận tiện gồm 100 bệnh nhân ung thư điều trị tại khoa Điều trị A, bệnh viện K trong thời gian nghiên cứu.

- Công cụ nghiên cứu: Bộ câu hỏi nghiên cứu gồm 3 phần chính là: (1) Thông tin chung, (2) Tình trạng sức khỏe và bệnh tật, (3) Sự thích ứng về tâm lý với bệnh ung thư sử dụng thang điểm MAC-mini gồm 29 câu, đánh giá theo thang đo Likert 4 mức từ 1 (hoàn toàn không đúng) đến 4 (hoàn toàn đúng). Bộ MAC mini gồm 5 mục chính: Bận tâm-Lo lắng (gồm 8 câu, > 24 điểm có nghĩa

mức độ lo lắng cao về bệnh), Tránh né nhận thức (gồm 4 câu, > 12 điểm thể hiện sự né tránh nghĩ về bệnh cao), Chủ nghĩa định mệnh (gồm 5 câu, > 17 điểm thể hiện niềm tin vào định mệnh lớn), Bất lực-Tuyệt vọng (gồm 8 câu) và Tinh thần chiến đấu (gồm 4 câu). Tổng điểm mục (Bất lực-tuyệt vọng – Tinh thần chiến đấu + 29) < 25 điểm gợi ý tâm lý tuyệt vọng, ít tinh thần chiến đấu chống lại bệnh.

- Các bước thu thập số liệu: Sau khi được giải thích về nghiên cứu, những bệnh nhân đồng ý tham gia sẽ được phỏng vấn theo bộ câu hỏi nghiên cứu thiết kế sẵn. Tình trạng tâm lý của bệnh nhân được đánh giá chính xác bởi bác sĩ chuyên khoa tâm thần.

2.3. Xử lý số liệu:

Các số liệu được kiểm tra, làm sạch, phân tích bằng các thuật toán thống kê, sử dụng phần mềm SPSS 20.0, xác định tỷ lệ %, so sánh 2 tỷ lệ bằng test Chi-square, mức thống kê sử dụng là $p < 0,05$, khoảng tin cậy 95%.

2.4. Đạo đức nghiên cứu:

Tất cả đối tượng nghiên cứu được cung cấp thông tin đầy đủ về nghiên cứu trước khi tham gia. Tất cả thông tin nghiên cứu được giữ bí mật và không ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng thông qua đề cương đề tài cấp cơ sở và Hội đồng đạo đức của Bệnh viện K năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		n	%
Giới	Nam	36	36,0

	Nữ	64	64,0
Tuổi (Trung bình $\pm$ SD)		54,0 $\pm$ 13,06	
Tôn giáo	Phật giáo/Thiên chúa giáo	11	11,0
	Không tôn giáo	89	89,0
Vị trí ung thư	Vú	31	31,0
	Đại trực tràng	19	19,0
	Dạ dày	11	11,0
	Khác	39	39,0
Giai đoạn bệnh	I-II	25	25,0
	$\geq$ III	75	75,0
Phương pháp điều trị	Hóa trị	85	85,0
	Phẫu thuật	79	79,0

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy tỷ lệ nam/nữ khoảng 0,6. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 54,0 $\pm$ 13,06. Đa số đối tượng nghiên cứu là không tôn giáo (chiếm 89%). Nghiên cứu nhận thấy vị trí ung thư thường gặp nhất là vú (chiếm 31%), tiếp theo là đại trực tràng (19%) và dạ dày (11%). Đa số bệnh nhân ở giai đoạn III trở lên (chiếm 75%), phương pháp điều trị chủ yếu là hóa trị (chiếm 85%) và phẫu thuật (chiếm 79%).

3.2 Đặc điểm sự thích ứng tâm lý theo thang điểm MAC-mini

Bảng 2. Đặc điểm sự thích ứng tâm lý theo thang điểm MAC-mini

Đặc điểm thích ứng về tâm lý	n	%
Lo lắng quá nhiều về bệnh	6	6,0
Tránh né (phủ định) bệnh	8	8,0
Quá tin vào định mệnh	1	1,0
Tuyệt vọng cao, tinh thần chiến đấu thấp	46	46,0

Nhận xét: Bảng 2 cho thấy tình trạng thích ứng tâm lý kém thường gặp nhất là Tuyệt vọng cao và tinh thần chiến đấu thấp (chiếm 46%), tiếp theo là Tránh né nghĩ về bệnh (chiếm 8%), Lo lắng quá mức (chiếm 6%) và chỉ có 1% quá tin vào định mệnh.

3.3 Một số yếu tố liên quan đến sự thích ứng tâm lý của người bệnh ung thư

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan đến thích ứng tâm lý của người bệnh ung thư

	Bận tâm -Lo lắng		Tránh né nhận thức		Chủ nghĩa định mệnh		Tuyệt vọng cao- Tinh thần chiến đấu thấp	
	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p
Giới (Nam, nữ)	1,1 (1,02- 1,19)	0,06	0,39 (0,08- 1,64)	0,18	1,02 (0,99- 1,05)	0,45	1,29 (0,57-2,92)	0,55

Tuổi (<50 ; ≥ 50)	0,31 (0,05-1,78)	0,17	0,37 (0,08-1,64)	0,18	0,98 (0,93-1,03)	0,22	0,67 (0,30-1,50)	0,33
Tôn giáo (Có, không)	1,68 (0,18-15,86)	0,65	1,17 (0,13-10,53)	0,89	1,1 (0,91-1,33)	0,004	0,68 (0,19-2,4)	0,55
Giai đoạn ($<III$, $\geq III$)	0,65 (0,11-3,77)	0,63	1,0 (0,19-5,34)	1,0	1,01 (0,99-1,04)	0,56	0,59 (0,23-1,47)	0,25

Nhận xét: Bảng 3 cho thấy tâm lý quá tin vào định mệnh có liên quan tới tôn giáo của người bệnh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$; $OR = 1,1$ ($95\%CI = 0,91-1,33$). Không có mối liên quan giữa tuổi, giới, giai đoạn bệnh với sự thích ứng về tâm lý với ung thư.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam/nữ khoảng 0,6. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $54,0 \pm 13,06$. Đa số đối tượng nghiên cứu là không tôn giáo (chiếm 89%). Vị trí ung thư thường gặp nhất là vú (chiếm 31%), tiếp theo là đại trực tràng (19%) và dạ dày (11%). Đa số bệnh nhân ở giai đoạn III trở lên (chiếm 75%), phương pháp điều trị chủ yếu là hóa trị (chiếm 85%) và phẫu thuật (chiếm 79%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Kang cho thấy tỷ lệ nam/nữ là 0,54, tuổi trung bình là $53,2 \pm 10,9$ [3]. Tình trạng có việc làm và có niềm tin vào tôn giáo là những yếu tố hỗ trợ sự thích ứng tâm lý cho người bệnh. Kang cũng nghiên cứu chủ yếu trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng (chiếm 41,3%), ung thư vú (chiếm 40,3%), dạ dày (chiếm 10,4%), có 46% bệnh nhân ở giai đoạn III trở lên [4]. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng ung thư vú và đường tiêu hóa có liên quan đến nhiều vấn đề tâm lý trong quá trình điều trị của người bệnh ung thư [5], [6].

4.2 Đặc điểm thích ứng tâm lý theo thang điểm MAC-mini

Nghiên cứu cho thấy tình trạng thích ứng tâm lý kém thường gặp nhất là Tuyệt vọng cao và tinh thần chiến đấu thấp (chiếm 46%), tiếp theo là Tránh né nhận thức về bệnh (chiếm 8%), Lo lắng quá mức (chiếm 6%) và có 1% đối tượng quá tin vào định mệnh. Nghiên cứu cho thấy tình trạng thích ứng tâm lý với ung thư với tuyệt vọng cao, tinh thần chiến đấu chống lại bệnh thấp, tránh né bệnh trong nhận thức cao và lo lắng quá mức đều có tương quan với lo âu và trầm cảm [7]. Sự thích ứng theo chủ nghĩa định mệnh theo văn hóa Việt Nam có thể có ý nghĩa tích cực, giúp người bệnh bình tĩnh và cảm thấy được hỗ trợ hơn trong quá trình đối mặt với bệnh ung thư [6].

4.3 Một số yếu tố liên quan đến sự thích ứng tâm lý của người bệnh ung thư

Kết quả nghiên cứu cho thấy đặc điểm tâm lý quá tin vào định mệnh liên quan có ý nghĩa thống kê với tôn giáo của người bệnh với $p < 0,01$; $OR = 1,1$ ($95\%CI = 0,913-1,326$). Đặc điểm tôn giáo trong quần thể người châu Á có đặc trưng riêng và có thể coi là sự thích

ứng tốt với bệnh ung thư cần được coi trọng [4], [8]. Như vậy các nhà lâm sàng cần quan tâm hơn nữa tới vấn đề tâm linh và tinh thần của người bệnh ung thư để giúp họ thích ứng tốt hơn về tâm lý trong quá trình điều trị bệnh.

4.4 Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi có hạn chế lớn nhất là cỡ mẫu nhỏ, do đây là nghiên cứu tiến hành trên quy mô một khoa lâm sàng, thời gian thu thập thông tin ngắn và số lượng bệnh nhân giới hạn, không lấy trùng lặp thông tin giữa nhiều đợt điều trị của cùng bệnh nhân. Cần có các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai để đánh giá đặc điểm của người bệnh ung thư tại bệnh viện K nói riêng và Việt Nam nói chung.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 100 bệnh nhân ung thư tại Bệnh viện K từ tháng 4/2020 đến 12/2020 chúng tôi có nhận xét sau: Sự thích ứng về tâm lý kém chủ yếu là tuyệt vọng, tinh thần chiến đấu thấp, tránh né nhận thức về bệnh và lo lắng quá mức. Tâm lý tin vào định mệnh có liên quan có ý nghĩa thống kê với tôn giáo của người bệnh ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ayres A., Hoon P.W., Franzoni J.B. và cộng sự. (1994). Influence of mood and adjustment to cancer on compliance with chemotherapy among breast cancer patients. *J Psychosom Res*, 38(5), 393–402.
2. Nakahara Y., Mochizuki Y., Miyamoto Y. và cộng sự. (2002). Mental state as a possible independent prognostic variable for survival in patients with advanced lung carcinoma. *Cancer*, 94(11), 3006–3015.
3. Pereira F.M.P. và Santos C.S.V. de B. (2014). Initial validation of the Mini-Mental Adjustment to Cancer (Mini-MAC) scale: Study of Portuguese end-of-life cancer patients. *European Journal of Oncology Nursing*, 18(5), 534–539.
4. Kang J.I., Chung H.C., Kim S.J. và cộng sự. (2008). Standardization of the Korean version of Mini-Mental Adjustment to Cancer (K-Mini-MAC) scale: factor structure, reliability and validity. *Psycho-Oncology*, 17(6), 592–597.
5. Araujo L., Breau G., George M. và cộng sự. (2020). Shared experiences of diagnosis and treatment of young-onset colorectal cancer: a patient-oriented qualitative study. *Journal of Psychosocial Oncology Research & Practice*, 2(1), e17.
6. Wevers M.R., Schou-Bredal I., Verhoef S. và cộng sự. (2020). Psychological distress in newly diagnosed breast cancer patients: an observational study comparing those at high risk of hereditary cancer with those of unknown risk. *Journal of Psychosocial Oncology Research & Practice*, 2(1), e18.
7. Patoo M., Allahyari A.A., Moradi A.R. và cộng sự. (2015). Iranian Version of the Mini-Mental Adjustment to Cancer Scale: Factor Structure and Psychometric Properties. *Journal of Psychosocial Oncology*, 33(6), 675–685.
8. Ho S.M.Y., Fung W.K., Chan C.L.W. và cộng sự. (2003). Psychometric properties of the Chinese version of the Mini-Mental Adjustment to Cancer (MINI-MAC) scale. *Psychooncology*, 12(6), 547–556.

DISTRESS Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2020

Vũ Thu Thảo¹, Nguyễn Thị Châm¹, Nguyễn Bùi Phương Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả thực trạng distress của người bệnh ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K. **Đối tượng:** 142 bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 4/2020 đến tháng 12/2020. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 58 tuổi ($57,8 \pm 13,8$), phần lớn là bệnh nhân ở nông thôn (72,5%), đã kết hôn (90,1%), đại đa số có bảo hiểm y tế (50%). Phương pháp điều trị chủ yếu là phẫu thuật và hóa trị và chủ yếu ở giai đoạn II và giai đoạn III (73,9%). Tỷ lệ distress của bệnh nhân là 45,8%. Nguyên nhân gây distress cho người bệnh ung thư đại trực tràng liên quan đến vấn đề cảm xúc nhiều nhất do “Bồn chồn, lo lắng” (26,8%). Bên cạnh đó vấn đề thực thể của người bệnh cũng là một trong những nguyên nhân gây distress gồm “mệt mỏi” (54,9%), cảm thấy “đau” và “ăn không ngon miệng” (52,8%), “hay quên” (35,2%). Ngoài ra, một trong những nguyên nhân gây ra distress của người bệnh còn có yếu tố tâm linh liên quan đến Chúa/Phật. **Kết luận:** Có 54,2% bệnh nhân không có distress, bệnh nhân gặp phải distress mức độ vừa chiếm 25,3%, và 20,5% bệnh nhân gặp phải distress mức độ nặng có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến cuộc sống. Các vấn đề chính là nguyên nhân của distress của người bệnh ung thư đại trực tràng gồm thể chất,

vấn đề cảm xúc, vấn đề nhận thức và vấn đề liên quan đến tâm linh. Tình trạng distress của người bệnh có tương quan tới những bệnh nhân làm công việc bán thời gian (OR: 0,411; 95% CI: 0,046 - 3,712) và bệnh nhân được điều trị nhiều hơn 2 phương pháp điều trị (OR: 0,099; 95% CI: 0,000 - 1,259).

Từ khoá: thang đo distress, ung thư đại trực tràng.

SUMMARY

DISTRESS IN COLORECTAL CANCER AT K HOSPITAL 2020

Research objectives: To describe the distress rate of colorectal cancer patients at K Hospital. **Subjects:** 142 patients diagnosed with colorectal cancer at Tan Trieu K Hospital since April 2020 to December 2020. **Methods:** Cross-sectional studies. **Results:** The average age of participants was 58 years (57.8 ± 13.8), patients living in rural areas (72.5%), married status (90.1%), had health insurance. The main treatment were surgery and chemotherapy at stage II and stage III (73.9%). The distress rate of patients is 45.8%. The reason for distress for colorectal cancer patients is related to emotional problems, patients have feelings of "restlessness, anxiety" (26.8%). Besides that, patient's physical problem is also one of the causes of distress, including "fatigue" (54.9%), feeling "painful" and "not having appetite" (52.8%), "forget" (35.2%). In addition, one of the causes of distress of the patient is also spiritual factors related to God or Buddha. **Conclusion:** Patients' self-assessment of their distress status is different from the results of

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thu Thảo

Email: tthao1308@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

that distress assessment. There were 54.2% of patients without distress, 25.3% of patients had moderate distress, and 20.5% of patients had severe distress which could have a negative impact on their life. The main problems that cause distress of colorectal cancer are physical, emotional problems, cognitive problems, and spiritual problems. Patient had distress status was correlated with those who worked part-time jobs (OR: 0.411; 95% CI: 0.046-3.712) and patients who received more than 2 treatments (OR: 0.099; 95 CI%: 0,000-1,259).

Keywords: distress scale, colorectal cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây ra gánh nặng bệnh tật và tử vong trên thế giới, trong đó có Việt Nam. Theo ghi nhận ung thư toàn cầu GLOBOCAN năm 2020, tại Việt Nam, có khoảng 182.000 ca mắc mới và 122.000 ca tử vong do ung thư. [1] Ung thư đại trực tràng là một trong 10 bệnh ung thư phổ biến của cả nam và nữ tại Việt Nam. [1] Ung thư đại trực tràng không những trở thành mối đe dọa cho sức khỏe người bệnh về thể chất và tinh thần mà còn mang tới gánh nặng về kinh tế xã hội.

Distress trong ung thư được coi là những cảm xúc khó chịu của nhân thức, hành vi và xúc gây ra cho người bệnh. Distress bao gồm những xúc liên tục khác nhau từ cảm xúc cơ bản đến cảm thấy bị tổn thương, buồn phiền, sợ hãi và nhiều vấn đề tiêu cực khác. Có thể cho rằng distress tác động bất lợi đến cuộc sống và được coi là một yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng sống của bệnh nhân ung thư.

Người bệnh khi được chẩn đoán mắc ung thư đại trực tràng đã phải trải qua rất nhiều cung bậc cảm xúc từ lo lắng, sợ hãi, thậm chí từ chối điều trị. Trong quá trình điều trị,

ngoài việc đối mặt những đau đớn về mặt thể chất, những tác dụng phụ không mong muốn thì người bệnh ung thư còn phải đối mặt với những vấn đề về tâm lý như lo âu, trầm cảm, rối loạn giấc ngủ cũng như những vấn đề xã hội như sự thay đổi trong mối quan hệ gia đình, bạn bè, công việc. Điều trị ung thư là một quá trình lâu dài, người bệnh phải trải qua nhiều phương pháp điều trị như phẫu thuật, hoá trị, xạ trị, chăm sóc giảm nhẹ, cũng có khi phải kết hợp các phương pháp điều trị cùng lúc. Để điều trị hiệu quả, việc giảm thiểu ảnh hưởng của các vấn đề về tâm lý, tạo cảm xúc tích cực cho người bệnh là điều vô cùng quan trọng và cần thiết. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu nhằm xác định thực trạng distress của người bệnh mắc ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K năm 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều từ tháng 4 năm 2020 đến tháng 12/2020.

2.2. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

2.3. Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành trên 142 người bệnh được chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Được chẩn đoán xác định mắc ung thư đại trực tràng;
- Đang điều trị tại Bệnh viện K;
- Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên;
- Đồng ý tham gia nghiên cứu;

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đang trong thể trạng quá yếu, không thể tham gia nghiên cứu
- Không đủ thể lực và tinh thần để hoàn thành bộ câu hỏi phỏng vấn.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.4. Chọn mẫu: Sử dụng kỹ thuật chọn mẫu thuận tiện. Lựa chọn tất cả bệnh nhân ung thư đại trực tràng đang điều trị tại Bệnh viện K đồng ý tham dự nghiên cứu cho tới khi đủ số lượng bệnh nhân.

2.5. Công cụ và kỹ thuật thu thập thông tin: Đánh giá mức độ distress của người bệnh dựa trên Thang đo Distress. Thang đo distress đã được Mạng lưới ung thư Quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network) giới thiệu và là dùng để khuyến cáo sàng lọc distress cho các bệnh nhân. Thang đo distress có nội dung ngắn gọn, súc tích khai thác các thông tin liên quan đến nguyên nhân gây distress của người bệnh dựa trên 07 nhóm nguyên nhân cụ thể như sau: thực tế cuộc sống, thể chất, gia đình, cảm xúc, nhận thức, tâm linh và thông tin.

Cách tính điểm đánh giá mức độ distress của người bệnh áp dụng trong nghiên cứu là:

- 0-4 điểm: Không distress
- 5-7 điểm: Distress mức độ vừa
- 8-10 điểm: Distress mức độ nặng có ảnh hưởng tiêu cực trong cuộc sống

2.6. Kỹ thuật thu thập thông tin: Phỏng vấn bệnh nhân theo bộ câu hỏi bởi điều tra viên. Điều tra viên được tập huấn về phương pháp phỏng vấn, hiểu rõ các nội dung của từng câu hỏi để có thể hướng dẫn một cách chính xác những thắc mắc mà các đối tượng tham gia nghiên cứu đưa ra.

2.7. Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được nhập vào phần mềm SPSS, sau đó được phân tích bằng phần mềm STATA. Sử dụng

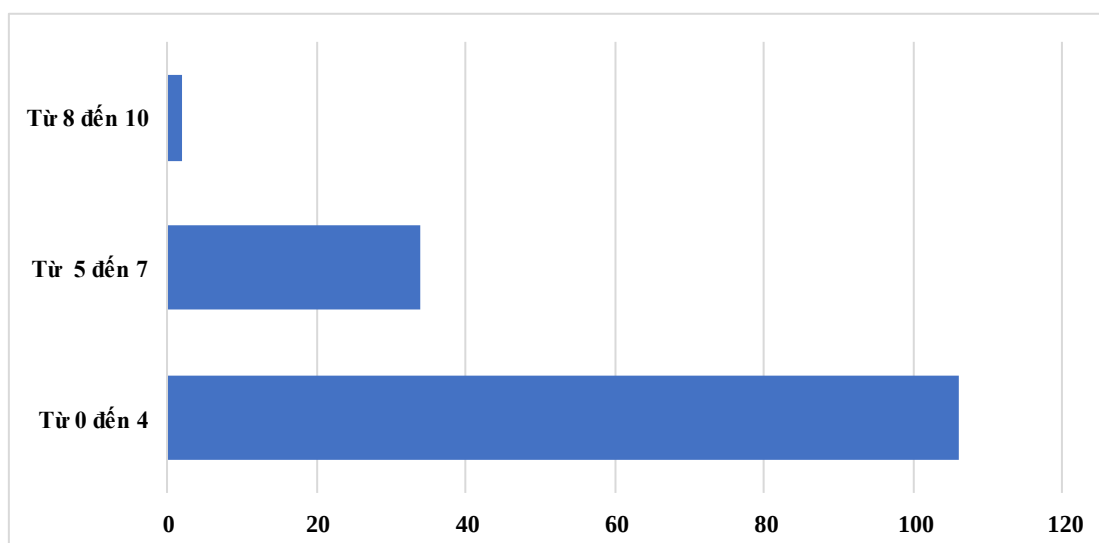
thống kê mô tả được sử dụng để tính tỷ lệ phần trăm thực trạng distress của người bệnh được chẩn đoán và điều trị ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện.

2.8. Đạo đức nghiên cứu: Trước khi tham gia nghiên cứu, tất cả các đối tượng nghiên cứu sẽ được cung cấp thông tin rõ ràng liên quan đến mục tiêu và nội dung nghiên cứu và tự nguyện quyết định tham gia vào nghiên cứu cũng như đồng ý ký tên vào bảo thỏa thuận tham gia nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 142 bệnh nhân được chẩn đoán mắc ung thư đại trực tràng, đủ điều kiện tham gia nghiên cứu với độ tuổi trung bình là 58 tuổi (57.8 ± 13.8), bệnh nhân trẻ tuổi nhất 25 tuổi và bệnh nhân lớn tuổi nhất là 82 tuổi. Trong đó có 47,2% số bệnh nhân là nam giới, bệnh nhân nữ giới chiếm 52,8%. Bệnh nhân ở nông thôn chiếm tỷ lệ 72,5%, hầu hết bệnh nhân đã kết hôn (90,1%) và có từ 1-2 con chiếm 51,4 % và có từ 3 con trở lên chiếm 42,3%. Về trình độ học vấn, nhóm đối tượng đang có trình độ trung học cơ sở và trung học phổ thông chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 19% và 20,4%. Các đối tượng tham gia nghiên cứu đều có bảo hiểm y tế trong đó bệnh nhân được hưởng bảo hiểm y tế 80% chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%. Có 89,4% bệnh nhân có người chăm sóc trong quá trình điều trị bệnh.

Về các đặc điểm liên quan tới bệnh, bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị thời gian dưới 06 tháng chiếm 67,6%. Trong số các bệnh nhân tham gia nghiên cứu có 45,1% bệnh nhân đã điều trị phẫu thuật, 28,9% bệnh nhân điều trị hóa trị. Các bệnh nhân tham gia nghiên cứu ở giai đoạn II và giai đoạn III có tỷ lệ cao nhất là 73,9%.



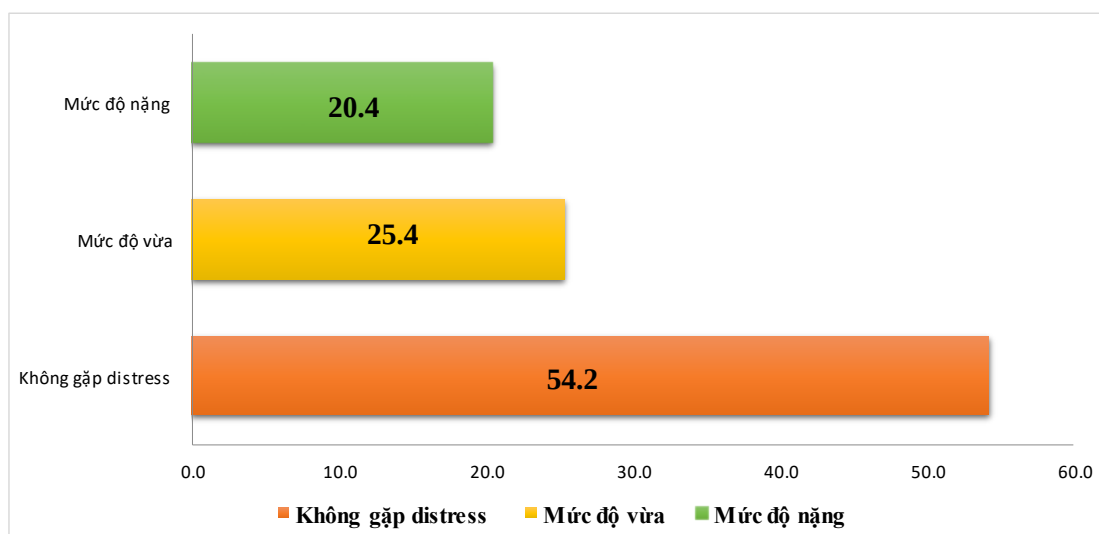
Biểu đồ 1. Mức độ tự đánh giá distress trong 07 ngày của đối tượng nghiên cứu

Biểu đồ 1 cho thấy trong 07 ngày qua để tự nhận xét về tình trạng distress của bản thân theo thang điểm từ 0 đến 10 trong đó mức 0 tương ứng với trạng thái “Rất thoải mái” đến mức 10 tương ứng với “Rất căng thẳng”, trong đó có 74,6% người bệnh cho rằng tâm trạng của mình ở mức độ từ 0 đến 4; 4,2 % người bệnh nhận thấy mình ở mức 4 đến mức 8 và 1,4% người bệnh cảm thấy mình ở trạng thái “Rất căng thẳng”.

Bảng 1. Các vấn đề gây distress cho người bệnh ung thư đại trực tràng

Các vấn đề gây distress	Số lượng	Tỷ lệ %
Vấn đề thể chất	130	91,5
Vấn đề cảm xúc	66	46,5
Vấn đề nhận thức	62	43,7
Vấn đề tâm linh	40	28,2
Vấn đề cuộc sống thường ngày	15	10,6
Vấn đề gia đình	7	4,9
Vấn đề thông tin	10	7,0

Bảng 1 cho thấy vấn đề gây distress cho người bệnh ung thư đại trực tràng gồm các vấn đề liên quan đến vấn đề thể chất với 91,5% vấn đề cảm xúc với 46,5%, vấn đề nhận thức với 43,7% và vấn đề liên quan đến tâm linh chiếm 28,2%.



Biểu đồ 2: Biểu đồ số lượng nguyên nhân gây distress cho người bệnh ung thư đại trực tràng

Trong số 142 người bệnh tham gia nghiên cứu, số người bệnh gặp các vấn đề distress trong 7 ngày kể từ ngày được phỏng vấn không gặp distress chiếm 54,2%, bệnh nhân nhân có nguy cơ gặp phải distress mức độ vừa chiếm 25,4%, có 20,4% bệnh nhân có nguy cơ gặp phải distress có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến cuộc sống. (Biểu đồ 2)

Bảng 2: Nguyên nhân gây distress cho người bệnh ung thư đại trực tràng

	Số lượng	Tỷ lệ %
Vấn đề thể chất		
Mệt mỏi	78	54,9
Đau	75	52,8
Không ngon miệng	75	52,8
Buồn ngủ	48	33,8
Táo bón/tiêu chảy	46	32,4
Tê bì	28	19,5
Đi tiểu khó	27	19,0
Buồn nôn	26	18,3
Khô/ ngứa da	24	16,9
Đi lại khó khăn	15	10,6
Khó tắm gội, vệ sinh cá nhân	12	8,5
Đau miệng	9	6,3
Khó thở	6	4,2
Khó nói	5	3,5
Khó khăn	5	3,5
Sưng tay chân	5	3,5
Vấn đề cảm xúc		
Bồn chồn, lo lắng	38	26,8

Buồn chán	28	19,7
Chán nản	18	12,7
Quen với bệnh	15	10,6
Cảm thấy cô lập	7	4,9
Chưa quen với thay đổi ngoại hình	4	2,8
Vấn đề nhận thức		
Hay quên	50	35,2
Cảm giác bối rối	10	7,0
Giảm khả năng suy nghĩ	11	7,7
Nhìn/nghe thấy thứ lạ	7	4,9
Vấn đề tâm linh		
Liên quan tới Chúa Phật	35	24,6
Mất niềm tin	5	3,5
Sợ phải đối mặt với cái chết	1	0,7
Cảm thấy sống không có mục đích	1	0,7

Trong số các nguyên nhân gây distress cho người bệnh ung thư đại trực tràng liên quan đến vấn đề cảm xúc thì người bệnh có cảm xúc “Bồn chồn, lo lắng” chiếm tỷ lệ cao nhất là 26,8%. Bên cạnh đó vấn đề thực thể của người bệnh cũng là một trong những nguyên nhân gây distress gồm “mệt mỏi” chiếm tỷ lệ 54,9%, người bệnh cảm thấy

“đau” và “ăn không ngon miệng” đều chiếm 52,8%. Trong số người tham gia nghiên cứu, họ cho rằng “hay quên” là một trong những nguyên nhân là họ distress (chiếm 35,2%). Ngoài ra, một trong những nguyên nhân gây ra distress của người bệnh còn có yếu tố tâm linh liên quan đến Chúa/Phật chiếm 24,6%.

