

ĐẦU CỐ

**ĐỘT BIẾN MẤT ĐOẠN GEN LMP1-EBV
DẤU HIỆU CHO PHÁT SINH UNG THƯ Vòm MŨI HỌNG**

**Trịnh Thị Hồng Cúa¹, Trần Ngọc Dung¹,
Nguyễn Trung Kiên¹, Phan Thị Phi Phi², Võ Văn Kha³,
Nguyễn Trịnh Gia Minh¹, Nguyễn Trần Phương Vy¹**

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: EBV là nguy cơ chính gây ung thư vòm mũi họng, với 3 nhóm gen EBV chính có liên quan là EBNA, EBER và LMP, trong đó, gen LMP1-EBV là quan trọng nhất trong bệnh sinh ung thư vòm mũi họng, đặc biệt, tình trạng đột biến mất đoạn trên gen LMP1-EBV liên quan đến sự phát sinh và tiến triển khối u ác tính tại tế bào biểu mô vòm mũi họng ở bệnh nhân ung thư vòm họng có nhiễm EBV. **Mục tiêu nghiên cứu:** Khảo sát đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV ở mô sinh thiết vòm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng, điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 33 mẫu mô sinh thiết khối u vòm của bệnh nhân đã được chẩn đoán xác định ung thư vòm mũi họng có nhiễm EBV. Tiến hành kỹ thuật giải trình tự gen để khảo sát đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV ở tế bào biểu mô vòm mũi họng. **Kết quả nghiên cứu:** Trong 33 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng

khảo sát, tỷ số nam/nữ: 2/1; độ tuổi 41-60 chiếm cao nhất (51,5%), với 57,6% bệnh nhân ung thư ở giai đoạn III; thể mô bệnh học chiếm cao nhất là ung thư biểu mô gai không sừng hóa (54,6%); 25/33 mẫu mô (75,8%) có đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV và 8/33 (24,2%) mẫu mô chứa các loại đột biến khác mà không có đột biến mất đoạn 30bp. Vị trí đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV là 168266-168295 (343-350), đây là vị trí nhận diện kháng nguyên của EBV tái hoạt ở các bệnh nhân nhiễm EBV. **Kết luận:** Kiểu đột biến mất đoạn 30bp tại vị trí 168266-168295 (343-350) trên gen LMP1-EBV xuất hiện khá cao ở mô sinh thiết khối u của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. Bước đầu nhận định có khả năng đặc điểm đột biến này là cơ sở phát sinh ung thư vòm mũi họng ở bệnh nhân.

Từ khóa: LMP1-EBV, đột biến gen mất đoạn, ung thư vòm mũi họng

SUMMARY**LMP1-EBV GENE DELETION
MUTATIONS SIGNS OF
NASOPHARYNGEAL CARCINOMA
GENERATION**

Background: EBV is the main risk for nasopharyngeal cancer, with three main EBV gene groups involved: EBNA, EBER, and LMP, of which the LMP1-EBV gene is the most important in the pathogenesis of nasopharyngeal cancer. In particular, deletion mutations in the

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Trường Đại học Y Hà Nội

³Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thị Hồng Cúa

Email: tthcua@ctump.edu.vn

SĐT: 0919313756

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/7/2024

LMP1-EBV gene are related to the emergence and progression of malignant tumors in nasopharyngeal epithelial cells in nasopharyngeal cancer patients infected with EBV. **Objective:** Describe the characteristics of LMP1-EBV gene mutations in nasopharyngeal biopsy tissue of patients with nasopharyngeal cancer, treated at Can Tho Oncology Hospital. **Materials and methods:** A Cross-sectional descriptive study on 33 nasopharyngeal tumor biopsy tissue samples of patients diagnosed with EBV-infected nasopharyngeal cancer. Doing the gene sequencing techniques to describe the characteristics of LMP1-EBV gene mutations in nasopharyngeal epithelial cells. **Results:** Among 33 nasopharyngeal cancer patients surveyed, the male/female ratio was 2/1; The age group 41-60 accounts for the highest number (51.5%), with 57.6% of cancer patients in stage III; The highest histo-pathological type is non-keratinizing squamous carcinoma (54.6%). There were 25/33 tissue samples (75.8%) with a 30bp deletion mutation in the LMP1-EBV gene and 8/33 (24.2%) tissue samples containing other mutations without the 30bp deletion mutation. The 30bp deletion mutation location on the LMP1-EBV is 168266-168295 (343-350), this is the antigen recognition site of reactivated EBV in EBV-infected patients. **Conclusion:** The 30bp deletion mutation at position 168266-168295 (343-350) on the LMP1-EBV gene appears quite high in tumor biopsy tissue of nasopharyngeal cancer patients. Initially, this mutation may be the basis for the development of nasopharyngeal cancer.

Keywords: LMP1-EBV, gene deletion mutation, nasopharyngeal carcinoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng (UTVMH) là khối u ác tính xuất phát chủ yếu từ lớp tế bào

biểu mô phủ vòm mũi họng với các mức độ biệt hóa khác nhau [2]. Sự hiện diện gen LMP1-EBV trong mẫu mô sinh thiết vòm của bệnh nhân UTVMH đã được khẳng định qua kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả ở các nước trên Thế giới (chủ yếu là Đông Nam Á) và tại Việt Nam [3], [5], [7]. Kiểu đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV được xem là kiểu đột biến chủ yếu ở mô sinh thiết bệnh nhân UTVMH [5],[7]. Theo Nguyen-Van D. et al. (2008) và Tang Y.L. et al. (2008), đột biến mất đoạn gen LMP1-EBV có liên quan đến sự phát triển khối u ác tính tại tế bào biểu mô vòm mũi họng ở các bệnh nhân có nhiễm EBV [5],[7], với lý giải rằng, tình trạng đột biến mất đoạn 30bp này có thể đã giúp cho EBV thoát khỏi sự giám sát của tế bào miễn dịch chống EBV, chúng tồn tại và tái hoạt động ở cơ thể túc chủ [5],[7]. Để chứng minh điều này, nghiên cứu được tiến hành với mục tiêu ***“Khảo sát đặc điểm đột biến trên gen LMP1-EBV ở mô sinh thiết khối u vòm của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư vòm mũi họng và điều trị tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân có kết quả mô bệnh học xác chẩn là ung thư biểu mô vòm mũi họng các thể; mẫu mô sinh thiết khối u vòm mũi họng có kết quả PCR LMP1-EBV dương tính, không phân biệt tuổi và giới tính.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có kết quả giải trình tự gen LMP1-EBV nhưng không phân tích được, do nhiễu sóng tín hiệu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ và phòng xét nghiệm Sinh học phân tử Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 12 năm 2016 đến tháng 12 năm 2018.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu: Trong quá trình nghiên cứu, chúng tôi thu được 108 mẫu mô sinh thiết vòm của các bệnh nhân được xác chẩn là UTMH, bằng kỹ thuật PCR, chúng tôi xác định có 70 mẫu có sự hiện diện gen LMP1-EBV (70/108), trong đó có 33/70 mẫu ($n = 33$) đạt tiêu chuẩn để thực hiện kỹ thuật giải trình tự và phân tích trình tự nucleotide trên đoạn gen này [1].

Nội dung nghiên cứu: Ghi nhận các đặc điểm đối tượng nghiên cứu (gồm giới tính, tuổi, dân tộc, mô bệnh học và giai đoạn bệnh). Đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV thông qua kết quả giải trình tự (gồm tỷ lệ kiểu đột biến mất đoạn 30bp, phân tích về số lượng nucleotid bị mất, vị trí nucleotid và acid amin ở đoạn 30bp bị mất ở các mẫu có kết quả đột biến mất đoạn, đồng thời, phân tích vị trí nucleotid và acid amin ở đoạn 30bp không bị

mất ở các mẫu có kết quả không có mất đoạn 30bp để đối chiếu. Ghi nhận thêm các kiểu đột biến khác trên gen LMP1-EBV nghiên cứu.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu:

Số liệu được thu thập theo phiếu đã soạn sẵn; Đặc điểm bệnh nhân được ghi nhận theo hồ sơ bệnh án của bệnh viện; Mẫu mô sinh thiết khối u vòm mũi họng được thu từ khoa giải phẫu bệnh (GPB) của bệnh viện ung bướu Cần Thơ, đã được đối chiếu kết quả xác nhận từ khoa GPB của Bệnh viện K Hà Nội; Thực hiện kỹ thuật PCR xác định sự hiện diện gen LMP1-EBV tại Viện Công nghệ sinh học và thực phẩm, Đại học Cần Thơ và thực hiện kỹ thuật giải trình tự đoạn gen để xác định đột biến gen LMP1-EBV trên hệ thống máy giải trình tự tự động ABI PRISM 3730xl Genetic Analyzer tại phòng thí nghiệm First BASE Laboratory, Malaysia, sử dụng phần mềm Geneious/Bioinformatics solutions for the analysis of molecular sequence data, để phân tích, so sánh trình tự của mẫu nghiên cứu với trình tự của chủng chuẩn EBV B95-8 (Genbank V01555). Phân tích thống kê số liệu thu được bằng chương trình SPSS 18.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân ung thư vòm mũi họng nghiên cứu ($n=33$)

Đặc điểm chung của bệnh nhân		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Giới tính	Nam	22	66,7
	Nữ	11	33,3
Độ tuổi	≥ 20	0	0,0
	21-40	9	27,3
	41-60	17	51,5
	>60	7	21,2
Dân tộc	Kinh	30	90,9

	Hoa	1	3,0
	Khơ me	2	6,1
Thể mô bệnh học	Ung thư biểu mô không biệt hóa	15	45,4
	Ung thư biểu mô gai không sừng hóa	18	54,6
Giai đoạn bệnh	I	1	3,0
	II	3	9,1
	III	19	57,6
	IV	10	30,3

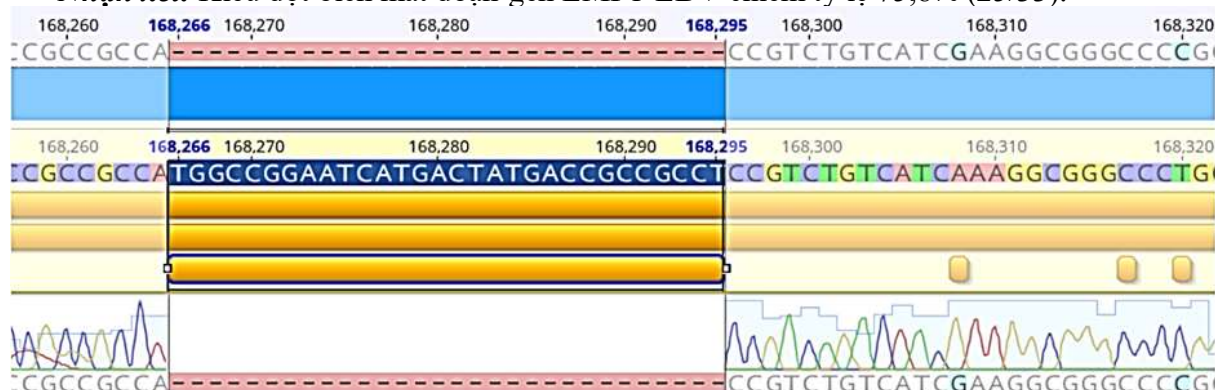
Nhận xét: Nam giới chiếm tỷ lệ 66,7%, tỉ số nam/nữ=2/1; 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (51,5%); 90,9% là dân tộc Kinh; ung thư biểu mô gai không sừng hóa (54,6%); giai đoạn III (57,6%).

3.2. Đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng

Bảng 2. Tỷ lệ đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (n=33)

Đặc điểm đột biến gen LMP1-EBV		Tần số (n)	Tỷ lệ (%)
Kiểu đột biến gen LMP1-EBV	Mất đoạn	25	75,8
	Không mất đoạn	8	33,3

Nhận xét: Kiểu đột biến mất đoạn gen LMP1-EBV chiếm tỷ lệ 75,8% (25/33).



Hình 1. Phân tích đoạn 30bp bị mất trên gen LMP1-EBV ở mẫu nghiên cứu [1]

Nhận xét: Chiều dài mất đoạn trên gen LMP1-EBV là 30bp, vị trí mất đoạn là 168266 - 168295, acid amin mất đoạn là 10 acid amin từ 343-352.

Bảng 3. Tỷ lệ các thay đổi nucleotide khác trên gen LMP1-EBV ở mẫu nghiên cứu (n = 33)

Vị trí nucleotide	Thay đổi nucleotide	Thay đổi acid amin	Tỷ lệ (%)
168225	A>T	N366Y	100 (33/33)
168268-168269	+T		12,5 (1/8)
168276-168277	+GA		12,5 (1/8)
168295	T>A		100 (8/8)
168308	A>G	Q338R	100 (33/33)

168320	T>C	L334P	97 (32/33)
168320	T>G	L334R	3 (1/33)

Nhận xét: Đột biến thay thế nucleotide ở vị trí A168225T (N366Y) và A168308G (Q338R) (100%), T168320C (L334P) (97%) và T168320G (L334R) (3%) trên gen LMP1-EBV có ở tất cả các mẫu nghiên cứu (cả mất đoạn và không mất đoạn 30bp). Riêng ở các

mẫu không có đột biến mất đoạn 30bp, còn có các thay đổi nucleotid khác: T168295A (8/8 mẫu-100%), 12,5% (1/8) mẫu không mất đoạn 30bp có đột biến thêm 1-2 nucleotide.



Hình 2. Phân tích mẫu không có đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1-EBV

Nhận xét: Các mẫu không có đột biến mất đoạn 30bp gen LMP1-EBV tại vị trí 168266-168295 thấy có sự thay đổi nucleotide tại vị trí T168295A; A168308G (Q338R).

IV. BÀN LUẬN

Về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu, trong 33 mẫu mô sinh thiết khối u thu được từ bệnh nhân ung thư vòm mũi họng nghiên cứu, cho thấy phần lớn bệnh nhân là nam giới (66,7%), độ tuổi 41-60 chiếm tỷ lệ cao nhất (51,5%), có 90,9% bệnh nhân là dân tộc Kinh; đa số bệnh nhân ở giai đoạn III (57,6%), với thể mô bệnh học là ung thư biểu mô gai không sừng hóa chiếm cao nhất (54,6%); có sự phù hợp về giới tính, độ tuổi và giai đoạn bệnh của bệnh nhân với các nghiên cứu trước [8], [9]. Tuy nhiên, có sự khác biệt về kết quả thể mô bệnh học, kết

quả của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ thể mô bệnh học ung thư biểu mô gai không sừng hóa (54,6%) cao hơn tỷ lệ thể mô bệnh học ung thư biểu mô không biệt hóa (45,4%), đây là thể mô bệnh học mà các nghiên cứu trước đây đều ghi nhận chiếm tỷ lệ khá cao ở bệnh nhân ung thư vòm mũi họng (UTVMH), đặc biệt là với các bệnh nhân UTVMH ở các tỉnh phía Bắc-Việt Nam [9]. Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về đặc điểm cơ địa và khu vực địa lý của của bệnh nhân UTVMH tại Việt Nam và điều này cũng đã được các y văn trên thế giới đề cập đến.

Bằng kỹ thuật giải trình đoạn gen trên sản phẩm khuếch đại gen LMP1-EBV, chúng tôi đã xác định được tỷ lệ đột biến mất đoạn 30bp là 75,8% (28/33 mẫu) và tỷ lệ không có đột biến mất đoạn 30bp là 24,2% (8/33 mẫu), cho thấy đột biến mất đoạn 30bp trên gen LMP1 của EBV là kiểu đột biến chính của

gen này. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả của các nghiên cứu trước [5], [6], [7]. Bên cạnh đó, chúng tôi còn xác định được vị trí mất đoạn 30 bp trên gen LMP1-EBV nằm ở vị trí 168266-168295, đó là vị trí có vùng exon 3 của gen LMP1-EBV (168965-168163). Vị trí 168266-168295 là vùng gen mã hóa cho 10 acid amin từ 343-352, trình tự 10 acid amin này có liên quan đến vùng TES2 (313-386) của đầu carboxyl trên phân tử LMP1-EBV. Điều đặc biệt quan trọng là vị trí đột biến mất đoạn 30bp (343-352) không ảnh hưởng đến vùng hoạt hóa tín hiệu nội bào NF κ B (379-384) và TRADD (384-386) của vùng hoạt hóa CTAR2 (351-386) trên phân tử LMP1-EBV, có nghĩa là quá trình sao chép nhân, sự tăng sinh quá mức, sự sống sót, sự biến đổi và rối loạn biệt hóa tế bào biểu mô vòm mũi họng vẫn xảy ra [10]. Nghiên cứu của tác giả Leen et al., (2001) khẳng định có 3 vị trí acid amin trên phân tử LMP1-EBV là trình tự epitope cho tế bào lympho TCD4 nhận diện kháng nguyên, một trong số đó là đoạn acid amin có trình tự TDGGGGHSHDSGHGG (340-354) [4]. Điều này cho phép chúng tôi suy luận rằng, đột biến mất đoạn 30bp (168266-168295) (343-352) đã dẫn đến khả năng mất đoạn acid amin có tính quyết định kháng nguyên (epitope) trên phân tử LMP1-EBV, nếu đây là đoạn rất quan trọng để giúp tế bào TCD4 nhận biết kháng nguyên EBV thì khi mất đoạn gen này, EBV tái hoạt hóa sẽ được bảo vệ, tránh sự nhận biết của các tế bào miễn dịch chống ung thư. Nói cách khác, đây là điều kiện thuận lợi để EBV tồn tại, phát triển và gây biến chuyển ác tính tế bào, từ đó, phát sinh bệnh UTMH trên lâm sàng.

Trên cả 33 mẫu đưa vào nghiên cứu, ngoài vùng trình tự 168266-168295 thì vị trí 168225 có sự thay đổi trình tự 1 nucleotide

A>T với tần suất 100% (33/33) và làm thay đổi acid amin N366Y; vị trí 168308 có sự thay đổi trình tự 1 nucleotide A>G với tần suất 100% (33/33) và làm thay đổi acid amin Q338R; vị trí 168320 có sự thay đổi trình tự 1 nucleotide T>C với tần suất 97% (32/33) làm thay đổi acid amin L334P và riêng 1 mẫu (code 179) thì T>G với tần suất 3% (1/33) cũng làm thay đổi acid amin L334R. So sánh kết quả phân tích các đột biến này trên gen LMP1-EBV với kết quả phân tích từ các nghiên cứu trong và ngoài nước khác, nghiên cứu của Nguyen-Van D et al., (2008) công bố một số vị trí đột biến tương đồng với kết quả của chúng tôi, như các thay đổi ở vị trí nucleotide 168308 và 168320 [5]. Nghiên cứu của Nurhantari et al., (2003) tại Indonesia, cũng có công bố đột biến ở các vị trí nucleotide 168225, 168308 và 168320 trên gen LMP1-EBV [6].

Chúng tôi tiếp tục phân tích trình tự nucleotid từ vị trí 168266-168295 của 8 mẫu không có kiểu đột biến mất đoạn 30bp, kết quả đã ghi nhận được một số thay đổi nucleotide khác, như sau: có 12,5% (1/8) mẫu (mẫu 192) có trình tự nucleotide ở vị trí 168266-168295 khác hẳn trình tự của chủng chuẩn EBV B95-8, chúng tôi phát hiện thêm hiện tượng có thêm 1 nucleotide bị chèn ở giữa vị trí 168268 và 168269 (GC $\rightarrow$ GTC), tương tự có thêm 2 nucleotide ở giữa vị trí 168276 và 168277 (CA $\rightarrow$ CGAA), nên tổng chiều dài của đoạn này lên đến 33bp thay vì 30bp. Ngoài ra, còn có thay đổi nucleotide ở vị trí 168295 T>A với tỷ lệ là 100% (8/8). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nurhantari et al., (2003) tại Indonesia ở vị trí 168295 [6]. Tuy nhiên, đột biến thêm từ 1 đến 2 nucleotide của mẫu 192 thì chưa thấy nghiên cứu nào trong và ngoài nước công bố. Đây có thể được xem là một phát

hiện mới về kiểu đột biến gen LMP1-EBV ở các mẫu không có đột biến mất đoạn (168266-168295). Như vậy, chứng tỏ có sự thay đổi nucleotide ở vùng gen 168266-168295, là đoạn epitope quan trọng của kháng nguyên EBV cần trình diện cho tế bào miễn dịch. Từ đó, gợi ý về một hướng nghiên cứu mới ở nhóm không có đột biến mất đoạn 30bp gen LMP1-EBV trên bệnh nhân UTMH để góp phần làm rõ thêm bệnh sinh học của bệnh nhân UTMH tại Đồng bằng sông Cửu Long.

V. KẾT LUẬN

Kiểu đột biến mất đoạn 30bp gen LMP1-EBV tại vị trí đột biến 168266-168295 (343-350) xuất hiện cao trên bệnh nhân ung thư vòm mũi họng. Bước đầu nhận định đây là cơ sở phát sinh ung thư do đột biến ở vị trí nhận diện kháng nguyên EBV tái hoạt hóa.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cua Thi Hong Trinh, Dung Ngọc Tran, Linh Thi Thao Nguyen, Nghia Tin Tran, Minh Trinh Gia Nguyen, Vy Tran Phuong Nguyen, Nhung Thi Hong Vu, Khanh Duy Dang, Kha Van Vo, Hoa Chieu Chau, Phi Thi Phi Phan and Mai Huynh Truc Phuong. LMP1-EBV gene deletion mutations and HLA genotypes of nasopharyngeal cancer patients in Vietnam. *Pathophysiology*. 2023, 30, 1-12.
2. Bùi Diệu. Ung thư vòm mũi họng. Giới thiệu một số bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản y học Hà Nội; 2012:31-47.
3. Lê Thanh Hà, Nguyễn Linh Toàn, Nguyễn Đình Phúc và Lê Thanh Hòa. Phân tích cấu trúc gen LMP-1 và mối quan hệ nguồn gốc phả hệ của 34 chủng virus Epstein-Barr từ bệnh nhân ung thư vòm họng ở Việt Nam. *Tạp chí Y-Dược học quân sự* 2014. 2014:18-25.
4. Leen, A., P. Meij, I. Redchenko, J. Middeldorp, E. Bloemena, A. Rickinson and N. Blake. Differential Immunogenicity of Epstein-Barr virus latent-cycle proteins for CD4⁺ T-helper 1 responses. *Journal of virology*. 2001; 8649-8659. DOI:10.1128/JVI.75.18.8649-8659.2001.
5. Nguyen-Van D, Enrberg I and Phan-Thi Phi P. Epstein Barr virus genetic variation in Vietnamese patients with Nasopharyngeal carcinoma: full-length analysis of LMP 1. *Virus Genes*. 2008;37(2):273-281.
6. Nurhantari, Y., N. Emoto, P. Rahayu and M. Matsuo. Nasopharyngeal carcinoma in Indonesia has a low prevalence of the 30-base pair deletion of Epstein-Barr virus latent membrane protein 1. *Southeast Asia J Trop Med Public Health*. 2003;34(1): 98-105.
7. Tang, Y.L., J.H. Lu, L. Cao, M.H. Wu, S.P. Peng, H.D. Zhou, C. Huang, Y.X. Yang, Y.H. Zhou, Q. Chen, X.L. Li, M. Zhou and G.Y Li. Genetic variations of EBV-LMP 1 from nasopharyngeal carcinoma biopsies: potential loss of T cell epitopes. *Brazilian Journal of Medicine and Biological Research*. 2008;(4):110-116.
8. Đặng Huy Quốc Thịnh. Hóa-xạ trị đồng thời carcinoma vòm hầu giai đoạn tiến xa tại chỗ-tại vùng. Luận án tiến sĩ. Trường Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh. 2010.
9. Nghiêm Đức Thuận. Liên quan giữa một số gen Epstein Barr Virus với các thể mô bệnh của ung thư vòm họng. *Tạp chí Y học thực hành* (869). 2013;5:125-128.
10. Tzellos, S. and J.F. Paul. Epstein-Barr virus sequence variation-biology and disease. *Pathogens*. 2010;1(2):156-175. DOI:10.3390/pathogens1020156.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG BỐN UNG THƯ ĐỒNG PHÁT VÙNG ĐẦU CỔ VÀ THỰC QUẢN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ

Phan Dương Thanh Duy¹, Trần Thanh Phong¹, Huỳnh Thị Trúc Mai¹

TÓM TẮT

Ung thư vùng đầu cổ là ung thư phổ biến trên thế giới và tại Việt Nam. Bệnh nhân mắc ung thư vùng đầu cổ có nguy cơ cao mắc thêm ung thư nguyên phát thứ hai. Ung thư đồng phát được cho là có liên quan đến các biến đổi tại vùng của niêm mạc đường hô hấp – tiêu hóa trên liên quan đến các yếu tố gây ung thư như thuốc lá, rượu bia. Đa số các bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ chỉ có một khối bướu nguyên phát. Các trường hợp có hai khối u là khá ít và các trường hợp có khối u thứ ba được coi là hiếm gặp. Chúng tôi báo cáo một trường hợp lâm sàng ung thư với bốn ung thư đồng phát gồm ba ung thư ở vùng đầu cổ và ung thư thực quản ở bệnh nhân nam 75 tuổi. Mục tiêu của báo cáo là bổ sung cho y văn một trường hợp bệnh nhân rất hiếm gặp, qua đó nhấn mạnh thêm vai trò của việc khảo sát đầy đủ và đánh giá toàn diện ở bệnh nhân ung thư vùng đầu cổ.

SUMMARY

FOUR SYNCHRONOUS CANCERS IN THE HEAD AND NECK REGION AND ESOPHAGEAL CANCER: CASE REPORT FROM CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

¹Bệnh viện Ung bướu Thành Phố Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Phan Dương Thanh Duy

SĐT: 0377189827

Email: pdtduy2109@gmail.com

Ngày nhận bài: 23/7/2024

Ngày phản biện: 27/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

Head and neck cancer is a common disease in worldwide and Vietnam. Patients with head and neck squamous cell Carcinôm are at high risk for the development of a second primary malignancy. Synchronous second primary malignancy can be associated with changes in the mucosa of upper aero digestive tract due to carcinogenic factors such as tobacco and alcohol. The majority of head and neck cancer have only one primary tumor. Cases with two tumors are very rare, and those with a third tumor are considered extremely rare. We present a clinical case involving a 75-year-old male patient with four synchronous cancers, including three head and neck cancers and esophageal cancer. The objective of this report is to contribute to the medical literature with a very rare patient case, thereby highlighting the importance of thorough investigation and comprehensive evaluation in patients with head and neck cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vùng đầu cổ đứng hàng thứ 7 trong 10 loại ung thư phổ biến nhất, với khoảng 660.000 ca mắc mới và khoảng 320.000 ca tử vong mỗi năm. Hơn chín mươi phần trăm ung thư đầu cổ có giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào gai. Hốc miệng và thanh quản là hai vị trí thường gặp nhất của ung thư đầu cổ [1].

Kilciksiz định nghĩa ung thư đồng phát (synchronous) được nghĩa là ung thư thứ hai xuất hiện đồng thời hoặc trong vòng 6 tháng kể từ khi được chẩn đoán ung thư đầu tiên và ung thư khác thời (metachronous) là loại ung

thư xuất hiện sau hơn 6 tháng kể từ khi chẩn đoán ung thư đầu tiên. Ung thư đồng phát là nguyên nhân thứ hai gây tử vong ở bệnh nhân ung thư đầu cổ. Ước tính một phần ba đến một phần tư bệnh nhân ung thư đầu cổ tử vong có liên quan đến ung thư đồng phát hoặc ung thư khác thời [2].

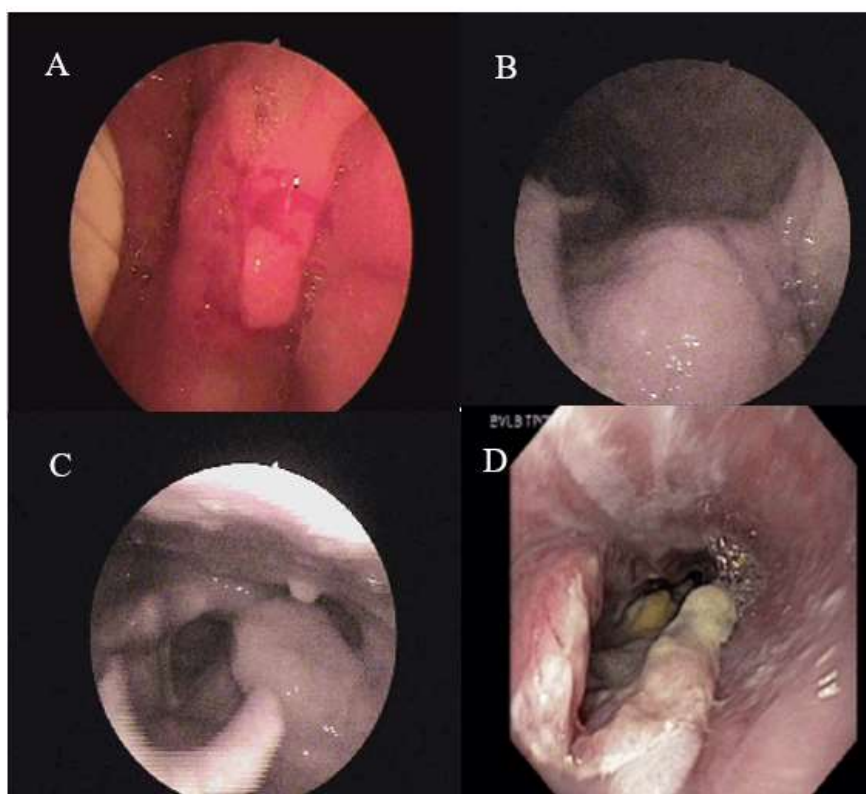
Bệnh nhân carcinôm tế bào gai vùng đầu cổ có nguy cơ mắc ung thư nguyên phát thứ hai cao hơn. Tỷ lệ mắc ung thư nguyên phát thứ hai đối với bệnh nhân ung thư đầu cổ dao động từ 2-7% mỗi năm. Trong khi đó, tỷ lệ bệnh nhân mắc ung thư thứ 3 thấp hơn rất nhiều, chỉ vào khoảng 0,5%. Trường hợp mắc ung thư thứ 4 là rất hiếm, với tỷ lệ mắc bệnh khoảng 0,3% [3]. Trong báo cáo này, chúng tôi mô tả một trường hợp bệnh nhân hiếm gặp được chẩn đoán ung thư đồng phát

4 vị trí là hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và thực quản tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ.

II. CA LÂM SÀNG

2.1. Lâm sàng và cận lâm sàng

Bệnh nhân Lê Hồng M, 75 tuổi. Bệnh nhân có tiền sử nghiện thuốc lá và uống rượu nhiều năm. Tháng 1 năm 2024 bệnh nhân nuốt đau, đến khám phát hiện khối u vùng đáy lưỡi bên trái và u nướu răng hàm dưới bên trái. Nội soi tai mũi họng ghi nhận: u đáy lưỡi trái dạng dưới niêm và u sùi nướu răng hàm dưới trái khoảng 1cm, giới hạn rõ. Ống tai, hốc mũi, vòm hầu, hạ họng thanh quản không ghi nhận u. Sinh thiết một phần cả 2 khối u.

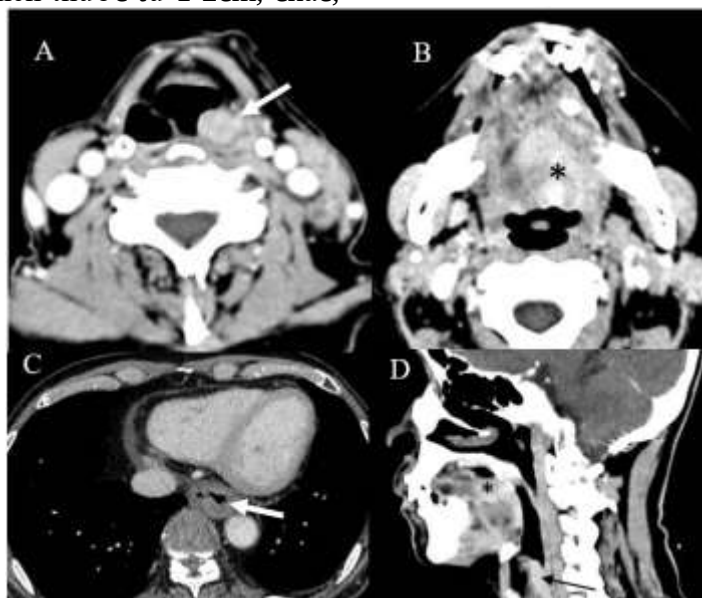


Hình 1. Nội soi tai mũi họng và nội soi thực quản dạ dày của bệnh nhân Lê Hồng M, 75 tuổi

(A) U sùi nướu răng hàm dưới bên trái. (B) U đáy lưỡi bên trái. (C) U sụn phễu bên trái. (D) U sùi thực quản 1/3 dưới

Kết quả giải phẫu bệnh của u đáy lưỡi là Carcinôm tế bào gai xâm nhập Grad 2, u nướu răng hàm dưới trái là Carcinôm tế bào gai Grad 2. Bệnh nhân được nhập viện sau khi có kết quả giải phẫu bệnh. Tại thời điểm nhập viện, bệnh nhân tỉnh, ECOG 1, nuốt được cơm. Cân nặng 58 kg với BMI 21,3 kg/m². Khám hạch ngoại vi thấy đa hạch cổ trái nhóm III với kích thước từ 1-2cm, chắc,

di động được. Khám họng thấy u sùi nướu răng hàm dưới bên trái vị trí răng số 8, kích thước 1cm, kèm theo u đáy lưỡi dạng thâm nhiễm lệch trái khoảng 2cm. Bệnh nhân được làm các cận lâm sàng phục vụ chẩn đoán và điều trị cho kết quả: Chụp cắt lớp vi tính hàm mặt có cản quang: U đáy lưỡi lệch trái 20x26mm. Hạch cổ trái nhóm III 10-18mm. FNA hạch cổ trái: Carcinôm di căn hạch. Siêu âm bụng, xquang ngực: không di căn xa. Điện tim: ngoại tâm thu thất dày.