Bảng 3: Mô hình hồi quy logistic về một số yếu tố liên quan đến tình trạng distress của bệnh nhân ung thư đại trực tràng

Đặc điểm đối tượng NC	Distress		Hồi quy logistic	
	Không N (%)	Có N (%)	OR	95% CI
Giới tính				
Nam	51(48,1%)	16(44,4%)	0,97	0,322-2,557
Nữ	55(51,9%)	20(55,6%)	1	-
Nhóm tuổi				
18-27	4 (3,8%)	0 (0%)	0,00	0,00
27-40	7 (6,6%)	5 (13,9%)	3,5	0,065-4,855
40-59	38 (35,8%)	16 (44,4%)	4,8	0,263- 2,282
>59	57 (53,8%)	15(41,7 %)	1	-
Nơi sống				
Nông thôn	74 (69,8%)	29 (80,6%)	4,6	0,126-9,614
Thành Thị	25 (23,6%)	6 (16,7%)	3,4	0,038-6,111
Giữa nông thôn và thành thị	7(6,6%)	1 (2,8%)	1	-

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Tình trạng hôn nhân				
Sống chung	95 (89,6%)	33 (91,7%)	9,4	0,256-6,162
Ly hôn/ Goá/ Độc thân	11 (10,4%)	3 (8,3%)	1	-
Trình độ văn hoá				0,565-48,379
Cấp tiểu học	21 (29,8%)	8 (22,2%)	5.277	0,485-33,9
Cấp trung học	45 (42,5%)	15 (41,7%)	4,059	0,049-
Cấp THPT	21 (19,8%)	8 (22,2%)	0,821	13,866
Cấp cao đẳng, đại học hoặc cao hơn	19 (17,9%)	5 (13,9%)	1	-
Trình trạng việc làm	13 (12,3%)	3 (8,3%)	0,411	0,046-3,712
Bán thời gian	60 (56,6%)	23 (63,9%)	0,845	*
Toàn thời gian	33 (31,1%)	10 (27,8%)	1	0,285-2,504
Không có việc làm				-
Thời gian điều trị				
<= 6 Tháng	74 (69,8%)	22 (61,1%)	0,205	0,191- 1,010
>6 tháng	32 (30,2%)	13 (36,1%)	1	
Giai đoạn bệnh				
I-II	74 (69,8%)	18 (50%)	0,569	0,205-1,582
III- IV	32(30,2%)	18(50%)	1	
Đang điều trị phương pháp				
>=2 phương pháp	3 (2,8%)	2 (5,6%)	0,099	0,000-
1 phương pháp	103(97,2%)	34 (94,4%)	1	1,259**

(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$

Sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến với các biến độc lập là các biến đặc trưng là đặc điểm của đối tượng nghiên cứu còn biến phụ thuộc tình trạng distress của người bệnh ung thư đại trực tràng nhận thấy những bệnh nhân làm công việc bán thời gian có tương quan với tình trạng distress (OR: 0,411; 95 % CI: 0,046-3,712). Bên cạnh đó bệnh nhân được điều trị nhiều hơn 2 phương pháp điều trị có tương quan tới thực trạng distress (OR: 0,099; 95 CI%: 0,000-1,259)

IV. BÀN LUẬN

Nhiều nghiên cứu thế giới đã chỉ ra tầm quan trọng của việc hỗ trợ tâm lý cho người bệnh ung thư nhằm nâng cao chất lượng

sống cho người bệnh. Tâm trạng thoải mái, hiểu được thông tin về bệnh cũng như việc các vấn đề về cuộc sống và gia đình không bị xáo trộn giúp người bệnh yên tâm hơn trong quá trình điều trị [4] [5].

Kết quả nghiên cứu cho thấy về phân loại mức độ distress, có 45,8% gặp distress trong đó bệnh nhân nhân có nguy cơ gặp phải distress mức độ vừa chiếm 25,4% và 20,4% bệnh nhân có nguy cơ gặp phải distress có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến cuộc sống. Tỷ lệ này tương đương với tỷ lệ bệnh nhân ung thư vú được tìm thấy trong một số nghiên cứu tại Việt Nam với bệnh nhân ung thư vú gồm 56,6 % bệnh nhân không bị distress và 33,5%% bệnh nhân distress mức

vừa và 6,6% bệnh nhân distress mức độ nặng [7]. Tỷ lệ này cũng tương đồng với các nghiên cứu của HarmidSaeedi-Saedi và cộng sự năm 2014 khi tác giả này cho rằng có 61 bệnh nhân không distress và 38,9% bệnh nhân có distress [8].

Nguyên nhân gây distress cho người bệnh ung thư đại trực tràng liên quan đến vấn đề cảm xúc nhiều nhất do “Bồn chồn, lo lắng” (26,8%). Bên cạnh đó vấn đề thực thể của người bệnh cũng là một trong những nguyên nhân gây distress gồm “mệt mỏi” (54,9%). Kết quả này thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của Abrahams và cộng sự cho thấy 78% bệnh nhân ung thư vú và 81% bệnh nhân ung thư đại trực tràng cảm thấy mệt mỏi là nguyên nhân gây distress. [9] Bên cạnh đó, bệnh nhân cảm thấy “đau” và “ăn không ngon miệng” (52,8%), “hay quên” (35,2%) cũng tương tự với một số nghiên cứu khác [8]. Các vấn đề chính gây distress của bệnh nhân ung thư đại trực tràng được tìm thấy trong nghiên cứu cũng trùng hợp với thể trạng và giai đoạn của người bệnh. [10] Kết quả nghiên cứu có mối tương quan giữa tình trạng distress của người bệnh có tương quan tới những bệnh nhân làm công việc bán thời gian (OR: 0,411; 95 % CI: 0,046-3,712), điều này trùng hợp với các nghiên cứu được thực hiện trên bệnh nhân ung thư vú, ung thư đại trực tràng.

Tại Việt Nam cũng như nhiều quốc gia trên thế giới đều có mô hình hỗ trợ và tư vấn cho người bệnh ung thư, giúp giảm căng thẳng, distress cho người bệnh nhằm nâng cao chất lượng điều trị và chất lượng sống cho người bệnh. Nhiều mô hình cho thấy bệnh nhân khi được chẩn đoán điều trị mắc

ung thư cần được tư vấn sàng lọc tâm lý và coi đó là một trong những căn cứ giúp bác sĩ và điều dưỡng có thể hiểu hơn về trạng thái tâm lý của bệnh nhân và các nguyên nhân thường gặp của bệnh nhân để có thể cung cấp thông tin và tư vấn cho bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 142 bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện K từ tháng 4/2020 đến 12/2020 đưa ra các kết quả chính như sau: Bệnh nhân tham gia nghiên cứu chủ yếu ở độ tuổi trung niên khoảng 58 tuổi, mắc ung thư ở giai đoạn II và giai đoạn III. Nghiên cứu chỉ ra có 54,2% bệnh nhân không có distress, bệnh nhân gặp phải distress mức độ vừa chiếm 25,%, và 20,4% bệnh nhân gặp phải distress mức độ nặng có thể gây ảnh hưởng tiêu cực đến cuộc sống. Các vấn đề chính là nguyên nhân của distress của người bệnh ung thư đại trực tràng là thể chất, vấn đề cảm xúc, vấn đề nhận thức và vấn đề liên quan đến tâm linh. Tình trạng distress của người bệnh có tương quan tới những bệnh nhân làm công việc bán thời gian (OR: 0,411; 95 % CI: 0,046-3,712) và bệnh nhân được điều trị nhiều hơn 2 phương pháp điều trị (OR: 0,099; 95 CI%: 0,000-1,259).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>
2. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
3. Donovan KA và cộng sự; (2014); Validation of the distress thermometer worldwide: state of the science. Psycho Oncology. 2014 Mar; 23(3):241-50.

4. **Musiello T và cộng sự; (2017);** A pilot study of routine screening for distress by a nurse and psychologist in an outpatient haematological oncology clinic; 2017 Feb; 33:15-18
5. **Claudia SEW Schuurhuizen và cộng sự; (2015)** Screening and treatment of psychological distress in patients with metastatic colorectal cancer: study protocol of the TES trial; 2015; 15, Article number: 302
6. **Li Zhu và cộng sự; (2020);** High level of unmet needs and anxiety are associated with delayed initiation of adjuvant chemotherapy for colorectal cancer patients; Supportive Care in Cancer; 2020; volume 28, pages 5299–5306;
7. **Nguyễn Thị Ngoan (2016);** Thực trạng distress ở bệnh nhân ung thư vú tại bệnh viện K Hà Nội năm 2015 và một số yếu tố liên quan;
8. **Hamid Saeedi-Saedi & cộng sự; (2015);** Evaluation of Emotional Distress in Breast Cancer Patients; Iran J Cancer Prev. 2015 Jan-Feb; 8(1): 36–41
9. **Recommendations for the implementation of distress screening programs in cancer centers: report from the American Psychosocial Oncology Society (APOS), Association of Oncology Social Work (AOSW), and Oncology Nursing Society (ONS) joint task force.**
10. **H J G Abrahams và cộng sự; (2017);** The Distress Thermometer for screening for severe fatigue in newly diagnosed breast and colorectal cancer patients; Psychooncology; 2017 May;26(5):693-697; doi: 10.1002/pon.4208.

HIỆU QUẢ HỖ TRỢ DINH DƯỠNG TÍCH CỰC ĐẾN TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ THỰC QUẢN MỎ THÔNG DẠ DÀY ĐƯỢC HÓA XẠ TRỊ TẠI BỆNH VIỆN K

**Nguyễn Thị Hồng Tiến¹, Hoàng Việt Bách¹, Đặng Bảo Ngọc¹,
Nguyễn Thị Liên¹, Nguyễn Thị Thanh Hòa¹, Lê Thị Hương^{1,2}**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của hỗ trợ dinh dưỡng tích cực đối với tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư thực quản có mở thông dạ dày

¹Trung tâm Dinh dưỡng lâm sàng, Bệnh viện K

²Viện Đào tạo YHDP và YTCC, Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Tiến

Email: hongtien95.dd@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

hóa xạ trị tại Bệnh viện K. **Phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp đánh giá trước sau trên cùng một nhóm nghiên cứu, trong thời gian từ tháng 01/2020 đến tháng 10/2020 tại Bệnh viện K. **Kết quả:** Kết quả nghiên cứu cho thấy trước can thiệp 100,0% bệnh nhân ung thư thực quản có nguy cơ suy dinh dưỡng theo bộ công cụ PG - SGA trong đó 46,7% bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng nặng. Tỷ lệ bệnh nhân suy dinh dưỡng theo chỉ số Albumin cải thiện rõ rệt, giảm từ 13,3% trước can thiệp xuống còn 2,2% sau can thiệp, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với

$p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng nặng giảm từ 46,7% trước can thiệp xuống còn 26,7% sau can thiệp, điểm bộ công cụ PG – SGA cũng có sự thay đổi theo hướng tích cực, giảm từ $14,4 \pm 4,4$ điểm trước can thiệp xuống $13,3 \pm 4,7$ điểm sau can thiệp. **Kết luận:** sau can thiệp tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng mức độ nặng giảm do đó cần tăng cường công tác chăm sóc dinh dưỡng cho người bệnh ung thư thực quản nói riêng và bệnh nhân ung thư nói chung ngay từ khi bệnh nhân nhập viện điều trị.

Từ khóa: hiệu quả can thiệp dinh dưỡng, ung thư thực quản, Bệnh viện K.

SUMMARY

THE EFFECT OF SUPPORTING NUTRITION ON THE NUTRITIONAL STATUS OF THE CHEMO-RADIOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER PATIENTS WITH PEG AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objective: To evaluate the effect of supporting nutrition on the nutritional status of chemo-radiotherapy for esophageal cancer patients with PEG at Vietnam National Cancer Hospital. **Method:** prospective study, from January 2020 to October 2020 at Vietnam National Cancer Hospital. **Results:** Our study showed that 100% of esophageal cancer patients had malnutrition following PG-SGA, 46,7% of patients was at risk of severe malnutrition. The proportion of patients who had malnutrition following albumin decreased from 13,3% (before intervention) to 2,2% (after intervention), it was significant difference statistic with $p < 0,05$. The prevalence of patients who suffered severe malnutrition decreased from 46,7% (before intervention) to 26,7% (after intervention), the point of PG-SGA decreased from $14,4 \pm 4,4$

(before intervention) to $13,3 \pm 4,7$ (before intervention). **Conclusion:** After intervention, the proportion of patients who had severe malnutrition decreased, so it is necessary to improve nutritional status for esophageal cancer patients and other cancer patients.

Keywords: Effective intervention of nutrition, esophageal cancer, Vietnam National Cancer Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là ung thư thường gặp, đứng hàng thứ 6 trong các ung thư ở nam giới tại Việt Nam và đứng hàng thứ 12 tại Mỹ [1]. Theo thống kê của GLOBOCAN trên thế giới hiện có 450000 ca mắc mới ung thư thực quản, con số này sẽ tăng 140% vào năm 2025[2]. Điều trị UTTQ chủ yếu dựa vào vị trí giải phẫu của khối u, giai đoạn bệnh và thể trạng người bệnh. Phẫu thuật, hoá trị và xạ trị là 3 phương pháp điều trị UTTQ. Do phát hiện bệnh ở giai đoạn muộn cùng với tình trạng dinh dưỡng kém, phần lớn bệnh nhân UTTQ được phẫu thuật mở thông dạ dày để nuôi dưỡng trong suốt quá trình điều trị sau đó. Tỷ lệ mở thông dạ dày ở bệnh nhân thực quản giai đoạn III, IV là 83,3% [3].

Tình trạng SDD ở bệnh nhân UTTQ trong bệnh viện chiếm tỉ lệ khá cao. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Hòa năm 2018 có tới 82,5% bệnh nhân UTTQ có nguy cơ SDD vừa và nặng [4], theo nghiên cứu của Trần Châu Quyên và cộng sự (2017) có tới 50,2% bệnh nhân UTTQ bị SDD [5].

Bệnh viện K là bệnh viện hàng đầu cả nước trong việc chẩn đoán và điều trị các bệnh lý ung thư, mỗi năm Bệnh viện đón tiếp số lượng lớn bệnh nhân ung thư thực quản

đến điều trị. Chính vì thế, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “ *Hiệu quả của hỗ trợ dinh dưỡng tích cực trên bệnh nhân ung thư thực quản mở thông dạ dày được hóa xạ trị tại Bệnh viện K*” với mục tiêu đánh giá hiệu quả của hỗ trợ dinh dưỡng tích cực đối với tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư thực quản có mở thông dạ dày điều trị hóa xạ trị tại Bệnh viện K.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng

Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên, được chẩn đoán xác định là ung thư thực quản có chỉ định phẫu thuật mở thông dạ dày (MTDD) trước khi điều trị hóa xạ đồng thời tại Bệnh viện K, không có bệnh mạn tính kèm theo. Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và có hồ sơ đầy đủ.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Thời gian: từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2020

Địa điểm: Tại Khoa Ngoại Tổng hợp Quán Sứ, Khoa Ngoại Bụng 1 và Khoa Ngoại Bụng 2, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều.

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp, đánh giá trước sau trên cùng một nhóm nghiên cứu. Bệnh nhân tham gia nghiên cứu được hỗ trợ nuôi dưỡng tích cực theo phác đồ do nhóm nghiên cứu xây dựng. Bao gồm:

- Bệnh nhân được đánh giá tình trạng dinh dưỡng.

- Lập kế hoạch can thiệp dinh dưỡng.

- Chỉ định chế độ dinh dưỡng.

- Cung cấp chế độ ăn theo thực đơn do nhóm nghiên cứu xây dựng, dành riêng cho bệnh nhân ung thư thực quản với nhu cầu

khuyến nghị theo hướng dẫn điều trị dinh dưỡng lâm sàng bệnh ung thư của Bộ Y tế.

- Theo dõi hàng ngày khi bệnh nhân nằm viện.

- Bệnh nhân trước khi ra viện được tư vấn dinh dưỡng, được hướng dẫn thực hành và cung cấp thực đơn khi ra viện.

- Theo dõi, thay đổi can thiệp trong trường hợp cần thiết.

- Đánh giá lại tình trạng dinh dưỡng sau 1 tháng nghiên cứu khi bệnh nhân đang điều trị hóa xạ trị.

Thời điểm lấy các chỉ số nghiên cứu

- T0: trước can thiệp (Ngày trước mở thông dạ dày)

- T1: ngày đầu can thiệp (Ngày đầu tiên sau mở thông dạ dày)

- T2: ngày thứ 3 can thiệp

- T3: ngày trước hóa, xạ trị

- T4: ngày kết thúc can thiệp (sau 1 tháng can thiệp)

Cỡ mẫu: 45 bệnh nhân

Cách chọn mẫu: Chọn mẫu chủ đích tất cả những bệnh nhân tại 3 khoa Ngoại Tổng hợp Quán Sứ, Ngoại Bụng 1, Ngoại Bụng 2 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn vào nghiên cứu can thiệp cho tới khi đủ số lượng bệnh nhân cần thiết.

Xử lý số liệu

Số liệu được mã hóa, xử lý và phân tích bằng phần mềm STATA 12.0.

Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu đã được Chứng nhận chấp thuận khía cạnh đạo đức đối với đề tài nghiên cứu khoa học và công nghệ của Hội đồng Nghiên cứu y sinh học – Trường Đại học Y Hà Nội số 09/GCN-HĐĐĐNCYSH-DHYHN ngày 26/12/2019.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm và tình trạng dinh dưỡng của đối tượng nghiên cứu thời điểm trước can thiệp

	Thông tin chung		N (%)
Đặc điểm	Tuổi	40-59	26(57,8)
		≥ 60	19(42,2)
	Giới tính	Nam	45(100,0)
Lâm sàng	Giai đoạn bệnh	IIa	1 (2,2)
		IIb	3 (6,7)
		IIIa	15 (33,3)
		IIIb	19(42,2)
		IVa	3 (6,7)
		IVb	4 (8,9)
	Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tế bào vảy	45 (100,0)
Chỉ số nhân trắc	BMI (kg/ m ²)	< 18,5	24 (53,3)
		18,5 ≤ BMI < 25	21(46,7)
	Chu vi vòng cánh tay (cm)	< 24	13 (28,9)
		≥ 24	32 (71,1)
	Prealbumin (g/l)	2,8-3,49	6 (13,3)
		≥ 3,5	39(86,7)
		< 10	2 (4,4)
		10 – 16,9	9 (20,0)
		17 – 19,9	12 (26,7)
		≥ 20	22 (48,9)
Đánh giá PG-SGA	PG-SGA A		0 (0,0)
	PG-SGA B		24(53,3)
	PG-SGA C		21 (46,7)

Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% đối tượng nghiên cứu là nam giới, độ tuổi từ 40 tuổi trở lên. Phần lớn đối tượng nghiên cứu phát hiện bệnh ở giai đoạn III và IV, tỷ lệ này chiếm 91,1%, tất cả các bệnh nhân có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tế bào

vảy. Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo BMI là 53,3%, theo chu vi vòng cánh tay là 28,9%, theo Prealbumin là 51,1%, theo albumin là 13,3%. Nguy cơ suy dinh dưỡng là 100,0%, trong đó nguy cơ suy dinh dưỡng mức độ nặng chiếm 46,7%.

Bảng 2: So sánh tỷ lệ suy dinh dưỡng qua chỉ số nhân trắc học tại các thời điểm T0, T3, T4

Chỉ số \ Thời gian	T0 n (%)	T3 n (%)	T4 n (%)	p
Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo BMI (kg/m ²)	24 (53,3)	27 (60,0)	25 (55,6)	0,81*
Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo chu vi vòng cánh tay (cm)	13 (28,9)	18 (40,0)	17 (37,8)	0,507*

*Chi square test

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ suy dinh dưỡng theo BMI trước can thiệp là 55,3%, sau can thiệp là 55,6%. Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo chu vi vòng cánh tay tại thời điểm T0 là 28,9%, thời điểm T4 tăng lên 37,8%.

Bảng 3: So sánh tỷ lệ suy dinh dưỡng dinh dưỡng qua chỉ số cận lâm sàng ở các thời điểm nghiên cứu từ T0 đến T4

	T0 n (%)	T1 n (%)	T2 n (%)	T4 n (%)	p
Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo Albumin (g/dl)	6 (13,3)			1 (2,2)	0,002**
Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo Prealbumin (mg/dl)		23 (51,1)	25 (55,6)		0,673*

*Chi square test

**Fisher's exact test

Kết quả nghiên cứu cho tỷ lệ thiếu máu tại thời điểm T4 tăng gấp gần 2 lần so với thời điểm T0. Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo chỉ số Albumin sau can thiệp giảm rõ rệt từ 13,3% xuống 2,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo Prealbumin cao ở cả thời điểm T1 (55,1%) và T2 (55,6%).

Bảng 4: Sự thay đổi tỷ lệ suy dinh dưỡng theo bộ công cụ PG-SGA qua các thời điểm nghiên cứu T0, T3, T4

	T0 N (%)	T3 N (%)	T4 N (%)	p
PG-SGA A	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,09*
PG-SGA B	24 (53,3)	32 (71,1)	33 (73,3)	
PG-SGA C	21 (46,7)	13 (28,9)	12 (26,7)	
Điểm trung bình PG-SGA ($\bar{X} \pm SD$)	14,4 $\pm$ 4,4	12,3 $\pm$ 4,0	13,3 $\pm$ 4,7	0,592**

*Chi square test

**Kruskal Wallis test

Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng mức độ nặng có sự cải thiện rõ rệt sau can thiệp, tỷ lệ này giảm từ 46,7% xuống còn 26,7%. Điểm trung bình của bộ công cụ PG – SGA cũng có sự thay đổi theo chiều hướng tích cực sau can thiệp, giảm từ 14,4 $\pm$ 4,4 điểm xuống còn 13,3 $\pm$ 4,7 điểm.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu tiền hành đánh giá, theo dõi, can thiệp tư vấn dinh dưỡng trên 45 bệnh nhân ung thư thực quản từ khi bệnh nhân bắt đầu mở thông dạ dày dự phòng đến thời điểm sau 1 tháng khi bệnh nhân đang hóa xạ trị, toàn bộ đối tượng nghiên cứu có độ tuổi trên 40 tuổi và là nam giới, điều này hoàn toàn phù hợp với dịch tễ của bệnh ung thư thực quản. Tại thời điểm trước can thiệp, tỷ lệ người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng theo bộ công cụ PG – SGA là 100,0%, tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của Tạ Thị Huyền trên bệnh nhân ung thư thực quản năm 2019 tại Bệnh viện K là 87,7%[6], cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Hòa năm 2018 là 82,5%[4]; tỷ lệ suy dinh dưỡng theo nồng độ Albumin cho kết quả thấp hơn của Tạ Thị Huyền, tỷ lệ này lần lượt là 13,3% và 23,5% và cao hơn của tác giả Nguyễn Thị Thanh Hòa là 10,4%[6], [4]. Sự khác biệt này có thể giải thích do sự nhau về đối tượng, thời điểm và phương pháp nghiên cứu khác nhau.

Tỷ lệ suy dinh dưỡng theo các chỉ số nhân trắc BMI và chu vi vòng cánh tay của nghiên cứu không có sự thay đổi rõ rệt giữa trước và sau can thiệp, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này có thể giải thích do thời gian can thiệp ngắn dẫn đến chưa có những thay đổi rõ. Nghiên cứu của Nguyễn Thùy Linh năm 2019 can thiệp dinh dưỡng trong vòng 2 tháng trên đối tượng bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa điều trị hóa chất cho kết quả cải thiện rõ rệt, tỷ lệ suy dinh dưỡng theo BMI giảm từ 32,1% xuống còn 18,9% [7]. Sự khác biệt có thể giải thích do hai nghiên cứu khác nhau về đối tượng nghiên cứu và thời gian can thiệp dinh dưỡng.

Tình trạng dinh dưỡng theo chỉ số hóa sinh Albumin có sự cải thiện rõ theo chiều hướng tích cực, tỷ lệ suy dinh dưỡng sau can

thiệp giảm từ 13,3% xuống còn 2,2%, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng mức độ nặng cũng có sự cải thiện rõ rệt sau can thiệp, tỷ lệ này giảm từ 46,7% xuống còn 26,7%. Điểm trung bình của bộ công cụ PG – SGA cũng có sự thay đổi theo chiều hướng tích cực sau can thiệp, giảm từ $14,4 \pm 4,4$ điểm xuống còn $13,3 \pm 4,7$ điểm. Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân ung thư thực quản chủ yếu phát hiện ở giai đoạn muộn, giai đoạn 3 và 4 chiếm 91,1%, tất cả các đối tượng trong nghiên cứu đều xuất hiện triệu chứng khó nuốt, ăn uống kém kéo dài trung bình từ 2-3 tuần trước khi nhập viện để mở thông dạ dày. Sau khi mở thông dạ dày, bệnh nhân có thêm một đường nuôi dưỡng để tăng cường dinh dưỡng, cùng với việc đối tượng được tư vấn dinh dưỡng, xây dựng thực đơn phù hợp với tình trạng của mình, sự phối hợp của bệnh nhân trong việc thực hiện chế độ dinh dưỡng đã góp phần mang lại những hiệu quả tích cực trên.

V. KẾT LUẬN

Sau can thiệp tỷ lệ bệnh nhân có nguy cơ suy dinh dưỡng mức độ nặng giảm, một số chỉ số về tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân được cải thiện tốt hơn. Do đó cần tăng cường công tác tư vấn, chăm sóc dinh dưỡng cho người bệnh ung thư thực quản nói riêng và bệnh nhân ung thư nói chung ngay từ khi bệnh nhân nhập viện điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185

- countries. CA: a cancer journal for clinicians, 68(6), 394 - 424.
2. **Global cancer statistics, 2012 - Torre - 2015 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library.**
 3. **Jemal A., Siegel R., Ward E. và cộng sự. (2009).** Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin, 59(4), 225 - 249.
 4. **Nguyễn Thị Thanh Hòa (2018).** Tình trạng dinh dưỡng của bệnh nhân ung thư thực quản tại Bệnh viện K cơ sở Tân Triều năm 2017 – 2018. Tạp chí Y học thực hành, 1071, 80 - 83.
 5. **Quyen TC, Angkatavanich J, Thuan TV, Xuan VV, Tuyen LD, Tu DA.** Nutrition assessment and its relationship with performance and Glasgow prognostic scores in Vietnamese patients with esophageal cancer. Asia Pac J Clin Nutr. 2017; 26(1):49-58.doi:10.6133/apjcn.122015.02.
 6. **Tạ Thị Huyền (2020).** Tình trạng dinh dưỡng và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân ung thư thực quản tại Bệnh viện K - Tân Triều năm 2019 – 2020. Tạp chí Y học thực hành, 6(1138), 66 - 69.
 7. **Nguyễn Thùy Linh (2019).** Hiệu quả can thiệp dinh dưỡng và chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân ung thư đường tiêu hóa điều trị hóa chất tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội năm 2017 – 2018. Tạp chí Nghiên cứu y học, 3 (119), 142 - 149.

ĐÁNH GIÁ CHẤT LƯỢNG GIẤC NGỦ VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN GIẤC NGỦ CỦA BỆNH NHÂN SAU PHẪU THUẬT U CỘT SỐNG

Nguyễn Đức Liên¹, Lê Thị Giang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá chất lượng giấc ngủ và mô tả một số yếu tố liên quan đến giấc ngủ của bệnh nhân sau phẫu thuật u cột sống tại bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, trên 52 bệnh nhân đã phẫu thuật lấy u từ tháng 4/2019 – 9/2020, tại khoa Ngoại Thần Kinh, Bệnh viện K. **Kết quả:** Đặc điểm chất lượng giấc ngủ: chất lượng giấc ngủ kém 41/52 (78,8%), thời gian ngủ trung bình mỗi đêm 4,29 giờ, thời gian để bệnh nhân đi vào giấc ngủ trung bình 34,23 phút, bệnh nhân có tỉnh giấc ít

nhất 3 lần giữa đêm 15/52 (28,8%), bệnh nhân tự đánh giá họ có chất lượng giấc ngủ kém so với trước đó 29/52 (55,8%), bệnh nhân cần sự hỗ trợ của thuốc ngủ 5/52 (9,6%). Những yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân: tuổi, giới tính, mức độ đau, triệu chứng bệnh nhân gặp (tê bì, yếu liệt), bệnh lý kèm theo, lẩn trở và sự hiểu biết về bệnh của bệnh nhân, yếu tố môi trường (ánh sáng 13,5%, nhiệt độ phòng 13,5%, tiếng ồn 11,5%, giường nằm 3,8%), yếu tố tâm lý: bệnh nhân cảm thấy lo lắng 15/52 (28,8%). **Kết luận:** Đa số bệnh nhân có chất lượng giấc ngủ kém sau phẫu thuật u cột sống (78,8%). Các yếu tố làm tăng tỷ lệ bệnh nhân có chất lượng giấc ngủ kém sau mổ cột sống: tuổi, mức độ đau, triệu chứng tê bì, yếu liệt, bệnh lý kèm theo, lẩn trở, sự lo lắng về bệnh tật, yếu tố môi trường (ánh sáng, nhiệt độ, tiếng ồn, giường

¹Bệnh viện K.

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Liên

Email: drduclien@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

nằm) và yếu tố tâm lý.

Từ khóa: rối loạn giấc ngủ, phẫu thuật u cột sống.

SUMMARY

EVALUATION SLEEP DISORDERS AND THE RISK FACTORS RELATED TO SLEEP DISORDERS OF SPINAL SURGERY PATIENTS

Objective: evaluation sleep disorders and the risk factors related to sleep disorders of spinal surgery patients at K hospital. **Methods:** The cross-sectional descriptive studies on 52 spinal tumors surgery patients from 4/2019 – 9/2020 at K hospital. **Results:** patients sleep quality characteristics: poor sleep quality 41/52 (78,8%), average night sleep duration 4,29 hours, night awake at least 3 times 15/52 (28,8%), subjective poor sleep quality 29/52 (55,8%), use of sleeping pills 5/52 (9,6%). Factors influencing a patient's sleep quality: age, sex, pain level, patient symptoms (numbness, paralysis), comorbidity, rolling back, and disease understanding patient, environmental factors (light 13.5%, room temperature 13.5%, noise 11.5%, bed 3.8%), psychological factors: patient feeling anxious 15 / 52 (28.8%). **Conclusion:** Most patients have poor sleep quality after spinal tumors surgery (78.8%). Factors that increase the proportion of patients with poor sleep quality after spinal surgery: age, pain level, numbness, paralysis, comorbidity, rolling back, anxiety about disease, weakness environmental factors (light, temperature, noise, bed) and psychological factors.

Key words: Sleep disorders, spinal tumor surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngủ là một hoạt động tự nhiên theo định kỳ mà những cảm giác và vận động tạm thời

bị hoãn lại một cách tương đối, với đặc điểm dễ nhận thấy là cơ thể bất tỉnh hoàn toàn hoặc một phần và sự bất động của gần như hầu hết các cơ bắp. Ở người lớn bình thường giấc ngủ bình thường kéo dài từ 6-8 giờ trung bình một đêm. Rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân sau phẫu thuật gây ra những hậu quả sau: chậm liền vết thương, có thể dẫn đến những hành vi không lành mạnh, khó kiểm soát cảm xúc, tăng nguy cơ mắc bệnh tim mạch, thay đổi tính cách (dễ cáu kỉnh, khó chịu), suy giảm hệ thống miễn dịch của cơ thể, phản ứng chậm với mọi thứ xung quanh, trường hợp mất ngủ kéo dài gây ảo giác, rối loạn tâm thần. Có rất nhiều yếu tố là nguyên nhân của rối loạn giấc ngủ ở bệnh nhân điều trị nội trú, bao gồm các căn bệnh tiềm ẩn của bệnh nhân, các phương pháp điều trị, môi trường bệnh viện và tâm lý bệnh nhân. Rối loạn giấc ngủ thường không được công nhận và ít khi được quan tâm khi bệnh nhân điều trị bệnh [1].

Bên cạnh đó, phẫu thuật cột sống là một can thiệp lớn gây ảnh hưởng rất nhiều đến bệnh nhân và tất yếu sẽ tác động tới cả giấc ngủ của họ và có thể ảnh hưởng không nhỏ đến sự phục hồi sau phẫu thuật. Với vai trò quan trọng của giấc ngủ, những ảnh hưởng của nó và việc chăm sóc, nâng cao chất lượng giấc ngủ là một trong những vấn đề cần quan tâm điều trị. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu: “*Đánh giá chất lượng giấc ngủ và một số yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ của bệnh nhân sau phẫu thuật cột sống*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Đối tượng nghiên cứu: Tất cả bệnh nhân được phẫu thuật cột sống tại khoa Ngoại Thần Kinh, Bệnh viện K từ tháng 4/2019 – 9/2020 (18 tháng).

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang không đối chứng.

- Chỉ tiêu nghiên cứu

+ Thời điểm đánh giá: từ ngày thứ 3 sau phẫu thuật đến khi ra viện. Nhằm loại trừ 48 giờ đầu bệnh nhân vẫn được dùng các thuốc an thần, thuốc giảm đau đường tĩnh mạch liên tục.

+ Đánh giá giấc ngủ gồm: thời gian ngủ trung bình một đêm, số lần tỉnh giấc giữa đêm, thời gian từ khi nằm ngủ đến khi đi vào giấc ngủ, mức độ ảnh hưởng đến hoạt động ban ngày, hiệu suất giấc ngủ so với người bình thường, tự đánh giá chất lượng giấc ngủ của người bệnh, sử dụng thuốc ngủ.

+ Phân loại chất lượng giấc ngủ của người

bệnh dựa vào thang đo chất lượng giấc ngủ pittsburgh phiên bản tiếng việt (thang đo PSQI) do Tô Minh Ngọc dịch năm 2014; phân thành hai loại: chất lượng giấc ngủ tốt ($PSQI \leq 5$), chất lượng giấc ngủ kém ($PSQI > 5$) [8].

+ Đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ: mức độ đau sau mổ (dựa vào thang điểm VAS), các triệu chứng vận động, cảm giác, sự lo lắng, mức độ ánh sáng phòng bệnh, nhiệt độ phòng bệnh, tiếng ồn, các can thiệp y khoa trong thời gian ngủ của người bệnh, tình trạng giường nằm...

- **Xử lý số liệu:** tính các thuật toán thống kê thường quy, ứng dụng phần mềm SPSS 22.0 để xử lý số liệu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Phân bố bệnh nhân theo tuổi, giới

Nhóm tuổi (năm)	Nam		Nữ		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
<20	2	8	2	7,4	4	7,7
20-60	21	84	20	74,1	41	78,8
>60	2	8	5	18,5	7	13,5
Tổng	25	48,1	27	51,9	52	100

Bảng 2: Mô tả chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân (Thang đo PSQI)

STT	Lĩnh vực	n	%
1	Thời gian ngủ trung bình một đêm (giờ)		
	- ≥ 6 giờ	11	21,3
	- ≥ 5 và < 6 giờ	9	17,3
	- < 5 giờ	32	61,5
	Số giờ ngủ trung bình một đêm: $4,29 \pm 1,18$ giờ		
2	Số lần tỉnh giấc giữa đêm (lần)		
	- Tỉnh giấc ít (1 lần)	37	71,2
	- Tỉnh giấc nhiều (≥ 2 lần)	15	28,8
3	Mức độ khó ngủ (thời gian từ khi nằm ngủ đến khi vào giấc ngủ)		
	- ≤ 15 phút	15	28,8
	- > 15 và ≤ 30 phút	20	38,5

	- > 30 phút	17	32,7
	Thời gian trung bình vào giấc ngủ: 34,23 ± 18,27 phút		
4	Mức ảnh hưởng đến hoạt động ban ngày - Không ảnh hưởng - Ảnh hưởng ít	50 2	96,2 3,8
5	Hiệu suất giấc ngủ so với lúc bình thường. - ≥ 85 % - ≥ 65% và < 85% - < 65%	13 23 16	25 44,2 30,8
6	Bệnh nhân tự đánh giá chất lượng giấc ngủ - Tốt, tương đối tốt - Kém - Rất kém	23 23 6	44,2 44,2 11,6
7	Sử dụng thuốc ngủ - Không sử dụng - Sử dụng ít - Sử dụng nhiều	47 3 2	90,4 5,8 3,8

Đánh giá chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân đã phẫu thuật u tủy sống bằng thang đo PSQI cho kết quả: Nhóm chất lượng giấc ngủ tốt ($PSQI \leq 5$) chiếm 11/52 bệnh nhân (21,2%), nhóm giấc ngủ kém ($PSQI > 5$) chiếm 41/52 bệnh nhân (78,8%)

Bảng 3: Triệu chứng thần kinh và chất lượng giấc ngủ

Bảng 3: Thửa chương đánh giá và chất lượng giấc ngủ							
STT	Đặc điểm		Chất lượng giấc ngủ				Điểm PSQI trung bình
			Tốt		Kém		
			n	%	n	%	
1	Hiểu biết về bệnh của người bệnh trước điều trị						
	- Không rõ		11	28,2	28	71,8	6,72
	- Lo lắng bệnh ác tính		0	0	13	100	9,23
2	Mức độ đau:						
	- Đau ít ($VAS \leq 3$ điểm)		7	36,8	12	63,2 85,2100	5,68
	- Đau vừa ($VAS: 4-6$ điểm)		4	14,8	23		7,89
	- Đau nhiều ($VAS \geq 7$ điểm)		0	0	6		10,17
3	Các triệu chứng khác	- Tê bì	5	13,5	32	86,5	7,89
		- Không tê bì	6	4	9	60	6,00
		- Yếu, liệt	0	0	5	100	10
		- Không yếu, liệt	11	23,4	36	76,6	7,06
5	Lăn trở:						
	- Lăn trở ít		6	23,1	26	76,9	7,31
	- 2 -3 giờ/lần		2	40	3	60	7,40
	- Lăn trở liên tục		3	20	12	80	8,40

Phàn nàn của người bệnh về yếu tố môi trường ảnh hưởng đến giấc ngủ: ánh sáng quá mức 7/52 (13,5%), nhiệt độ phòng 7/52 (13,5%), tiếng ồn ở bệnh viện 6/52 (11,5%), các can thiệp y khoa trong thời gian ngủ của người bệnh 5/52 (9,6%), giường nằm không thoải mái 2/52 (3,8%)

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, đa số bệnh nhân nằm trong độ tuổi từ 20 đến 60 (41 BN; 78,8%) với độ tuổi trung bình là 45,7. Kết quả này cho thấy bệnh lý u cột sống thường gặp ở lứa tuổi trung niên và cao tuổi, nghiên cứu của tác giả khác cũng cho kết quả tương tự: Trần Sơn Tùng lứa tuổi mắc bệnh chủ yếu là từ 20-59 tuổi và độ tuổi trung bình là 43,34 [3].

Đánh giá chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân đã phẫu thuật u tủy sống bằng thang đo PSQI cho kết quả: Nhóm chất lượng giấc ngủ tốt ($PSQI \leq 5$) chiếm 11/52 bệnh nhân (21,2%), nhóm giấc ngủ kém ($PSQI > 5$) chiếm 41/52 bệnh nhân (78,8%). Như vậy, đa số bệnh nhân không ngủ dưới 6 giờ mỗi đêm (78,8%), số giờ ngủ trung bình là 4,29 giờ, cho thấy bệnh nhân sau mổ ngủ được rất kém. Tất cả bệnh nhân đều có ít nhất 1 lần tỉnh giấc giữa đêm, trong đó có 28,8% bệnh nhân tỉnh giấc nhiều lần trong đêm do nhiều nguyên nhân. Bệnh nhân cần trung bình 34,23 phút mới có thể ngủ được. Điều này có thể liên hệ tới việc bệnh nhân khó thích nghi được với môi trường bệnh viện hoặc một phần do quá đau dẫn tới việc họ mất nhiều thời gian mới đi vào giấc ngủ. Bệnh nhân tự đánh giá chất lượng giấc ngủ tương đối tốt là 44,2%, chất lượng giấc ngủ kém và rất kém là (55,8%). Chất lượng giấc ngủ phụ thuộc nhiều vào sự đánh giá chủ quan của chính người bệnh, tuy nhiên có 55,8% bệnh nhân

cho rằng họ có chất lượng giấc ngủ kém so với trước nhập viện. Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy một tỷ lệ bệnh nhân cần sự trợ giúp của thuốc ngủ để ngủ được (5 BN; chiếm 9,6%).

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân phẫu thuật cột sống: Bảng 3 cho thấy mối liên quan giữa các yếu tố trước mổ như: mức độ đau, các triệu chứng bệnh nhân gặp phải (tê bì, yếu liệt), tình trạng lăn trở, bệnh lý kèm theo và sự hiểu biết về bệnh tình của bản thân có liên quan đến chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân. Đầu tiên, mức độ đau có ảnh hưởng rõ rệt đến chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân. Những bệnh nhân đau nhiều, dữ dội (PSQI là 10,17) có chất lượng giấc ngủ kém hơn hẳn so với bệnh nhân có mức độ đau ít (PSQI là 5,68) và đau vừa (PSQI là 7,89). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu của các tác giả khác như: trong một nghiên cứu của Raymond và cộng sự cũng chỉ ra rằng đau liên quan tới tăng thức giấc liên tục và kéo dài khoảng thời gian thức trong đêm [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau sau mổ có thể được coi là yếu tố chính ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ bệnh nhân. Việc kiểm soát đau hiệu quả cho bệnh nhân là một trong những việc làm cần thiết trong việc cải thiện chất lượng giấc ngủ cho bệnh nhân. Mặt khác, (bảng 3) cũng thấy rằng có mối liên quan rõ rệt giữa sự hiểu biết về bệnh của bản thân và bệnh lý kèm theo với chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân, sự khác biệt giữa nhóm có lo lắng bệnh ác tính có tỷ lệ mất ngủ cao hơn nhóm bệnh nhân không rõ bệnh lý ác tính trước điều trị, có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Trong nghiên cứu này, có tới 25% bệnh nhân trong nghiên cứu có chẩn đoán u cột sống là di căn từ vị trí cơ quan, bộ phận khác mà bệnh nhân đã, đang điều trị

trước đó, chính vì vậy bệnh nhân hiểu biết về tình trạng bệnh và có thể suy nghĩ, lo lắng hơn những bệnh nhân chưa biết rõ tình trạng bệnh của bản thân. Hơn nữa, những bệnh nhân này sau mổ mức độ đau sẽ nhiều, dữ dội hơn ở nhóm còn lại. Ở những bệnh nhân lo lắng, suy nghĩ quá nhiều về tình trạng bệnh của bản thân, dẫn tới họ khó đi vào giấc ngủ, hay tỉnh giấc giữa đêm và khó quay trở lại giấc ngủ. Những bệnh nhân này thường là những bệnh nhân có chẩn đoán u cột sống di căn từ cơ quan, bộ phận khác mà họ đã, đang điều trị. Chính vì vậy, vấn đề đặt ra là cần có sự tư vấn, giải thích và đưa ra những lời khuyên thích hợp từ nhân viên y tế giúp bệnh nhân hiểu, yên tâm và bớt lo lắng để có một chất lượng giấc ngủ tốt hơn.

Bệnh nhân có triệu chứng thần kinh (tê bì, yếu liệt) thì chất lượng giấc ngủ kém hơn những bệnh nhân không có các triệu chứng đó. Những triệu chứng này làm bệnh nhân khó chịu và nó là một yếu tố ảnh hưởng đến giấc ngủ của bệnh nhân. Bên cạnh đó, bệnh nhân lăn trở ít hoặc 2-3 giờ/lần có chất lượng giấc ngủ tốt hơn nhóm còn lại. Điều này có thể do bệnh nhân lăn trở ít giúp bệnh nhân đỡ đau hơn và việc bác sỹ khuyến cáo bệnh nhân lăn trở 2 giờ/lần là thích hợp. Tuy nhiên các nghiên cứu về mối liên quan giữa sự lăn trở và chất lượng giấc ngủ chưa được tìm thấy.

Phân tích các yếu tố môi trường ảnh hưởng tới giấc ngủ của người bệnh: Trong nghiên cứu này, ghi nhận một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân phản nản về ánh sáng hành lang quá mức (7 BN; 13,5%), nhiệt độ phòng không phù hợp (7 BN; 13,5%), tiếng ồn (6 BN; 11,5%). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác, đều chỉ ra rằng yếu tố môi trường ảnh hưởng nhiều tới chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân, hay gặp là:

ánh sáng quá mức, tiếng ồn và nhiệt độ phòng không phù hợp [1], [4], [5], [7]. Ngoài ra, nghiên cứu này cho thấy phản nản của bệnh nhân về một số yếu tố khác ảnh hưởng đến giấc ngủ của họ như: giường bệnh không thoải mái do phải nằm ghép, can thiệp y khoa trong thời gian ngủ (như: hoạt động tiêm truyền vào buổi tối, hoạt động kiểm tra huyết áp quá sớm vào buổi sáng). Họ cho rằng có thể ngủ được nhiều hơn nữa nếu không phải thức dậy quá sớm cho những hoạt động này. Vì vậy, các yếu tố môi trường cần được quan tâm và có những biện pháp cải thiện để cung cấp một môi trường thích hợp cho giấc ngủ của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Đặc điểm chất lượng giấc ngủ ở bệnh nhân phẫu thuật cột sống: chất lượng giấc ngủ kém 41/52 (78,8%), thời gian ngủ trung bình mỗi đêm 4,29 giờ, thời gian để bệnh nhân đi vào giấc ngủ trung bình 34,23 phút, bệnh nhân có tỉnh giấc ít nhất 3 lần giữa đêm 15/52 (28,8 %), bệnh nhân tự đánh giá họ có chất lượng giấc ngủ kém so với trước đó 29/52 (55,8%), cần sự hỗ trợ của thuốc ngủ 5/52 (9,6%). Những yếu tố ảnh hưởng đến chất lượng giấc ngủ của bệnh nhân: tuổi, giới tính, mức độ đau, triệu chứng bệnh nhân gặp (tê bì, yếu liệt), bệnh lý kèm theo, lăn trở và sự hiểu biết về bệnh của bệnh nhân, yếu tố môi trường (ánh sáng 13,5%, nhiệt độ phòng 13,5%, tiếng ồn 11,5%, giường nằm 3,8%), yếu tố tâm lý: bệnh nhân cảm thấy lo lắng 15/52 (28,8%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Young J.S, Bourgeois J.A, Hilty D.M et al.(2008). Sleep in hospitalized medical patients, part 1: factors affecting sleep. J Hosp Med, 3(6): p 473-82

2. **Altindag O, Karagullu H, Gur A (2014)** Sleep Disturbances in Patients with Spinal Cord Injury. Orthopedic Muscul Syst 3: 164. doi: 10.4172/2161-0533.1000164
3. **Trần Sơn Tùng (2014)**, Đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh, giải phẫu bệnh và kết quả điều trị phẫu thuật u dưới màng tủy, ngoài tủy vùng cổ, Luận văn thạc sỹ y khoa trường Đại học Y Hà Nội
4. **Zarrabian, M.M., M. Johnson, and D. Kriellaars (2014)** The relationship between sleep, pain and disability in patients with spinal pathology. Arch Phys Med Rehabil, 2014 Aug;95(8):1504-9
5. **Ertekin, and S. Doğan (2005)**, Sleep quality in hospitalized patients. Journal of Clinical Nursing, 14(1): p. 107-113
6. **Raymond, I., S. Ancoli-Israel, and M. Choinière (2004)**, Sleep disturbances, pain and analgesia in adults hospitalized for burn injuries. Sleep Medicine, 5(6): p. 551-559
7. **Costa S.V, Ceolim M.F (2013)**. Factors that affect inpatients' quality of sleep. Rev Esc Enferm USP 2013, 47(1): p 46-52
8. **Tô Minh Ngọc, Nguyễn Đỗ Nguyên, Phùng Khánh Lâm, Nguyễn Xuân Bích Huyền, Trần Thị Xuân Lan (2014)**. Thang đo chất lượng giấc ngủ pittsburgh phiên bản tiếng việt. Nghiên cứu Y học Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 18, Phụ bản của Số 6, năm 2014, 664-667.

ĐẶC ĐIỂM CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ DẠ DÀY ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2020

Nguyễn Tiến Quang*, Tạ Thị Hồng*, Đỗ Tuyết Mai*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả chất lượng cuộc sống (CLCS) và một số yếu tố liên quan của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất tại bệnh viện K năm 2020. **Đối tượng và phương pháp:** 115 bệnh nhân đã chẩn đoán xác định ung thư dạ dày và điều trị hóa chất tại bệnh viện K từ tháng 3/2020 đến tháng 12/2020. Nghiên cứu mô tả cắt ngang **Kết quả nghiên cứu:** CLCS của các bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất theo bộ câu hỏi FACT-G ở mức trung bình ($90,83 \pm 27,013$).

Trong đó lĩnh vực có điểm cao nhất là Quan hệ gia đình-xã hội ($17,25 \pm 4,410$), thấp nhất là lĩnh vực Hoạt động chức năng ($9,73 \pm 5,442$), hai lĩnh vực Tinh thần và Thể chất lần lượt là $13,11 \pm 4,828$ và $12,28 \pm 6,193$. Bệnh nhân có giai đoạn bệnh nặng hơn và có bệnh kèm theo có CLCS thấp hơn có ý nghĩa thống kê. **Kết luận:** CLCS của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất ở mức trung bình, cao nhất ở lĩnh vực Quan hệ gia đình-xã hội, tiếp theo là Tinh thần và Thể chất, thấp nhất là Hoạt động chức năng. CLCS liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh và bệnh kèm theo.

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống, ung thư dạ dày, điều trị hóa chất, yếu tố liên quan. ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV, đột biến gen hiếm, điều trị bằng TKIs thế hệ I.

*Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Tạ Thị Hồng

Email: tathihong1979@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

SUMMARY

**THE CHARACTERISTICS OF
QUALITY OF LIFE OF CANCER
PATIENTS TREATED WITH
CHEMOTHERAPY AT K HOSPITAL
IN 2020**

Objective: Describe quality of life (QoL) and some related factors of gastric cancer patients with chemotherapy at K hospital in 2020. **Subject:** 115 patients were diagnosed gastric cancer and treated with chemotherapy at K hospital from Mar 2020 to Dec 2020. **Methods:** A cross-sectional study. **Result:** QoL of gastric cancer patients with chemotherapy were moderate, the average Functional Assessment of Cancer Therapy – General (FACT-G) score was $90,83 \pm 27,013$. Whilst, domain Social/family well-being had highest score ($17,25 \pm 4,410$), the lowest score was on domain Functional well-being ($9,73 \pm 5,442$), the domain Emotional and Physical were $13,11 \pm 4,828$ and $12,28 \pm 6,193$, respectively. QoL of gastric cancer patients treated with chemotherapy had correlation with cancer stages and comorbidity significantly. **Conclusion:** QoL of gastric cancer patients treated with chemotherapy is moderate, the highest is Social/family well-being, the lowest is Functional well-being. This figure is correlated significantly with cancer stages and comorbidity.

Keywords: Quality of life, gastric cancer, chemotherapy, related factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là một trong năm loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ ba do ung thư. Theo GLOBOCAN, năm 2018 có hơn 1 triệu ca mắc mới và hơn 783.000 ca tử vong do ung thư dạ dày [1]. Với mục tiêu cải thiện tỷ lệ sống, hóa trị thường được sử dụng ở nhiều phác đồ khác nhau, đồng thời cũng được

dùng ở người bệnh di căn để cải thiện chất lượng sống và kéo dài sự sống.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), chất lượng cuộc sống (CLCS) được định nghĩa là nhận thức cá nhân về cuộc sống, giá trị, mục tiêu, tiêu chuẩn và lợi ích trong khuôn khổ văn hóa. CLCS ở người bệnh ung thư là một chỉ tiêu ngày càng được chú trọng, đặc biệt với ung thư dạ dày có kì vọng sống thường ngắn. Mong muốn cải thiện CLCS được coi như một phần quan trọng trong chiến lược điều trị ung thư [2].

Bộ câu hỏi đánh giá chức năng của điều trị ung thư chung (Functional Assessment of Cancer Therapy – General: FACT-G) là một công cụ đánh giá CLCS hiệu quả ở người bệnh ung thư [3]. Tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào đánh giá đặc điểm CLCS của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất bằng thang FACT-G, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu “*Đặc điểm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất tại Bệnh viện K*” nhằm làm rõ vấn đề này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm và thời gian nghiên cứu: Lựa chọn mẫu thuận tiện gồm 115 bệnh nhân điều trị ung thư dạ dày tại Bệnh viện K từ 03/2020 đến 12/2020 với:

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên được chẩn đoán ung thư dạ dày và điều trị hóa chất tại Bệnh viện K.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Các bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu, bệnh nhân có sa sút trí tuệ, hạn chế giao tiếp; đã tham gia nghiên cứu trước đó.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Công cụ nghiên cứu: Bộ câu hỏi nghiên cứu gồm 3 phần chính là: (1) Thông tin chung, (2) Tình trạng sức khỏe và bệnh tật, (3) CLCS của bệnh nhân sử dụng bộ câu hỏi FACT-G.

- Các bước thu thập số liệu: Bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất sẽ được giải thích và mời tham gia nghiên cứu. Những bệnh nhân đồng ý sẽ thực hiện phiếu phỏng vấn.

2.3. Xử lý số liệu: Các số liệu được kiểm tra, làm sạch, phân tích bằng các thuật toán thống kê (xác định tỷ lệ %, so sánh 2 tỉ lệ

bằng test Chi-square, so sánh 2 trung bình bằng test t-student) sử dụng phần mềm SPSS 20.0 với $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Đạo đức nghiên cứu: Tất cả đối tượng nghiên cứu được cung cấp thông tin đầy đủ về nghiên cứu trước khi tham gia. Tất cả thông tin nghiên cứu sẽ được giữ bí mật và không làm ảnh hưởng đến quá trình điều trị. Nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng thông qua đề cương đề tài cấp cơ sở của Bệnh viện K năm 2020.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung		n	%
Giới	Nam	80	69,6
	Nữ	35	30,4
Tuổi	Trung bình $\pm$ SD	59,4 $\pm$ 12,5	
Điều kiện kinh tế	Đủ chi trả	96	83,5
	Không đủ chi trả	19	16,5

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam/nữ khoảng 2,3. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 59,4 $\pm$ 12,5. Đa số đối tượng nghiên cứu đủ điều kiện kinh tế (83,5%).

3.2 Đặc điểm bệnh ung thư của đối tượng nghiên cứu

Bảng 2. Đặc điểm bệnh ung thư của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm bệnh ung thư		n	%
Giai đoạn bệnh	I	21	18,3
	II	43	37,4
	III	47	40,9
	IV	4	3,4
Thời gian mắc bệnh	≤ 90 ngày	65	56,5
	91 ngày-1 năm	28	24,3
	1-3 năm	20	17,4
	> 3 năm	2	1,8
Phương pháp điều trị	Có phẫu thuật	82	71,3
	Không phẫu thuật	33	28,7
Bệnh kèm theo	Có	25	21,7
	Không	90	78,3

Nghiên cứu nhận thấy đa số đối tượng nghiên cứu ở giai đoạn III (chiếm 40,9%), tiếp theo là giai đoạn II (chiếm 37,4%), thấp nhất là giai đoạn IV (3,4%). Phần lớn bệnh nhân mắc bệnh trong vòng 3 tháng (56,5%), tiếp theo là từ 3 tháng-1 năm (24,3%), chỉ có 1,8% mắc ung thư trên 3 năm. Hầu hết bệnh nhân đã được phẫu thuật (chiếm 71,3%) và không có bệnh kèm theo (78,3%).

3.3 Đặc điểm chất lượng cuộc sống theo bộ câu hỏi FACT-G

Bảng 3. Đặc điểm chất lượng cuộc sống theo bộ câu hỏi FACT-G

Lĩnh vực	Số câu hỏi	Trung bình	Độ lệch chuẩn
Tình trạng thể chất (0-28 điểm)	7	12,28	6,193
Quan hệ gia đình-xã hội (0-28 điểm)	7	17,25	4,410
Tình trạng tinh thần (0-24 điểm)	6	13,11	4,828
Tình trạng chức năng (0-28 điểm)	7	9,73	5,442
Tổng (0-108 điểm)	27	90,83	27,013

Kết quả nghiên cứu nhận thấy điểm CLCS cao nhất ở lĩnh vực Quan hệ gia đình-xã hội ($17,25 \pm 4,410$), tiếp theo là Tinh thần ($13,11 \pm 4,828$), Thể chất ($12,28 \pm 6,193$), thấp nhất là Tình trạng chức năng ($9,73 \pm 5,442$). Điểm trung bình CLCS theo bộ câu hỏi FACT-G là ở mức trung bình ($90,83 \pm 27,013$).

3.4 Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất

Đặc điểm		Điểm trung bình CLCS	p
Tuổi	< 50	$89,45 \pm 28,489$	0,833
	≥ 50	$90,86 \pm 26,850$	
Giới	Nam	$91,74 \pm 27,238$	0,590
	Nữ	$88,84 \pm 26,774$	
Giai đoạn bệnh	I-II	$99,19 \pm 29,626$	0,003
	III-IV	$80,31 \pm 19,531$	
Phương pháp điều trị	Có phẫu thuật	$90,26 \pm 26,630$	0,447
	Không phẫu thuật	$94,52 \pm 28,087$	
Bệnh kèm theo	Có	$79,20 \pm 15,843$	0,001
	Không	$94,10 \pm 28,687$	

Nghiên cứu cho thấy CLCS có liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh và bệnh kèm theo với $p < 0,01$. Không có mối liên quan giữa CLCS với tuổi, giới và phương pháp điều trị.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ nam/nữ khoảng 2,3. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $59,4 \pm 12,5$. Đa số đối tượng nghiên cứu đủ điều kiện kinh tế (83,5%). Kết quả này phù hợp với nhiều nghiên cứu về ung thư tiêu hóa cho thấy đối tượng chủ yếu là nam giới, tuổi trung niên và kinh tế đủ chi trả [2], [4], [5].

4.5 Đặc điểm bệnh ung thư của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu nhận thấy đa số đối tượng nghiên cứu ở giai đoạn III (chiếm 40,9%) và giai đoạn II (chiếm 37,4%). Phần lớn bệnh nhân mắc bệnh trong vòng 3 tháng (56,5%), đã được phẫu thuật (chiếm 71,3%) và không có bệnh kèm theo (78,3%). Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Heydarnejad nhận thấy đa số bệnh nhân ở giai đoạn III chiếm 40%, phương pháp phẫu thuật thường được sử dụng [4]. Nghiên cứu Bùi Vũ Bình cũng nhận thấy đa số bệnh nhân ở giai đoạn III trở lên (chiếm 74,3%), mới phát hiện trong vòng 3 tháng (chiếm 64%), đã được phẫu thuật (chiếm 50,8%) và không có bệnh kèm theo (chiếm 63,4%) [5].