Hình 2. Chụp cắt lớp vi tính hàm mặt và lồng ngực có cản quang của bệnh nhân Lê Hồng M, 75 tuổi

(A) U sụn phễu trái. (B) dấu hoa thị: u đáy lưỡi bên trái. U nướu răng không quan sát được trên CT do xảo ảnh. (C) U thực quản 1/3 dưới. (D): U đáy lưỡi (dấu hoa thị) và u sụn phễu (mũi tên) trên mặt phẳng đứng dọc

Chẩn đoán sơ bộ: U ác nướu răng hàm dưới bên trái T1N2bM0/ U ác đáy lưỡi T2N2bM0/ Ngoại tâm thu thất dày. Bệnh nhân được xuất viện để đi điều trị bệnh lý tim mạch, hẹn tái khám sau 2 tuần để soi dạ dày và đánh giá xạ trị. Bệnh nhân không trở

lại điều trị theo lịch hẹn.

Tháng 06/2024, bệnh nhân nhập viện điều trị tiếp. Tình trạng lúc này: Bệnh tỉnh, ECOG 2, không nuốt được cơm, nuốt được cháo. Cân nặng còn 52kg với BMI 19 kg/m². Khám họng: U sùi nướu răng hàm dưới bên trái vị trí răng số 8, kích thước 1,5cm kèm u đáy lưỡi bên trái dạng thâm nhiễm 2,5cm. Bệnh nhân được làm thêm các cận lâm sàng để đánh giá lại tình trạng bệnh. Nội soi tai mũi họng ghi nhận u nướu răng hàm dưới bên trái và u đáy lưỡi trái, kèm theo là u sùi

vùng sụn phổi bên trái. Sinh thiết u vùng sụn phổi trái có kết quả Carcinôm tế bào gai xâm nhập Grad 2. Nội soi thực quản dạ dày phát hiện u sùi cách cung răng 35cm, kéo dài 4cm. Sinh thiết u thực quản: Theo dõi bước mô đệm đường tiêu hóa. Nhuộm hóa mô miễn dịch với CD117, S100 và SMA cho kết quả âm tính, phối hợp với lâm sàng và các kết quả giải phẫu bệnh đã có của bệnh nhân, kết luận u thực quản là Carcinôm tế bào gai dạng Sarcôm. Chụp cắt lớp vi tính hàm mặt có cản quang ghi nhận u nướu răng hàm dưới trái 14mm, u đáy lưỡi trái 16mm, u sụn phổi 14mm, hạch cổ trái 15mm. Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực có cản quang: thực quản 1/3 dưới dày thành 5mm. Siêu âm ổ bụng: chưa ghi nhận bất thường. Xạ hình xương: hình ảnh tăng hấp thu vùng cùng cột, chưa rõ bản chất.

2.2. Chẩn đoán

U ác nướu răng hàm dưới trái T1N2bM0/ U ác đáy lưỡi T2N2bM0/ U ác thượng thanh môn T1aN0M0/ U ác thực quản 1/3 dưới T2N0M0

2.3. Điều trị

Bệnh nhân được chỉ định mở thông dạ dày nuôi ăn để nâng đỡ tổng trạng và chăm sóc giảm nhẹ. Tuy nhiên, bệnh nhân không đồng ý phẫu thuật mở dạ dày, xin chăm sóc giảm nhẹ tại nhà. Bệnh nhân xuất viện ngày 28/06/2024.

III. BÀN LUẬN

3.1. Tiêu chuẩn chẩn đoán ung thư đồng phát

Tiêu chuẩn chẩn đoán một bệnh nhân mắc ung thư nguyên phát thứ hai được Warren và Gates đề xướng vào năm 1932 và vẫn còn áp dụng đến nay. Để chẩn đoán một bệnh nhân mắc ung thư nguyên phát thứ hai, cần phải thỏa mãn 3 tiêu chuẩn gồm: (1) phải

có kết quả mô bệnh học ác tính của khối u nguyên phát đầu tiên và khối u nguyên phát thứ hai; (2) hai khối u phải được ngăn cách về mặt giải phẫu bởi lớp niêm mạc bình thường và (3) khả năng khối u nguyên phát thứ hai là khối di căn từ khối u đầu tiên phải được loại trừ [4]. Trong thực hành lâm sàng, tiêu chuẩn đầu tiên là dễ thỏa nhất. Đối với tiêu chuẩn thứ 2, khi các khối u xuất hiện trong cùng một vị trí giải phẫu, thì phải thỏa mãn về khoảng cách giữa các khối u. Đối với ung thư đồng phát, khoảng cách trên 2 cm thường được áp dụng. Đối với ung thư khác thời, do khó khăn trong việc xác định chính xác vị trí của khối bướu đầu tiên do đã trải qua phẫu thuật hoặc xạ trị, nên được thay bằng thời gian xuất hiện giữa hai khối bướu. Trong tình huống này, các tác giả ủng hộ thời gian xuất hiện của khối u thứ hai phải trên 3 năm kể từ khi khối u đầu tiên xuất hiện [5]. Tiêu chuẩn thứ 3 được đặt ra trong tình huống ung thư thứ hai là ung thư ở phổi và có cùng giải phẫu bệnh với ung thư đầu cổ. Khi đó, cần phân tích nhiễm sắc thể đồ hoặc giải trình tự gen để loại trừ khả năng di căn phổi của ung thư đầu cổ [6]. Trên bệnh nhân của chúng tôi, các khối u đều có kết quả mô bệnh học, thỏa tiêu chuẩn Warren và Gates đầu tiên. Các khối u nằm ở các vùng giải phẫu khác nhau, bao gồm nướu răng thuộc hốc miệng, đáy lưỡi thuộc khẩu hầu, sụn phổi thuộc thanh quản và cuối cùng là thực quản, thỏa tiêu chuẩn thứ hai. Tiêu chuẩn thứ 3 cũng thỏa do không có khối nào ở phổi.

Y văn thế giới cũng ghi nhận một trường hợp 4 ung thư đồng phát vào viện vì đau lưỡi. Bệnh nhân này có 3 ung thư với giải phẫu bệnh là Carcinôm tế bào gai và hóa mô miễn dịch p16 âm tính ở bờ trái lưỡi, sàn miệng bên trái và nếp phổi nắp thanh môn bên phải. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt cả 3

khối u và xạ trị bổ túc. Ung thư thứ tư trên bệnh nhân này là lymphôm dạng nang giai đoạn IVa được chẩn đoán thông qua tủy đồ. Bệnh nhân không có triệu chứng và thuộc nhóm diễn tiến chậm của lymphoma nên được chỉ định theo dõi tái khám định kỳ [7]. Bệnh nhân của chúng tôi cũng có 3 ung thư ở vùng đầu cổ với tiền sử hút thuốc lá và nghiện rượu, khá tương đồng với bệnh nhân trong y văn.

3.2. Các yếu tố nguy cơ của ung thư đồng phát

Việc các khối u với giải phẫu bệnh là Carcinôm tế bào gai cùng xuất hiện ở đường hô hấp – tiêu hóa trên phù hợp với khái niệm ung thư hóa tại chỗ (field cancerisation). Khái niệm này được mô tả lần đầu tiên bởi Slaughter khi phát hiện ra sự xuất hiện của nhiều khối u độc lập với nhau đi kèm với sự bất thường của lớp biểu mô ở vùng niêm mạc xung quanh các khối u [8]. Ung thư hóa tại chỗ được giải thích bằng (1) các tế bào ung thư riêng lẻ hoặc các cụm tế bào ung thư di chuyển qua lớp dưới niêm mạc đến các vùng niêm mạc kế cận, (2) các tế bào ung thư bị bong tróc dưới các điều kiện thuận lợi được gieo rắc và phát triển tại các vị trí mô lành khác và (3) một vùng liên tiếp bị đột biến gen tồn tại trong lớp biểu mô của niêm mạc đường hô hấp – tiêu hóa trên, từ đó tạo nên các tổn thương tiền ung thư dẫn đến ung thư ở nhiều vị trí ở đường hô hấp – tiêu hóa trên. Vùng bị đột biến gen này có thể có đường lên đến >7cm. Vùng đột biến gen thường có liên quan đến sự tiếp xúc với các tác nhân gây ung thư vùng đầu cổ như hút thuốc lá, tiêu thụ rượu bia [7].

Trên bệnh nhân của chúng tôi, lý thuyết

về vùng biến đổi gen trong khái niệm ung thư hóa tại chỗ có thể giải thích cho sự xuất hiện của các khối u ở nướu răng, đáy lưỡi và sụn phễu. Bên cạnh đó, lý thuyết về sự bong tróc và gieo rắc của tế bào bướu giải thích cho sự xuất hiện của khối u ở thực quản.

3.3. Điều trị và tiên lượng ung thư đồng phát

Hiện nay, chưa có điều trị tiêu chuẩn cho trường hợp ung thư nguyên phát thứ hai. Đối với ung thư khác thời, có thể xem xét điều trị giống như tình huống ung thư tái phát tại chỗ. Đối với ung thư đồng phát, điều trị theo nguyên tắc cá thể hóa, phụ thuộc vào vị trí khối u, mức độ xâm lấn và thể trạng của người bệnh. Phẫu thuật là biện pháp điều trị đầu tay trong tình huống có thể phẫu thuật được. Xạ trị sau mổ được chỉ định cho bệnh nhân có yếu tố nguy cơ tái phát cao. Xạ trị triệt để được áp dụng khi không thể phẫu thuật được khối u nguyên phát. Hóa trị tạm bợ thường dùng khi không còn chỉ định xạ trị triệt để (quá liều xạ lên cơ quan lành hoặc tổng trạng kém) [9]. Trong trường hợp bệnh nhân của chúng tôi, khi chẩn đoán đầy đủ 4 ung thư, thể trạng bệnh nhân đã giảm sút rất nhiều, nguy cơ biến chứng khi phẫu thuật hoặc xạ trị triệt để rất cao. Bên cạnh đó, đánh giá bệnh nhân cũng không thể dung nạp độc tính hóa trị. Do đó, chúng tôi quyết định mở dạ dày để dinh dưỡng cho bệnh nhân, mục đích nâng tổng trạng và chăm sóc giảm nhẹ cho bệnh nhân.

Tiên lượng: Bệnh nhân mắc ung thư đồng phát có tiên lượng sống còn kém hơn so với bệnh nhân chỉ có một ung thư. Trong một nghiên cứu trên 3436 bệnh nhân, tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm của ung thư đầu cổ là

48%. Trong khi đó, ở bệnh nhân mắc ung thư đồng phát, tỷ lệ sống còn toàn bộ 5 năm là 26%. Bệnh nhân mắc ung thư đồng phát chỉ ở vùng đầu cổ có tiên lượng sống còn 5 năm tốt hơn so với mắc ung thư đồng phát ở các cơ quan khác ngoài vùng đầu cổ (31% so với 8%) [10].

IV. KẾT LUẬN

Ung thư đồng phát tại bốn vị trí bao gồm hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và thực quản là một trường hợp hiếm gặp đối với y văn trong nước và quốc tế. Hiện tại chưa có hướng dẫn điều trị tiêu chuẩn cho tình huống này. Bên cạnh đó, tình huống bệnh nhân ung thư đồng phát có tiên lượng sống còn kém hơn so với bệnh nhân mắc một ung thư. Cần thêm các nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn để đưa ra phác đồ điều trị tiêu chuẩn cho tình huống bệnh nhân ung thư đồng phát.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Gormley M, Creaney G, Schache A, Ingarfield K, Conway DI.** Reviewing the epidemiology of head and neck cancer: definitions, trends and risk factors. *British Dental Journal*. 2022;233(9):780-6.
2. **Baxi SS, Pinheiro LC, Patil SM, Pfister DG, Oeffinger KC, Elkin EB.** Causes of death in long-term survivors of head and neck cancer. *Cancer*. 2014;120(10):1507-13.
3. **B IA, Melibari B, Safadi N, Al-Garni M, Al-Hakami HA.** Triple Head and Neck Carcinoma: Case Report and Literature Review. *Cureus*. 2020;12(2):e7082.
4. **Shields W, O G.** Multiple primary malignant tumors. A survey of the literature and a statistical study. 1932;16:1358-414.
5. **Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al.** Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*. 1994;74(7):1933-8.
6. **Leong PP, Rezai B, Koch WM, Reed A, Eisele D, Lee DJ, et al.** Distinguishing second primary tumors from lung metastases in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(13):972-7.
7. **Heidemann LN, Johansen J, Larsen SR, Sørensen JA.** Four synchronous cancers in a patient with tongue pain as the only symptom. *BMJ Case Rep*. 2016;2016.
8. **Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal W.** Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications of multicentric origin. *Cancer*. 1953; 6(5):963-8.
9. **Stephen Kang, Teknos TN.** Second primary malignancies in patients with head and neck cancers: In: UpToDate, Connor RF (Ed), Wolters Kluwer; 2023.
10. **Jones AS, Morar P, Phillips DE, Field JK, Husband D, Helliwell TR.** Second primary tumors in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Cancer*. 1995;75(6):1343-53.

GIÁ TRỊ CỦA PET/CT TRONG CHẨN ĐOÁN BƯỚU NGUYÊN PHÁT Ở BỆNH NHÂN CARCINOMA DI CĂN HẠCH CỔ CHƯA RÕ NGUYÊN PHÁT

Phạm Thành Luân¹, Phạm Viết Hoạt¹,
Vũ Văn Bắc¹, Nguyễn Thị Huyền Trang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Ung thư di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát nếu chỉ chẩn đoán dựa vào khám lâm sàng, siêu âm, nội soi, CT, MRI... tỷ lệ tìm được bướu nguyên phát còn hạn chế gây khó khăn trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị. PET/CT là kỹ thuật chẩn đoán hiện đại có thể phát hiện được các bất thường về hình ảnh giải phẫu và chuyển hoá có độ nhạy, độ đặc hiệu trong chẩn đoán ung thư cao hơn nhiều phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với 2 mục tiêu: Đánh giá vai trò của PET/CT trong chẩn đoán bướu nguyên phát (tỷ lệ tìm được bướu nguyên phát, độ nhạy, độ đặc hiệu) và nhận xét đặc điểm của bướu nguyên phát.

Đối tượng và phương pháp: BN có chẩn đoán ung thư di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát dựa trên những tiêu chuẩn phù hợp, được chụp PET/CT tại BVQY 175; NC cắt ngang, hồi cứu và tiến cứu.

Kết quả: 59 bệnh nhân chẩn đoán carcinoma di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát được chụp PET/CT, tuổi trung bình là $53,6 \pm 13,3$. Có 38/59 BN (64,4%) phát hiện được bướu nguyên phát

bằng PET/CT, tuy nhiên chỉ 32/38 bệnh nhân được sinh thiết xác nhận bằng mô bệnh học là ác tính. Có 5/59 ca PET/CT không gợi ý được bướu nhưng sau đó xác định được bướu nguyên phát bằng theo dõi sau điều trị. Độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT lần lượt là 86,5%, 84,3%. Vị trí bướu nguyên phát chủ yếu tại vùng đầu cổ (85,7%).

Kết luận: PET/CT là phương tiện chẩn đoán có vai trò quan trọng trong gợi ý bướu nguyên phát cho nhóm bệnh nhân carcinoma di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát. Bướu nguyên phát thường gặp nhất là ở vùng đầu cổ.