4.6 Đặc điểm chất lượng cuộc sống theo bộ câu hỏi FACT-G

Kết quả nghiên cứu nhận thấy điểm CLCS cao nhất ở lĩnh vực Quan hệ gia đình-xã hội ($17,25 \pm 4,410$), tiếp theo là Tinh thần ($13,11 \pm 4,828$), Thể chất ($12,28 \pm 6,193$), thấp nhất là Hoạt động chức năng ($9,73 \pm 5,442$). Điểm trung bình CLCS theo bộ câu hỏi FACT-G trong nghiên cứu của chúng tôi ở mức trung bình ($90,83 \pm 27,013$). CLCS trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Bùi Vũ Bình với điểm trung bình theo bộ câu hỏi FACT-G là $47,03 \pm$

$13,84$; trong đó, lĩnh vực thể chất có điểm cao nhất là $16,24 \pm 5,49$, thấp nhất là lĩnh vực hoạt động ($6,14 \pm 4,16$), hai lĩnh vực quan hệ gia đình xã hội và tinh thần lần lượt là $12,39 \pm 2,97$, $12,26 \pm 6,14$ [5]. Nghiên cứu của Shankar cho thấy sau hóa trị lĩnh vực cảm xúc có chất lượng thấp nhất [6]. Nhìn chung CLCS ở bệnh nhân ung thư dạ dày thấp hơn so với dân số chung ở tất cả các lĩnh vực.

4.7 Một số yếu tố liên quan đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất

Nghiên cứu cho thấy CLCS có liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh và bệnh kèm theo với $p < 0,01$. Không có mối liên quan giữa CLCS với tuổi, giới và phương pháp điều trị. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Bùi Vũ Bình và Đặng Thị Ngọc Dung cho thấy chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư có mối tương quan với giai đoạn bệnh [5], [7]. Nghiên cứu của Shankar cũng cho thấy bệnh nhân ung thư dạ dày có bệnh lý kèm theo có ảnh hưởng nhiều hơn đến cảm xúc và chất lượng cuộc sống [6]. Như vậy, bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất ở giai đoạn nặng hơn và có bệnh đồng diễn có chất lượng cuộc sống thấp hơn có ý nghĩa thống kê.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu 115 bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất tại Bệnh viện K từ tháng 3/2020 đến 12/2020 chúng tôi có nhận xét sau: CLCS của bệnh nhân ung thư dạ dày điều trị hóa chất ở mức trung bình, cao nhất ở lĩnh vực Quan hệ gia đình-xã hội, tiếp theo là Tinh thần và Thể chất, thấp nhất là Hoạt động chức năng. CLCS liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh và bệnh kèm theo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians.
2. Se Hoon Park, Moon Sook Cho (2008). Self-reported health-related quality of life predicts survival for patients with advanced gastric cancer treated with first-line chemotherapy. Qual Life Res, 17, 207–214.
3. Cella D, Tulsky D, Gray G, Sarafian B (1993). The Functional Assessment of Cancer Therapy Scale: development and validation of the general measure. J Clin Oncol, 11, 570–579.
4. Heydarnejad M., Hassanpour D.A., và Solati D.K. (2011). Factors affecting quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy. Afr Health Sci, 11(2), 266–270.
5. Bùi Vũ Bình, Đỗ Thị Anh (2015). Khảo sát chất lượng cuộc sống của bệnh nhân ung thư và một số yếu tố ảnh hưởng tại Bệnh viện đại học Y Hà Nội năm 2015. Hội nghị khoa học điều dưỡng, 15–20.
6. Deep Shankar Pruthi, Mushtaq Ahmad (2018). Assessment of quality of life in resectable gastric cancer patients undergoing chemoradiotherapy as adjuvant treatment. South Asian J Cancer, 7(1), 16–20.
7. Ngọc Thị Dang D., Ngọc Thị Nguyen L., Thi Dang N. và cộng sự. (2019). Quality of Life in Vietnamese Gastric Cancer Patients. BioMed Research International, 2019, 9.

CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ ĐIỀU TRỊ XẠ TRỊ TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2020

Đào Xuân Quân¹, Nguyễn Hương Giang¹,
Nguyễn Thị Thúy Linh¹, Nguyễn Thùy Dương¹, Nguyễn Việt¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư điều trị xạ trị tại Bệnh viện K. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu tiến hành trên 120 người bệnh ung thư điều trị xạ trị trong thời gian từ tháng 3 đến tháng 12 năm 2020 tại các khoa xạ của Bệnh viện K. Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang, sử dụng thang đo chất

lượng cuộc sống EQ-5D-5L đã được chuẩn hóa tại Việt Nam. **Kết quả:** Điểm chất lượng cuộc sống trung bình của người bệnh ung thư điều trị xạ trị tại bệnh viện là $0,65 \pm 0,25$ điểm. Trong đó điểm chất lượng cuộc sống cao nhất ở nhóm người bệnh dưới 30 tuổi ($0,83 \pm 0,18$) và thấp nhất ở nhóm trên 60 tuổi ($0,58 \pm 0,33$). Người bệnh ung thư giai đoạn 1 có chất lượng cuộc sống (0,79) cao hơn so với người bệnh giai đoạn 2 (0,64) và 3 (0,50). Người bệnh có thời gian điều trị trên 2 năm có chất lượng cuộc sống (0,38) thấp hơn người có thời gian điều trị dưới 2 năm (0,68). Người bệnh có tình trạng hoạt động thể lực trung bình (0,71) và cao (0,67) có chất

¹Viện Ung thư Quốc gia - Bệnh viện K
Chịu trách nhiệm chính: Đào Xuân Quân
Email: quan96thtb@gmail.com
Ngày nhận bài: 10.11.2020
Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020
Ngày duyệt bài: 30.11.2020

lượng cuộc sống cao hơn người bệnh hoạt động thể lực thấp (0,53), những sự khác biệt này đều có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Từ khóa: Chất lượng cuộc sống, người bệnh ung thư, hoạt động thể chất, EQ-5D-5L.

SUMMARY

QUALITY OF LIFE IN PATIENTS RECEIVING RADIATION TREATMENT AT THE VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL IN 2020

Objective: To evaluate the quality of life and physical activity of the radiotherapy patients at National Cancer Hospital. **Subjects:** A total of 120 patients who was treated for cancer by radiotherapy at National Cancer Hospital, from March to December 2020. **Method:** A cross-sectional study. **Results:** The patient's average quality of life score is 0.65 ± 0.25 points. In which, the quality of life score is highest in patients under 30 years old (0.83 ± 0.18), and lowest for patients over 60 years old (0.58 ± 0.33). Patients at stage 1's quality of life is 0.79, stage 2 is (0.64) and stage 3 is (0.50). Patients with more than 2 years of treatment have a lower quality of life (0.38) than those with less than 2 years of treatment (0.68). Patients with medium (0.71) and high (0.67) status of physical activity have a higher quality of life than patients with low physical activity (0.53).

Keywords: Quality of life, cancer patient, Physical activity, EQ-5D-5L.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay bệnh ung thư là một gánh nặng, thách thức ngay cả đối với các quốc gia đang phát triển. Theo Số liệu của Globocan, năm 2020 toàn thế giới có khoảng 19,3 triệu người mắc mới ung thư và 10 triệu người tử vong do ung thư. Tại Việt Nam trong năm

2020 có 183,563 ca mắc mới ung thư và 122,690 người tử vong do ung thư. Ước tính tới năm 2025 số lượng người mới mắc sẽ tăng lên là 21,9 triệu và số người tử vong do căn bệnh này trên toàn cầu sẽ là 11.4 triệu người, trong đó 70% ở các quốc gia đang phát triển[1]. Có nhiều phương pháp điều trị ung thư như phẫu thuật, xạ trị, hóa chất, liệu pháp trúng đích, điều trị chuyên biệt cho từng người bệnh trong đó xạ trị vẫn là một trong những phương pháp điều trị cơ bản và phổ biến, hữu hiệu đối với hầu hết các loại ung thư ở nhiều giai đoạn khác nhau. Trong quá trình điều trị bằng xạ trị người bệnh sẽ gặp phải nhiều phản ứng phụ giai đoạn sớm và muộn như rụng tóc, mệt mỏi, ảnh hưởng đến miệng, họng và nhiều cơ quan trong cơ thể gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Hiện nay đã có một số nghiên cứu về chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư theo loại cụ thể được công bố nhưng chưa có nghiên cứu nào tập trung vào chất lượng cuộc sống của những người bệnh điều trị xạ trị. Do vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu nhằm mục tiêu: Mô tả chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư điều trị xạ trị tại Bệnh viện K năm 2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện tại các khoa xạ trị Bệnh viện K cơ sở Tân Triều, Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu từ tháng 3/2020 đến tháng 12/2020.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư điều trị xạ trị tại bệnh viện.

Tiêu chuẩn lựa chọn: những bệnh nhân điều trị xạ trị tại các khoa xạ thuộc Bệnh viện K cơ sở Tân Triều. Nghiên cứu sẽ loại trừ những bệnh nhân mất ý thức, hoặc không có khả năng trả lời nghiên cứu.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang.

2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Nghiên cứu thực hiện chọn mẫu toàn bộ số người bệnh đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian gian nghiên cứu. Sau khi thu thập thông tin số đối tượng thực tế tham gia nghiên cứu là 120. Nghiên cứu sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

2.5. Phương pháp thu thập thông tin

Nghiên cứu sử dụng bộ công cụ EQ-5D-5L được chuẩn hóa tại Việt Nam để đánh giá chất lượng cuộc sống của bệnh nhân và sử dụng bộ câu hỏi đánh giá hoạt động thể lực (GPAQ) của Tổ chức Y tế Thế giới để đánh giá hoạt động thể lực của đối tượng.

Số liệu được thu thập bằng hình thức phát phiếu phỏng vấn tự điền cho người bệnh.

2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Nghiên cứu nhập số liệu trên phần mềm Epidata 3.1 và xử lý số liệu trên phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các phép thống kê mô tả số lượng, tỷ lệ, trung bình, độ lệch chuẩn và sử dụng kiểm định T Test và One-Way ANOVA.

Chất lượng cuộc sống được đo lường bằng bộ EQ - 5D gồm 5 câu hỏi được sử dụng để đo lường chất lượng cuộc sống nói chung theo 5 khía cạnh gồm đi lại, tự chăm sóc, sinh hoạt thường lệ, đau, lo lắng/u sầu. Mỗi câu hỏi này có thể lựa chọn một trong 5 mức từ 1 đến 5. Điểm được tính theo Thang

điểm đo lường chất lượng cuộc sống tại Việt Nam (sử dụng bộ công cụ EQ – 5D – 5L) [2].

Với bộ câu hỏi GPAQ, cường độ HĐTL trong 1 tuần của đối tượng là tổng số “số lượng HĐTL” của 5 loại hoạt động sau: (HĐTL nghề nghiệp mức độ nặng) + (HĐTL nghề nghiệp mức độ vừa) + (HĐTL do đi bộ hay đạp xe) + (HĐTL giải trí mức độ nặng) + (HĐTL giải trí mức độ vừa).

Phân loại theo Tổ chức y tế Thế giới, mức HĐTL “thấp” khi đạt dưới 600 MET-phút/tuần, mức HĐTL “trung bình” khi nằm trong khoảng từ 600 tới 3000 MET-phút/tuần, “cao” khi đạt trên 3000 MET-phút/tuần [3].

Phân nhóm ung thư trong kết quả nghiên cứu gồm:

- Ung thư vùng đầu cổ: gồm ung thư lưỡi, não, màng não, khẩu cái, vòm họng, hạ họng, thanh quản, tuyến giáp.
- Ung thư vú, phụ khoa: ung thư vú, tử cung, cổ tử cung
- Ung thư lồng ngực: phổi, phế quản, thực quản
- Ung thư khác: trực tràng, bàng quang, xương...

2.7. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thông qua đề cương bởi Hội đồng khoa học cấp cơ sở theo Quyết định số 1192/QĐ-BVK.

Người bệnh được mời tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích về ý nghĩa của nghiên cứu và quyền được từ chối tham gia nghiên cứu tại bất cứ thời điểm nào. Mọi thông tin người bệnh cung cấp chỉ được dùng với mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Thông tin chung đối tượng nghiên cứu (n=120)

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi	Dưới 30 tuổi	6	5,0
	30 – 44 tuổi	19	15,8
	45 – 59 tuổi	46	38,3
	≥ 60 tuổi	49	40,8
Trung bình ± SD : 54,1 ± 12,9		Thấp nhất – cao nhất: 14 - 81	
Giới	Nam	44	36,7
	Nữ	76	63,3
Trình độ học vấn	Tiểu học	17	14,2
	Trung học cơ sở	51	42,5
	Trung học phổ thông	25	20,8
	Trên THPT	27	22,5
Nghề nghiệp	Nông dân	62	51,7
	Công nhân	15	12,5
	Cán bộ/Viên chức	24	20,0
	Khác	19	15,8
Tình trạng hôn nhân	Kết hôn	94	78,3
	Độc thân/Ly dị/Góa	26	21,7
Loại ung thư	Đầu cổ	27	22,5
	Vú, phụ khoa	50	41,7
	Lồng ngực	35	29,2
	Khác	8	6,7
Giai đoạn ung thư	Giai đoạn 1	11	9,2
	Giai đoạn 2	45	37,5
	Giai đoạn 3	46	38,3
	Giai đoạn 4	18	15,0
Thời gian điều trị	Dưới 1 năm	93	77,5
	Từ 1 - 2 năm	21	17,5
	Trên 2 năm	6	5,0

Kết quả nghiên cứu cho thấy phần lớn người bệnh ung thư có độ tuổi từ 45 trở lên, trong đó nhóm 45 – 59 tuổi chiếm 38,3% và từ 60 tuổi trở lên chiếm 40,8%. Tỷ lệ người bệnh là nữ (63,3%) cao hơn so với nam

(36,7%). Đối tượng có trình độ học vấn trung học cơ sở chiếm tỷ lệ cao nhất (42,5%). Nghề nghiệp của người bệnh tập trung ở nhóm nông dân (51,7%), cán bộ/viên chức (20%). Hầu hết người bệnh đã kết hôn

(78,3%), đối tượng hiện độc thân/ly dị/góa vợ chồng chiếm 21,7%.

Tỷ lệ đối tượng ung thư vú, phụ khoa chiếm tỷ lệ cao nhất (41,7%), tiếp đó là các

loại ung thư lồng ngực (29,2%) và đầu cổ (22,5%). Phần lớn đối tượng ung thư giai đoạn 2 (37,5%), giai đoạn 3 (38,7%) và thời gian điều trị dưới 1 năm (77,5%).

Bảng 2. Mô tả điểm chất lượng cuộc sống của đối tượng nghiên cứu (n=120)

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu		Điểm trung bình $\pm$ SD	p
Điểm trung bình CLCS $\pm$ SD: 0,64 $\pm$ 0,25			
Tuổi	Dưới 30 tuổi	0,83 $\pm$ 0,18	> 0,05
	30 – 44 tuổi	0,68 $\pm$ 0,36	
	45 – 59 tuổi	0,62 $\pm$ 0,23	
	$\geq$ 60 tuổi	0,58 $\pm$ 0,33	
Giới	Nam	0,61 $\pm$ 0,27	> 0,05
	Nữ	0,63 $\pm$ 0,31	
Trình độ học vấn	Tiểu học	0,56 $\pm$ 0,29	> 0,05
	Trung học cơ sở	0,61 $\pm$ 0,31	
	Trung học phổ thông	0,69 $\pm$ 0,22	
	Trên THPT	0,64 $\pm$ 0,34	
Nghề nghiệp	Nông dân	0,61 $\pm$ 0,25	> 0,05
	Công nhân	0,66 $\pm$ 0,20	
	Cán bộ/Viên chức	0,57 $\pm$ 0,29	
	Khác	0,69 $\pm$ 0,26	
Hôn nhân	Kết hôn	0,65 $\pm$ 0,24	> 0,05
	Ly dị/Góa	0,62 $\pm$ 0,29	
Loại ung thư	Đầu cổ	0,69 $\pm$ 0,19	> 0,05
	Vú, phụ khoa	0,69 $\pm$ 0,21	
	Lồng ngực	0,57 $\pm$ 0,30	
	Khác	0,49 $\pm$ 0,35	
Giai đoạn ung thư	Giai đoạn 1	0,79 $\pm$ 0,11	1
	Giai đoạn 2	0,66 $\pm$ 0,26	0,07
	Giai đoạn 3	0,64 $\pm$ 0,22	0,02
	Giai đoạn 4	0,50 $\pm$ 0,32	0,01
Thời gian điều trị	Dưới 1 năm	0,65 $\pm$ 0,25	0,03
	Từ 1 - 2 năm	0,68 $\pm$ 0,23	0,03
	Trên 2 năm	0,38 $\pm$ 0,37	1

Kiểm định trung bình (One-Way ANOVA)

Điểm trung bình chất lượng cuộc sống của đối tượng nghiên cứu là $0,64 \pm 0,25$ điểm. Nghiên cứu chưa chỉ ra được sự khác biệt về chất lượng cuộc sống theo tuổi, giới, học vấn, nghề nghiệp, hôn nhân và loại ung thư. Tuy nhiên nghiên cứu cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chất lượng

cuộc sống theo giai đoạn ung thư của đối tượng, trung bình chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư giai đoạn 1 cao hơn so với chất lượng cuộc sống của người bệnh giai đoạn 3 và 4 ($p < 0,02$). Tương tự nghiên cứu cũng chỉ ra người bệnh điều trị kéo dài trên 2 năm có chất lượng cuộc sống thấp hơn người bệnh điều trị từ 2 năm trở xuống ($p = 0,03$).

Bảng 3. Điểm chất lượng cuộc sống và mức độ hoạt động thể lực ở người bệnh ung thư ($n=120$)

Phân loại hoạt động thể lực	Trung bình CLCS $\pm$ SD	p
Hoạt động thể lực thấp	$0,53 \pm 0,22$	1
Hoạt động thể lực trung bình	$0,71 \pm 0,22$	0,028
Hoạt động thể lực cao	$0,67 \pm 0,24$	0,009

Kiểm định trung bình (One-Way ANOVA)

Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hoạt động thể lực và trung bình điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh ($p < 0,05$). Trung bình điểm chất lượng cuộc sống ở người bệnh hoạt động thể lực trung bình ($0,71 \pm 0,22$) cao hơn so với người bệnh hoạt động thể lực thấp ($0,53 \pm 0,22$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện trên 120 người bệnh xạ trị tại Bệnh viện K cơ sở 3. Kết quả nghiên cứu cho thấy điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh tham gia nghiên cứu chưa cao, hiện chỉ đạt trung bình $0,64 \pm 0,25$ điểm. Điểm chất lượng cuộc sống của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của một số tác giả như nghiên cứu của tác giả Mäklin (0,86) [4], tác giả Murasawa tại Nhật Bản ghi nhận điểm chất lượng cuộc sống đánh giá theo EQ-5D-5L trên người bệnh ung thư tiền liệt tuyến điều trị nội tiết tố là 0,86 điểm [5]. Trên thực tế, những người bệnh ung thư điều trị xạ trị

thường ở giai đoạn muộn, thậm chí có những đối tượng thời gian sống còn lại không nhiều, bên cạnh đó khi thực hiện điều trị xạ trị người bệnh thường có nguy cơ gặp phải các phản ứng phụ và biến chứng của việc chiếu xạ. Do vậy điểm chất lượng cuộc sống của những người bệnh này có thể thấp hơn so với các nhóm đối tượng điều trị bằng các phương pháp khác.

Theo nghiên cứu của tác giả Borchert trên 503 người bệnh điều trị ung thư điểm CLCS trung bình của nhóm đối tượng là 0,82 điểm, tác giả chỉ ra một số yếu tố có liên quan đến chất lượng cuộc sống của người bệnh như tình trạng tăng huyết áp, tình trạng mệt mỏi và cảm giác đau [6]. Trong nghiên cứu của

chúng tôi chưa tìm hiểu mối liên quan giữa chất lượng cuộc sống với các nhóm yếu tố trên, cũng chưa chỉ ra được mối liên quan giữa tình trạng chất lượng cuộc sống với các đặc điểm cá nhân của người bệnh. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra có sự khác biệt về chất lượng cuộc sống của người bệnh theo giai đoạn bệnh và thời gian điều trị. Những người bệnh giai đoạn bệnh càng nặng thì điểm chất lượng cuộc sống càng giảm và thời gian điều trị kéo dài cũng làm giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác Mäklin, những người bệnh trong nghiên cứu của tác giả này có điểm chất lượng cuộc sống giảm từ 0,86 xuống 0,80 sau 6 tháng điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra được sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về chất lượng cuộc sống của đối tượng nghiên cứu theo tình trạng hoạt động thể lực ($p < 0,05$), những đối tượng có hoạt động thể lực ở mức trung bình và cao có điểm chất lượng cuộc sống cao hơn so với nhóm hoạt động thể lực cường độ thấp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của tác giả Golledge, tác giả này cũng chỉ ra mối liên quan giữa tốc độ di chuyển trung bình, số bước đi trong 7 ngày, các hạn chế trong hoạt động thể chất với điểm chất lượng cuộc sống của những người bệnh tham gia nghiên cứu [7].

Qua kết quả nghiên cứu có thể thấy, người nhà người bệnh và nhân viên y tế cần quan tâm hơn nữa đến các người bệnh điều trị xạ trị tại bệnh viện đặc biệt có các biện pháp tăng cường hoạt động thể chất nhằm tăng cường chất lượng cuộc sống của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu cho thấy điểm chất lượng cuộc sống của nhóm đối tượng nghiên cứu chưa cao, chỉ đạt trung bình $0,64 \pm 0,25$ điểm. Nghiên cứu chưa tìm ra được sự khác biệt về điểm chất lượng cuộc sống theo tuổi, giới, trình độ học vấn, nghề nghiệp, tình trạng hôn nhân và thu nhập. Nghiên cứu chỉ ra có sự khác biệt về chất lượng cuộc sống theo tình trạng hoạt động thể lực của người bệnh ($p < 0,05$). Người bệnh hoạt động thể lực mức trung bình và cao có điểm chất lượng cuộc sống tốt hơn nhóm hoạt động thể lực thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Agency for Research on Cancer (IARC).** Global Cancer Observatory - Vietnam Population fact sheets. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-vietnam-fact-sheets.pdf>. Accessed January 5, 2020.
2. **Mai, V.Q., Sun, S., Minh, H.V. et al. (2020).** An EQ-5D-5L Value Set for Vietnam. Qual Life Res (2020). <https://doi.org/10.1007/s11136-020-02469-7>.
3. **WHO (2016).** Global Physical Activity Questionnaire (GPAQ): Analysis Guide. <https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/GPAQ%20Instrument%20and%20Analysis%20Guide%20v2.pdf>
4. **Mäklin S., Asikainen A. et al (2018).** Comparison of EQ-5D-5L and 15d instruments in assessing health-related quality of life in breast cancer patients. Value in Health, 21, pg 80-82. doi:10.1016/j.jval.2018.09.2848.
5. **Murasawa H., Okabe T et al (2018).** Health-Related Quality of Life in Japanese Patients with Prostate Cancer Using EQ-5D-5L and

- FACT-P: Comparisons According to Treatment Type. Value in Health, 21, S17–S18. doi:10.1016/j.jval.2018.07.138.
6. **Borchert K., Altevers J. et al (2019).** Application study of the EQ-5D-5L in oncology: Linking self-reported quality of life of patients with advanced or metastatic colorectal cancer to clinical data from a german tumor registry: results from a tobit regression. Value in Health, Volume 22, Supplement 3, November 2019, pg. 529.
7. **Golledge J., Leicht A. S. et al (2020).** Relationship Between Disease Specific Quality of Life Measures, Physical Performance, and Activity in People with Intermittent Claudication Caused by Peripheral Artery Disease. European Journal of Vascular and Endovascular Surgery, Volume 59 (6), June 2020, pg. 957-964.

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN K GIAI ĐOẠN 2016-2018

Nguyễn Hương Giang¹, Trần Thị Thanh Hương^{1,3}, Trần Văn Thuận^{1,3},
Nguyễn Tiến Quang², Nguyễn Minh Sang¹,
Nguyễn Thị Thúy Linh¹, Lê Thị Hằng Nga²

TÓM TẮT

Bệnh ung thư ngày càng có xu hướng gia tăng ở Việt Nam. Nghiên cứu tình hình bệnh ung thư tại các cơ sở chuyên khoa ung bướu, đặc biệt là Bệnh viện K sẽ cung cấp bằng chứng cho việc hoạch định các chính sách phòng chống ung thư tại Việt Nam. **Mục tiêu:** Khảo sát đặc điểm tình hình bệnh ung thư tại Bệnh viện K giai đoạn 2016-2018. **Phương pháp:** Nghiên cứu cắt ngang, sử dụng dữ liệu hồi cứu hồ sơ bệnh án của 12.639 bệnh nhân có thời gian nhập viện từ ngày 01/01/2016 đến ngày 31/12/2018 tại các khoa điều trị Nội, Bệnh viện K. **Kết quả và Bàn**

luận: Ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày và ung thư thực quản (lần lượt là 27,7%, 17,9%, 17,1%, 12,3% và 8,2%) là các loại ung thư phổ biến nhất. Nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là từ 50-59 tuổi. Tỷ lệ chẩn đoán ở giai đoạn sớm có xu hướng tăng. Điều này cho thấy sự thay đổi nhận thức của người bệnh cũng như khả năng chẩn đoán ở giai đoạn sớm đã được nâng cao, tuy nhiên vẫn cần phải đẩy mạnh truyền thông và các chương trình sàng lọc, phát hiện sớm đối với một số bệnh ung thư cụ thể.

SUMMARY

CANCER SITUATION AT NATIONAL CANCER HOSPITAL IN THE PERIOD OF 2016-2018

Cancer burden is increasing Vietnam. Research on cancer situation in oncology facilities, especially National Cancer Hospital, will provide evidence for development of cancer control policies in Vietnam. **Objective:** To describe the characteristics of the cancer

¹*Viện Ung thư Quốc gia, Bệnh viện K,*

²*Bệnh viện K,*

³*Đại học Y Hà Nội*

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hương Giang
Email: nguyennhuonggiang4590@gmail.com

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

situation National Cancer Hospital in the period of 2016-2018. **Method:** Cross-sectional study, using retrospective data on medical records of 12,639 patients who had been hospitalized from January 1, 2016 to December 31, 2018 at Medical Oncology Departments, National Cancer Hospital. **Results and Discussion:** Breast cancer, lung cancer, colorectal cancer, stomach cancer and esophageal cancer (respectively 27.7%, 17.9%, 17.1%, 12.3% and 8.2%) are the most common types of cancer. The highest age group is from 50-59 years old. Early diagnosis rates tend to increase. This shows that the cognitive changes of cancer patient as well as the ability to diagnose at an early stage have been enhanced, but still need to promote screening and early detection for some specific cancers.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê GLOBOCAN năm 2020, tại Việt Nam, có khoảng 182.563 ca mới mắc và 122.590 ca tử vong do ung thư [1]. Bệnh viện K là bệnh viện chuyên khoa ung bướu hạng I, tiền thân là Viện Curie Đông Dương, thành lập từ năm 1923. Hiện nay, Bệnh viện K hoạt động với 03 cơ sở: Tân Triều, Quán Sứ, Tam Hiệp với quy mô 2.400 giường bệnh và thực hiện khám chữa bệnh cho người dân sinh sống phần lớn tại khu vực miền Bắc và Bắc miền Trung. Vì vậy, để cung cấp bằng chứng cho việc hoạch định chính sách phòng chống ung thư tại Việt Nam nói chung và khu vực này nói riêng, nhóm nghiên cứu đã thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Khảo sát đặc điểm tình hình bệnh ung thư tại Bệnh viện K giai đoạn 2016-2018.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thời gian, địa điểm:

Nghiên cứu được tiến hành từ tháng 03/2019 đến tháng 06/2020 tại Bệnh viện K.

2.2 Đối tượng:

Hồ sơ bệnh án của toàn bộ bệnh nhân nhập viện trong thời gian từ 01/01/2016 đến 31/12/2018 tại các khoa điều trị Nội, Bệnh viện K và được chẩn đoán mắc mới một trong mười loại ung thư phổ biến gồm: ung thư phổi, vú, đại trực tràng, dạ dày, gan, cổ tử cung, tuyến tiền liệt, khoang miệng, tuyến giáp, thực quản. Đối với ung thư khoang miệng bao gồm ung thư: môi trên, môi dưới, niêm mạc má, lưỡi di động, sàn sàn miệng, khẩu cái cứng, lợi hàm trên, lợi hàm dưới và tam giác sau hàm.

2.3 Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu cắt ngang, sử dụng dữ liệu hồi cứu hồ sơ bệnh án.

2.4 Mẫu và cách chọn mẫu:

Chọn mẫu toàn bộ.

- Số liệu được trích xuất từ phần mềm quản lý của bệnh viện thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn là 19.674 bệnh nhân.

- Số liệu sau khi lọc trùng bệnh nhân vào viện nhiều lần và rút hồ sơ tại kho lưu trữ hồ sơ bệnh án là 12.639 bệnh nhân.

2.5 Quản lý, phân tích số liệu:

Nhập số liệu bằng phần mềm Excel. Sau đó số liệu được kiểm tra, làm sạch, xử lý sai số, tổ chức và phân tích bằng phần mềm STATA 14.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện K

Trong giai đoạn 2016-2018, số lượng bệnh nhân tăng dần theo năm, tổng số có 12.639 bệnh nhân nhập viện điều trị nội khoa, trong đó tỷ lệ bệnh nhân nữ chiếm 54,1%, nam chiếm 45,9%. Bệnh nhân từ 50 tuổi trở lên chiếm 68,6%, trong đó cao nhất là nhóm tuổi từ 50-59 tuổi (chiếm 34,7%) (Bảng 1).