Từ khóa: PET/CT, carcinoma di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát

SUMMARY

PET/CT VALUE IN DIAGNOSIS OF PRIMARY TUMOR ON CERVICAL LYMPH NODE METASTASIS OF UNKNOWN PRIMARY TUMOR

Purpose: Cervical lymph node metastasis of unknown primary tumor if diagnosed only based on clinical examination, ultrasound, endoscopy, CT, MRI... the rate of finding the initial tumor is still limited, causing difficulties in diagnosis, prognosis and treatment. PET/CT is a modern diagnostic technique that can detect abnormalities in anatomical and metabolic images with much higher sensitivity and specificity in diagnosis cancer than other imaging methods. We conducted the study with 2 goals: Evaluate the value of PET/CT in diagnosis (rate of finding primary tumors, sensitivity,

¹Viện Ung bướu và Y học Hạt nhân - Bệnh viện Quân y 175

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thành Luân

Email: dr.phamthanhluan@gmail.com

SĐT: 0986215331

Ngày nhận bài: 12/7/2024

Ngày phản biện: 18/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/7/2024

specificity) and describe the characteristics of primary tumors.

Methods: Patients was diagnosed with cervical lymph node metastasis of CUP based on appropriate criteria and had perform PET/CT in 175 Military Hospital, cross-sectional study.

Results: 59 patients with cervical lymph node metastasis of CUP had PET/CT scan, the mean age of patients was $53,6 \pm 13,3$. There were 38/59 patients (64,4%) detected primary tumor by PET/CT, however, only 32/38 patients were confirmed as malignant (by pathology). In 5/59 patients, PET/CT was not suggest the primary tumor but then identified by orther methods. The sensitivity and specificity of PET/CT were 86,5%, 84,3%, respectively. The location of the primary tumor in 38 patients was suggest by PET/CT, mainly in head and neck area (85,7%).

Conclusion: PET/CT is a high role diagnose method in suggest primary tumor for cervical lymph node metastasis of unknown primary tumor. Primary tumors often occur in the head and neck area.

Keywords: PET/CT, carcinoma of unknown primary tumor cervical lymph node metastasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư chưa rõ nguyên phát (CRNP) là một nhóm bệnh lý ung thư chưa biết nguồn gốc khối u ban đầu, chiếm tỷ lệ khoảng 2-10% trong tất cả các bệnh ung thư biểu hiện với những bệnh cảnh khác nhau: di căn hạch, xương, não, phổi...chưa rõ nguyên phát, trong đó di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát chiếm tỷ lệ cao nhất [1], [2], [3]. Nếu chỉ dựa vào các kỹ thuật chẩn đoán như khám lâm sàng, siêu âm, nội soi, CT, MRI...tỷ lệ tìm được bướu nguyên phát còn hạn chế. Do đó, đây là một nhóm bệnh lý còn khó khăn trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị.

PET/CT là kỹ thuật chẩn đoán hiện đại được ứng dụng trong nhiều chuyên ngành đặc biệt là ung thư, dựa trên nguyên lý các tế bào ung thư sinh trưởng và nhân đôi nhanh, tiêu thụ glucose nhiều hơn tế bào bình thường do đó sẽ hấp thu mạnh phân tử $^{18}\text{-FDG}$ (được gắn với phân tử glucose và tiêm vào tĩnh mạch). PET/CT có thể phát hiện được cả các bất thường về hình ảnh và chuyển hoá, ghi được những hình ảnh bệnh lý sớm, thậm chí khi chưa có thay đổi rõ về cấu trúc [4]. Vì vậy, độ nhạy, độ đặc hiệu để chẩn đoán ung thư của PET/CT cao hơn rất nhiều các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

- Đánh giá vai trò của PET/CT trong chẩn đoán bướu nguyên phát ở bệnh nhân carcinoma di căn hạch cổ CRNP: Tỷ lệ tìm được bướu nguyên phát, độ nhạy, độ đặc hiệu.
- Nhận xét đặc điểm của bướu nguyên phát của các bệnh nhân trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân chẩn đoán mô bệnh học là carcinoma di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát tại Viện Ung bướu và y học hạt nhân - Bệnh viện Quân y 175 từ 9/2013 - 5/2022 được chụp PET/CT tìm bướu nguyên phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu và tiền cứu.

Mẫu thuận tiện, thu thập toàn bộ BN đủ tiêu chuẩn trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

Phương tiện nghiên cứu: BN được chụp bằng máy PET/CT TruFlight Select/hãng Philips, được chất phóng xạ sử dụng là ^{18}F FDG

Quy trình nghiên cứu: Lựa chọn hồ sơ bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu. Ghi nhận các thông tin về đặc điểm căn BN theo hồ sơ bệnh án. Ghi nhận các đặc điểm theo kết quả PET/CT và sinh thiết. Nhập và xử lý số liệu. Viết báo cáo nghiên cứu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán carcinoma di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát trước khi chụp PET/CT: Bệnh nhân được chẩn đoán carcinoma di căn hạch cổ chưa rõ nguyên phát khi đã có kết quả mô bệnh học sinh thiết từ hạch di căn tuy nhiên thực hiện những thăm khám xét nghiệm sau không ghi nhận bướu nghi ngờ nguyên phát: Khám chuyên khoa tai mũi họng - thanh quản bằng lâm sàng và nội soi, khám răng hàm mặt - hốc miệng, khám vú, da. Siêu âm hạch cổ - siêu âm tuyến giáp, CLVT/MRI đầu cổ từ nền sọ đến cán xương ức, CLVT ngực - bụng có thuốc cản quang.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Nghiên cứu thu thập được 59 BN đủ tiêu chuẩn với các đặc điểm sau:

Tuổi trung bình BN trong nghiên cứu là $53,6 \pm 13,3$ (thấp nhất là 14 tuổi, cao nhất là 88 tuổi).

Phần lớn bệnh nhân trong nghiên cứu là nam (78,0%).

Có 57,6% BN ghi nhận có tiền sử hút thuốc lá và 100% bệnh nhân trong nhóm này là nam giới.

Đa số BN không được xét nghiệm để xác nhận nhiễm HPV trên bệnh phẩm hạch di căn (84,7%), với 9 bệnh nhân được xét nghiệm thì tỷ lệ dương tính cao (8/9).

3.2. Đặc điểm về mô bệnh học hạch di căn

Đa số các BN có di căn ≥ 3 hạch (81,3%)

Nhóm hạch di căn hay gặp nhất là nhóm II (28,7%), nhóm III (31,3%) và nhóm V (13,3%). Tỷ lệ di căn thấp nhất là nhóm VI (1,3%).

Vị trí hạch đầu tiên hay gặp nhất là nhóm II (40,7%) và nhóm III (37,3%).

Kích thước trung bình hạch di căn lớn nhất: $36,3 \pm 11,9$ mm, BN có hạch nhỏ nhất là 20mm và lớn nhất là 70mm.

Đa số các BN ở giai đoạn N2b và N2c (tổng 88,1%).

Mức độ hấp thu phóng xạ (SUVmax) trung bình của hạch di căn là $12,7 \pm 4,5$. BN hấp thu thấp nhất là 8,0 và cao nhất là 31,0.

Kết quả mô bệnh học tại hạch di căn chủ yếu là carcinoma kém biệt hóa và loại tế bào gai (vây), tuy nhiên trong nhiều kết quả chỉ ghi nhận là carcinoma không phân loại (15,3%).

3.3. Giá trị chẩn đoán bướu nguyên phát của PET/CT

3.2.1. Tỷ lệ và vị trí gợi ý bướu nguyên phát trên PET/CT

Tỷ lệ gợi ý bướu nguyên phát là 38/59 (64,4%) với các đặc điểm như sau:

* Vị trí bướu nguyên phát theo gợi ý của PET/CT

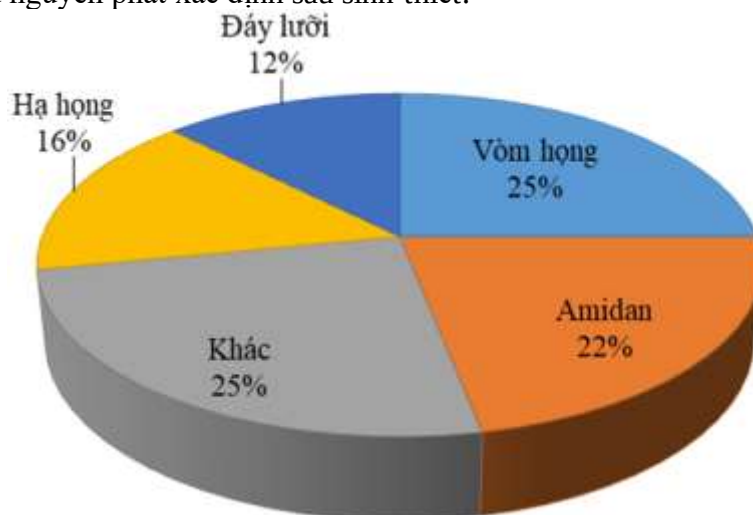
Bảng 3.1. Phân loại vị trí gợi ý bướu nguyên phát trên PET/CT

Vị trí bướu gợi ý	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Vòm họng	10	28,5
Amidan	09	25,7
Đáy lưỡi	05	14,3
Hạ họng	06	17,1
Vị trí khác	05	14,4
Tổng	35	100

Nhận xét: Kết quả PET/CT gợi ý vị trí bướu nguyên phát chủ yếu tại vùng đầu cổ (85,7%).

3.2.2. Kết quả sau sinh thiết bướu nguyên phát

* Vị trí bướu nguyên phát xác định sau sinh thiết.



Biểu đồ 3.1. Vị trí bướu nguyên phát sau sinh thiết (n=32)

Nhận xét: Có 38 BN được gợi ý bướu nguyên phát theo kết quả PET/CT, cả 38 BN đều được sinh thiết, trong đó có 32 BN được xác nhận ác tính. Chủ yếu bướu nguyên phát tìm thấy và được xác nhận giải phẫu bệnh đều ở vùng đầu cổ (75,0%), trong đó tỷ lệ cao nhất là vòm họng và amidan (47,0%).

* Đặc điểm giải phẫu bệnh của bướu nguyên phát sau sinh thiết (n=32)

Chủ yếu loại giải phẫu bệnh hay gặp là carcinoma tế bào gai (62,5%), có 8 bệnh nhân có giải phẫu bệnh thuộc nhóm carcinoma không biệt hóa và kém biệt hóa đều có vị trí bướu nguyên phát tại vòm họng.

* Độ nhạy và độ đặc hiệu

Sau quá trình theo dõi điều trị có 3 ca đã phát hiện được bướu nguyên phát dù PET/CT không ghi nhận, tỷ lệ âm tính giả là 13,5%. Có 6 trong 38 bệnh nhân phát hiện trên PET/CT nhưng sinh thiết không xác nhận ác tính, tỷ lệ dương tính giả 15,7%. Từ đó chúng tôi tính được độ nhạy và độ đặc

hiệu của PET/CT trong nghiên cứu này lần lượt là 86,5% và 84,3%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ bệnh nhân được PET/CT gợi ý bướu nguyên phát

Tỷ lệ BN được PET/CT gợi ý bướu nguyên phát trong nghiên cứu của chúng tôi là 38/59 (64,4%). Kết quả này của chúng tôi khá cao so với hầu hết các nghiên cứu có thiết kế tương tự trên thế giới nhưng lại khá tương đồng với các nghiên cứu trong nước. Trong nghiên cứu của tác giả Miller F R [1] (n=26) tỷ lệ gợi ý bướu nguyên phát chỉ là 30,8%, của nhóm tác giả Nassenstein K [2] (n=39) là 28,0%, Lee M Y [3] (n=133) là 48,0%, Mai Trọng Khoa [4] (n=39) là 23,1%, Nguyễn Thế Tân [5] (n=30) là 60,0%, nhóm tác giả Ngô Văn Đàn [6] (n=36) là 63,9%.

Với tỷ lệ phát hiện bướu nguyên phát trong nghiên cứu cao như trên, nhóm nghiên

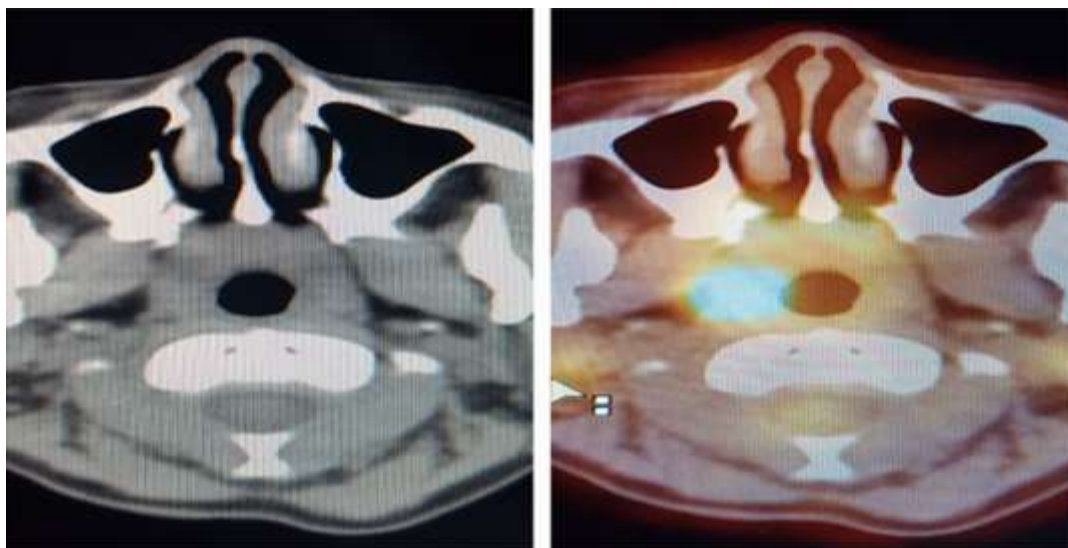
cứu đã phân tích và đưa ra một số nhận định nhằm lý giải cho kết quả này như sau:

Thứ nhất, chúng tôi nhận thấy tiêu chẩn đoán carcinoma di căn chưa rõ nguyên phát trước khi được chụp PET/CT trong các nghiên cứu không thực sự thống nhất [1], [2], [7], [8], [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tiêu chí chẩn đoán lựa chọn bệnh nhân khá chặt chẽ (được khám lâm sàng hàm mặt, tai mũi họng, nội soi tai mũi họng- thanh quản, chụp CT/MRI vùng đầu cổ). Tuy nhiên khi xem xét lại từng trường hợp tìm được bướu nguyên phát thì ngoài các trường hợp khách quan là bướu ở ngoài vị trí được khảo sát thì một số thăm khám lâm sàng, cận lâm sàng đã thực hiện nhưng chất lượng không như mong muốn, ví dụ: nội soi không đầy đủ các vị trí cơ quan vùng đầu cổ, phim CT/MRI khảo sát thiếu vùng có bướu nguyên phát. Do đó tỷ lệ PET/CT phát hiện bướu nguyên phát cao gián tiếp phản ánh quá trình thực hiện các kỹ

thuật chẩn đoán trước khi chụp PET/CT còn hạn chế.

Thứ hai, chúng tôi nhận thấy trong nghiên cứu này 85,0% bệnh nhân được chụp CT, chỉ có 15,0% BN được chụp cộng hưởng từ (MRI). Với các bướu vùng đầu cổ nói chung, giá trị của MRI trong đánh giá bướu và hạch tốt hơn cắt lớp vi tính (CT) về cả độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán.

Thứ ba, khi khảo sát lại hình ảnh CT/MRI trước chụp PET/CT của các bệnh nhân phát hiện được bướu nguyên phát, chúng tôi nhận thấy có 6/32 bệnh nhân bị bỏ sót tổn thương, là các bướu ở những vùng có đặc điểm hình thể thường không đồng nhất và thường có tình trạng viêm, quá phát như đáy lưỡi, amidan. Từ đó nếu loại trừ 6 trường hợp này khỏi đối tượng nghiên cứu thì tỷ lệ phát hiện trong nghiên cứu chỉ là 49% tương đương với nghiên cứu có cỡ mẫu khá lớn của tác giả Lee M Y (n=133) là 48% [3].



Hình 4.1. Minh họa bệnh nhân ghi nhận bướu tại cực trên amidan phải

4.2. Đặc điểm bướu nguyên phát gợi ý trên PET/CT và mô bệnh học

Kết quả sau khi sinh thiết bướu nguyên phát 38 BN được PET/CT gợi ý, có 32 bệnh

nhân được xác nhận bằng giải phẫu bệnh ác tính, 6 bệnh nhân còn lại là mô lành tính (viêm, u nhú). Vị trí bướu nguyên phát trong 38 BN được gợi ý trên PET/CT chủ yếu tại

vùng đầu cổ (85,7%). Trong đó các vị trí hay gặp nhất lần lượt là vòm họng (28,5%), amidan (25,7%), hạ họng (17,1%) và đáy lưỡi (14,3%). Kết quả này của chúng tôi cũng khá đồng nhất với tác nghiên cứu của các tác giả khác như nghiên cứu của Mai Trọng Khoa và cs (100%) [4], Nguyễn Thế Tân và cs (76,6%) [5]. Tuy nhiên so với nghiên cứu của Lee M Y và cs thì nhóm tác giả ghi nhận chủ yếu vùng đầu cổ nhưng với tỷ lệ thấp hơn đáng kể (53,4%) [3]. Ghi nhận kết quả mô bệnh học bướu nguyên phát và so sánh với mô bệnh học tại hạch chúng tôi thấy 100% kết quả là tương thích về mặt nguồn gốc tế bào.