Bảng 1. Phân bố giới tính và nhóm tuổi của bệnh nhân theo năm tại Bệnh viện K

	2016		2017		2018		2016-2018	
	N=3.422		N=4.684		N=4.533		N=12.639	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giới								
Nam	1459	42,6	2291	48,9	2055	45,3	5805	45,9
Nữ	1963	57,4	2393	51,1	2478	54,7	6834	54,1
Nhóm tuổi								
< 40 tuổi	384	11,2	498	10,6	531	11,7	1413	11,2
40-49 tuổi	706	20,6	927	19,8	927	20,5	2560	20,3
50-59 tuổi	1246	36,4	1648	35,2	1488	32,8	4382	34,7
60-69 tuổi	866	25,3	1215	25,9	1215	26,8	3296	26,1
70+ tuổi	220	6,4	395	8,4	372	8,2	987	7,8

3.2. Đặc điểm tình hình bệnh ung thư tại Bệnh viện K

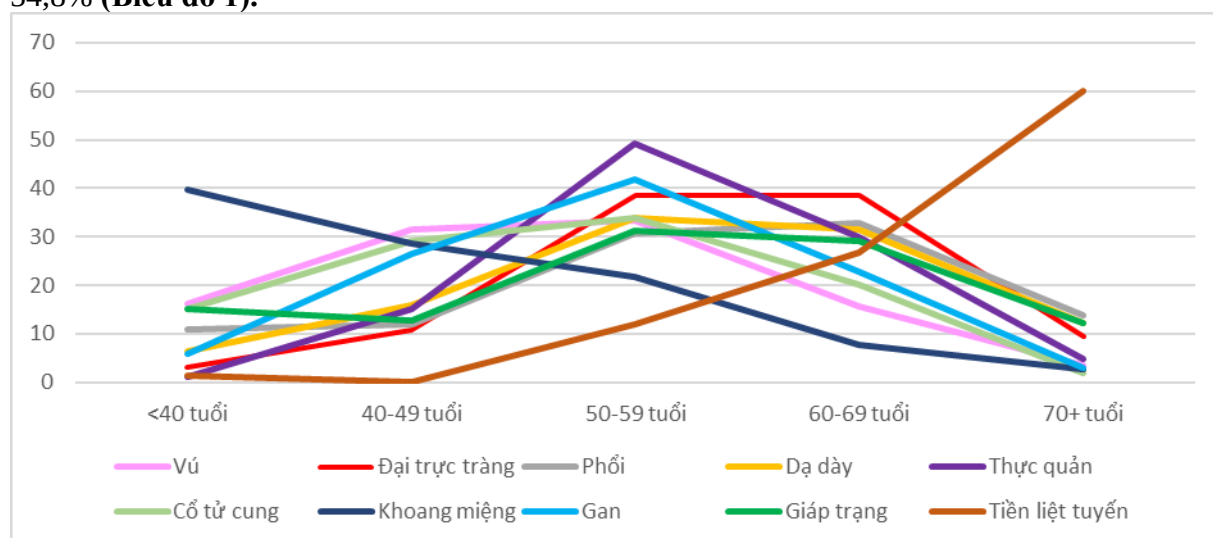
Trong mười loại ung thư phổ biến được khảo sát tại Bệnh viện K, ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất (27,7%), sau đó là ung thư phổi (17,9%), ung thư đại trực tràng (17,1%), ung thư dạ dày (12,3%) và ung thư thực quản (8,2%). Ung thư tuyến giáp có xu hướng tăng nhanh.

Bảng 2. Phân bố loại bệnh ung thư theo năm tại Bệnh viện K

	2016		2017		2018		2016-2018	
	N=3422		N=4684		N=4533		N=12639	
Loại ung thư	n	%	n	%	n	%	n	%
Vú	1178	34,4	1296	27,7	1026	22,6	3500	27,7
Đại trực tràng	661	19,3	788	16,8	708	15,6	2157	17,1
Phổi	574	16,8	850	18,2	840	18,5	2264	17,9
Dạ dày	493	14,4	626	13,4	435	9,6	1554	12,3
Thực quản	197	5,8	435	9,3	402	8,9	1034	8,2
Cổ tử cung	152	4,4	330	7,1	429	9,5	911	7,2
Khoang miệng	67	2,0	106	2,3	130	2,9	303	2,4
Gan	52	1,5	77	1,6	85	1,9	214	1,7
Tuyến giáp	26	0,8	143	3,1	458	10,1	627	5,0
Tiền liệt tuyến	22	0,6	33	0,7	20	0,4	75	0,6

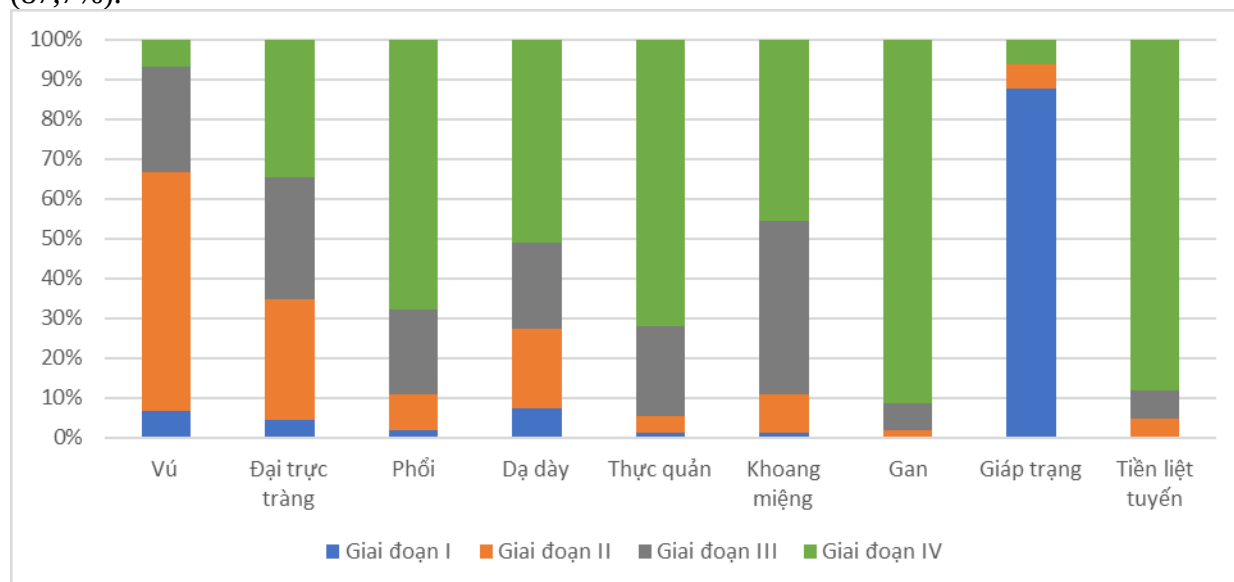
Phần lớn các loại ung thư đều có tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi từ 50-59 tuổi, bao gồm: ung thư vú, ung thư phổi, ung thư dạ dày, ung thư thực quản, ung thư cổ tử cung, ung thư khoang miệng và ung thư gan. Ung thư đại trực tràng ghi nhận số mắc cao nhất trong lứa tuổi từ 60-69 tuổi (32,8%), ung thư tuyến giáp có tỷ lệ mắc cao nhất ở lứa tuổi <40 tuổi, ung thư tiền liệt tuyến ghi nhận chủ yếu từ lứa tuổi từ 60 tuổi trở lên. Ngược lại, ung thư tiền liệt tuyến thì có xu hướng mắc tăng cao ở những người nhiều tuổi, tuổi càng cao thì tỷ lệ mắc

càng tăng, đặc biệt đỉnh tuổi mắc là nhóm trên 70 tuổi chiếm hơn 1 nửa số người mắc với 54,8% (**Biểu đồ 1**).



Biểu đồ 1. Phân bố nhóm tuổi theo từng loại ung thư tại Bệnh viện K

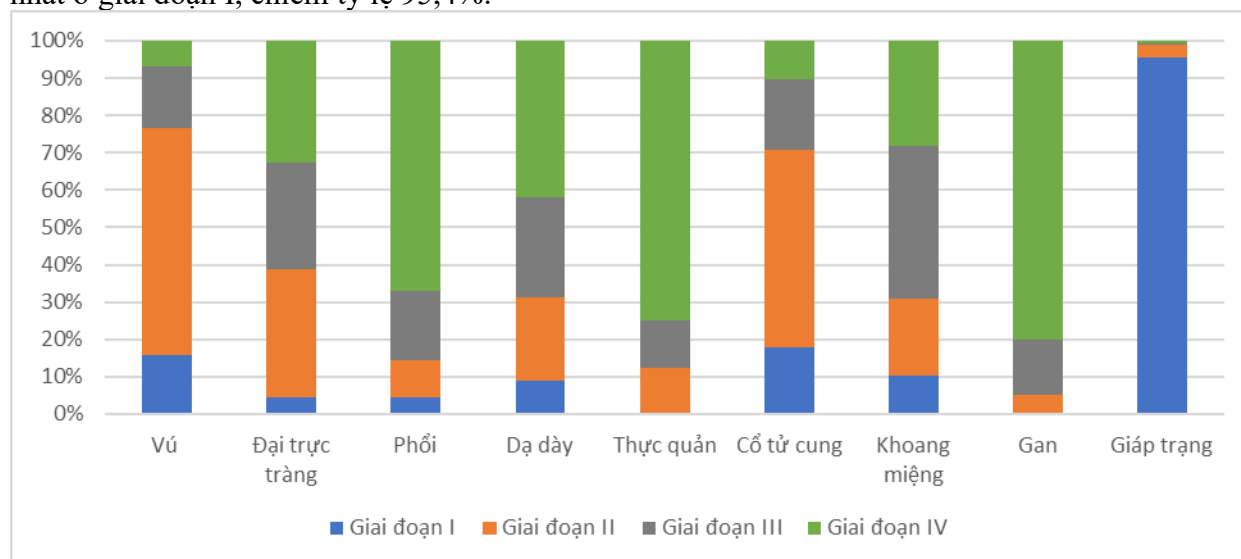
Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện chung cho cả mười bệnh ung thư ở giai đoạn I có xu hướng tăng, từ 8,2% năm 2016 lên đến 21% năm 2018. Tuy nhiên, đối với từng loại ung thư, tỷ lệ giai đoạn bệnh khác nhau và khác biệt theo giới. **Biểu đồ 2** cho thấy ở nam giới, ung thư gan, tiền liệt tuyến, thực quản, phổi và dạ dày đều ghi nhận nhiều nhất ở giai đoạn IV (91,2%, 88,1%, 71,9%, 67,7% và 51%). Ngược lại, ung thư tuyến giáp ghi nhận chủ yếu ở giai đoạn I (87,7%).



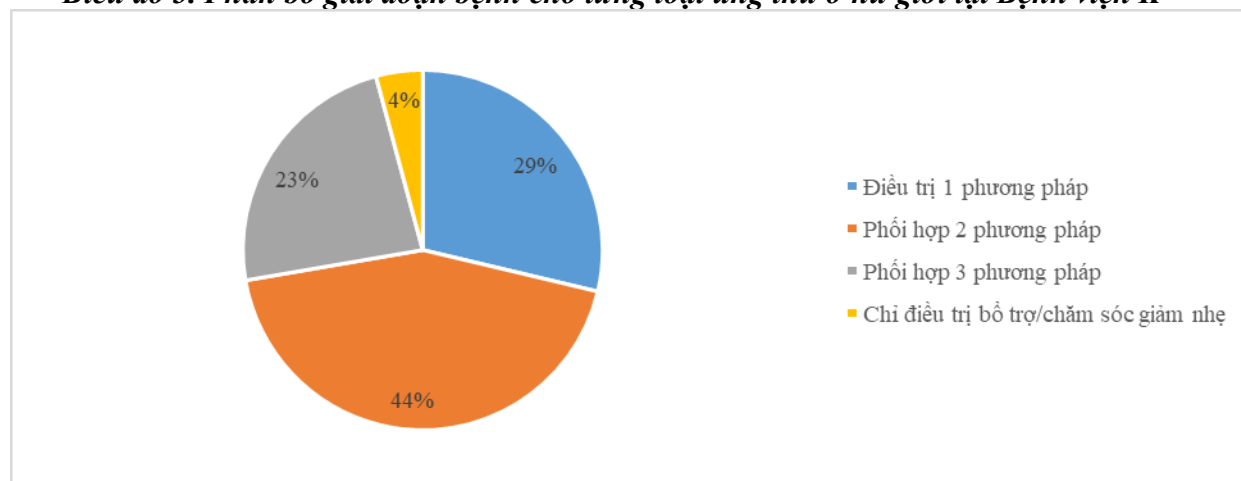
Biểu đồ 2. Phân bố giai đoạn bệnh cho từng loại ung thư ở nam giới tại Bệnh viện K

Biểu đồ 2 cho thấy ở nữ giới, ung thư vú, cổ tử cung ghi nhận chủ yếu ở giai đoạn II với tỷ lệ lần lượt là 60,7% và 53%. Ung thư phổi, dạ dày, thực quản và gan ghi nhận nhiều ở giai đoạn IV với tỷ lệ lần lượt là (67,1%, 42%, 75% và 80%). Ung thư khoang miệng chủ yếu là ở

giai đoạn III (41%). Tương tự nam giới, ung thư tuyến giáp ở các bệnh nhân nữ gặp nhiều nhất ở giai đoạn I, chiếm tỷ lệ 95,4%.



Biểu đồ 3. Phân bố giai đoạn bệnh cho từng loại ung thư ở nữ giới tại Bệnh viện K



Biểu đồ 4. Phân bố điều trị phối hợp các phương pháp tại Bệnh viện K

Trong số 12.639 trường hợp ung thư điều trị tại Bệnh viện K, đa số điều được điều trị phối hợp nhiều phương pháp (**Biểu đồ 4**). Trong đó, điều trị phối hợp 2 phương pháp là mô hình điều trị được sử dụng nhiều nhất, chiếm 43,6%. Tiếp theo đó là điều trị bằng 1 phương pháp với 28,7% và điều trị phối hợp 3 phương pháp với tỷ lệ 23,5%. Số bệnh nhân chỉ điều trị hỗ trợ/chăm sóc giảm nhẹ chiếm tỷ lệ thấp (4,2%).

IV. BÀN LUẬN

Bệnh viện K là bệnh viện chuyên khoa ung bướu hạng I, thành lập theo Quyết định số 711/QĐ-BYT ngày 17/07/1969 của Bộ trưởng Bộ Y tế. Bệnh viện K hoạt động với

03 cơ sở: Tân Triều, Quán Sứ, Tam Hiệp với quy mô 2.400 giường bệnh. Bệnh viện K chủ yếu thực hiện khám chữa bệnh cho người dân sinh sống tại khu vực miền Bắc và Bắc miền Trung. Tỷ lệ bệnh nhân nữ đến khám

tại bệnh viện K qua các năm từ 2016-2018 đều cao hơn tỷ lệ bệnh nhân nam. Tỷ lệ này cũng tương tự trong các giai đoạn trước [2], [3]. Điều này có thể lý giải do bệnh nhân nữ có xu hướng quan tâm đến các vấn đề sức khỏe nhiều hơn nam giới, ngoài ra tỷ lệ ung thư vú ở nữ chiếm số lượng cao nhất trong tổng số các bệnh ung thư trong nghiên cứu có thể ảnh hưởng đến tỷ trọng về giới này.

Trong mười loại ung thư phổ biến tại Bệnh viện K ghi nhận trong giai đoạn 2016-2018, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày, ung thư thực quản lần lượt chiếm tỷ lệ cao nhất. Kết quả này tương đồng với tình hình bệnh ung thư tại Việt Nam nói chung[1]. Cơ cấu bệnh tật này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu tại Bệnh viện K giai đoạn 2009-2013 [4].

Phần lớn các loại ung thư đều có tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm tuổi từ 50-59 tuổi. Ung thư đại trực tràng, ung thư tiền liệt tuyến ghi nhận số mắc cao nhất trong nhóm tuổi từ trên 60 tuổi. Ung thư tuyến giáp có tỷ lệ mắc cao nhất ở nhóm dưới 40 tuổi.

Các bệnh nhân ung thư phổi, gan, tiền liệt tuyến, cổ tử cung phần lớn nhập viện Bệnh viện K khi ở giai đoạn muộn. Các bệnh nhân ung thư tuyến giáp, vú và thực quản thường được nhập viện khi ở giai đoạn sớm của bệnh. Tỷ lệ bệnh nhân nhập viện ở giai đoạn I có xu hướng tăng từ 8,2% năm 2016 lên 21% ở năm 2018. Điều này cho thấy sự thay đổi nhận thức của người bệnh về việc khám bệnh khi có các triệu chứng sớm, đồng thời cũng phản ánh khả năng chẩn đoán bệnh ở giai đoạn sớm đã được nâng cao. Tuy nhiên vẫn cần phải đẩy mạnh truyền thông và các chương trình sàng lọc, phát hiện sớm đối với

một số bệnh ung thư cụ thể như ung thư vú, đại trực tràng, phổi, gan, tiền liệt tuyến.

Nhìn nhận về xu hướng các bệnh ung thư phổ biến được ghi nhận tại Bệnh viện K giai đoạn 2016 đến 2018, ung thư tuyến giáp có xu hướng tăng nhanh, các ung thư khác như ung thư phổi, ung thư cổ tử cung, ung thư gan có tỷ lệ tăng nhẹ. Trong khi đó ung thư vú, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày có xu hướng giảm. Điều này có thể lý giải một phần bởi lý do đối tượng nghiên cứu từ tại các khoa Nội, trong khi đó đối với các loại ung thư này, các biện pháp phẫu thuật là điều trị đầu tiên, đặc biệt với những trường hợp chẩn đoán ở giai đoạn sớm.

Điều trị bệnh ung thư là điều trị đa mô thức nên tỷ lệ người bệnh được điều trị nội khoa kết hợp phẫu thuật/xạ trị, thường khá cao.

V. KẾT LUẬN

Trong giai đoạn 2016-2018, có tổng số 12.639 bệnh nhân mắc mười bệnh ung thư phổ biến nhập viện điều trị tại Bệnh viện K. Ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại trực tràng, ung thư dạ dày và ung thư thực quản (lần lượt là 27,7%, 17,9%, 17,1%, 12,3% và 8,2%) là các loại ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất. Nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là từ 50-59 tuổi. Tỷ lệ chẩn đoán ở giai đoạn sớm có xu hướng tăng, tuy nhiên một số bệnh như ung thư gan, tiền liệt tuyến, thực quản, phổi tỷ lệ chẩn đoán ở giai đoạn muộn (III,IV) vẫn còn khá cao.

KHUYẾN NGHỊ

Cần tiếp tục đẩy mạnh truyền thông và các chương trình sàng lọc, phát hiện sớm đối

với một số bệnh ung thư như ung thư vú, phổi, đại trực tràng, gan, tiền liệt tuyến.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Agency for Cancer Research (2020).** Vietnam Cancer Factsheet. <<https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>>, accessed: 20/12/2020.
2. **Bùi Diệu và Nguyễn Hoài Nga (2012).** Nhận xét cơ cấu bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện K

giai đoạn 2007-2011. Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam, 13-18.

3. **Bùi Diệu (2010).** Cơ cấu bệnh nhân đến điều trị tại Bệnh viện K trong 5 năm từ 2005 đến 2009. Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam, 57-61.
4. **Bùi Diệu, Nguyễn Thị Hoài Nga, và Phạm Quang Huy (2016).** Nhận xét cơ cấu bệnh nhân điều trị tại Bệnh viện K giai đoạn 2009-2013. Tạp Chí Ung Thư Học Việt Nam, 1.

TÌNH HÌNH NHIỄM HPV CỔ TỬ CUNG TYP NGUY CƠ CAO TẠI BỆNH VIỆN K

**Dương Minh Long¹, Bạch Thị Hoài Phương¹, Nguyễn Ngọc Dương¹,
Nguyễn Hương Xuân², Nguyễn Văn Chủ¹**

TÓM TẮT

Ung thư cổ tử cung là một trong những bệnh lý ung thư thường gặp và gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ. Virus HPV được chứng minh là thủ phạm chính trong sự hình thành ung thư cổ tử cung, gần 90% các trường hợp ung thư cổ tử cung có thể do nhiễm HPV. **Mục tiêu:** Xác định tỉ lệ nhiễm và một số mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và tổn thương tế bào học cổ tử cung ở bệnh nhân nữ tại Bệnh viện K Trung Ương. **Đối tượng và phương pháp:** Tổng số 2497 bệnh nhân nữ tuổi từ 16-75 đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu từ 1/2020-9/2020. Bệnh phẩm tế bào cổ tử cung được thu thập để thực

hiện xét nghiệm tế bào học và định genotype HPV. **Kết quả và bàn luận:** Kết quả cho thấy tỉ lệ nhiễm HPV là 13,3%, tỉ lệ bất thường tế bào cổ tử cung là 4,1% (trong đó 0,5% LSIL, 1,1 % HSIL, 0,5% SCC). **Kết luận:** Phụ nữ nhiễm HPV nguy cơ cao có nguy cơ mắc bất thường tế bào học cao gấp 15,92 lần (95% CI 10,33-24,51) so với người không nhiễm, dương tính với HPV typ 16, typ 18 và 12 typ nguy cơ cao khác làm tăng nguy cơ mắc ung thư tế bào vảy cổ tử cung từ 1,63-34,63 lần.

Từ khóa: HPV nguy cơ cao, tổn thương tế bào cổ tử cung

SUMMARY

PREVALENCE OF CERVICAL INFECTION WITH HIGH RISK HPV AT K HOSPITAL

Background: Cervical cancer is one of the most common cancer and leading causes of death in women. HPV is the most important risk factor for cervical cancer, nearly 90% cases of cervical

¹Bệnh viện K,

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Dương Minh Long
Email: longdm@bvk.org.vn 0349652570

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

cancer can be attributable to HPV infection.

Purpose: Identifying prevalence of high risk type –HPV infection and the relation with cervical lesions at National Cancer Hospital.

Materials and methods: A total of 2497 women aged 16-75 years were enrolled at baseline. Cervical cell specimens were collected for cytological examination and HPV genotype detection. **Result and conclusion:** The result showed that HPV prevalence was 13,3% at baseline, abnormal cytology result was 4,1% (0,5 LSIL, 1,1% HSIL, 0,5% SCC). In conclusion, women with high risk HPV infection was significantly associated with higher risk of abnormal cervical cytology compared to HPV clearance (OR: 15,92, 95%CI 10,33-24,51, $p<0,05$). Positive with high risk HPV 16, 18 and 12 other types women was associated with developing SCC compared to uninfected women (OR: 1,63-34,63, 95% CI 2,95-49,55)

Keywords: high risk HPV, cervical cytology lesions.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới ung thư cổ tử cung là căn bệnh được chẩn đoán phổ biến thứ hai và là nguyên nhân gây tử vong đứng thứ ba do ung thư ở phụ nữ ở các nước phát triển [1]. HPV (Human Papilloma Virus) là tác nhân lây truyền qua đường tình dục phổ biến nhất, là thủ phạm chính gây ra các tổn thương tiền ung thư và ung thư cổ tử cung [2]. Ở Bệnh viện K có nhiều nghiên cứu về HPV nhưng còn thiếu những nghiên cứu đánh giá về sự nhiễm HPV nguy cơ cao trên những tổn thương tế bào học cổ tử cung ở bệnh nhân được khám phụ khoa. Đồng thời kỹ thuật xét nghiệm HPV trên hệ thống Cobas 4800 được triển khai và đưa vào khám sàng lọc tại bệnh viện và nâng cao hiệu quả sàng lọc HPV, nên chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu sau:

1. Nhận xét tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao và tổn thương tế bào học cổ tử cung ở bệnh nhân được khám phụ khoa tại Bệnh viện K.

2. Nhận xét một số mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và tổn thương tế bào học cổ tử cung.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 2497 phụ nữ đến khám và làm đồng thời xét nghiệm tế bào học cổ tử cung và định genotype HPV nguy cơ cao từ 1/2020-9/2020

2.2. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang

2.3. Nghiên cứu sinh học phân tử: Xét nghiệm Cobas 4800 HPV là xét nghiệm Multiplex Realtime PCR phát hiện định tính 14 typ HPV nguy cơ cao trên bệnh phẩm tế bào cổ tử cung. Mẫu tế bào được lấy vào lọ dung dịch chuyên dụng và được xử lý tự động bằng máy từ tách chiết acid nucleic tới phản ứng khuếch đại PCR, các đoạn mồi và đầu dò đặc hiệu cho các typ HPV nguy cơ cao được sử dụng để phát hiện 12 typ nguy cơ cao khác và định danh riêng typ 16 và typ18.

2.4. Chỉ số nghiên cứu

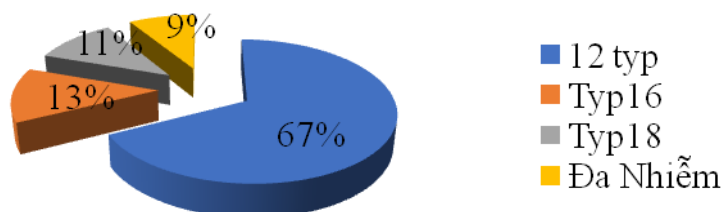
- Tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao: tính theo %
- Các typ HPV: typ 16, 18, 12 typ nguy cơ cao khác
- Đặc điểm tổn thương tế bào học cổ tử cung: theo Bethesda 2014

2.5. Xử lý số liệu

Các số liệu thu thập (tuổi, kết quả tế bào học, định typ HPV nguy cơ cao) sẽ được nhập và xử lý theo các thuật toán thống kê y học trên máy vi tính bằng phần mềm SPSS 16.0. Tính các tỷ lệ, trị số trung bình. Áp dụng các test để so sánh 2 tỷ lệ có giá trị p trong đó các test có ý nghĩa thống kê khi $p<0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao



Biểu đồ 3.1. Tỷ lệ phân bố các typ HPV nguy cơ cao

Trong 2497 phụ nữ được làm xét nghiệm HPV có 331 người dương tính với các typ HPV nguy cơ cao chiếm tỷ lệ 13,3%, trong đó HPV typ16 chiếm 1,7%, HPV typ18 chiếm 1,4%, 12 typ nguy cơ cao còn lại chiếm 9%.

3.2. Mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và tổn thương tế bào

Bảng 3.1. Mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và bất thường tế bào học

HPV nguy cơ cao	Tế bào bình thường	Tế bào bất thường	Tổng	OR	95% CI
Âm tính	2132 (88,98%)	34 (33,66%)	2166 (96,74%)	15,92	10,33-24,51
Dương tính	264 (11,02%)	67 (66,34%)	331 (13,26%)		
Tổng	2396 (96,0%)	101(4,0%)	2497(100%)		

Những người nhiễm HPV nguy cơ cao sẽ có khả năng bất thường tế bào cổ tử cung cao gấp 15,92 lần so với người không nhiễm, $p < 0,05$.

Bảng 3.2. Mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao và tổn thương tế bào vảy

HPV		Âm tính	Dương tính	OR	95%CI	P
TBH						
ASC	-	2153 (99,4%)	312 (94,3%)	10,09	4,93-20,63	0,00
	+	13(0,6%)	19 (5,7%)			
ASC-H	-	2162 (99,8%)	322 (97,3%)	15,11	4,62-49,34	0,00
	+	4 (0,2%)	9 (2,7%)			
LSIL	-	2161 (99,7%)	324 (97,8%)	9,34	2,95-29,59	0,00
	+	5 (0,3%)	7 (2,2%)			
HSIL	-	2159 (99,6%)	310 (93,6%)	20,89	8,81-49,55	0,00
	+	7 (0,4%)	21 (6,4%)			
SCC	-	2162 (99,9%)	322 (97,3%)	15,11	4,62-49,34	0,00
	+	4 (0,1%)	9 (2,7%)			

Những phụ nữ nhiễm HPV có nguy cơ bất thường tế bào học với tổn thương ASCUS, ASC-H, LSIL, HSIL, SCC tăng 10,09; 15,11; 9,43, 20,89 và 15,1 lần so với người không nhiễm.

Bảng 3.3. Mối liên quan giữa nhiễm HR- HPV và ung thư tế bào vảy cổ tử cung

		SCC(-)	SCC(+)	Tổng	OR(95% CI)	P
Typ 16	-	2424 (97,6%)	7 (53,9%)	2431(97,4%)	34,63 11,29-106,14	0,00
	+	60 (2,4%)	6 (46,1%)	66 (2,6%)		
Typ 18	-	2441(98,3%)	11 (84,5%)	2452 (98,2%)	10,32 2,22-47,97	0,22
	+	43 (1,7%)	2 (15,5%)	45 (1,8%)		
12 typ khác	-	2235 (89,9%)	11 (84,5%)	2246 (89,9%)	1,63 0,36-7,40	0,381
	+	249 (10,1%)	2 (15,5%)	251(10,1%)		
Đa nhiễm	-	2456 (98,9%)	12 (92,3%)	2468 (98,8%)	7,31 0,91-58,14	0,141
	+	28 (1,1%)	1 (7,7%)	29 (1,2%)		
Tổng		2484 (99,5%)	13 (0,5%)	2497 (100%)		

Nguy cơ ung thư tế bào vảy cao nhất ở nhóm phụ nữ nhiễm HPV typ16 với OR: 34,63 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Nhóm nhiễm HPV typ 18, 12 typ khác và đa nhiễm có nguy cơ thấp hơn với OR lần lượt 10,32; 1,63; 7,31 nhưng không có ý nghĩa thống kê $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao

Sử dụng hệ thống Cobas 4800 để định typ HPV nguy cơ cao của 2497 đối tượng trong nghiên cứu phát hiện có 331 trường hợp dương tính với HPV nguy cơ cao, chiếm tỷ lệ 13,3%. Năm 2017, một nghiên cứu phân tích gộp từ 32 nghiên cứu khác nhau của Sabeena tiến hành sàng lọc trên 224.320 phụ nữ cho tỷ lệ nhiễm HPV khoảng 11% [3].