Xét riêng từng vị trí bướu nguyên phát, trong khi các nghiên cứu trong nước cho tỷ lệ ung thư tại vòm họng cao nhất thì nghiên cứu của Âu – Mỹ lại rất ít. Tỷ lệ bướu tại vòm hầu của chúng tôi là 28,5%, của Mai Trọng Khoa và cs [4] là 88,9%, của Nguyễn Thế Tân và cs [5] là 20%, thì nghiên cứu của Lee M Y [3] chỉ là 0,6%. Với các vị trí còn lại (amidan, hạ họng, đáy lưỡi) thì lại khá tương đồng giữa nghiên cứu của chúng tôi so với tác giả Lee M Y, Johansen J [3], [7]. Điều này có thể lý giải do cơ cấu dịch tễ của nhóm bệnh ung thư vòm họng, đây là loại bệnh lý có tỷ lệ mắc cao ở các nước vùng Đông Á và Đông Nam Á, các vùng có thói quen ăn các món ăn được muối-ướp chua, trong khi tỷ lệ ung thư vòm hầu ở các nước Âu-Mỹ thường thấp [1], [10].

Từ các kết quả NC của chúng tôi, cũng như các kết quả của tác giả trong và ngoài nước cho thấy một nhận định chung với nhóm bệnh này. Bướu nguyên phát thường có nguồn gốc chủ yếu là vùng đầu cổ. Các vị trí nguyên phát hay gặp chủ yếu là vùng ống hầu họng. Do đó trong xác định tổn thương nguyên phát đặc biệt là với các cơ sở y tế

không được trang bị máy PET/CT thì việc thăm khám lâm sàng, nội soi, phân tích hình ảnh CT/MRI cần thật đầy đủ và chú trọng đến các vị trí này.

4.3. Độ nhạy, độ đặc hiệu và giá trị tiên đoán của PET/CT

Từ kết quả trên chúng tôi nhận định PET/CT đã bỏ sót 5/37 trường hợp có bướu nguyên phát, tức tỷ lệ âm tính giả là 13,5%. Có 6 trong 38 bệnh nhân phát hiện bướu gợi ý trên PET/CT nhưng sinh thiết lại không xác nhận bướu, tỷ lệ dương tính giả 15,7%. Từ đó chúng tôi tính được độ nhạy và độ đặc hiệu của PET/CT trong nghiên cứu này lần lượt là 86,5% và 84,3%. Kết quả này cũng khá tương đồng với nghiên cứu thuần tập hồi cứu của Maghami và cộng sự trên 52 bệnh nhân, PET/CT có độ nhạy 83%, độ đặc hiệu 87%; giá trị dự đoán dương tính 89%; giá trị dự đoán âm tính 80% [10].

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ phát hiện bướu nguyên phát của PET/CT là 64,4%, độ nhạy là 86,5%, độ đặc hiệu là 84,3%.

Vị trí bướu nguyên phát được phát hiện trên PET/CT chủ yếu là vùng đầu cổ (85,7%), trong đó vị trí hay gặp nhất là vòm họng và amidan.

VI. KIẾN NGHỊ

PET/CT là công cụ chẩn đoán có giá trị trong tầm soát bướu nguyên phát. Tuy nhiên với tỷ lệ cao các bướu nguyên phát tìm thấy đều thuộc vùng đầu cổ thì với các ca bệnh không thể tiếp cận PET/CT các nhà ung thư lâm sàng nên đặc biệt chú ý đến các vùng này đặc biệt là vòm họng và amidan.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Miller F R, Hussey D, Beeram M, Eng T, et al.** Positron emission tomography in the management of unknown primary head and neck carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;131(7): 626-629.
2. **Nassenstein K, Veit-Haibach P, Stergar H, Gutzeit A, et al.** Cervical lymph node metastases of unknown origin: primary tumor detection with whole-body positron emission tomography/computed tomography. *Acta Radiol* 2007;48 (10): 1101-1108.
3. **Lee M Y, Fowler N, Adelstein D, Koyfman S, et al.** Detection and Oncologic Outcomes of Head and Neck Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary Origin. *Anticancer Res* 2020; 40(8): 4207-4214.
4. **Mai Trọng Khoa và cs.** Vai trò của PET/CT trong chẩn đoán ung thư chưa rõ nguyên phát 2012. ULR: <https://ungthubachmaivn/dao-tao--nghien-cuu/vai-tro-cua-petct-trong-chan-doan-ung-thu-chua-ro-nguyen-phathtml>. Ngày truy cập 25/6/2022.
5. **Nguyễn Thế Tân và cs.** Nhận xét kết quả bước đầu vai trò của F18 FDG PET/CT trong phát hiện vị trí tổn thương ở bệnh nhân ung thư chưa rõ nguyên phát tại Bệnh viện K. *Tạp chí Điện quang* 2020;số 34: 68-74.
6. **Ngô Văn Đàn và cs.** Nghiên cứu vai trò và đặc điểm hình ảnh của 18 FDG-PET/CT trong chẩn đoán ung thư chưa rõ nguyên phát. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam* 2020; số 5-2020: 134-139.
7. **Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, et al.** Prospective study of 18FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2008; 30 (4): 471-478.
8. **Keller F, Psychogios G, Linke R, Lell M, et al.** Carcinoma of unknown primary in the head and neck: comparison between positron emission tomography (PET) and PET/CT. *Head Neck* 2011; 33 (11): 1569-1575.
9. **Rudmik L, Lau H Y, Matthews T W, Bosch J D, et al.** Clinical utility of PET/CT in the evaluation of head and neck squamous cell carcinoma with an unknown primary: a prospective clinical trial. *Head Neck* 2011; 33(7): 935-940.
10. **Maghami E, Ismaila N, Alvarez A, Chernock R, et al.** Diagnosis and Management of Squamous Cell Carcinoma of Unknown Primary in the Head and Neck: ASCO Guideline. *J Clin Oncol* 2020; 38(22): 2570-2596.

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI TUYẾN GIÁP QUA TIỀN ĐÌNH MIỆNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THANH HÓA

Lưu Xuân Thông¹, Nguyễn Quang Hưng¹,
Phạm Công Thiết¹, Đào Hữu Dũng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng tại Bệnh viện ung bướu Thanh Hóa.

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu 100 bệnh nhân được phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng tại Bệnh viện ung bướu Thanh Hóa từ tháng 5/2020 đến tháng 5/2024.

Kết quả: 100 bệnh nhân (80 nữ), tuổi trung bình là $32,5 \pm 9,3$ (13 đến 55) tuổi, trong đó 60 bệnh nhân bướu giáp nhân, 39 bệnh nhân ung thư thể nhú, 01 bệnh nhân bệnh Grave. Kích thước nhân giáp trung bình là $19,03 \pm 11,4$ (4 đến 46) mm. Phẫu thuật cắt giáp toàn bộ vết hạch cổ trung tâm 12 trường hợp, cắt giáp toàn bộ 3 trường hợp, cắt thùy và eo kèm vết hạch cổ trung tâm 10 trường hợp, cắt thùy giáp 69 trường hợp, 5 trường hợp cắt eo giáp, 01 trường hợp chuyển mổ mở. Thời gian mổ trung bình là $111,5 \pm 42,2$ (45 đến 300) phút. Tồn thương thần kinh thanh quản ngược: tạm thời 7 ca, vĩnh viễn 1 ca; suy cận giáp: tạm thời 5 ca, vĩnh viễn 1 ca; tê vùng cằm 10 ca; không có trường hợp nào chảy máu hay nhiễm trùng sau mổ.

Kết luận: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng là phương pháp an toàn, hiệu quả với những bệnh nhân được lựa chọn và mong muốn tránh sẹo trên da.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi tuyến giáp đường miệng, TOETVA, Nhân tuyến giáp.

SUMMARY

SURGICAL OUTCOMES OF TRANSORAL ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY VESTIBULAR APPROACH AT THANH HOA ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To evaluate surgical outcomes of Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach (TOETVA) at Thanh Hoa oncology Hospital

Methods: A retrospective and prospective descriptive study on 100 patients who underwent TOETVA at Thanh Hoa oncology Hospital from May 2020 to May 2024.

Results: 100 patients (80 females), the mean of age was $32,5 \pm 9,3$ (13 to 55). The indications for surgery included 59 thyroid nodule patients and 39 papillary carcinoma patients and 1 patient of Basedow disease. The mean pre-operative diameter of the nodules was $19,03 \pm 11,4$ (4 to 46) mm. Total thyroidectomy with central lymph node dissection in 12 cases, total thyroidectomy in 3 cases, lobectomy and isthmectomy with central cervical lymph node dissection in 10 cases, lobectomy in 69 cases, and isthmectomy in 5 cases. The mean operating time was $111,5 \pm 42,2$ (45 to 300) minutes. Recurrent laryngeal

¹Khoa ngoại Đầu Mặt Cổ, Bệnh viện ung bướu Thanh Hóa

Chịu trách nhiệm chính: Lưu Xuân Thông

Email: luuxuanthong@gmail.com

SĐT: 0916686629

Ngày nhận bài: 19/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

nerve (RLN) injury: transient 7 cases (7,1%), permanent 1 case (1%); hypoparathyroidism: transient 5 cases (5,1%), permanent 1 case (1%); 10 cases of transient chin numbness; There were no cases of infection or bleeding post-operation in our patients.

Conclusion: TOETVA is a safe and effective procedure for selected patients wishing to avoid a cervical scar.

Keywords: Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach, TOETVA, Thyroid nodule.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng kể từ khi được Anuwong báo cáo loạt 60 ca đầu tiên trên người tại Thái Lan năm 2016 với thuật ngữ TOETVA (Transoral Endoscopy Thyroidectomy Vestibular Approach) đã gây sự chú ý lớn trên thế giới. Năm 2018 tác giả này tiếp tục báo cáo cập nhật chỉ định, các bước thực hiện kỹ thuật này và kết quả của 200 ca mổ đã được thực hiện cho thấy đây là kỹ thuật an toàn, khả thi, giúp bệnh nhân tránh được vết sẹo trên da [1], [2]. Sau đó, phương pháp này đã phát triển tại nhiều nơi trên thế giới trong đó có Việt Nam. Các nghiên cứu trong những năm qua đã cho thấy rằng đây là phương pháp khả thi, an toàn và hiệu quả so cho những bệnh nhân được lựa chọn phù hợp [3]. Mặc dù có một số cải tiến nhỏ về kỹ thuật ở các trung tâm khác nhau, tuy nhiên hiện nay, đa số các phẫu thuật viên đều thực hiện theo kỹ thuật mà Anuwong mô tả, về chỉ định TOETVA có thể thực hiện cho các bệnh lý tuyến giáp lành tính và ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa (nhú và nang), với tiêu chuẩn lựa

chọn tùy theo điều kiện cơ sở vật chất và kỹ năng, kinh nghiệm của phẫu thuật viên.

Bệnh viện ung bướu Thanh Hóa đã thực hiện TOETVA từ năm 2020 đến nay cho các bệnh lý tuyến giáp lành tính và sau đó là ung thư tuyến giáp giai đoạn sớm. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này để đánh giá kết quả bước đầu phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng tại Bệnh viện ung bướu Thanh Hóa.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng: Bệnh nhân được phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng tại Bệnh viện ung bướu Thanh Hóa từ tháng 5/2020 đến tháng 5/2024.

• Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Kích thước lớn nhất của thùy tuyến giáp không quá 6 cm; nhân giáp lành tính kích thước ≤ 4 cm; u thể nang kích thước ≤ 2 cm
- Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú cT1N0M0 (AJCC 8)

- Chức năng tuyến giáp trong giới hạn bình thường

• Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân có tiền sử tia xạ hoặc phẫu thuật vùng cổ, cầm trước đó;
- Viêm nhiễm cấp tính khoang miệng;
- Chóng chỉ định chung của phẫu thuật, gây mê hồi sức.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu, bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn được tiến hành TOETVA theo kỹ thuật mô tả bởi Anuwong 2018 [2]. Các biến số được thu thập tại các thời điểm trước, trong, sau phẫu thuật, khám lại sau 3 tháng và 6 tháng bằng các khai thác hồ sơ bệnh án, thăm khám trực tiếp và gọi điện thoại.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

100 bệnh nhân đã được tiến hành TOETVA, 99 trường hợp thực hiện thành công, 01 trường hợp chuyển mổ mở. Trong số 99 ca thực hiện TOETVA kết quả như sau:

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

Biến số	Giá trị
Tuổi: TB $\pm$ SD (min-max)	32,5 $\pm$ 9,3 (13-55)
Giới: n (%)	
- Nam:	19 (19,2%)
- Nữ:	80 (80,8%)
Mô bệnh học: n (%)	
- Nang giáp	4 (4,0%)
- Bướu giáp keo	45 (45,5%)
- U tuyến thể nang	10 (10,1%)
- Basedow	1 (1,0%)
- Carcinoma thể nhú	39 (39,4%)

Bảng 2: Kết quả phẫu thuật

Biến số	Giá trị
Kích thước u (mm): TB $\pm$ SD (min-max)	19,03 $\pm$ 11,4 (4 – 46)
- Lành tính	24,8 $\pm$ 9,9 (4-46)
- Ác tính	10,25
Phương pháp phẫu thuật: n (%)	
- Cắt giáp toàn bộ + VHC trung tâm	12 (12,1)
- Cắt giáp toàn bộ	3 (3,0)
- Cắt một thùy và eo + VHC trung tâm cùng bên	10 (10,1)
- Cắt một thùy giáp	69 (69, 7)
- Cắt eo giáp	5 (5,1)
Thời gian phẫu thuật (phút): TB $\pm$ SD (min-max)	111,5 $\pm$ 42,2 (45-300)
- Cắt giáp toàn bộ + VHC trung tâm	141,7 $\pm$ 20,8 (120-180)
- Cắt giáp toàn bộ	140 $\pm$ 10,0 (130 – 150)
- Cắt một thùy và eo + VHC trung tâm cùng bên	119,2 $\pm$ 25,7 (95 – 170)
- Cắt một thùy giáp	107,4 $\pm$ 44,7 (45-300)
- Cắt eo giáp	63,0 $\pm$ 17,2 (50 – 90)
Tình trạng hạch:	
- Số ca vét hạch: n (%)	22 (22,2)
- Số hạch vét được: TB $\pm$ SD (min-max)	7,59 $\pm$ 5,1 (1 – 21)
- Số ca có di căn hạch: n (%)	12 (54,4)
Dẫn lưu hố giáp	0
Thời gian hậu phẫu (ngày)	8,4 $\pm$ 3,2

Bảng 3: Tai biến, biến chứng của phẫu thuật

Biến số	Giá trị
Tổn thương TKQN - Tạm thời - Vĩnh viễn	7 (7,1) 1 (1)
Suy cận giáp trạng - Tạm thời - Vĩnh viễn	5 (5,1) 1 (1)
Tổn thương TK cảm - Tạm thời - Vĩnh viễn	10 (10,1) 0
Nhiễm trùng	0
Tụ dịch	5 (5,1)
Bỏng da	1 (1)

IV. BÀN LUẬN

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu (NC) của chúng tôi có tuổi trung bình là $32,5 \pm 9,3$ tuổi (13 đến 55 tuổi), tỉ lệ Nam/Nữ xấp xỉ 1/4; kết quả này trong NC của Fernandez là $47 \pm 13,4$ (31-68) và 1/7,3; NC của Anuwong là $40,76 \pm 12,06$ và 1/24; NC của Nguyễn Xuân Hậu là $37,01 \pm 8,84$ và 1/69 [2], [4], [5]. Như vậy, có thể thấy bệnh nhân trong NC của chúng tôi trẻ hơn và có tỉ lệ nam giới cao hơn, điều này là do nhu cầu của bệnh nhân và nguồn bệnh nhân của mỗi cơ sở.