So sánh với tỷ lệ nhiễm HPV từ các nghiên cứu trong nước của Vũ Thị Nhung là 12% [4], Cao Chu Minh xác định tỷ lệ nhiễm HPV ở phụ nữ tại Mỹ Tho, Tiền Giang là 11,73% [5], như vậy nghiên cứu này có kết quả cao hơn so với các nghiên cứu trên do đối tượng trong bệnh viện K sẽ có tỷ lệ nhiễm cao hơn so với cộng đồng do chọn mẫu. Chúng tôi thấy tỷ lệ nhiễm 12 typ nguy cơ cao khác chiếm tỷ lệ cao nhất là 9,0%, tiếp theo là typ 16 (1,7%) và typ 18 (1,4%). Nhóm đa nhiễm gồm 29 ca chiếm 1,2% đây

là các trường hợp nhiễm typ16 và/ hoặc typ 18 với ít nhất 1 trong 12 typ nguy cơ cao còn lại. Trong nghiên cứu này chúng tôi nhận thấy nếu tính tỷ lệ nhiễm riêng từng typ thì thường gặp typ 16 và typ 18 nhất so với từng typ trong 12 typ nguy cơ cao còn lại.

4.2. Mối liên quan giữa nhiễm HPV nguy cơ cao với ung thư biểu mô cổ tử cung

Kết quả từ bảng 3.1 và 3.2 cho thấy những người nhiễm HPV nguy cơ cao có nguy cơ tổn thương tế bào cổ tử cung cao gấp 15,92 lần người không nhiễm. Đồng thời, nhiễm HPV nguy cơ cao làm tăng nguy cơ mắc tổn thương ASC, ASC-H, LSIL, HSIL, SCC lần lượt 10,09; 15,11; 9,34; 20,89; 15,11 lần. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với nghiên cứu của Mu-Mu-Shwe, phụ nữ nhiễm HPV có bất thường tế bào học cao gấp 10 lần phụ nữ không nhiễm [6]. Trong nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy sự ảnh hưởng

mạnh mẽ của nhiễm HPV typ 16, 18 với tổn thương tế bào học cổ tử cung. Bảng 3.3 cho thấy nhóm phụ nữ nhiễm HPV typ 16 có nguy cơ ung thư tế bào vảy gấp 34,63 và cao hơn so với nhiễm typ 18 với nguy cơ ung thư tế bào vảy gấp 10,32 lần so với nhóm không nhiễm, nhóm phụ nữ nhiễm ít nhất 12 typ nguy cơ cao còn lại có nguy cơ thấp nhất là 1,63 lần. Một nghiên cứu của Clifford tiến hành năm 2002 trên 85 nghiên cứu về mối liên quan giữa HPV và ung thư cổ tử cung xâm nhập cho thấy HPV typ 16 hay gặp ở ung thư tế bào vảy hơn là ung thư tuyến với tỷ lệ 55,2% và 31,3% [7]. Theo nghiên cứu của Phoolcharoen thực hiện trên những phụ nữ ở vùng ngoại ô Thái Lan cho thấy tất cả các trường hợp ung thư cổ tử cung xâm nhập dương tính với HPV typ 16 chiếm tỷ lệ 75%. Đồng thời phụ nữ nhiễm HPV typ 16 có nguy cơ mắc ung thư tế bào vảy cao gấp 62,6 lần người không mắc HPV [8]. Khi so sánh, chúng tôi nhận thấy tỉ lệ nhiễm HPV nguy cơ cao và ảnh hưởng của nhiễm HPV typ 16 trong ung thư cổ tử cung trên tế bào học của nghiên cứu này tương đồng với các nghiên cứu đã được công bố của Clifford, Phoolcharoen.

V. KẾT LUẬN

Qua làm xét nghiệm HPV và phiên đồ PAP của 2497 phụ nữ được khám tại Bệnh viện K, chúng tôi rút ra kết luận sau:

- Tỷ lệ nhiễm HPV typ nguy cơ cao ở nhóm phụ nữ tham gia nghiên cứu là 13,3%
- Những phụ nữ nhiễm HPV typ nguy cơ cao có nguy cơ bất thường tế bào cổ tử cung cao gấp 15,92 lần những người không nhiễm HPV nguy cơ cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **De Martel C., Plummer M., Vignat J., Franceschi S (2017).** Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer.* ;141:664–670
2. **IARC (1995).** Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 33- 39
3. **Sabeena, et al (2017).** Community-Based Prevalence of Genital Human Papilloma Virus (HPV) Infection: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*, 18(1), 145–154.
4. **Vũ Thị Nhung (2007).** Khảo sát tình hình nhiễm các typ HPV ở phụ nữ Thành phố Hồ Chí Minh bằng kỹ thuật sinh học phân tử. Báo cáo tại Hội thảo đánh giá nhu cầu xây dựng chương trình phòng chống ung thư cổ tử cung tại Việt Nam.
5. **Cao Minh Chu, Lê Trung Thọ (2013).** “Nghiên cứu tỷ lệ nhiễm Human Papilloma virus ở phụ nữ Cần Thơ và một số yếu tố liên quan”, *Tạp chí Y học Thực hành*, Bộ Y tế, 875, tr41-44.
6. **Mu-Mu-Shwe, et al (2014).** Prevalence of high-risk human papilloma virus (HR-HPV) infection among women with normal and abnormal cervical cytology in Myanmar. *Acta Med Okayama*, 68(2), 79–87.
7. **Clifford G.M., et al (2003).** Human papillomavirus types in invasive cervical cancer worldwide: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 88(1), 63–73.
8. **Phoolcharoen, et al (2017).** A population-based study of cervical cytology findings and human papillomavirus infection in a suburban area of Thailand. *Gynecol Oncol Rep*, 21, 73–77.

NHU CẦU VÀ NỘI DUNG CHƯƠNG TRÌNH ĐÀO TẠO ĐIỀU DƯỠNG UNG THƯ: KẾT QUẢ TỪ NGHIÊN CỨU ĐỊNH TÍNH

Trần Văn Dũng*, Lưu Hồng Huy*,
Đỗ Quang Tuyền***, Trần Thị Thanh Hương*,**

TÓM TẮT

Mục tiêu: 1) Mô tả thực trạng và nhu cầu đào tạo điều dưỡng ung thư tại Việt Nam. 2) Đề xuất các nội dung của chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư. **Đối tượng và phương pháp:** Tổng quan các tài liệu điều dưỡng ung thư và nghiên cứu định tính được áp dụng, với 48 cuộc phỏng vấn sâu các cán bộ là lãnh đạo khoa, bác sĩ điều trị và điều dưỡng của Bệnh viện K được thực hiện năm 2020. **Kết quả:** Hình thức đào tạo cho điều dưỡng ung thư hiện nay là đào tạo tại chỗ, chưa có chương trình riêng biệt và hệ thống. Xây dựng và triển khai chương trình đào tạo dành cho điều dưỡng ung thư là cần thiết. Chương trình gồm hai cấu phần: các môn cơ sở ngành (Điều dưỡng cơ bản; Kiểm soát nhiễm khuẩn, Kỹ năng giao tiếp, Nghiên cứu khoa học) và các môn chuyên ngành (Ung thư học cơ bản; Nguyên tắc tiếp cận trong thực hành điều dưỡng; Chăm sóc trước, trong và sau phẫu thuật, xạ trị, hóa trị; Chăm sóc giảm nhẹ; Tư vấn và trị liệu tâm lý). **Kết luận:** Xây dựng và triển khai các chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư là cần thiết nhằm nâng cao chất lượng chăm sóc và điều trị toàn diện cho người bệnh tại các cơ sở ung thư của Việt Nam.

*Bệnh viện K

**Trường Đại học Y Hà Nội

***Trường Đại học Thăng Long.

Chịu trách nhiệm chính: Trần Văn Dũng

Email: dungtranvk1011@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 16.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Từ khóa: điều dưỡng ung thư, chương trình đào tạo, nhu cầu đào tạo.

SUMMARY

DEMAND AND CONTENT OF ONCOLOGY NURSING TRAINING PROGRAM: RESULTS FROM QUALITATIVE RESEARCH

Purpose: Describe the situation and needs of oncology nursing training in Vietnam. To propose the contents of oncology nursing training program. **Subject and methods:** Review nursing oncology program and qualitative research was applied, with 48 in-depth interviews (faculty leaders, medical doctors, and nurses in K Hospital) were conducted in 2020. **Results:** 1) The current form of oncology training for nurses is on-the-job training, with no separate and systematic training program. It is necessary to develop and implement a separate training program for oncology nurses. 2) The program proposal consists of two components: basic subjects (Basic nursing; Infection control, Communication skills, Scientific research) and and specialized subjects (Basic Oncology; Approach principles in nursing practice; Caregiving before, during and after cancer surgery, radiology, chemotherapy; Palliative care; Counseling and psychotherapy). **Conclusion:** Development and implementation of oncology nursing training program is necessary to improve the comprehensive quality of cancer care and treatment for patients in cancer units in Vietnam.

Keywords: Oncology nursing, training program, training needs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế (IARC), gánh nặng ung thư toàn cầu ngày càng tăng. Báo cáo cho thấy, năm 2018 đã có tới 18,1 triệu ca mắc mới ung thư và 9,6 triệu ca chết do ung thư trên toàn thế giới [1]. Tại Việt Nam, ước tính số ca mắc mới và tử vong do ung thư năm 2018 lần lượt là 164.671 (0,17% tổng dân số, 114.871 (0,12% tổng dân số). Gánh nặng bệnh ung thư trên thế giới nói chung và tại Việt Nam nói riêng ngày càng gia tăng trong thời gian gần đây và dự kiến sẽ trở lên nghiêm trọng hơn trong thời gian tới. Các nghiên cứu cho thấy tình hình mắc ung thư ở nước ta hiện đứng thứ 5 tại Đông Nam Á, thứ 19 tại Châu Á và đứng thứ 99/185 quốc gia và vùng lãnh thổ trên toàn thế giới [2]. Số liệu về số ca mắc mới và số trường hợp tử vong do ung thư tại Việt Nam năm 2018 được xác định là tăng gấp 3 lần trong 30 năm qua [3]. Do đó, nhu cầu về số lượng cũng như chất lượng nguồn nhân lực y tế trong công tác chăm sóc và điều trị người bệnh ung thư là rất lớn. Trong đó, điều dưỡng đóng góp một phần quan trọng trong công tác chăm sóc và điều trị ung thư cho người bệnh. Theo thống kê của Tổ chức y tế thế giới, có tới 29 triệu điều dưỡng và nữ hộ sinh trên thế giới [1], chiếm số lượng lớn trong tổng số nguồn nhân lực y tế tại các bệnh viện, các phòng khám và cơ sở y tế.

Điều trị ung thư là điều trị đa mô thức, do đó đòi hỏi các điều dưỡng cần chuyên sâu theo chuyên ngành ung thư để đảm bảo chất lượng chăm sóc và điều trị cho người bệnh ung thư. Để thực hiện được điều này, chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư đóng vai trò quan trọng trong việc cung cấp đầy đủ kiến thức và kỹ năng chuyên môn cần thiết cho nguồn nhân lực điều dưỡng ung thư. Tuy nhiên, Việt Nam hiện nay chưa có chương

trình đào tạo ung thư dành riêng cho điều dưỡng. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu mô tả nhu cầu đào tạo và xây dựng khung chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư tại Việt Nam.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Thời gian và địa điểm: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 03/2020 đến tháng 10/2020

2.2 Thiết kế nghiên cứu: Tổng quan tài liệu kết hợp với nghiên cứu định tính (áp dụng phương pháp phỏng vấn sâu)

2.3 Đối tượng nghiên cứu: Bác sĩ, điều dưỡng làm việc tại Bệnh viện K, bao gồm: lãnh đạo khoa/phòng; bác sĩ điều trị; các điều dưỡng.

2.4 Mẫu nghiên cứu: cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Cỡ mẫu:

- Tổng quan tài liệu: Chương trình đào tạo điều dưỡng tại Việt Nam và các chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư từ các nước

- Phỏng vấn sâu: 48 cán bộ từ 4 khối (nội, ngoại, xạ, cận lâm sàng của Bệnh viện K).

Cách chọn mẫu:

- Tổng quan tài liệu: áp dụng quy trình tìm kiếm sàng lọc và lựa chọn tài liệu PRISMA [5] dựa trên các tiêu chí lựa chọn gồm có: 1) Thời lượng của chương trình từ 3 đến 6 tháng; 2) Có cấp văn bằng, chứng chỉ; 3) Chương trình đào tạo dành riêng cho điều dưỡng ung thư; 4) Tìm kiếm được giáo trình đầy đủ của chương trình; 5) Chương trình đang được áp dụng triển khai.

- Phỏng vấn sâu: 48 cán bộ tại Bệnh viện K đến từ 4 khối trên, trong đó tại mỗi khối chọn ngẫu nhiên 12 cán bộ gồm có: đại diện cho cán bộ quản lý (lãnh đạo khoa), cán bộ trực tiếp điều trị và làm việc với điều dưỡng (bác sĩ điều trị), cán bộ trực tiếp quản lý

điều dưỡng (điều dưỡng trưởng), điều dưỡng có >3 năm kinh nghiệm và điều dưỡng ≤ 1 năm kinh nghiệm.

2.5 Công cụ nghiên cứu: Hướng dẫn phỏng vấn sâu được xây dựng gồm các nội dung chính như sau:

- Đối với lãnh đạo khoa và bác sĩ điều trị: 1) Đánh giá của lãnh đạo khoa, bác sĩ về thực trạng đào tạo điều dưỡng ung thư hiện nay, đánh giá chung về trình độ của các điều dưỡng ung thư. 2) Đề xuất các nội dung kiến thức và kỹ năng cần bổ sung và cần đào tạo cho các điều dưỡng ung thư.

- Đối với điều dưỡng: 1) Hình thức đào tạo đã được tham gia và đánh giá trình độ, kỹ năng chăm sóc và nhu cầu của các điều dưỡng trong khoa và điều dưỡng ung thư nói chung. 2) Đề xuất nội dung kiến thức và kỹ năng cần đào tạo cho các điều dưỡng ung thư.

2.6 Phương pháp thu thập: Mỗi cuộc phỏng vấn sâu có thời gian từ 15 đến 20 phút. Các cán bộ được thông báo về nội dung, mục đích cuộc phỏng vấn trước khi điều tra viên tiến hành phỏng vấn sâu. Các cuộc phỏng vấn sâu đều được ghi âm.

2.7 Phân tích và xử lý số liệu: Nội dung các cuộc phỏng vấn sâu được gỡ băng, tổng hợp và phân tích theo chủ đề nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Thực trạng đào tạo và nhu cầu của điều dưỡng ung thư

Thực trạng đào tạo điều dưỡng ung thư

Các điều dưỡng mới được đào tạo tại chỗ (On-the-job training), trong đó các điều dưỡng có kinh nghiệm trực tiếp hướng dẫn điều dưỡng mới thông qua các công việc thường xuyên tại khoa.

“Đào tạo cho điều dưỡng mới là do điều dưỡng trưởng hoặc lãnh đạo khoa phân công

điều dưỡng có kinh nghiệm trong khoa hướng dẫn. Hàng tuần, có rà soát và ôn lại các nội dung của điều dưỡng mới học” - Điều dưỡng trưởng, Khoa xạ.

Bên cạnh đó, điều dưỡng tham gia các buổi sinh hoạt khoa học, khóa học do Bệnh viện K và các đơn vị ung thư tổ chức. Tuy nhiên, các điều dưỡng chưa được tham gia khóa đào tạo điều dưỡng ung thư (cấp văn bằng, chứng chỉ).

“Năm nay, Bệnh viện K đã triển khai các khóa học, seminar và kiểm tra đánh giá trình độ điều dưỡng ung thư. Tuy nhiên, chưa có khóa học toàn diện dành cho điều dưỡng ung thư, đặc biệt các điều dưỡng mới” - Lãnh đạo, Khoa nội.

Thực trạng nhu cầu đào tạo của điều dưỡng ung thư

Các bác sĩ, điều dưỡng tham gia phỏng vấn sâu đều cho rằng sự cần thiết trong việc xây dựng và triển khai các khóa đào tạo ung thư dành cho các điều dưỡng mới trước khi chính thức làm việc tại các đơn vị ung thư.

“Các điều dưỡng mới cần tham gia khóa học điều dưỡng ung thư cơ bản trước khi chính thức làm tại các Khoa.” - Bác sĩ, Khoa ngoại

Để cải thiện chất lượng và nâng cao hiệu quả chăm sóc và điều trị cho người bệnh ung thư, các điều dưỡng cần được đào tạo nâng cao kiến thức và kỹ năng chăm sóc cơ bản cho người bệnh ung thư. Bên cạnh đó, điều dưỡng cần được đào tạo chuyên sâu về các nội dung chuyên môn theo từng khoa.

“Tôi cho rằng các điều dưỡng cần tham gia khóa học tổng quát về điều dưỡng ung thư cơ bản. Sau đó, tham gia khóa học chuyên sâu phù hợp với khoa sẽ giúp điều dưỡng có khả năng chăm sóc toàn diện” - Điều dưỡng trưởng, Khoa nội.

Bên cạnh đó, khóa học đào tạo điều dưỡng ung thư cần có thời lượng khoảng 6 tháng và thời gian học thực hành nhiều gấp hai đến ba lần so với thời gian học lý thuyết.

“Tôi cho rằng khóa học cần có thời lượng khoảng 6 tháng là phù hợp và thời gian học thực hành cần chiếm 60-70%” - Điều dưỡng, Khoa cận lâm sàng.

3.2 Chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư

Kết quả rà soát tài liệu một số chương trình đào tạo điều dưỡng tại Việt Nam và Chuẩn năng lực cơ bản của điều dưỡng Việt Nam cho thấy: các điều dưỡng sau khi tốt nghiệp từ trình độ cao đẳng điều dưỡng trở lên, đã được trang bị các kiến thức và kỹ năng cơ bản trong chăm sóc người bệnh. Tuy

nhien, các chương trình đào tạo điều dưỡng hiện nay tại Việt Nam chưa có nội dung chuyên sâu dành cho các chuyên khoa, trong đó có chuyên khoa ung thư.

Kết quả từ 48 cuộc phỏng vấn sâu các bác sĩ & điều dưỡng tại Bệnh viện K và tham khảo các chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư của các nước Nhật Bản, Châu Âu, Mỹ [4], [5], [6] (Các tài liệu này là kết quả từ việc áp dụng quy trình tìm kiếm sàng lọc và lựa chọn tài liệu PRISMA [7]. Tìm kiếm toàn diện các chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư của các nước trên thế giới thông qua các website khoa học và dựa trên 05 tiêu chí tìm kiếm và lựa chọn chương trình) khung chương trình đào tạo dành cho điều dưỡng ung thư được đề xuất gồm có:

Chương trình	Nội dung
Các môn cơ sở ngành	1. Điều dưỡng cơ bản
	2. Kiểm soát nhiễm khuẩn trong thực hành điều dưỡng
	3. Kỹ năng giao tiếp trong thực hành điều dưỡng ung thư
	4. Nghiên cứu khoa học trong điều dưỡng
Các môn chuyên ngành	5. Ung thư học cơ bản
	6. Nguyên tắc tiếp cận trong thực hành điều dưỡng ung thư
	7. Chăm sóc người bệnh ung thư phẫu thuật
	8. Chăm sóc người bệnh ung thư xạ trị
	9. Chăm sóc người bệnh ung thư hóa trị
	10. Chăm sóc giảm nhẹ triệu chứng cho người bệnh ung thư
	11. Tư vấn & trị liệu tâm lý người bệnh ung thư

Các môn cơ sở ngành

Kết quả từ các cuộc phỏng vấn sâu cho thấy, mặc dù đã tốt nghiệp từ các trường cao đẳng/đại học điều dưỡng, các điều dưỡng vẫn cần tham gia khóa học tổng quát về điều dưỡng nhằm cập nhật và hệ thống lại các kiến thức và kỹ năng thiết yếu trong chăm sóc người bệnh. Bên cạnh đó, điều dưỡng

đóng vai trò quan trọng trong hoạt động kiểm soát nhiễm khuẩn của các bệnh viện. Do vậy, điều dưỡng cần được đào tạo kiến thức, kỹ năng và tầm quan trọng của kiểm soát nhiễm khuẩn trong thực hành.

“Tôi cho rằng các điều dưỡng cần được học, rà soát các kiến thức và kỹ năng quan

trọng trong thực hành điều dưỡng cơ bản và kiểm soát nhiễm khuẩn tại bệnh viện vì đó là những điểm cơ bản nhất cần phải biết” - Bác sĩ, Khoa xạ.

Bên cạnh đó, kỹ năng giao tiếp của điều dưỡng có vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ và cải thiện chất lượng dịch vụ chăm sóc người bệnh ung thư. Điều dưỡng có nhu cầu lớn tham gia các khóa đào tạo về kỹ năng nghiên cứu khoa học.

“Tôi nhận thấy rằng hầu hết các điều dưỡng còn hạn chế về kỹ năng giao tiếp với người bệnh và kỹ năng tham gia nghiên cứu. Một phần vì chưa được đào tạo theo hệ thống” - Lãnh đạo Khoa ngoại.

Các môn chuyên ngành

Các bác sĩ và điều dưỡng đều chỉ ra rằng cần trang bị những kiến thức cơ bản về ung thư cho điều dưỡng trước khi làm việc tại các đơn vị ung bướu. Bên cạnh đó, các điều dưỡng cần hiểu rõ các nguyên tắc tiếp cận trong chăm sóc người bệnh ung thư. Điều này giúp đảm bảo tính hiệu quả trong các hoạt động chăm sóc người bệnh ung thư của điều dưỡng.

“Các điều dưỡng cần nắm vững các kiến thức cơ bản về ung thư trước khi làm việc tại Bệnh viện K. Đồng thời họ cần nắm rõ được các quy trình chuẩn của điều dưỡng nói chung, và quy trình chuẩn của điều dưỡng tại khoa ung bướu mà mình làm việc. Hơn nữa, điều dưỡng cần cải thiện kỹ năng nhìn nhận, nhận định tình trạng bệnh của người bệnh”. - Điều dưỡng, Khoa nội.

Bên cạnh các môn cơ sở ngành, các điều dưỡng ung thư cần được đào tạo toàn diện kiến thức và kỹ năng chăm sóc trong phẫu thuật, hóa trị, xạ trị; chăm sóc giảm nhẹ và tư

vấn tâm lý cho người bệnh ung thư. Các điều dưỡng mới cần được đào tạo tổng quát về toàn bộ các nội dung này. Theo từng khoa, các điều dưỡng cần được đào tạo chuyên sâu theo từng nội dung riêng biệt, như các điều dưỡng làm việc tại khoa xạ cần được đào tạo chuyên sâu chăm sóc người bệnh ung thư trước, trong và sau xạ trị. Hơn nữa, chăm sóc giảm nhẹ và tư vấn tâm lý người bệnh ung thư là một trong những kỹ năng hạn chế của điều dưỡng ung thư hiện nay. Trong khi đó, các kỹ năng này góp phần không nhỏ nhằm cải thiện chất lượng sống của người bệnh ung thư.

“Chăm sóc người bệnh ung thư có những điểm riêng biệt nên điều dưỡng ung thư cần phải học về chăm sóc người bệnh ung thư phẫu thuật, hóa trị và xạ trị và chăm sóc giảm đau cũng như kỹ năng tư vấn, giao tiếp” - Điều dưỡng, Khoa ngoại

IV. BÀN LUẬN

4.1 Thực trạng đào tạo và nhu cầu điều dưỡng ung thư

Điều dưỡng đóng vai trò quan trọng trong quá trình chăm sóc và điều trị cho người bệnh [8]. Do vậy, công tác đào tạo điều dưỡng, trong đó có điều dưỡng ung thư cần được chú trọng nhằm nâng cao chất lượng chăm sóc và điều trị cho người bệnh.

Trên thế giới, nhiều nước đã xây dựng triển khai các chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư. Trong đó, Hiệp hội điều dưỡng ung thư Mỹ (ONS) đã xây dựng chương trình điều dưỡng ung thư (cập nhật phiên bản 6) và được nhiều nước tham khảo, trong đó có Nhật Bản [4]. Nhật Bản đã tham khảo để xây dựng và triển khai chương trình

đào tạo điều dưỡng ung thư phiên bản tiếng Nhật. Điều này đã giúp tăng cường chất lượng dịch vụ chăm sóc và điều trị người bệnh ung thư tại Nhật Bản.

Tại Việt Nam, có 23 Trường Đại học (15 trường công và 8 trường tư nhân) có đào tạo chuyên ngành điều dưỡng chung [9]. Tuy nhiên, Việt Nam chưa có chương trình đào tạo ung thư dành cho điều dưỡng (cấp văn bằng, chứng chỉ) được Bộ Y tế ban hành. Các bác sĩ, điều dưỡng tham gia phỏng vấn sâu đều cho rằng cần xây dựng và triển khai chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư cơ bản dành cho các điều dưỡng trước khi làm việc tại các đơn vị ung thư.

4.2 Chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư

Dựa trên kết quả mô tả nhu cầu đào tạo và tham khảo chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư một số nước, các câu phần được đề xuất xây dựng chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư bao gồm:

Về các môn cơ sở ngành

Các điều dưỡng ung thư còn hạn chế trong kỹ năng giao tiếp với người bệnh và người nhà người bệnh. Do đó, nội dung về kỹ năng giao tiếp cần được xây dựng và triển khai trong chương trình đào tạo.

Hầu hết các điều dưỡng mới chưa có đủ kiến thức và kỹ năng về kiểm soát nhiễm khuẩn trong thực hành và nhận định tình trạng bệnh của người bệnh. Do đó, khóa học cần trang bị khóa học tổng quát về kiểm soát nhiễm khuẩn trong thực hành điều dưỡng [10], cũng như tăng thời lượng học thực hành nhằm cải thiện kỹ năng nhận định tình trạng bệnh của điều dưỡng. Bên cạnh đó, các điều dưỡng tham gia phỏng vấn sâu đều nhìn

nhận sự hạn chế trong nghiên cứu khoa học và mong muốn tham gia các khóa học về nghiên cứu khoa học.

Về các môn chuyên ngành

Để trang bị kiến thức và kỹ năng toàn diện cho điều dưỡng trong chăm sóc người bệnh ung thư trước khi làm việc tại cơ sở ung thư. Chương trình đào tạo cần cung cấp các kiến thức ung thư học cơ bản, các kỹ năng cơ bản trong chăm sóc người bệnh ung thư phẫu thuật, xạ trị, hóa trị.

Bên cạnh đó, kỹ năng tư vấn tâm lý và chăm sóc giảm nhẹ là một trong những hạn chế của điều dưỡng hiện nay. Trong khi đó, ung thư thường gây ảnh hưởng lớn đến tâm lý của người bệnh cũng như người nhà người bệnh. Do vậy, các nội dung này cũng là những điểm chính cần được xây dựng trong chương trình đào tạo.

Đặc biệt, việc xây dựng các chương trình đào tạo chuyên sâu như chăm sóc người bệnh trước, trong và sau phẫu thuật, xạ trị, hóa trị là cần thiết. Điều này giúp cập nhật cũng như nâng cao trình độ cho các điều dưỡng ung thư.

Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu này có một số hạn chế. Nghiên cứu chỉ triển khai trên quy mô tại Bệnh viện K, vậy nên kết quả nghiên cứu có thể chưa đại diện cho toàn bộ các đơn vị ung thư khác trong cả nước. Đồng thời, chỉ nghiên cứu định tính được áp dụng, do đó, kết quả có thể có những hạn chế nhất định từ nghiên cứu định tính (ảnh hưởng từ cảm tính của người phỏng vấn sâu và người tham gia phỏng vấn sâu). Tuy nhiên, nghiên cứu này được triển khai với cỡ mẫu tương đối lớn cho nghiên cứu định tính; các đối tượng tham gia

nghiên cứu được lựa chọn đa dạng về vị trí và kinh nghiệm làm việc (lãnh đạo khoa, bác sĩ, điều dưỡng trưởng, điều dưỡng trên 3 năm kinh nghiệm và điều dưỡng dưới 1 năm kinh nghiệm).

IV. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy việc xây dựng và triển khai các chương trình đào tạo dành cho điều dưỡng ung thư là rất cần thiết. Chương trình cần có sự kết hợp các môn cơ sở ngành và các môn chuyên ngành nhằm cung cấp kiến thức, kỹ năng cho điều dưỡng, góp phần nâng cao chất lượng chăm sóc và điều trị toàn diện cho người bệnh ung thư. Đây là tiền đề quan trọng để xây dựng chương trình đào tạo điều dưỡng ung thư chi tiết tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Aiken, L.H., Cheung, R.B. and Olds, D.M (2009).** Education Policy Initiatives To Address The Nurse Shortage In The United States: In these economic times, it is shortsighted to allow attractive nursing jobs to go vacant when scores of prospective students are being turned away from nursing schools. *Health Affairs*, 28 (Suppl3), pp.w646-w656.
2. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics (2018).** GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA a Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. [PubMed] [Google Scholar].
3. **Anh PTH, Duc NB. The situation with cancer control in Vietnam (2002).** *Jpn J Clin Oncol.* 32(suppl):S92–S97. [PubMed] [Google Scholar].
4. **Oncology Nursing Society (ONS), Core Curriculum for Oncology Nursing, 6th edition,** <https://www.ons.org/books/core-curriculum-oncology-nursing-sixth-edition>, truy cập ngày 05/08/2020.
5. **Japanese Society of Cancer Nursing (JSCN), Core Curriculum for Oncology Nursing,** translated from Japanese version 2010, https://jscn.or.jp/core/img/panf_2010e.pdf, truy cập ngày 03/03/2020.
6. **European Oncology Nursing Society (EONS), Cancer Nursing Curriculum (2013).** 4th Edition.
7. **Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J. and Altman, D.G. (2009).** Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Annals of internal medicine*, 151(4), pp.264-269.
8. **Adada Mumba, M., & Snow, D. (2017).** Nursing roles in addiction care. *Journal of Addictions Nursing*, 28(3), 166-168.
9. **MOET, Necessary information for college and university enrollment in (2014).** Hanoi: Educational Publishing House; 2014.
10. **Ghadmgahi, F., Zighaimat, F., Ebadi, A., & Houshmand, A. (2011).** Knowledge, attitude and self-efficacy of nursing staffs in hospital infections control. *Journal Mil Med*, 13(3), 167-172.

HIỆU QUẢ CAN THIỆP TRUYỀN THÔNG KIẾN THỨC SÀNG LỌC UNG THƯ VÚ BẰNG CHỤP X-QUANG TUYỂN VÚ CỦA NỮ CÔNG NHÂN Ở MỘT SỐ DOANH NGHIỆP DỆT MAY TẠI HÀ NỘI VÀ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Đỗ Quang Tuyền^{1,2}, Trần Thị Thanh Hương^{1,3}, Trương Việt Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả can thiệp truyền thông sàng lọc ung thư vú bằng chụp X quang tuyến vú của nữ công nhân ở một số doanh nghiệp dệt may tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp có đối chứng, thu thập trên 1036 công nhân nữ tại 4 doanh nghiệp dệt may từ tháng 11/2017 đến tháng 10/2018 tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh. **Kết quả:** Sau can thiệp, tỷ lệ nữ công nhân có kiến thức đạt ($\geq 50\%$ điểm) về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú ở nhóm can thiệp tăng từ 44,8% lên 65,8%, nhóm chứng tăng từ 40,5% lên 41,5%. Tỷ lệ kiến thức đúng về lợi ích chụp X-quang tuyến vú tại nhóm can thiệp tăng từ 39,8 % lên 71,6%, trong khi đó nhóm chứng tăng từ 45,0 % lên 48,7 % **Kết luận:** Nhờ can thiệp truyền thông thay đổi kiến thức tỷ lệ kiến thức đúng về lợi ích sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân tăng 28,1%; tỷ lệ đạt kiến thức chung về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú tăng 20,0%.

Từ khóa: Ung thư vú, chụp X-quang tuyến vú, hiệu quả truyền thông, công nhân nữ.

SUMMARY

THE EFFECTS OF COMMUNICATION INTERVENTIONS TO BREAST CANCER SCREENING WITH MAMMOGRAPHY AMONG FEMALE WORKERS IN SOME TEXTILE ENTERPRISES IN HANOI AND HO CHI MINH CITY

Objective: Assessing the effectiveness of communication interventions to breast cancer screening with mammography among female workers in some Textile enterprises in Hanoi and Ho Chi Minh City. **Study methods:** intervention studies, control group, a sample was randomly selected, comprising of 1036 female working at 4 textile enterprises between October 2016 and October 2018 in Hanoi and Ho Chi Minh City. **Result:** After the intervention, the rate of female workers with sufficient knowledge of screening mammography in the intervention group increased from 44.8% to 65.8%, while that in the control group increased from 40.5% to 41.5%. The rate right knowledge about benefits of screening mammography in the intervention group increased from 39.8% to 71.6%, while that of the control group increased from 45.0% to 48.7%. **Conclusion:** Thanks to the communication interventions that help change the female workers' knowledge, The rate right knowledge about benefits of screening mammography increased by 28.1%; the rate of their knowledge of screening mammography increased by 20.0%;

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Đại học Thăng Long,

³Viện Ung thư quốc gia

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Quang Tuyền

Email: tuyen178@gmail.com

Ngày nhận bài: 10.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

Keywords: Breast cancer, mammography, effective communication, female workers.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư thường gặp 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 giới [1]. Ung thư vú là một trong những bệnh có tiên lượng tốt. Bệnh chữa khỏi được nếu phát hiện ở giai đoạn sớm. Kinh nghiệm của nhiều quốc gia trên thế giới cho thấy việc tầm soát và phát hiện càng sớm sẽ giúp điều trị kịp thời cho bệnh nhân, hiệu quả điều trị càng cao, chi phí điều trị càng thấp, nâng cao chất lượng cuộc sống [2]. Chụp X-quang tuyến vú là phương pháp có giá trị chẩn đoán chính xác trong khám sàng lọc ung thư vú ngay cả khi cơ thể chưa có khối u và được các chuyên gia khuyến cáo các chị em phụ nữ từ 40 tuổi trở lên nên đi chụp mỗi năm một lần.

Tại Hà Nội, Thành phố Hồ Chí Minh là hai thành phố trọng điểm phát triển kinh tế và là nơi tập trung nhiều doanh nghiệp trong cả nước với lực lượng lao động lớn trong đó có ngành dệt may. Và điển hình trong đó có các doanh nghiệp như Tổng công ty May 10- CTCP, Công ty TNHH may Đức Giang, Công ty Cổ phần May Việt Thắng, Công ty Quốc tế Phong Phú với phần lớn đối tượng lao động đều là nữ công nhân và có yếu nguy cơ cao với bệnh nghề nghiệp trong đó có bệnh ung thư vú. Hiện nay, các hoạt động phòng chống bệnh ung thư vú tập trung vào nâng cao nhận thức cộng đồng và sàng lọc phát hiện sớm. Tuy nhiên, các chương trình nâng cao nhận thức tập trung vào cộng đồng nói chung, chưa chú trọng vào đối tượng cụ thể là công nhân nữ dệt may có yếu tố nguy cơ cao với ung thư vú. Chính vì vậy

chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu “*Đánh giá hiệu quả can thiệp truyền thông kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân ở một số doanh nghiệp dệt may tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nữ công nhân đang làm việc tại các doanh nghiệp dệt may từ 40 tuổi trở lên hoặc từ 35 tuổi trở lên nếu trong gia đình có mẹ hoặc chị gái mắc ung thư vú.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu

- Tại Hà Nội: Tổng công ty May 10-CTCP và Công ty TNHH May Đức Giang
- Tại thành phố Hồ Chí Minh: Công ty Cổ phần May Việt Thắng và Công ty Cổ phần Quốc tế Phong Phú.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 11/2017 đến tháng 10/2018.

2.3. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu can thiệp, có nhóm chứng

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho 2 tỷ lệ của nhóm can thiệp

$$n = \frac{\left\{ Z_{\frac{\alpha}{2}} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right\}^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó: n là cỡ mẫu cần thiết ở địa bàn can thiệp; α là độ tin cậy và nghiên cứu chọn giá trị $\alpha = 0,05$ tương ứng với độ tin cậy là 95%. Áp dụng công thức ta tính được cỡ mẫu là 518. Tỷ số can thiệp: nhóm chứng là 1:1. Như vậy tổng số đối tượng tham gia nghiên cứu ở giai đoạn trước can thiệp là 1036.

Phương pháp chọn mẫu:

Giai đoạn đầu tiên: Chọn ngẫu nhiên 4 doanh nghiệp dệt may tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh. Giai đoạn 2: Chọn ngẫu nhiên 1036 nữ công nhân đang làm việc tại bốn doanh nghiệp trên (mỗi doanh nghiệp chọn ngẫu nhiên 259 người).

2.5. Biến số, chỉ số nghiên cứu

Tỷ lệ % kiến thức đạt nói chung, kiến thức đúng về lợi ích sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nhóm chứng và nhóm can thiệp tại hai thời điểm trước can thiệp và sau can thiệp, tỷ lệ thay đổi trước - sau can thiệp, hiệu quả can thiệp tuyệt đối.

2.6. Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu nghiên cứu

- Công cụ thu thập số liệu: Bộ câu hỏi được thiết kế sẵn được thử nghiệm và chỉnh sửa sau thử nghiệm.

- Kỹ thuật thu thập số liệu: đánh giá trước can thiệp và 12 tháng sau can thiệp đều tập trung đối tượng nghiên cứu thành một nhóm nhỏ từ 15-20 người vào một phòng thích hợp sau đó phát vấn điền bộ câu hỏi nghiên cứu dưới sự kiểm soát chặt chẽ của điều tra viên.

2.7. Một số khái niệm, thước đo, tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu.

Hiệu quả can thiệp tuyệt đối được tính bằng công thức:

$(HQCT_{td}) = ARR_{nhóm\ can\ thiệp} - ARR_{nhóm\ chứng}$

Trong đó ARR là chỉ số giảm nguy cơ tuyệt đối (Absolute Risk Reduction) = $p_{sau\ can\ thiệp} - p_{trước\ can\ thiệp}$. P là tỷ lệ đối tượng có thay đổi kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú ở hai thời điểm trước và sau can thiệp.

2.8. Nội dung can thiệp truyền thông

Tại mỗi địa bàn can thiệp, nhóm nghiên cứu tiến hành tổ chức các nội dung truyền

thông trong vòng 12 tháng can thiệp, nhằm giúp các nữ công nhân nâng cao kiến thức và chủ động hàng năm nên đi chụp X-quang tuyến vú định kỳ tại cơ sở y tế chuyên khoa. Nội dung can thiệp truyền thông bao gồm:

- Các hoạt động can thiệp truyền thông trực tiếp: Buổi nói chuyện của bác sỹ chuyên khoa và chia sẻ của người nổi tiếng từng mắc bệnh ung thư vú. Hoạt động tuyên truyền của cán bộ y tế, cán bộ hội phụ nữ, đoàn thanh niên và các trưởng phân xưởng dệt may.

- Các hoạt động can thiệp truyền thông gián tiếp: Phát bài phát thanh qua loa đài tại các phân xưởng; phát tờ rơi; treo băng rôn, phướn dọc, đặt standee, dán áp phích tại các cổng của địa bàn can thiệp và các lối đi lại nơi mà các nữ công nhân dễ tiếp cận...

2.9. Phân tích số liệu: Số liệu sau khi thu thập, được tổng hợp và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng kiểm định khi bình phương (χ^2) để so sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ ở hai nhóm độc lập và kiểm định McNemar để so sánh sự khác biệt các tỷ lệ trong cùng một nhóm.

2.10. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được cấp giấy chứng nhận chấp thuận của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học số 37/HĐĐĐĐHYHN ngày 06/01/2017 của Trường Đại học Y Hà Nội. Đối tượng nghiên cứu tự nguyện tham gia vào nghiên cứu và ký vào bản cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu trước khi trả lời bộ câu hỏi.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả nghiên cứu cho thấy trước can thiệp (TCT) điều tra được 1036 và sau can thiệp (SCT) tiếp tục theo dõi được 1027 công nhân nữ (số lượng công nhân nữ bỏ cuộc 09 người chiếm 0,9%).

Bảng 1: Hiệu quả can thiệp kiến thức về lợi ích sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú

Đối tượng nghiên cứu		Kiến thức đúng về lợi ích sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú			
		n	%	Thay đổi (%)	p (Mc Nemar's test)
Nhóm can thiệp	Trước can thiệp (N=518)	206	39,8	31,8	p < 0,001
	Sau can thiệp (N=518)	371	71,6		
Nhóm chứng	Trước can thiệp (N=518)	233	45,0	3,7	p > 0,05
	Sau can thiệp (N=509)	248	48,7		
Nội dung đánh giá		OR (95% CI)		Hiệu quả can thiệp tuyệt đối (%)	
Thay đổi trước và sau can thiệp giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng	Trước can thiệp	0,81 (0,63-1,03)		28,1	
	Sau can thiệp	2,66** (2,05-3,44)			

*p < 0,05; ** p < 0,001

Bảng 1 trình bày kiến thức về lợi ích sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú và chỉ số thay đổi trước – sau tại hai thời điểm TCT và SCT của nữ công nhân cho thấy tỷ lệ kiến thức của 2 nhóm tại thời điểm TCT là không khác nhau (OR: 0,81; 95%CI: 0,63 -1,03). SCT tỷ lệ kiến thức ở nhóm can thiệp tăng một cách đáng kể so với nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê với OR: 2,66;

95% CI: 2,05-3,44. Tại nhóm can thiệp kiến thức tăng từ 39,8% lên 71,6% (p < 0,001) và chỉ số thay đổi trước – sau là 31,8%, trong khi đó nhóm chứng cũng có sự thay đổi trong thời gian trên nhưng tăng ít tăng từ 45,0% lên 48,7% (p > 0,05) và chỉ số thay đổi trước – sau đạt 3,7%. Như vậy HQCT_{td} (thực tế) do can thiệp mang lại tăng 28,1%.

Bảng 2: Hiệu quả can thiệp kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú

Đối tượng nghiên cứu		Kiến thức đạt (≥ 50% điểm) về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú			
		n	%	Thay đổi (%)	p (Mc Nemar's test)
Nhóm can thiệp	Trước can thiệp (N=518)	232	44,8	+ 21,0	<0,001
	Sau can thiệp (N=518)	341	65,8		

Nhóm chứng	Trước can thiệp (N=518)	210	211	+ 1,0	> 0,05
	Sau can thiệp (N=509)	40,5	41,5		
Nội dung đánh giá		OR (95% CI)		Hiệu quả can thiệp tuyệt đối (%)	
Thay đổi trước và sau can thiệp giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng	Trước can thiệp	1,19 (0,93-1,52)		20,0	
	Sau can thiệp	2,72 ** (2,11-3,51)			

*p < 0,05; ** p < 0,001

Kết quả nghiên cứu của bảng 2 cho thấy tỷ lệ kiến thức đạt về biện pháp chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân không có sự khác nhau giữa 2 nhóm tại thời điểm TCT (OR:1,19; 95%CI:0,93-1,52). Tuy nhiên tại thời điểm SCT tỷ lệ kiến thức đạt của nhóm can thiệp tăng một cách đáng kể so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, tại nhóm can thiệp tăng từ 44,8% lên 65,8% (sự thay đổi trước sau là 21,0%), trong khi nhóm chứng tăng ít từ 40,5% lên 41,5% (sự thay đổi trước sau là 1,0%). Như vậy HQCT_{td} (thực tế) tăng 20,0%.

IV. BÀN LUẬN

Kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân đã được đánh giá ở các khía cạnh: biết đến phương pháp này, độ tuổi, tần suất chụp và lợi ích của chụp X-quang vú thông qua việc khảo sát ban đầu đối tượng nghiên cứu tự trả lời. Kết quả nghiên cứu cho thấy tỷ lệ kiến thức về lợi ích sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của 2 nhóm tại thời điểm TCT là không khác nhau (OR: 0,81; 95%CI: 0,63 -1,03). SCT tỷ lệ kiến thức ở nhóm can thiệp tăng một cách đáng kể so với

nhóm chứng và có ý nghĩa thống kê với OR: 2,66; 95% CI: 2,05-3,44. Tại nhóm can thiệp kiến thức tăng từ 39,8 % lên 71,6% ($p < 0,001$) và chỉ số thay đổi trước – sau là 31,8%, trong khi đó nhóm chứng cũng có sự thay đổi trong thời gian trên nhưng tăng ít tăng từ 45,0 % lên 48,7 % ($p > 0,05$) và chỉ số thay đổi trước – sau đạt 3,7%. Như vậy HQCT_{td} (thực tế) do can thiệp mang lại tăng 28,1% (bảng 1). Kết quả này cũng khá dễ hiểu vì phương pháp chụp X-quang tuyến vú hiện tại vẫn còn mới và có chi phí khá cao so với mức thu nhập bình quân ở nước ta. Chỉ những trường hợp sau khi khám phát hiện những bất thường ở vú và nhận được sự chỉ định của bác sỹ thì mới tiếp cận với phương pháp này. Kết quả nghiên cứu này tương tự với nghiên cứu của Hajian S (2011) [3], Rezaeian M (2014) [4], Tuzcu A (2016) [5], Masoudiyekta L (2018) [6], Ghaffari M (2019) [7] cũng cho thấy tại nhóm can thiệp tỷ lệ kiến thức về lợi ích sàng lọc chụp X-quang tuyến vú sau can thiệp tăng so với thời điểm trước can thiệp.

Tương tự, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy tỷ lệ kiến thức đạt nói chung về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-

quang tuyến vú của nữ công nhân không có sự khác nhau giữa 2 nhóm tại thời điểm TCT ($p > 0,05$). Tuy nhiên tại thời điểm SCT tỷ lệ kiến thức đạt của nhóm can thiệp tăng một cách đáng kể so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$, tại nhóm can thiệp tỷ lệ thay đổi trước- sau là 21,0%, trong khi nhóm chứng cũng trong thời gian trên chỉ số thay đổi trước sau chỉ là 1,0%. HQCT_{td} (thực tế) mang lại là 20,0% (Bảng 2). Đối tượng chính trong nghiên cứu của chúng tôi là những nữ công nhân thường ít có cơ hội được tiếp cận với các chương trình truyền thông hay chương trình chăm sóc, tư vấn sức khỏe tại các doanh nghiệp dệt may. Chính vì vậy, khi triển khai các chương trình can thiệp tại địa bàn nghiên cứu, các nữ công nhân đã rất hào hứng và mong muốn được tiếp cận những kiến thức này. Do đó, sau can thiệp đã làm thay đổi nhận thức của hầu hết nữ công nhân, tăng tỷ lệ kiến thức đạt từ 44,8% lên 65,8%. Trong khi đó tại địa bàn nhóm chứng không thực hiện bất cứ hoạt động truyền thông nào thì tỷ lệ kiến thức đạt tăng ít từ 40,5% lên 41,5%. Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Garza MA và cộng sự (2005) trên phụ nữ Mỹ gốc phi, kết quả nghiên cứu cũng chỉ ra rằng hiệu quả của các can thiệp thiệp truyền thông đã làm tăng nhận thức về phương pháp chụp X-quang vú một cách đáng kể ở phụ nữ Mỹ gốc Phi có thu nhập thấp trong xã hội [8].

Nghiên cứu được thực hiện trên nhóm nữ công nhân dệt may là đối tượng có thu nhập thấp trong xã hội. Đây cũng là rào cản quan trọng đối với việc nâng cao kiến thức và thực hành sàng lọc phát sớm UTV cho nữ công

nhân dệt may cũng như phụ nữ ở các công ty, doanh nghiệp khác. Chính vì vậy, cần có những chính sách đặc thù cho tới đối tượng này và khuyến khích họ tham gia những chương trình can thiệp nhiều hơn nữa.

V. KẾT LUẬN

Hiệu quả thay đổi trước – sau ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng về kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú đều tốt hơn một cách có ý nghĩa thống kê. Kết quả cũng thể hiện rõ qua hiệu quả can thiệp tuyệt đối (HQCT_{td}) sau khi loại những tác động không do can thiệp ở nhóm chứng, cụ thể là: tỷ lệ kiến thức về lợi ích sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú tăng 28,1%; tỷ lệ đạt kiến thức của nữ công nhân về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú tăng 20,0%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Thuận, Bùi Diệu, Nguyễn Bá Đức và cộng sự (2012).** Gánh nặng bệnh ung thư và chiến lược phòng chống ung thư quốc gia đến năm 2020. Tạp chí Ung thư học - Hội thảo quốc gia phòng chống ung thư lần thứ 16 tháng 10 năm 2012, Số 1 (2012).
2. **WHO (2006).** Breast self - examination: Guidelines for the early detection and screening of breast cancer, pp. 27-32.
3. **Hajian S, Vakilian K, Najabadi KM, Hosseini J, Mirzaei HR (2011).** Effects of Education Based on the Health Belief Model on Screening Behavior in High Risk Women for Breast Cancer, Tehran, Iran. Asian Pacific J Cancer Prev, Vol 12, pp: 49-54.
4. **Rezaeian M, Sharifirad G, Mostafavi F, Moodi M, Abbasi MH (2014).** The effects of breast cancer educational intervention on knowledge and health beliefs of women 40

- years and older, Isfahan, Iran. J Educ Health Promot, Vol 3(43), pp.1-17.
5. **Tuzcu A, Bahar Z, Gözümlü S (2016).** Effects of Interventions Based on Health Behavior Models on Breast Cancer Screening Behaviors of Migrant Women in Turkey. Cancer Nurs, Vol 39(2), pp:40–50.
 6. **Masoudiyekta L, Rezaei-Bayatiyani H, Dashtbozorgi B, Gheibizadeh M, Malehi A.S, Moradi M (2018).** Effect of education based on health belief model on the behavior of breast cancer screening in women. Asia Pac. J. Oncol. Nurs. Vol 5, pp:114–120.
 7. **Ghaffari M, Esfahani SN, Rakhshanderou S, Koukamari PH (2019).** Evaluation of Health Belief Model-Based Intervention on Breast Cancer Screening Behaviors among Health Volunteers. Journal of Cancer Education, Vol 34, pp: 904- 912.
 8. **Garza MA, Luan J, Blinka M, Farabee-Lewis RI, Neuhaus CE, Zabora JR, Ford JG (2005).** A Culturally Targeted Intervention to Promote Breast Cancer Screening Among Low-Income Women in East Baltimore, Maryland. Cancer Control, pp:34-41.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN TỚI KIẾN THỨC SÀNG LỌC UNG THƯ VÚ BẰNG CHỤP X-QUANG TUYẾN VÚ CỦA NỮ CÔNG NHÂN Ở MỘT SỐ DOANH NGHIỆP DỆT MAY TẠI HÀ NỘI VÀ THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Đỗ Quang Tuyền¹, Trần Thị Thanh Hương^{1,3}, Trương Việt Dũng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú và phân tích một số yếu tố liên quan đến kiến thức về chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân ở một số doanh nghiệp dệt may tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh. **Phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, tiến hành trên đối tượng là 1036 phụ nữ tại 4 doanh nghiệp may tại Hà Nội và TP Hồ

Chí Minh. **Kết quả:** Tỷ lệ nữ công nhân biết về tần suất chụp định kỳ hàng năm đối với phụ nữ từ 40 tuổi trở lên là 26,6%; có kiến thức đúng về độ tuổi chụp X-Quang tuyến vú là 38,3%; kiến thức đúng về lợi ích của sàng lọc chụp X-quang tuyến vú là 42,4%; biết sàng lọc chụp X-quang tuyến vú để phát hiện sớm là 60,9; tỷ lệ kiến thức đạt ($\geq 50\%$ điểm) về sàng lọc chụp X-quang vú chiếm 42,7%. Tỷ lệ nữ công nhân có kiến thức không đạt về chụp X-quang vú ở nhóm có chồng cùng làm công nhân, nông dân; không nhận được nguồn thông tin; và không mắc các tiền sử liên quan bệnh đến vú cao hơn so với nhóm còn lại lần lượt là (OR: 1,57; 95%CI: 1,16-2,11), (OR: 1,73; 95%CI: 1,34-2,23), (OR: 2,66; 95%CI: 1,43-4,93). **Kết luận:** tỷ lệ kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân thấp. Các yếu tố liên quan đến kiến

¹Trường Đại học Y Hà Nội,

²Đại học Thăng Long,

³Viện Ung thư quốc gia

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Quang Tuyền

Email: tuyen178@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

thức chụp X-quang vú là nghề nghiệp của chồng làm công nhân, nông dân; không nhận được nguồn thông tin về phòng và phát hiện sớm UTV; không có tiền sử mắc các bệnh liên quan đến vú.

Từ khóa: Ung thư vú, chụp X-quang tuyến vú, công nhân nữ.

SUMMARY

FACTORS ASSOCIATED WITH KNOWLEDGE OF SCREENING MAMMOGRAPHY ON BREAST CANCER AMONG FEMALE WORKERS IN TEXTILE ENTERPRISES IN HANOI AND HO CHI MINH

Objective: Describe knowledge of screening mammography on breast cancer and the analyzing a number of factors related to knowledge of screening mammography of female workers at enterprises in Hanoi and Ho Chi Minh. **Method:** A cross-sectional study was conducted among 1036 female workers of 4 textile enterprises in Hanoi and Ho Chi Minh City. **Results:** The prevalence of the female worker having right knowledge of frequency a woman should have a mammogram (26.6%); age a woman should start having mammograms (38.3%); benefits of screening mammography on breast cancer (42.2%) and know about mammogram method is identifying early breast cancer (60.9%); the proportions of sufficient general perceived knowledge ($\geq 50\%$ points) about mammography (42.7%). The prevalence of insufficient knowledge of mammography was higher among female workers with those whose husbands were farmers or workers (OR: 1.57; 95%CI: 1.16-2.11; compared to other sectors), not being received information about breast cancer prevention and early detection (OR: 1.73; 95%CI: 1.34-2.23; compared to those who did)

and had not history of breast – related diseases (OR: 2.66; 95%CI: 1.43-4.93; compared to those who did). **Conclusions:** There was a low prevalence of knowledge of screening mammography. Husbands were farmers or workers, not being provided information about breast cancer prevention and early detection; and had not history of breast-related diseases were associated with insufficient knowledge of mammography among female workers.

Keywords: Breast cancer, mammography, female workers.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ. Theo báo cáo của Tổ chức ung thư toàn cầu (GLOBOCAN), ước tính năm 2018 trên toàn thế giới có khoảng 2,1 triệu ca mới mắc, chiếm 11,6% tổng số các loại ung thư. Ung thư vú cũng đứng thứ 5 trong tổng số các loại ung thư gây tử vong (627.000 ca tử vong), chiếm 6,6% tổng số tử vong các loại ung thư [1]. Bệnh chữa khỏi được nếu phát hiện ở giai đoạn sớm. Chụp X-quang tuyến vú là kỹ thuật được các Hướng dẫn sàng lọc ung thư của các Tổ chức uy tín thế giới khuyến cáo trong sàng lọc phát hiện sớm ung thư vú [1].

Hà Nội, Thành phố Hồ Chí Minh là hai thành phố tập trung nhiều doanh nghiệp trong cả nước với lực lượng lao động lớn trong đó có ngành dệt may. Điển hình phải kể tới các doanh nghiệp như Tổng công ty May 10- CTCP, Công ty TNHH may Đức Giang, Công ty Cổ phần May Việt Thắng, Công ty Quốc tế Phong Phú với phần lớn đối tượng lao động đều là nữ công nhân và có yếu nguy cơ cao với bệnh nghề nghiệp trong đó có bệnh ung thư vú. Tuy nhiên, nhiều chỉ

em còn chưa biết tới kỹ thuật này cũng như khi nào cần thực hiện? tần suất thực hiện như thế nào cũng như vai trò của chụp X-quang tuyến vú trong sàng lọc bệnh ung thư vú. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: 1) *Mô tả kiến thức đến kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân ở một số doanh nghiệp dệt may tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh.* 2) *Phân tích một số yếu tố liên quan đến kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của đối tượng nghiên cứu trên.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Nữ công nhân đang làm việc tại các doanh nghiệp dệt may từ 40 tuổi trở lên hoặc từ 35 tuổi trở lên nếu trong gia đình có mẹ hoặc chị gái mắc UTV.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu

- Tại Hà Nội: Tổng công ty May 10-CTCP và Công ty TNHH May Đức Giang.

- Tại thành phố Hồ Chí Minh: Công ty Cổ phần May Việt Thắng và Công ty Cổ phần Quốc tế Phong Phú.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 10/2016 đến tháng 10/2017

2.3. Thiết kế nghiên cứu: mô tả cắt ngang

2.4. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu : áp dụng phương pháp chọn 2 giai đoạn: Giai đoạn đầu tiên chọn ngẫu nhiên 4 doanh nghiệp dệt may tại Hà Nội và Thành phố Hồ Chí Minh và giai đoạn 2 chọn ngẫu nhiên 1036 nữ công nhân đang làm việc tại bốn doanh nghiệp trên (mỗi doanh nghiệp chọn ngẫu nhiên 259 người).

2.5. Biến số, chỉ số nghiên cứu: Tuổi, trình độ học vấn, nghề nghiệp của chồng,

tình trạng hôn nhân, tiền sử gia đình mắc ung thư vú, tiền sử cá nhân mắc các bệnh về vú, tiền sử sử dụng thuốc nội tiết, tiền sử kinh nguyệt, chỉ số khối cơ thể (BMI), nhận thông tin về phòng và phát hiện sớm ung thư vú.

Kiến thức biết về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú để phát hiện sớm ung thư vú, kiến thức về lợi ích, độ tuổi chụp và tần suất chụp X-quang tuyến vú.

2.6. Kỹ thuật và công cụ thu thập số liệu nghiên cứu

- Công cụ thu thập số liệu: Bộ câu hỏi bao gồm các nội dung liên quan đến chụp X-quang tuyến vú như: thông tin chung về đối tượng nghiên cứu, kiến thức và thực hành về biện pháp chụp X-quang tuyến vú

- Kỹ thuật thu thập số liệu: Tập trung đối tượng nghiên cứu thành một nhóm nhỏ từ 15-20 người vào một phòng thích hợp sau đó phát vấn điền bộ câu hỏi nghiên cứu dưới sự kiểm soát chặt chẽ của điều tra viên.

2.7. Một số khái niệm, thước đo, tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu.

Điểm đánh giá kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú là tổng điểm của các câu hỏi liên quan đến từng mục. Được đánh giá là đạt khi có tổng điểm lớn hơn hoặc bằng một nửa tổng số điểm tối đa ($\geq 50\%$ điểm) và không đạt khi có tổng điểm nhỏ hơn nửa tổng số điểm tối đa ($< 50\%$ điểm).

2.8. Phân tích số liệu: Các số liệu sau khi thu thập, được tổng hợp và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Thống kê mô tả: tính tỷ lệ % kiến thức, thực hành chụp X-quang tuyến vú. Thống kê phân tích xác định một số yếu tố liên quan tới kiến thức, thực hành bằng mô hình đa biến để tính OR sau loại trừ các yếu tố gây nhiễu.

2.9. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được cấp giấy chứng nhận chấp thuận của

Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học số 37/HĐĐĐHYHN ngày 06/01/2017 của Trường Đại học Y Hà Nội. Đối tượng

nghiên cứu tự nguyện tham gia vào nghiên cứu và ký vào bản cam kết đồng ý tham gia nghiên cứu trước khi trả lời bộ câu hỏi.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân.