Về chỉ định của TOETVA, trong NC của chúng tôi gặp 3 nhóm bệnh lý chính, trong đó chủ yếu là bướu giáp nhân/nang giáp chiếm 59%, ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú (PTC) chiếm 39,4%, chỉ có 01 trường hợp bệnh Grave do bệnh viện chúng tôi là bệnh viện chuyên khoa về ung bướu. NC của Anuwong tỉ lệ bướu giáp nhân/nang giáp chiếm 55%, bệnh Grave là 6,5% và PTC là 5,5%; NC của Deroide bướu giáp nhân là 46,5%, PTC 12%, còn lại là bệnh Grave và nhân giáp tự chủ [2], [6]. Đây đều là các NC kinh nghiệm bướu đầu và đều có tỉ lệ bệnh

nhân bướu giáp nhân/nang giáp là cao nhất cho thấy các tác giả đều thận trọng trong việc chỉ định TOETVA khi mới bắt đầu. Tại bệnh viện chúng tôi, sau gần 50 ca đầu tiên chúng tôi mới bắt đầu thực hiện kỹ thuật này cho bệnh nhân PTC. Kích thước u giáp trung bình trong NC của chúng tôi là $19,03 \pm 11,4$ mm, trong đó nhóm lành tính là $24,8 \pm 9,9$ (4-46)mm, u lớn nhất là 46mm, nhỏ nhất 4mm là trường hợp có kết quả tế bào học nghi ngờ PTC nhưng sau đó mô bệnh học là NIFPT (u thể nang có đặc điểm nhân thể nhú không xâm lấn). Kết quả này tương đương với NC của Fernandez kích thước u trung bình là 22mm, nhỏ hơn kết quả NC của Anuwong là $4,1 \pm 1,78$ cm và Deroide là $36,1 \pm 19,9$ mm [2], [4], [6]. Điều này có thể do nhóm bệnh nhân NC của chúng tôi có tỉ lệ PTC cao hơn các tác giả, trong nhóm PTC thì tiêu chuẩn lựa chọn kích thước u <2cm.

Về các loại phẫu thuật, trong nghiên cứu của chúng tôi TOETA có thể thực hiện các mức độ cắt giáp từ cắt toàn bộ tuyến giáp, cắt một thùy và eo, cắt thùy và cắt eo giáp; đối với vết hạch TOEVA có thể thực hiện vết hạch cổ trung tâm một bên hoặc 2 bên. Thời

gian phẫu thuật trung bình là $111,5 \pm 42,2$ (45-300) phút, trong đó thời gian của phẫu thuật cắt giáp toàn bộ vết hạch cổ trung tâm là dài nhất, trung bình là $141,7 \pm 20,8$ (120-180) phút. Tuy nhiên thời gian ca mổ dài nhất 300 phút lại là một trường hợp cắt thùy tuyến giáp, u có kích thước lớn dẫn đến thao tác khó khăn và thời gian lấy bệnh phẩm cũng kéo dài khi mà kinh nghiệm phẫu thuật của ekip còn mới. So sánh về trung bình thời gian phẫu thuật cắt giáp toàn bộ với các tác giả khác trong các NC kinh nghiệm bước đầu, kết quả NC của chúng tôi thấp hơn Deroide là $168 \pm 39,9$ phút (85—240) phút, cao hơn NC của Anuwong là $130 \pm 40,38$ phút (45–300phút), điều này có thể liên quan đến các yếu tố về kích thước u và loại phẫu thuật: các trường hợp PTC có kích thước nhỏ nên thao tác nhanh hơn; liên quan đến cỡ mẫu hay nói cách khác là kinh nghiệm trên số ca đã thực hiện trong NC này là 99 ca, Deroide 90 ca và Anuwong là 200 ca; Nguyễn Xuân Hậu thực hiện cắt giáp toàn bộ ở 40 bệnh nhân PTC thời gian phẫu thuật trung bình là $119,87 \pm 27,78$ phút; Ngô Quốc Duy cắt giáp toàn bộ 4 trường hợp với thời gian phẫu thuật trung bình là 140,5 phút [5], [7]. NC của chúng tôi có 01 trường hợp chuyển mổ mổ là bệnh nhân nam nhân giáp kích thước lớn, chảy máu không kiểm soát được; một số nghiên cứu có báo cáo các trường hợp chuyển mổ mổ như Deroide có 5 trường hợp, Sharin Pradhan có 4 trường hợp, một số nguyên nhân chuyển mổ mổ được đưa ra là: không bộc lộ được dây thần kinh quặt ngược, chảy máu, thủng màng nhĩ giáp trong quá trình tạo phẫu trường [6], [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 39 bệnh nhân PTC, 22 trường hợp được vét hạch cổ trung tâm cùng bên và hai bên, chúng tôi thấy rằng việc tiếp cận qua tiền

đỉnh miệng xuống giúp kiểm soát và xử lý tốt cả 2 thùy tuyến giáp và khoang hạch cổ trung tâm cả hai bên, khi mà số hạch trung bình vét được là $7,59 \pm 5,1$ (1 – 21) hạch, NC của Nguyễn Xuân Hậu số hạch vét được trung bình là $5,92 \pm 3,94$ hạch, Ngô Quốc Duy là $4,9 \pm 2,9$ hạch [5], [7]. Ban đầu chúng tôi vét hạch khi kiểm tra trong mổ nghi ngờ, từ cuối năm 2023 trở lại đây chúng tôi thực hiện vét hạch cổ trung tâm cùng bên thường quy cho bệnh nhân vì thấy rằng việc vét hạch tương đối thuận lợi do dây thần kinh quặt ngược được bộc lộ rõ và phóng đại, dụng cụ phẫu thuật có thể tiến sâu xuống dưới hõm ức. Tuy nhiên việc bảo tồn tuyến cận giáp dưới vẫn là một thách thức để phẫu thuật viên có quyết định vét cả hai bên khoang trung tâm đối với trường hợp chỉ ung thư một thùy tuyến giáp.

Theo dõi sau mổ: tất cả bệnh nhân trong NC đều không đặt dẫn lưu, hậu phẫu có 5 trường hợp đọng dịch hố giáp cần chọc hút dưới hướng dẫn siêu âm và băng ép nhẹ. Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là $8,4 \pm 3,2$ ngày, cao hơn hầu hết các NC trong và ngoài nước vì điều kiện tự chăm sóc y tế của bệnh nhân còn hạn chế nên thường chúng tôi cho bệnh nhân ra viện sau 7 ngày hoặc hơn. Về tai biến, biến chứng của phẫu thuật, tổn thương thần kinh thanh quản quặt ngược chúng tôi gặp 7 trường hợp (7,1%) tạm thời và 01 trường hợp (1%) tổn thương vĩnh viễn; kết quả này tương đương với nghiên cứu của Deroide là 7,8% tổn thương tạm thời, cao hơn các NC của Anuwong 4%, Fernandez 4%, Nguyễn Xuân Hậu 2,4%; các tác giả này không có trường hợp nào tổn thương vĩnh viễn [2], [4], [5], [6]. Trường hợp tổn thương vĩnh viễn trong NC của chúng tôi khả năng cho nhiệt lan khi tiến hành cắt dây chằng Beri bằng dao năng

lượng cao. Suy cận giáp trạng, kết quả NC của chúng tôi có 5 trường hợp (5,1%) tạm thời và vĩnh viễn 01 trường hợp (1%); trong NC của Anuwong tỉ lệ suy cận giáp tạm thời lên tới 17,5% do tỉ lệ cắt giáp toàn bộ của tác giả là 44,5%, trong khi tỉ lệ cắt giáp toàn bộ của chúng tôi là 15%, chúng ta đều biết khi cắt giáp toàn bộ thì nguy cơ suy cận giáp tăng cao rõ rệt. Nếu tính tỉ lệ trên số ca cắt toàn bộ thì tỉ lệ suy cận giáp trong NC của chúng tôi là 5/15 (33%) và Anuwong là 35/99 (35%).

Có 10 bệnh nhân (10%) được ghi nhận có tê bì vùng cằm sau mổ, và đều hồi phục sau 2-3 tháng, tỉ lệ này giảm rõ rệt khi vị trí đặt troca 5 được điều chỉnh ra ngoài và ra sau hơn; trong nghiên cứu của Ngô Quốc Duy có 20% trường hợp xuất hiện tê vùng cằm và môi dưới, Nguyễn Xuân Hậu ghi nhận 2,8% bệnh nhân, Deroide là 28,9% [5], [6], [7]. Mặc dù TOETVA tiếp cận qua vùng miệng nhưng trong NC của chúng tôi và hầu hết các tác giả đều không gặp nhiễm trùng, để đảm bảo việc này cần vệ sinh răng miệng tốt trước mổ và kháng sinh dự phòng.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi tuyến giáp qua tiền đình miệng là phương pháp an toàn, hiệu quả với những bệnh nhân được lựa chọn và mong muốn tránh sẹo trên da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Anuwong A. (2016). Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach: A Series of the First 60 Human Cases. *World J Surg*, 40(3), 491–497.
2. Anuwong A., Sasanakietkul T., Jitpratoom P., et al. (2018). Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): indications, techniques and results. *Surg Endosc*, 32(1), 456–465.
3. Liu Z., Li Y., Wang Y., et al. (2021). Comparison of the transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach and open thyroidectomy: A propensity score-matched analysis of surgical outcomes and safety in the treatment of papillary thyroid carcinoma. *Surgery*, 170(6), 1680–1686.
4. Fernandez Ranvier G., Meknat A., Guevara D.E., et al. (2020). International Multi-institutional Experience with the Transoral Endoscopic Thyroidectomy Vestibular Approach. *J Laparoendosc Adv Surg Tech*, 30(3), 278–283.
5. Nguyễn X.H. and Tiêu V.L. (2023). KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI ĐƯỜNG MIỆNG BỆNH NHÂN VI UNG THU Tuyến Giáp Thể Nhú. *Tạp Chí Học Việt Nam*, 525(1A).
6. Deroide G., Honigman I., Berthe A., et al. (2021). Trans oral endoscopic thyroidectomy (TOETVA): First French experience in 90 patients. *J Visc Surg*, 158(2), 103–110.
7. Quốc Duy N. and Xuân Quý N. (2022). KẾT QUẢ SỚM PHẪU THUẬT NỘI SOI TUYẾN GIÁP QUA TIỀN ĐÌNH MIỆNG TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THU TUYẾN GIÁP THỂ NHÚ TẠI BỆNH VIỆN K. *Tạp Chí Học Việt Nam*, 509(2).
8. Pradhan S., Fernando D.T., Tien A., et al. (2023). Transoral endoscopic thyroidectomy vestibular approach (TOETVA): initial experience in Australia. *ANZ J Surg*, 93(3), 545–549.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN GIÁP THỂ BIỆT HÓA KHÁNG ¹³¹I TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Thành Lam¹, Vũ Đình Kiên², Vũ Văn Thế²,
Vi Trần Doanh³, Lê Ngọc Hà⁴

TÓM TẮT

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu tiến hành trên các bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa đã được điều trị bằng ¹³¹I sau mổ cắt toàn bộ tuyến giáp và được xác định kháng ¹³¹I tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình của các bệnh nhân là $47,8 \pm 11,3$, 87,3% là nữ. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú chiếm 90,9% số bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn I, II, III và IV lần lượt là 43,6%, 27,3%, 7,3% và 21,8%. 81,8% bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình và cao. Tổng liều ¹³¹I trung bình đã điều trị là $345,5 \pm$

132,4 mCi và số lần điều trị trung bình là $2,24 \pm 1,1$. Tất cả bệnh nhân vẫn còn nồng độ Tg kích thích cao tại thời điểm phát hiện kháng ¹³¹I. Tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm 1, 2, 3 và 4 theo phân loại kháng ¹³¹I của ATA 2015 lần lượt là 52,7%, 21,8%, 9,1% và 16,4%. 72,7% bệnh nhân có 1 tổn thương kháng ¹³¹I, 85,5% có tổn thương kháng ¹³¹I ở hạch cổ hoặc hạch cổ kết hợp với ở vị trí khác.

Kết luận: Ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng ¹³¹I thường gặp ở bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình hoặc cao. Phần lớn mô ung thư và di căn không hấp thu ¹³¹I từ lần điều trị đầu hoặc sau vài lần điều trị. Tổn thương kháng ¹³¹I hay gặp ở vị trí hạch cổ hoặc kết hợp với ở các vị trí khác.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa, kháng iod phóng xạ (¹³¹I), xạ hình toàn thân, Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ.

SUMMARY

CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF RADIOIODINE REFRACTORY DIFFERENTIATED THYROID CARCINOMA PATIENTS AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Objective: To investigate some clinical, subclinical characteristics of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma patients at Thainguyen National Hospital.

Materials and method: A prospective descriptive study was conducted on differentiated

¹Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

²Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

³Giám đốc Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

⁴Trưởng khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thành Lam
SĐT: 0982581779

Email: lamthanhnguyen2008@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/7/2024

Ngày phản biện: 25/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

thyroid carcinoma patients treated with ^{131}I post-total thyroidectomy and were defined to be radioiodine refractory at Thainguyen National Hospital from May 2019 to May 2024.

Results: The average age of the patients was 47.8 ± 11.3 , 87.3% were female. 90.9% of patients were papillary thyroid carcinoma. The proportion of patients in stages I, II, III and IV were 43.6%, 27.3%, 7.3% and 21.8% respectively. 81.8% of patients had intermediate and high risk of recurrence. The mean total dose of ^{131}I treated was $345.5 \pm 132.4 \text{ mCi}$ and the ^{131}I treatment courses were 2.24 ± 1.1 . Patients' serum stimulated Tg levels were still high at the time radioiodine refractory was detected. The rate of patients in groups 1, 2, 3 and 4 were 52.7%, 21.8%, 9.1% and 16.4% respectively according to ATA 2015 radioiodine refractory classification of differentiated thyroid carcinoma (DTC). 72.7% of patients had 1 radioiodine refractory lesion, 85.5% had radioiodine refractory lesions in cervical lymph nodes or cervical lymph nodes combined with other locations.

Conclusion: Radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma (RR-DTC) was common in patients with intermediate or high risk of recurrence. Most malignant tissues and metastatic tissues did not concentrate radioactive iodine from the first or after treatment courses. Radioiodine refractory lesions were often found in cervical lymph nodes or in combination with other locations.

Keywords: Differentiated thyroid carcinoma, radioiodine refractory, whole body scan (WBS), American Thyroid Association (ATA).

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là ung thư tuyến nội tiết hay gặp nhất và đang có xu hướng gia tăng số ca mắc trong thời gian gần đây. Theo

GLOBOCAN 2020, ung thư tuyến giáp đứng thứ 9 trong 10 bệnh ung thư phổ biến nhất. Ở Việt Nam, ung thư tuyến giáp đứng hàng thứ 6 trong các ung thư ở nữ giới. Đa số ung thư tuyến giáp là ung thư biểu mô biệt hóa (DTC), trong đó thể nhú hay gặp nhất. Với hầu hết các trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa, “cắt tuyến giáp + liệu pháp iod phóng xạ + liệu pháp ức chế TSH” được coi là phương pháp điều trị chuẩn, hiệu quả lâm sàng được ghi nhận rõ ràng. Điều trị bằng iod phóng xạ (^{131}I) là điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật để hủy mô giáp còn sót và ổ di căn nhỏ, tái phát. Theo thống kê năm 2014 ở Hoa Kỳ, phần lớn các trường hợp đáp ứng với ^{131}I tốt ngay cả khi có di căn xa, tỷ lệ sống sau 5 năm là 83 - 98%, tuy nhiên, có khoảng 5 - 15% số trường hợp ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I (RAIR-DTC). Ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I có thể được xác định là những trường hợp mà mô tuyến giáp ác tính hoặc mô tuyến giáp di căn mất đi khả năng hấp thụ ^{131}I ngay từ khi bắt đầu điều trị hoặc sau một vài lần điều trị bằng ^{131}I . Tiên lượng của các bệnh nhân này rất xấu, với tỷ lệ sống thêm 10 năm chỉ 10%, bệnh nhân kháng ^{131}I có di căn xa thì thời gian sống thêm trung bình chỉ 2,5 - 3,5 năm. Điều trị bằng ^{131}I sẽ không hiệu quả nếu bệnh nhân không đáp ứng hoặc kháng trị với ^{131}I . Do đó, phát hiện và chẩn đoán kịp thời ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I có thể tránh được việc điều trị bằng ^{131}I không cần thiết và chuyển sang các phương pháp điều trị khác. Tại Việt Nam, cho đến nay việc chẩn đoán sớm, điều trị những trường hợp kháng trị với ^{131}I vẫn còn khó khăn và có những điều chưa đồng thuận trong thực hành lâm sàng.

Từ đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: **Khảo sát một số đặc điểm**

lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa đã được mổ cắt toàn bộ tuyến giáp, nạo vét hạch cổ, được điều trị bằng ^{131}I tại Trung tâm Ung bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên) từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024 và được xác định kháng ^{131}I .

* Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa được điều trị bằng ^{131}I sau mổ đáp ứng 1 trong 4 tiêu chuẩn của Hiệp hội tuyến giáp Hoa Kỳ (ATA) năm 2015 [1]:

(1). Mô ung thư hoặc tổ chức di căn không hấp thu ^{131}I .

(2). Tổ chức u mất khả năng hấp thu ^{131}I sau một số lần điều trị.

(3). Một số tổn thương hấp thu ^{131}I , một số tổn thương không hấp thu ^{131}I .

(4). Các tổn thương tiến triển mặc dù có hấp thu ^{131}I .

* Tiêu chuẩn loại trừ:

Bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa chưa được phẫu thuật và điều trị bằng ^{131}I . Bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa không theo dõi và khám xét được đầy đủ sau điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

2.2.2. Chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, không xác suất. Chọn toàn bộ bệnh nhân đủ các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

2.2.3. Chỉ tiêu nghiên cứu

- Bệnh nhân được khám lâm sàng, thu thập các thông tin về tuổi, giới, tình trạng khối u, hạch, di căn, thể mô bệnh học, phương pháp phẫu thuật.

- Chẩn đoán giai đoạn theo Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ năm 2017 (AJCC 8).

- Đánh giá nguy cơ tái phát theo tiêu chuẩn của Hiệp hội Tuyến giáp Hoa Kỳ năm 2015 (ATA 2015) [1]:

- Số lần điều trị bằng ^{131}I , tổng liều ^{131}I đã điều trị.

- Định lượng nồng độ Tg, anti-Tg huyết thanh trước và sau các lần điều trị ^{131}I bằng phương pháp miễn dịch hóa phát quang trên máy Unicel® DxI 800 của hãng Beckman Coulter tại khoa Sinh hóa - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.

- Xạ hình toàn thân (whole body scan: WBS) sau mổ với ^{131}I và sau điều trị bằng ^{131}I thực hiện trên máy gamma SPECT Millennium và Infinia của hãng GE Healthcare tại khoa Y học hạt nhân - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.

- Ghi nhận đáp ứng không hoàn toàn về cấu trúc, di căn, tái phát qua hình ảnh siêu âm vùng cổ, ổ bụng, chụp X quang, chụp CT, MRI, PET/CT với ^{18}F -FDG... phối hợp. Đánh giá số lượng, kích thước, vị trí tổn thương.

2.2.4. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 for Windows.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian nghiên cứu, 55 bệnh nhân được xác định là ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I .

Bảng 1: Tuổi, giới và thể mô bệnh học của bệnh nhân nghiên cứu

Chỉ tiêu nghiên cứu		Đặc điểm (tỷ lệ %)
Tuổi khi được chẩn đoán (năm)	Trung bình	47,8 ± 11,3
	Thấp nhất - cao nhất	26 - 74
Giới tính	Nữ	48 (87,3)
	Nam	7 (12,7)
Thể mô bệnh học	Thể nhú	50 (90,9)
	Thể nang	3 (5,5)
	Thể hỗn hợp nhú - nang	2 (3,6)

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân DTC là 47,8 ± 11,3, có 87,3% bệnh nhân là nữ. 90,9% trường hợp là ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú.

Bảng 2: Giai đoạn TNM và giai đoạn bệnh trước điều trị ^{131}I theo AJCC 8 (2017)

Giai đoạn	Số bệnh nhân (n = 55)	Tỷ lệ %
T	T1a	5
	T1b	18
	T2	16
	T3a	7
	T3b	3
	T4a	2
	T4b	4
N	N0a	6
	N0b	9
	N1a	23
	N1b	17
M	0	47
	1	8
Giai đoạn bệnh	I	24
	II	15
	III	4
	IVa	4
	IVb	8
		14,5

Nhận xét: Khối u ở giai đoạn T1b và T2 (kích thước > 2 - 4 cm) chiếm nhiều nhất (61,8%), 9 bệnh nhân có khối u xâm lấn ra ngoài tuyến giáp (giai đoạn T3b, T4a và T4b). Bệnh nhân có di căn hạch cổ là 72,7%, có di căn xa là 14,5%. 70,9% bệnh nhân ở giai đoạn I, II, 7,3% bệnh nhân ở giai đoạn III, 21,8% bệnh nhân ở giai đoạn IV.

Bảng 3: Đánh giá nguy cơ tái phát theo ATA 2015

Nguy cơ tái phát	Số bệnh nhân (n = 55)	Tỷ lệ %
Thấp	10	18,2
Trung bình	24	43,6
Cao	21	38,2

Nhận xét: Vì giai đoạn TNM và giai đoạn bệnh chưa đánh giá được hết các yếu tố nguy cơ tái phát, chúng tôi đánh giá nguy cơ tái phát theo ATA 2015. Kết quả đã ghi nhận 81,8% bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình và cao.

Bảng 4: Tổng liều điều trị và số lần điều trị bằng ^{131}I

Chỉ tiêu nghiên cứu	Số bệnh nhân (n = 55)	Tỷ lệ %
Tổng liều ^{131}I (mCi)	≤ 600	47
	> 600	8
	Trung bình	$345,5 \pm 132,4$
	Thấp nhất	100
	Cao nhất	850
Số lần điều trị ^{131}I	Trung bình	$2,24 \pm 1,1$
	Ít nhất	1
	Nhiều nhất	6

Nhận xét: Tổng liều điều trị trung bình của bệnh nhân đến khi phát hiện kháng ^{131}I là $345,5 \pm 132,4$ mCi (85,5% bệnh nhân nhận liều tích lũy ≤ 600 mCi). Thời gian điều trị trung bình của bệnh nhân là $2,24 \pm 1,1$ lần (nhiều nhất là 6 lần).

Bảng 5: Nồng độ Tg, anti-Tg ở bệnh nhân sau mổ và khi được xác định kháng ^{131}I

Xét nghiệm huyết thanh	Thời điểm sau mổ	Thời điểm kháng ^{131}I	p
Tg kích thích (ng/mL)	$321,8 \pm 295,7$	$354,3 \pm 275,2$	$> 0,05$
Anti-Tg (IU/mL)	$32,3 \pm 55,4$	$28,9 \pm 49,5$	$> 0,05$

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều có nồng độ Tg kích thích vẫn cao ở thời điểm phát hiện kháng ^{131}I , nồng độ anti-Tg ở mức bình thường.

Bảng 6: Phân nhóm ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I theo ATA 2015

Nhóm ung thư tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I	Số bệnh nhân (n = 55)	Tỷ lệ %
Nhóm 1	29	52,7
Nhóm 2	12	21,8
Nhóm 3	5	9,1
Nhóm 4	9	16,4

Nhận xét: Tỷ lệ cao nhất gặp ở bệnh nhân RR-DTC nhóm 1 (52,7%) có WBS với ^{131}I (-); không có hình ảnh hấp thu ^{131}I ngoài giường tuyến giáp trên hình ảnh WBS sau lần điều trị đầu tiên; nhóm 2 chiếm 21,8%: WBS với ^{131}I (-) sau một số lần điều trị.

Bảng 7: Vị trí tổn thương dai dẳng, di căn, tái phát kháng ^{131}I ở bệnh nhân

Vị trí	Số bệnh nhân (n = 55)	Tỷ lệ %
Hạch cổ	35	63,6
Giường tuyến giáp	5	9,1
Hạch cổ + giường tuyến giáp	3	5,5
Hạch cổ + hạch trung thất	2	3,6
Hạch cổ + phổi	4	7,3
Hạch cổ + giường tuyến giáp + phổi	2	3,6
Hạch cổ + phổi + xương	1	1,8
Vị trí khác	3	5,5

Nhận xét: Vị trí tổn thương hay gặp nhất ở hạch cổ hoặc ở hạch cổ kết hợp với vị trí khác (85,5%), 14,5% ở giường tuyến giáp hoặc giường tuyến giáp và hạch cổ.

Bảng 8: Số vị trí tổn thương kháng ^{131}I trên bệnh nhân

Số vị trí tổn thương	Số bệnh nhân (n = 55)	Tỷ lệ %
1 vị trí	40	72,7
2 vị trí	12	21,8
3 vị trí	3	5,5

Nhận xét: Đa số bệnh nhân có 1 vị trí tổn thương kháng ^{131}I (72,7%), 21,8% bệnh nhân có 2 vị trí kháng ^{131}I và chỉ 5,5% bệnh nhân có 3 vị trí kháng ^{131}I .

IV. BÀN LUẬN

Tuổi, giới của bệnh nhân:

Bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình khi phát hiện bệnh là $47,8 \pm 11,3$ (26 - 74) - ở mức trung bình so với các nghiên cứu khác và không cao hơn rõ rệt so với tuổi của bệnh nhân DTC không kháng ^{131}I trong nước. Tuổi trung bình của các bệnh nhân DTC kháng ^{131}I theo báo cáo của Bùi Quang Biểu (2019) là $45,7 \pm 14,9$ [2]; Lê Ngọc Hà (2018) là $50,07 \pm 14,93$ [3]; Nguyễn Thị Lan Hương (2021) là $43,85 \pm 14,27$ [4]. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra RR-DTC gặp nhiều hơn ở bệnh nhân có độ tuổi cao hơn: Ye Liu (2022) thấy nguy cơ kháng ^{131}I tăng ở các bệnh nhân ≥ 48 tuổi [5]; Jinyan Chai (2022) và L. Schubert (2024) đều thấy bệnh nhân ≥ 55 tuổi có tỷ lệ kháng

^{131}I cao hơn [6],[7]; tuy nhiên YiLuo (2020) chưa thấy liên quan giữa tuổi, giới và tỷ lệ bệnh nhân RR-DTC [8]. 87,3% số bệnh nhân của chúng tôi là nữ - tương tự như tỷ lệ về giới trong các nghiên cứu của các tác giả khác [2],[3],[4] và cũng không khác so với tỷ lệ theo giới của bệnh nhân mắc ung thư tuyến giáp nói chung mà y văn ghi nhận.

Giai đoạn TNM và giai đoạn bệnh:

Bệnh nhân của chúng tôi có khối u ở giai đoạn T1b và T2 chiếm nhiều nhất (61,8%), 9 bệnh nhân (16,4%) có khối u xâm lấn ra ngoài tuyến giáp, trong đó 3 bệnh nhân có khối u xâm lấn nhóm cơ trước giáp và 6 bệnh nhân có khối u xâm lấn cấu trúc vùng cổ. 62,7% bệnh nhân có di căn hạch cổ, 14,5% bệnh nhân có di căn xa. 70,9% bệnh nhân ở giai đoạn I, II, 7,3% bệnh nhân ở giai đoạn III, 21,8% bệnh nhân ở giai đoạn IV. Một số nghiên cứu của các tác giả khác cũng cho thấy bệnh nhân có giai đoạn T1, T2 chiếm tỷ lệ cao nhất, tỷ lệ di căn hạch cổ cao tương tự như của chúng tôi nhưng tỷ lệ di căn xa khác

nhau [3], [4]. Lê Ngọc Hà (2018) phát hiện 13,4% bệnh nhân có di căn xa, 53,4% bệnh nhân ở giai đoạn IV [3]; Nguyễn Thị Lan Hương (2021) thấy chỉ 2,4% bệnh nhân có di căn xa, 26,8% bệnh nhân ở giai đoạn IV [4]; Bùi Quang Biểu (2019) thấy 37,6% ở giai đoạn IV [2]. Ye Liu (2022) chỉ ra những bệnh nhân có đường kính khối u nguyên phát $\geq 18,5$ mm, có di căn xa, có nhiều ổ di căn có nguy cơ kháng ^{131}I cao hơn [5]. Aama Hassan (2016) nhận thấy kháng ^{131}I ít xảy ra ở bệnh nhân DTC giai đoạn I và II [9]. Jinyan Chai (2022), L. Schubert (2024) ghi nhận RR-DTC xảy ra nhiều hơn ở những trường hợp có xâm lấn ra ngoài tuyến giáp, xâm lấn mạch máu, di căn xa [6], [7].

Thể mô bệnh học:

YiLuo (2020) ghi nhận những bệnh nhân phân nhóm mô bệnh học có nguy cơ ác tính cao, ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nang, thể nhú biến thể nang, ung thư biểu mô tuyến giáp biệt hóa kém...có tỷ lệ kháng ^{131}I cao [8]. Bệnh nhân DTC của chúng tôi có 90,9% ở thể nhú, thể nang và thể nhú - nang có số lượng nhỏ, không đủ điều kiện phân nhóm để có thể phân tích sâu hơn.

Nguy cơ tái phát:

Đánh giá tổng thể theo ATA 2015, 81,8% bệnh nhân của chúng tôi có nguy cơ tái phát trung bình và cao. Điều này phù hợp với các nghiên cứu khác: tỷ lệ này theo nghiên cứu của Lê Ngọc Hà (2018) là 83,3% [3], Nguyễn Thị Lan Hương (2021) là 95,9% [4], Aama Hassan (2016) là 81,03% [9].

Tổng liều ^{131}I điều trị và số lần điều trị:

Tổng liều ^{131}I điều trị và số lần điều trị khác nhau giữa các nghiên cứu là tùy theo nhóm bệnh nhân kháng giáp theo phân loại của ATA 2015, thời gian phát hiện kháng ^{131}I và đặc điểm của từng bệnh nhân. Bệnh nhân

của chúng tôi có tổng liều ^{131}I trung bình là $345,5 \pm 132,4$ mCi và số lần điều trị trung bình là $2,24 \pm 1,1$ (14,5% bệnh nhân nhận liều tích lũy > 600 mCi). 30 bệnh nhân của Lê Ngọc Hà (2018) có $2,47 \pm 1,13$ lần điều trị với tổng liều 301,8 mCi [3]; 123 bệnh nhân của Nguyễn Thị Lan Hương (2021) có $2,76 \pm 1,3$ lần điều trị với tổng liều $358,6 \pm 221,6$ mCi (8,9% bệnh nhân nhận liều tích lũy > 600 mCi) [4]; 41 bệnh nhân DTC có di căn phổi, xương Nguyễn Thành Công (2024) có tổng liều trung vị là 650 mCi [10]. Một số tác giả như Ye Liu (2022) [5], Haugen, B.R. (2016) [1] cho rằng bệnh nhân có liều tích lũy > 600 mCi, đáp ứng không hoàn toàn có thể được xem là kháng ^{131}I .

Nồng độ Tg và anti-Tg huyết thanh:

Nồng độ Tg huyết thanh là dấu ấn ung thư rất có giá trị để theo dõi bệnh và đánh giá kết quả điều trị. Anti-Tg là xét nghiệm đi cùng để tăng độ tin cậy của Tg. Đáp ứng hoàn toàn khi nồng độ Tg không kích thích $< 0,2$ ng/mL hoặc Tg kích thích < 1 ng/mL và anti-Tg (-) kết hợp không phát hiện thấy tổn thương bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh. Tất cả bệnh nhân của chúng tôi đều có nồng độ Tg kích thích tại thời điểm phát hiện kháng ^{131}I cao và không giảm so với thời điểm sau phẫu thuật, nồng độ anti-Tg thấp, xạ hình toàn thân bằng máy SPECT với ^{131}I không có vị trí tập trung hoạt độ ^{131}I bất thường và phát hiện thấy tổn thương kháng ^{131}I bằng các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác. Jinyan Chai (2022) nghiên cứu trên 199 bệnh nhân DTC được điều trị ≥ 2 liều ^{131}I nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân RR-DTC cao hơn với nhóm bệnh nhân có anti-Tg (-) khi nồng độ Tg kích thích giảm ít hơn 43%, nồng độ Tg không kích thích giảm ít hơn 19%; với nhóm bệnh nhân có anti-Tg (+) khi nồng độ anti-Tg cao gấp 14,8 lần giới hạn

trên, nồng độ anti-Tg giảm ít hơn 46,4% [6].

Phân nhóm ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa kháng ^{131}I :

Theo phân nhóm của ATA 2015, tỷ lệ bệnh nhân RR-DTC của chúng tôi ở nhóm 1, 2, 3 và 4 lần lượt là 52,7%, 21,8%, 9,1% và 16,4%. Ye Liu (2022) thấy tỷ lệ bệnh nhân ở nhóm 1 là cao nhất (64,13%), nhóm 2 là 12,11%, nhóm 3 là 16,59%, nhóm 4 là 5,38% và nhóm bệnh nhân có liều ^{131}I tích lũy > 600 mCi là 1,79% [5]; Lê Ngọc Hà (2018) thấy bệnh nhân ở nhóm 1 chiếm tỷ lệ cao nhất (70%) [3]; Nguyễn Thị Lan Hương (2021) thấy bệnh nhân có tỷ lệ cao ở nhóm 2 và 1 (48% và 39,8%) [4]; còn Nguyễn Thành Công (2024) lại thấy bệnh nhân RR-DTC ở nhóm 4 chiếm tỷ lệ cao nhất (73,2%) [10]. Ở nhóm 1, tổ chức ung thư hoặc di căn không hấp thu ^{131}I do không có các chất vận chuyển NaI (NIS) trong màng đáy của tế bào nang tuyến giáp để hấp thu iod (thường do đột biến hoặc sắp xếp lại các gen: đột biến BRAF V600E, TERT, RAS, ALK, sắp xếp lại RET...) và sự kích hoạt bất thường của các đường truyền tín hiệu; dẫn đến biểu hiện bất thường của các gen đặc hiệu tuyến giáp; dẫn đến sự đề kháng của các tế bào ung thư tuyến giáp biệt hóa đối với ^{131}I . Ở nhóm 2, khối u mất khả năng hấp thu ^{131}I sau một thời gian điều trị. Những trường hợp này bệnh nhân thường có khối di căn lớn, nhiều, ^{131}I đã tiêu diệt những tế bào u biệt hóa còn hấp thu ^{131}I , những vùng tế bào kém biệt hóa không bị ^{131}I tiêu diệt nên bệnh sẽ tiến triển. Ở nhóm 3, ^{131}I vẫn tập trung ở một số tổn thương nhưng một số tổn thương không hấp thu ^{131}I . Những trường hợp này thường gặp ở bệnh nhân có di căn nhiều, lớn. Ở nhóm 4, bệnh vẫn tiến triển dù tổn thương vẫn hấp thu ^{131}I (xuất hiện tổn thương mới, tổn thương tiến triển, Tg huyết thanh tăng).