Bảng 1: Kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú

Kiến thức đúng về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú	Tần số (n = 1036)	Tỷ lệ (%)
Biết phương pháp chụp X-quang tuyến vú để phát hiện sớm UTV	631	60,9
Kiến thức đúng về lợi ích của chụp X-quang vú	439	42,4
Kiến thức đúng về độ tuổi chụp X-quang vú	397	38,3
Kiến thức đúng về định kỳ chụp X-quang vú	276	26,6
Kiến thức đạt ($\geq 50\%$ điểm) về biện pháp chụp X-quang tuyến vú	442	42,7

Kết quả bảng 1 cho thấy tỷ lệ nữ công nhân biết đến phương pháp chụp X-quang vú để sàng lọc phát hiện sớm UTV chiếm 60,9%. Tuy nhiên tỷ lệ trả lời đúng kiến thức về lợi ích, độ tuổi chụp và thời gian định kỳ chụp lại thấp, lần lượt là 42,4%; 38,3%; 26,6%.

3.2. Mối liên quan đến kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân.

Bảng 2: Phân tích đa biến về một số yếu tố liên quan tới kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú (N=1036)

Đặc điểm	Kiến thức chụp X-quang vú, n (%)		OR (95% CI)
	Không đạt (n = 594)	Đạt (n = 442)	
Nhóm tuổi			
<50	42 (59,2)	29 (40,8)	1,17 (0,65-2,09)
≥50	552 (57,2)	413 (42,8)	
Trình độ học vấn			
< PTTH	219 (59,3)	150 (40,7)	1,02 (0,78-1,34)
≥ PTTH	375 (56,2)	292 (43,8)	
Nghề nghiệp của chồng			
Công nhân, nông dân	463 (60,1)	307 (39,9)	1,57 (1,16-2,11) *
Nghề khác (kinh doanh tự do, hành chính, nghỉ hưu...)	131 (49,2)	135 (50,8)	
Tình trạng hôn nhân			

CHUYÊN ĐỀ UNG THƯ

Ly hôn/góa/không chồng	106 (59,6)	72 (40,4)	1,25 (0,88-1,77)
Đang có chồng/bạn tình	488 (56,9)	370 (43,1)	
Tiền sử gia đình mắc UTV			
Không	558 (57,6)	410 (42,4)	1,00 (0,60-1,68)
Có	36 (52,9)	32 (47,1)	
Tiền sử bản thân có các bệnh về vú			
Không	577 (58,5)	409 (41,5)	2,66 (1,43-4,93)*
Có	17 (34,0)	33 (66,0)	
Tiền sử sử dụng thuốc tránh thai/các liệu pháp hoormoon thay thế			
Không	501 (58,5)	355 (41,5)	1,29 (0,92-1,81)
Có	93 (51,7)	87 (48,3)	
Mãn kinh			
Có	55 (57,9)	40 (42,1)	1,06 (0,64-1,75)
Không	539 (57,3)	402 (42,7)	
BMI (kg/m2)			
< 23	407 (57,0)	307 (43,0)	
23 - < 25	132 (59,5)	90 (40,5)	0,9 (0,65-2,09)
≥ 25	55 (55,0)	45 (45,0)	1,14 (0,74-1,76)
Nhận thông tin về phòng và phát hiện sớm UTV			
Không	356 (63,6)	204 (36,4)	1,73 (1,34-2,23)**
CóC Có	238 (50,0)	238 (50,0)	

UTV: Ung thư vú; * : $p < 0,05$, **: $p < 0,001$

Kết quả mối liên quan giữa các yếu tố với kiến thức về biện pháp chụp X-quang tuyến vú của các nữ công nhân ở bảng 1 cho thấy, ở nhóm có chồng làm công nhân và nông dân; nhóm bản thân không có tiền sử các bệnh về vú; và ở nhóm không nhận được những nguồn thông tin về phòng và phát hiện sớm UTV thì có tỷ lệ kiến thức về chụp X-quang vú không đạt đều cao hơn so với nhóm còn lại lần lượt là (OR:1,57; 95%CI: 1,16-2,11); (OR: 2,66; 95%CI: 1,43-4,93); và (OR: 1,73, 95%CI: 1,34-2,23) và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân. Sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú là phương pháp có vai trò quan trọng trong sàng lọc và cho kết quả minh chứng rõ ràng nhất để phát hiện sớm ung thư vú ngay cả khi trên lâm sàng chưa sờ thấy có khối u, từ đó giúp làm giảm nguy cơ tử vong do ung thư vú. Kết quả cho thấy, tỷ lệ nữ công nhân biết tới phương pháp chụp X-quang tuyến vú để phát hiện sớm bệnh UTV chiếm 60,9%, chỉ 39,1% là chưa từng nghe

tới phương pháp này. Tuy nhiên, chỉ có 42,7% là có kiến thức đạt ($\geq 50\%$ điểm) về sàng lọc ung thư vú bằng phương pháp chụp X-quang tuyến vú. Tỷ lệ đối tượng nghiên cứu có kiến thức đúng về độ tuổi chụp X-Quang tuyến vú là 38,3%, về thời gian chụp định kỳ hàng năm đối với phụ nữ từ 40 tuổi trở lên là 26,6% và lợi ích của phương pháp chụp X-quang tuyến vú là 42,4% khá thấp. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Rolina KA và cộng sự (2017) cho thấy 43,0% người tham gia nghiên cứu có nhận thức từ tốt trở lên đúng theo khuyến cáo và 40% phụ nữ trả lời đúng về độ tuổi nên bắt đầu sàng lọc chụp X-quang tuyến vú [3]. Nghiên cứu của Bùi Thị Duyên (2018) cũng cho thấy tỷ lệ đối tượng nghiên cứu biết tần suất phụ nữ từ 40 tuổi trở lên, nên sàng lọc chụp X-quang tuyến vú 1 năm/lần là 29,5% [4]. Kết quả của chúng cũng khá dễ hiểu vì phương pháp chụp X-quang tuyến vú hiện tại vẫn còn mới và có chi phí khá cao so với mức thu nhập bình quân ở nước ta. Chỉ những trường hợp sau khi khám phát hiện những bất thường ở vú và nhận được sự chỉ định của bác sỹ thì mới tiếp cận với phương pháp này. Kết quả nghiên cứu đã cho thấy cần thiết phải có những chương trình truyền thông giáo dục sức khỏe về ung thư vú để nâng cao nhận thức của những nữ công nhân đối với việc phòng và phát hiện sớm bệnh ung thư vú.

4.2. Mối liên quan đến kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân.

Chụp X-quang tuyến vú là phương pháp có giá trị chẩn đoán chính xác trong khám sàng lọc ung thư vú ngay cả khi cơ thể chưa có khối u. Tuy nhiên việc nhận thức về phương pháp này lại phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho

thấy việc nhận các thông tin về phòng và phát hiện sớm ung thư vú, yếu tố nghề nghiệp của chồng có tác động tới kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân.

Nhóm nữ công nhân không nhận được những nguồn thông tin về phòng và phát hiện sớm ung thư vú thì có tỷ lệ kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú không đạt cao hơn so với nhóm còn lại lần lượt là: 1,73 lần; 95%CI (1,34-2,23), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ (Bảng 2). Điều này có thể giải thích vì để có kiến thức thì điều đầu tiên là phải được nghe, được tiếp cận với những nguồn thông tin đầy đủ, chính xác. Như vậy, việc cung cấp những thông tin về phòng và phát hiện sớm ung thư vú cho các nữ công nhân thực sự là cần thiết, các thông tin được cung cấp thường xuyên, bằng nhiều phương tiện truyền thông khác nhau sẽ giúp cho các nữ công nhân hiểu, tin tưởng rằng Chụp X-quang tuyến vú hoàn toàn có thể phát hiện sớm được ung thư vú từ đó giúp họ thay đổi hành vi thúc đẩy chụp X-quang tuyến vú. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Bùi Thị Duyên (2018) cho rằng nhóm phụ nữ chưa tiếp cận nguồn thông tin về phòng và phát hiện sớm ung thư vú thì có kiến thức không đạt cao hơn so với nhóm còn lại [4].

Tỷ lệ kiến thức sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-Quang tuyến vú tại cơ sở y tế chuyên khoa không đạt ở nhóm có chồng làm công nhân và nông dân cao hơn so với nhóm có chồng làm những nghề khác (Bảng 2). Điều này có thể giải thích, trình độ nhận thức xã hội của chồng, liên quan đến nghề nghiệp của họ cũng có thể tác động tiêu cực đến kiến thức và thực hành của người vợ. Tương tự với kết quả các nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Thị Tố Như (2010) [5], Donnelly TT

2014) [6], Nguyễn Hữu Châu (2015) [7] và Nguyễn Thị Hường và cộng sự (2017) [8], cũng đều cho thấy yếu tố nghề nghiệp có mối liên quan tới kiến thức phát hiện sớm ung thư vú.

Ngoài ra, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ở nhóm bản thân không có tiền sử các bệnh về vú thì có tỷ lệ kiến thức về chụp X-quang vú không đạt cao gấp 2,66 lần so với nhóm có tiền sử mắc các bệnh về vú, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ (Bảng 2). Điều này có thể giải thích, khi bản thân họ chưa mắc một bệnh nào đó và với đặc thù nghề nghiệp là công nhân dệt may làm ca kíp bận rộn với công việc và gia đình thì việc họ chưa quan tâm những thông tin hay kiến thức về chủ đề này là điều dễ hiểu. Chính vì vậy cần thiết lập và xây dựng các chương trình truyền thông hướng dẫn sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú phù hợp với đối tượng là các nữ công nhân dệt may.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ kiến thức về sàng lọc ung thư vú bằng chụp X-quang tuyến vú của nữ công nhân thấp. Các yếu tố liên quan đến kiến thức chụp X-quang vú là nghề nghiệp của chồng làm công nhân, nông dân; không nhận được nguồn thông tin về phòng và phát hiện sớm ung thư vú; không có tiền sử mắc các bệnh liên quan đến vú.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **WHO (2018).** New Global Cancer Data: Globocan 2018.
2. **WHO (2006).** Breast self - examination: Guidelines for the early detection and screening of breast cancer, pp. 27-32.
3. **Rolina K. Al-Wassia, Nada J. Farsi, Leena A. Merdad, Sara K. Hagi (2017).** Patterns, knowledge, and barriers of mammography use among women in Saudi Arabia. Saudi Medical Journal, Vol 38 (9), pp: 913-921.
4. **Bùi Thị Duyên (2018).** Kiến thức, thái độ và thực hành phát hiện sớm ung thư vú và một số yếu tố liên quan của phụ nữ từ 20 - 49 tuổi tại xã Cẩm Giang, Huyện Cẩm Thủy, tỉnh Thanh Hóa năm 2017. Luận văn thạc sỹ Y tế công cộng, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Nguyễn Thị Tố Như, Ngô Văn Toàn (2010).** Mối liên quan đến một số yếu tố ảnh hưởng đến kiến thức ung thư vú của tỉnh Bình Định năm 2010. Tạp chí Y học Thực hành, tập 771(1), trang 40-43.
6. **Donnelly TT, Khater AH, Al-Bader SB, Al Kuwari MG, Malik M, Al-Meer N, Singh R, Fung T (2014).** Factors that influence awareness of breast cancer screening among Arab women in Qatar: results from a cross sectional survey. Asian Pac J Cancer Prev, Vol 15 (23), pp.10157-10164.
7. **Nguyễn Hữu Châu (2015).** Nghiên cứu thực trạng kiến thức, thái độ, thực hành về bệnh ung thư vú ở phụ nữ 20 - 60 tuổi trên địa bàn tỉnh Khánh Hòa. Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 5/2015, tr.22-25.
8. **Nguyễn Thị Hường, Đặng Cao Khoa (2017).** Các yếu tố liên quan đến khám sàng lọc ung thư vú của phụ nữ từ 40 tuổi trở lên tại phường Thủy Biều, Thành phố Huế năm 2016. Tạp chí Y học Việt Nam, tập 458 (số đặc biệt).

THỰC TRẠNG NHU CẦU HỖ TRỢ CHĂM SÓC NGƯỜI BỆNH UNG THƯ VÚ TẠI BỆNH VIỆN K NĂM 2020 VÀ MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Vương Hồng Hạnh¹, Nguyễn Hải Anh², Nguyễn Khắc Dũng¹,
Hoàng Đức Thành¹, Lưu Quang Hội¹,
Nguyễn Thị Thu Thủy¹, Đào Văn Tú¹.

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và điều trị của người bệnh ung thư vú (UTV) và phân tích một số yếu tố liên quan đến nhu cầu chăm sóc người bệnh ung thư vú tại Khoa Điều trị theo yêu cầu, Bệnh viện K (cơ sở Quán sứ) năm 2020. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. **Kết quả:** Tuổi trung bình của người bệnh là 55, chủ yếu ở nhóm tuổi từ 40-59 (56%). Nghiên cứu ghi nhận người bệnh ung thư vú phần lớn ở giai đoạn IA và IIA (64%). Phác đồ được sử dụng nhiều nhất là phác đồ chứa anthracyclin và cyclophosphamide (63%). Nhu cầu cao nhất được người bệnh UTV nhận định là nhu cầu về tâm lý (56%). Không sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhu cầu với tuổi của người bệnh UTV. Nhu cầu thể chất có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm giai đoạn bệnh ($p=0,025$). **Kết luận:** Điều dưỡng cần lưu ý tới các nhu cầu chăm sóc của người bệnh UTV, đặc biệt nhu cầu hỗ trợ tâm lý và nhu cầu thể chất ở người bệnh giai đoạn tiến xa.

Từ khóa: Ung thư vú, điều dưỡng, chăm sóc người bệnh, nhu cầu người bệnh.

SUMMARY

THE CURRENT SITUATION OF BREAST CANCER PATIENT CARE NEEDS AT THE VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL IN 2020 AND SOME FACTORS RELATED

Objectives: Describe some clinical and therapeutic features of breast cancer patients and analyze some factors related to the breast cancer patient care needs at the Department of Optimal Treatment Quan Su (Vietnam National Cancer Hospital) in 2020. **Patients and methods:** Cross-sectional study. **Results:** We found the average age of enrolled patients was 55 years, mainly between 40-59 years (56%). Majority of patients were stage IA and IIA (64%). The most commonly used chemotherapy treatments were anthracycline-containing regimens (anthracycline- cyclophosphamide, 63%). The highest care needs for patients with breast cancer were psychological supports (56%). There was no statistically significant difference between the needs and the age of the breast cancer patient. Physical demands have a statistically significant difference between the early stage and the advanced stage ($p = 0.025$). **Conclusion:** Oncology nurses need to pay attention to the demands of breast cancer patients, especially the psychological supports and physical demands for patients at the advanced stage.

Keywords: Breast cancer, nursing, patient care, patient needs.

¹Bệnh viện K

²Đại học Thăng Long

Chịu trách nhiệm chính: Vương Hồng Hạnh

Email: honghanh.vuong@bvk.org.vn

Ngày nhận bài: 11.11.2020

Ngày phản biện khoa học: 17.11.2020

Ngày duyệt bài: 30.11.2020

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư được chẩn đoán phổ biến nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới. Theo IARC 2018, tại Việt Nam, UTV đứng hàng thứ 4 ở cả 2 giới và đứng hàng thứ 1 ở nữ giới về số ca mới mắc [1], [2]. Việc điều trị UTV rất đa dạng, dựa trên chẩn đoán xác định và các giai đoạn ung thư, bao gồm phẫu thuật, xạ trị, hóa trị, liệu pháp hormone và điều trị đích [1]. Trong quá trình trị liệu, các biến chứng khác nhau gây ra bởi tác dụng phụ của điều trị sau chẩn đoán UTV có thể ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, ảnh hưởng tiêu cực về thể chất và tinh thần cũng như các vấn đề chức năng xã hội của người bệnh [1], [2], [3], [4]. Với mong muốn tìm hiểu nhu cầu hỗ trợ, chăm sóc của người bệnh, để từ đó xây dựng những quy trình, phương pháp hỗ trợ tốt hơn cho người bệnh, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu mô tả và đánh giá thực trạng nhu cầu hỗ trợ chăm sóc người bệnh ung thư vú tại Bệnh viện K năm 2020 và số yếu tố liên quan.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh được chẩn đoán UTV, được điều trị nội khoa tại Khoa Điều trị theo yêu cầu Quán Sứ- Bệnh viện K từ tháng 01/2020 tới tháng 10/2020, có chẩn đoán mô bệnh học là ung thư vú với thể mô bệnh học theo phân loại của WHO – 2003. Có thông tin bệnh án đầy đủ sau điều trị qua các lần tái khám định kỳ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của người bệnh trong mẫu nghiên cứu

Đặc điểm chung của người bệnh	Số lượng (%) (n=162)
Tuổi	
20 - 39 tuổi	28 (17%)

Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc các bệnh khác có nguy cơ tử vong trong vòng thời gian 3 tháng, không tuân thủ liệu trình điều trị hoặc mất thông tin sau điều trị. Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Chỉ tiêu nghiên cứu: Đặc điểm chung của người bệnh: Phân bố ung thư theo tuổi, giới, bệnh lý mắc kèm, tiền sử ung thư gia đình. Đặc điểm lâm sàng và điều trị: giai đoạn bệnh, phác đồ điều trị, độc tính. Nhu cầu và các yếu tố ảnh hưởng đến nhu cầu chăm sóc: Nhu cầu ở người bệnh UTV điều trị hóa chất, mối liên quan đến độ tuổi và giai đoạn bệnh.

Kỹ thuật và công cụ thu thập thông tin: Thông tin đặc điểm người bệnh, lâm sàng và điều trị được thu thập từ bệnh án điều trị thông qua biểu mẫu Phiếu thu thập thông tin bệnh án được thiết kế riêng cho nghiên cứu. Thông tin về các nhu cầu được thu thập từ việc phỏng vấn trực tiếp người bệnh thông qua bộ câu hỏi.

Xử lý số liệu: Các người bệnh đều được đăng ký thông tin và mã hóa các dữ liệu.

Các thuật toán sử dụng: Tần suất, tỷ lệ, trung bình ($\pm$ độ lệch chuẩn), so sánh giá trị trung bình bằng kiểm định Student t-test; sử dụng kiểm định sự độc lập χ^2 hoặc Fisher-exact test so sánh các tỉ lệ. Mức ý nghĩa thống kê xác lập khi giá trị $p < 0,05$. Các phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm R.

40 – 59 tuổi	91 (56%)
60 – 79 tuổi	41 (25%)
Trên 80 tuổi	2 (1,2%)
Tuổi trung bình: 52(±11)	
Tình trạng kinh nguyệt	
Còn kinh	81 (50%)
Mãn kinh	81 (50%)
Tiền sử ung thư gia đình	
Có	5 (3.1%)
Không	157 (97%)
Bệnh lý mắc kèm	
Có	22 (14%)
Không	140 (86%)

Bảng 2. Đặc điểm giai đoạn bệnh

Giai đoạn theo AJCC 8:	Số lượng (%) (n=162)
Tại chỗ	1 (0,6%)
IA	50 (31%)
IIA	54 (33%)
IIB	19 (12%)
IIIA	24 (15%)
IIIB	3 (1,9%)
IIIC	2 (1,2%)
IV	9 (5,6%)

Tuổi trung bình của người bệnh là 52, chủ yếu tập trung ở nhóm tuổi từ 40 đến 59 (chiếm 56%). Tỷ lệ người bệnh không có bệnh lý mắc kèm là 86% (140/162), không có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư là 97% (157/162). Ung thư vú ở giai đoạn IA và IIA chiếm tỉ lệ cao nhất (lần lượt là 31% và 33%).

Bảng 3: Một số đặc điểm về điều trị

Đặc điểm điều trị	Số lượng (%)
Phác đồ điều trị	
4AC liều mau +12T	35 (22%)
4AC-4T liều mau (liều 2 tuần)	42 (26%)
4AC-4T liều thường (liều 3 tuần)	24 (15%)
Phác đồ hóa chất khác (không chứa anthracyclin)	40 (25%)
Khác	21 (13%)
Phương pháp phẫu thuật	
Phẫu thuật bảo tồn	2 (1,2%)
Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú+vết hạch (có hoặc không có tạo hình)	148 (91%)

Trong 141 người bệnh được điều trị phác đồ hóa chất, chúng tôi ghi nhận phác đồ được sử dụng nhiều nhất là phác đồ 4AC-4T liều mau (liều 2 tuần). Đa số người bệnh được sử dụng phác đồ có chứa anthracyclin kết hợp với taxan (63%), phương pháp phẫu thuật được sử dụng nhiều nhất là phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú kết hợp vét hạch (có hoặc không có tạo hình).

Bảng 4. Một số độc tính trong quá trình điều trị

Độc tính	Độ				
	0	1	2	3	4
Độc tính trên hệ tạo máu					
Giảm bạch cầu	69 (49%)	54 (38%)	15 (11%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)
Giảm bạch cầu trung tính	72 (51%)	28 (20%)	27 (19%)	11(7,8%)	3 (2,1%)
Giảm hemoglobin	72 (51%)	57 (40%)	11 (7,8%)	1 (0,7%)	0 (0%)
Độc tính trên gan					
Tăng GOT	109 (77%)	25 (18%)	7 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tăng GPT	98 (70%)	35 (25%)	7 (5,0%)	0 (0%)	0 (0%)
Tăng Urê	132 (94%)	8 (5,7%)	1 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)
Độc tính trên thận					
Giảm creatinin	139 (99%)	2 (1,4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Độc tính không phải trên huyết học- sinh hóa					
Nôn	27 (25%)	61 (56%)	21 (19%)	0 (0%)	0 (0%)
Chán ăn	30 (28%)	72 (67%)	6 (5,6%)	0 (0%)	0 (0%)
Rụng tóc	3 (2,8%)	0 (0%)	104 (97%)	0 (0%)	0 (0%)

Nhận xét: Chúng tôi ghi nhận 1 trường hợp có giảm tổng lượng bạch cầu, 3 trường hợp giảm bạch cầu trung tính độ 4. Độc tính trên chức năng gan thận xuất hiện khá ít, chủ yếu là mức độ nhẹ ở độ 0 và 1 nếu có. Độc tính không phải trên huyết học – sinh hóa ví dụ như nôn, chán ăn, rụng tóc chủ yếu gặp ở độ 0, 1 và 2.

3.2. Nhu cầu chăm sóc và một số yếu tố liên quan đến nhu cầu chăm sóc của người bệnh

Bảng 5. Mức độ nhu cầu người bệnh cần được điều dưỡng thực hiện hỗ trợ

Mức độ nhu cầu	Không có nhu cầu	Nhu cầu thấp	Trung bình	Nhu cầu cao
Nhu cầu về thể chất	12 (7,4%)	60 (37%)	76 (47%)	14 (8,6%)
Nhu cầu về thông tin	17 (10%)	16 (9,9%)	114 (70%)	15 (9,3%)
Nhu cầu về tình cảm	23 (14%)	18 (11%)	111 (69%)	10 (6,2%)
Nhu cầu về tâm lý	19 (12%)	19 (12%)	34 (21%)	90 (56%)
Nhu cầu về xã hội	22 (14%)	31 (19%)	86 (53%)	23 (14%)
Nhu cầu về tâm linh	59 (36%)	67 (41%)	33 (20%)	3 (1,9%)
Nhu cầu thực tế khác	78 (48%)	64 (40%)	14 (8,6%)	6 (3,7%)

Bản khoản về hình ảnh cơ thể	33 (20%)	42 (26%)	70 (43%)	17 (10%)
Cảm xúc, khả năng tình dục	138 (85%)	18 (11%)	6 (3,7%)	0 (0%)
Khả năng sinh sản	156 (96%)	4 (2,5%)	2 (1,2%)	0 (0%)

Nhu cầu cao nhất của người bệnh UTV là nhu cầu về tâm lý (56% ở mức nhu cầu cao). Đa số người bệnh không phát sinh nhu cầu liên quan tới khả năng sinh sản (96%) cũng như cảm xúc và khả năng tình dục (85%).

Bảng 6. Mối liên quan giữa nhu cầu với tuổi và giai đoạn bệnh ung thư vú

Bảng 6: Hoạt tính quân giữa nhà của với hoạt vụ giải quyết bệnh ung thư vú						
Nhu cầu	>= 55 tuổi n=63	< 55 tuổi n=98	p-value	GD sớm n=124	GD tiến xa n=37	p-value
Thể chất						
Cao	32 (51%)	57 (58%)	0,45	75 (60%)	14 (38%)	0,025
Thấp	31 (49%)	41 (42%)		49 (40%)	23 (62%)	
Thông tin						
Cao	47 (75%)	82 (84%)	0,23	98 (79%)	30 (81%)	0,97
Thấp	16 (25%)	16 (16%)		26 (21%)	7 (19%)	
Tâm lý						
Cao	45 (71%)	79 (81%)	0,25	94 (76%)	29 (78%)	0,92
Thấp	18 (29%)	19 (19%)		30 (24%)	8 (22%)	
Tình cảm						
Cao	43 (68%)	78 (80%)	0,15	92 (74%)	28 (76%)	>0,99
Thấp	20 (32%)	20 (20%)		32 (26%)	9 (24%)	
Xã hội						
Cao	37 (59%)	72 (73%)	0,075	87 (70%)	21 (57%)	0,19
Thấp	26 (41%)	26 (27%)		37 (30%)	16 (43%)	

Nhận xét: Không có yếu tố nào có liên quan có ý nghĩa thống kê với tuổi của người bệnh ung thư vú. Chúng tôi ghi nhận nhu cầu thể chất có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm giai đoạn sớm và giai đoạn tiến xa ($p=0,025$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm người bệnh và điều trị

Tuổi trung bình của người bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là 52. So sánh với kết quả nghiên cứu của Đào Văn Tú và cộng sự năm 2015 là 51,2, của Trần Văn Thuận năm 2006 là 48,17, nhóm tuổi trung bình của người bệnh ung thư vú khác nhau theo từng thiết kế nghiên cứu [5]. Nhóm tuổi phổ biến nhất là từ 40 đến 59 (chiếm 56%), trong khi nghiên cứu của Trần Văn Thuận năm 2007, Đào Văn Tú và cộng sự năm 2015 cũng cho thấy nhóm tuổi phổ biến nhất là từ 45-55 tuổi [5]. Phác đồ được sử dụng nhiều nhất là phác đồ chứa anthracyclin kết hợp với taxan (63%), tương đương với kết quả của nhóm nghiên cứu Đào Văn Tú và cộng sự năm 2015 là 61% [5]. Độc tính trên hệ tạo máu xuất hiện ở khoảng 50% người bệnh, trong đó đáng chú ý là có độc tính mức độ nghiêm trọng liên quan tới giảm bạch cầu trung tính. Người bệnh trong nghiên cứu rất ít gặp độc tính trên thận và khoảng 30% gặp độc tính tăng men gan, tất cả ở mức độ nhẹ.

4.2. Phân tích một số yếu tố liên quan đến kết quả chăm sóc người bệnh

Nhu cầu cao nhất của người bệnh UTV là nhu cầu về tâm lý bao gồm thay đổi lối sống, kiểm soát bản thân, suy nghĩ về vấn đề tái phát..., điều này cũng được đề cập trong kết quả nghiên cứu của Bùi Thị Bích Ngà và cộng sự [6]. Không có yếu tố nào có liên quan có ý nghĩa thống kê với tuổi của người bệnh UTV. Nhu cầu thể chất có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm giai đoạn sớm và giai đoạn tiến xa ($p=0,025$). Do đó, điều dưỡng viên khi chăm sóc cần lưu ý đặc biệt nhu cầu thể chất ở người bệnh ung thư vú giai đoạn tiến xa.

Bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ xuất hiện các độc tính nghiêm trọng trên hệ tạo máu với tỉ lệ thấp (dưới 10%). 100% các độc tính trên gan, thận và hệ tiêu hóa chỉ xảy ra ở mức độ nhẹ (từ độ 2 trở xuống).

Điều này cũng đã phản ánh đúng thực trạng công tác điều dưỡng tại Khoa Điều trị theo yêu cầu Quán Sứ đối với điều trị người bệnh UTV [7].

V. KẾT LUẬN

Nhu cầu của người bệnh UTV điều trị hóa chất là rất lớn, đặc biệt về tâm lý và tình cảm. Hoạt động của điều dưỡng tại Khoa Điều trị theo yêu cầu – Bệnh viện K được người bệnh ghi nhận và đánh giá rất cao. Điều dưỡng cần chú ý tới nhu cầu thể chất của người bệnh vì có sự liên quan giữa giai đoạn bệnh và nhu cầu về thể chất. Các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu nhiều hơn là cần thiết để làm sáng tỏ hơn các nhu cầu thực tế của người bệnh ung thư.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Văn Thuận (2019).** Điều trị nội khoa Bệnh ung thư vú. Nhà xuất bản y học, 13-34.
2. **GLOBOCAN (2018).** Breast Cancer - Estimated Incidence, mortality and prevalence Worldwide.
3. **Chan S, Fredrichs K, Noel D, et al (1999).** Prospective randomized trial of docetaxel versus doxorubicin in patients with metastatic breast cancer. J Oncol; 2341-54.
4. **Bộ Y tế (2011).** Thông tư số 07/2011/TT-BYT ngày 26/01/2011 Hướng dẫn công tác điều dưỡng về chăm sóc người bệnh trong Bệnh viện.
5. **Đào Văn Tú, Trần Văn Thuận, Trần Đăng Khoa, Ngô Quốc Duy (2015).** Sự thay đổi đặc điểm thụ thể nội tiết, thụ thể phát triển biểu mô và ki67 ở bệnh nhân ung thư vú trước và sau hóa trị. Tạp chí Y học Việt Nam, số 1, 83-87.
6. **Bùi Thị Bích Ngà (2011).** Thực trạng công tác chăm sóc của điều dưỡng qua nhận xét của người bệnh nội trú tại bệnh viện Y học cổ truyền Trung ương năm 2011, Luận văn thạc sĩ quản lý bệnh viện, Trường Đại học Y tế Công cộng.
7. **Trần Văn Thuận và Lê Văn Quảng (2019).** Hướng dẫn Chăm sóc người bệnh ung thư, Nhà xuất bản Y học.