Số lượng và vị trí tổn thương kháng ^{131}I :

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tổn thương kháng ^{131}I ở 1 vị trí gặp 72,7% trong đó chủ yếu là ở hạch cổ (63,6%), 21,8% tổn thương ở hạch cổ kết hợp với ở vị trí khác. Lê Ngọc Hà (2018) thấy 80% bệnh nhân có 1 vị trí tổn thương, 76,8% ở hạch cổ, 16,7% ở giường tuyến giáp và giường tuyến giáp kết hợp với ở vị trí khác, số ít ở hạch cổ kết hợp với ở phổi, xương [3]. Nguyễn Thị Lan Hương (2021) thấy 79,7% bệnh nhân có 1 vị trí tổn thương, 74,1% ở hạch cổ, 4,1% ở giường tuyến giáp, 11,4% ở giường tuyến giáp và hạch cổ, số ít ở hạch cổ kết hợp với vị trí ở xa khác [4]; Ye Liu (2022) cũng thấy tổn thương RR-DTC ở hạch cổ chiếm tỷ lệ cao nhất rồi đến hạch cổ kết hợp ở phổi, vị trí khác ít gặp [5].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 55 bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa điều trị bằng ^{131}I

sau mổ cắt toàn bộ tuyến giáp, được xác định kháng ^{131}I tại Bệnh viện Trung ương

Thái Nguyên từ tháng 5/2019 đến tháng 5/2024, chúng tôi thu được kết quả:

Tuổi trung bình của các bệnh nhân là $47,8 \pm 11,3$, 87,3% bệnh nhân là nữ. Ung thư biểu mô tuyến giáp thể nhú chiếm 90,9% số bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân ở giai đoạn I, II, III và IV lần lượt là 43,6%, 27,3%, 7,3% và 21,8%. 81,8% bệnh nhân có nguy cơ tái phát trung bình và cao. Tổng liều ^{131}I trung bình đã điều trị là $345,5 \pm 132,4$ mCi và số lần điều trị trung bình là $2,24 \pm 1,1$.

Tất cả bệnh nhân đều có nồng độ Tg kích thích không giảm sau các lần điều trị. Tỷ lệ bệnh nhân kháng ^{131}I ở nhóm 1, 2, 3 và 4 theo phân loại ATA 2015 lần lượt là 52,7%, 21,8%, 9,1% và 16,4%. Tổn thương di căn,

tái phát kháng ^{131}I thường phát hiện ở 1 vị trí, chủ yếu là hạch cổ (63,6%), 21,8% ở hạch cổ kết hợp với ở vị trí khác, 14,5% tổn thương ở giường tuyến giáp hoặc kết hợp ở giường tuyến giáp với hạch cổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Haugen, B.R., et al.** 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2016;26(1):1-133.
2. **Bùi Quang Biểu.** Đặc điểm hình ảnh và giá trị chẩn đoán của ^{18}F -FDG PET/CT ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa sau phẫu thuật có thyroglobulin huyết thanh cao và xạ hình toàn thân với ^{131}I âm tính. *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108. 2019; 14(3): 105-113.
3. **Lê Ngọc Hà, Nguyễn Thị Lan Hương, Nguyễn Thị Nhung.** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của các bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I . *Tạp chí Điện quang Việt Nam*. 2018;30:11-16.
4. **Nguyễn Thị Lan Hương, Nguyễn Hữu Nghĩa, Lê Ngọc Hà, Nguyễn Thanh Hường.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư tuyến giáp biệt hóa kháng ^{131}I . *Tạp chí Y Dược lâm sàng* 108. 2021;16(8):57-65.
5. **Ye Liu, Yuhua Wang, Wanchun Zhang.** Scoring system and simple nomogram for predicting radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *EJNMMI Res*. 2022;12(1). <https://doi.org/10.1186/s13550-022-00917-8>.
6. **Jinyan Chai, Ruiguo Zhang, Wei Zheng, Guizhi Zhang, Qiang Jia, Jian Tan.** Predictive value of clinical and pathological characteristics for metastatic radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma: a 16-year retrospective study. *Front. Endocrinol*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.930180>.
7. **L. Schubert, A. M. Mbekwe Yepnang, J. Wassermann, Y. Braik Djellas.** Clinico-pathological factors associated with radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma status. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2024. <https://doi.org/10.1007/s40618-024-02352-z>.
8. **YiLuo, Hongyi Jiang, Weibo Xu, Xiao Wang, Ben Ma, Tian Liao, Yu Wan.** Clinical, pathological and molecular characteristics correlating to the occurrence of radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Front. Oncol*. 2020. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.549882>.
9. **Aama Hassan, Saima Riaz, Humayun Bashir, M. Khalid Nawaz, Raza Hussain.** Can the American Thyroid Association risk of recurrence predict radioiodine refractory disease in differentiated thyroid cancer. *Eur Thyroid J*. 2016;5(4):261-267.
10. **Nguyễn Thành Công, Trần Đặng Ngọc Linh, Trần Quyết Tiến.** Đặc điểm điều trị bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa di căn phổi và di căn xương bằng ^{131}I . *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2024;536(1B):26-30.

MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ EBV-DNA HUYẾT THANH VỚI KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ Vòm MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN II - IVA

Lê Thị Sương¹, Trịnh Lê Huy², Nguyễn Viết Bình³

TÓM TẮT

Mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ EBV-DNA huyết thanh theo một số đặc điểm lâm sàng, bệnh học trước và sau điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-IVA tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ EBV DNA huyết thanh và kết quả sống còn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu 78 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-IVA tại bệnh viện ung bướu Nghệ An từ 1/2021 - 5/2024.

Kết quả: Tuổi trung bình $53,08 \pm 13,46$, nhóm tuổi hay gặp nhất 40-60 (41%), nam/nữ (82,1%/17,9%). Chủ yếu UTBM không sừng hóa typ biệt hóa và không biệt hóa (97,5%). Giai đoạn III: 39,7%, IVA: 32,1%. Phần lớn bệnh nhân được hóa chất dẫn đầu sau đó hóa xạ trị (71,8 %). Nồng độ EBV-DNA trung bình trước điều trị: $63234,9 \pm 308562,4$ copies/ml, sau điều trị: $1762,9 \pm 1840,9$ copies/ml, nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị giảm hơn so với trước

điều trị có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01$). Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình trước và sau điều trị cao hơn ở giai đoạn IVA so với giai đoạn II, III có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nồng độ EBV-DNA huyết thanh ≥ 300 copies/ml trước điều trị cao hơn ở nhóm BN UTBM không sừng hóa typ không biệt hóa so với hai nhóm còn lại ($p < 0,01$). Với thời gian theo dõi trung bình 20,6 tháng (7-36,7 tháng), thời gian sống thêm PFS, DMFS, OS 2 năm lần lượt là: 89%, 91%, 93%, không có sự khác biệt về sống thêm giữa hai nhóm EBV-DNA ($p > 0,05$).

Kết luận: Kết quả bước đầu điều trị UTMH với tỉ lệ sống thêm cao, và có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với một số yếu tố như giai đoạn bệnh, mô bệnh học.

Từ khóa: Ung thư vòm mũi họng, giai đoạn II-IVA, EBV-DNA huyết thanh.

SUMMARY

CORRELATION BETWEEN SERUM EBV-DNA LEVELS AND TREATMENT OUTCOMES FOR STAGE II-IVA NASOPHARYNGEAL CANCER

Objective:

1. Investigating serum EBV-DNA levels in relation to certain clinical and pathological characteristics and serum EBV-DNA levels before and after treatment of stage II-IVA nasopharyngeal cancer at Nghe An Oncology Hospital.

2. Examining the correlation between serum EBV-DNA levels and survival outcomes.

Patients and methods: A retrospective and prospective descriptive study of 78 stage II-IVA

¹ThS.BS - Phó trưởng khoa Nội 1 bệnh viện Ung bướu Nghệ An

²PGS.TS - Phó trưởng bộ môn Ung thư Đại học Y Hà Nội

³ThS.BS - Phó giám đốc Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Sương

SĐT: 0975194326

Email: bs.lethisuong@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/7/2024

Ngày phản biện: 20/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 26/7/2024

nasopharyngeal cancer patients at Nghe An Oncology Hospital from January 2021 to May 2024.

Results: The average age was 53.08 ± 13.46 , with the most common age group being 40-60 (41%), male/female ratio was 82.1%/17.9%. Most patients had differentiated and undifferentiated non-keratinizing carcinoma (97.5%). Stages III and IVA were 39.7% and 32.1%, respectively. Most patients received induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy (71.8%). The average serum EBV-DNA concentration before treatment was 63234.9 ± 308562.4 copies/ml, and after treatment was 1762.9 ± 1840.9 copies/ml, showing a statistically significant decrease ($p < 0.01$). The average serum EBV-DNA concentration before and after treatment was significantly higher in stage IVA compared to stages II and III ($p < 0.05$). Serum EBV-DNA concentration ≥ 300 copies/ml before treatment was higher in the undifferentiated non-keratinizing carcinoma group compared to the other two groups ($p < 0.01$). With an average follow-up time of 20.6 months (7-36.7 months), the 2-year PFS, DMFS, and OS were 89%, 91%, and 93% respectively. No significant difference in survival was observed between the two EBV-DNA groups ($p > 0.05$).

Conclusion: The initial results of nasopharyngeal cancer treatment show a high survival rate, and there is a relationship between serum EBV-DNA levels and several factors, such as disease stage, and pathology.

Keywords: Nasopharyngeal cancer, stage II-IVA, serum EBV-DNA.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, có khoảng hơn 130.000 ca mắc mới UTMH trên toàn cầu, trong đó tỉ lệ mắc cao nhất ở miền Nam

Trung Quốc, Đông Nam Á, Bắc Phi. Tại Việt Nam, bệnh có tỉ lệ mắc cao nhất trong tổng số các ung thư vùng đầu cổ, đứng hàng thứ 9 về tỉ lệ mắc mới, hàng thứ 7 về tỉ lệ tử vong. UTMH là ung thư có nguy cơ di căn xa cao nhất trong tất cả các loại ung thư vùng đầu cổ. Tuy nhiên, bệnh khá nhạy cảm với hóa chất, xạ trị, đặc biệt, với kỹ thuật xạ trị tiên tiến hiện nay, tỉ lệ tái phát vùng xảy ra ít hơn 10% trong tổng số giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ [1].

Nhiễm virus Epstein Barr (EBV) là một trong những nguyên nhân phát triển UTMH. Nhiều nghiên cứu đã khẳng định vai trò xét nghiệm EBV trên mẫu mô hoặc trong huyết thanh UTMH để đánh giá theo dõi bệnh tái phát, tồn dư sau điều trị. Sử dụng phương pháp Real-time PCR (Polymerase Chain Reaction) định lượng EBV DNA (Deoxyribonucleic acid) trong huyết thanh bệnh nhân với độ nhạy và độ đặc hiệu dao động từ 53%-96%, và 88%-100% [2]. Đối với nhóm bệnh nhân UTMH tiến triển tại vùng, các nghiên cứu cũng đã chỉ ra mức EBV-DNA tại thời điểm chẩn đoán ban đầu cao hoặc EBV-DNA còn tồn dư sau điều trị xạ trị hoặc hóa xạ trị có tiên lượng xấu hơn trên UTMH giai đoạn II-IV [3]. Một đa phân tích gồm 13 nghiên cứu đã chỉ ra mức EBV DNA cao trong huyết thanh trước điều trị là yếu tố tiên lượng độc lập đối với tỉ lệ tử vong (HR, 2.81; 95% CI, 2.44–3.24; $p < 0,001$) và tỉ lệ di căn xa (HR, 3.89; 95% CI, 3.39–4.47; $p < 0,001$), mặc dù những nghiên cứu này không đồng nhất [4]. Ngoài ra, các nghiên cứu cũng sử dụng định lượng EBV DNA trong huyết thanh để đánh giá đáp ứng hóa chất dẫn đầu hoặc hóa xạ trị để thêm vào kế hoạch điều trị hoặc theo dõi đáp ứng hóa chất ở đoạn tái phát, di căn. Theo NCCN (Mạng lưới ung thư quốc gia Mỹ) phiên bản

2022 đã khẳng định vai trò xét nghiệm EBV mẫu mô trong chẩn đoán UTMH đối với những trường hợp di căn biểu mô vảy tại hạch cổ mà không có tổn thương tại vòm.

Bệnh viện Ung bướu Nghệ An, bắt đầu triển khai định lượng nồng độ EBV DNA huyết thanh trong chẩn đoán và điều trị bệnh nhân UTMH từ năm 2021. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu:

1. Khảo sát nồng độ EBV-DNA huyết thanh theo một số đặc điểm lâm sàng, bệnh học trước và sau điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-IVA tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An từ 1/2021-5/2024.

2. Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ EBV DNA huyết thanh và kết quả sống còn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Đối tượng nghiên cứu bao gồm 78 bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn II-IVA được định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị.

* *Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:*

- Mô bệnh học tại vòm là UTMH (theo WHO 2005).

- Chẩn đoán giai đoạn II-IVA theo AJCC 2017 chưa điều trị trước đó

- Chỉ số toàn trạng (PS – Performance Status) 0,1

- Được định lượng nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị.

- Được điều trị hóa chất dẫn đầu, hóa xạ trị hoặc hóa xạ trị có hoặc không có hỗ trợ theo chỉ định.

- Được theo dõi và thăm khám đánh giá trong và sau quá trình điều trị.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Bệnh nhân UTMH giai đoạn T2N0M0 chỉ định xạ trị đơn thuần.

- Mắc ung thư khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu

- Cỡ mẫu: chọn tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu

- Các bước tiến hành:

Bước 1:

+ Thu thập thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án

+ Khám trực tiếp BN, đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng, giai đoạn T, N, M.

Bước 2: Xét nghiệm nồng độ EBV-DNA huyết thanh bằng kỹ thuật Real-time PCR trước và sau điều trị (đối với bệnh nhân có chỉ định hóa chất dẫn đầu xét nghiệm trước điều trị, sau kết thúc hóa xạ 3 tháng; đối với bệnh nhân có chỉ định hóa xạ trị có hỗ trợ, xét nghiệm trước điều trị, sau hóa xạ 3 tháng hoặc sau kết thúc hóa chất hỗ trợ 1 tháng; đối với bệnh nhân có chỉ định hóa xạ trị đồng thời, xét nghiệm trước khi điều trị và sau hóa xạ trị 3 tháng). Xét nghiệm được làm tại khoa giải phẫu bệnh – Bệnh viện Ung bướu Nghệ An theo qui trình chuẩn. Các mẫu DNA huyết tương đã được định lượng DNA EBV bằng hệ thống RTQ-PCR nhắm vào vùng phân mảnh BamHI-W của bộ gen EBV. Nồng độ EBV DNA trong huyết tương <300 copies/ml được xác định là mức không thể phát hiện.

Bước 3: Điều trị theo hướng dẫn chẩn đoán của bộ Y tế 2020 và hướng dẫn của NCCN

+ Hóa chất dẫn đầu phác đồ Gemcitabin-Cisplatin x 3 đợt đối với những trường hợp giai đoạn T1-2N1M0 nguy cơ cao (mức EBV DNA ≥ 2300 bản sao/ml trước điều trị, hạch ≥ 3 cm, hạch vỡ vỏ), T3-4N0-3M0, sau đó hóa xạ trị đồng thời (xạ trị 70 Gy u, hạch), Cisplatin 100 mg ngày 1, 22, 43 nếu mức lọc cầu thận >50ml/p, nếu mức lọc cầu thận <50ml/p Carboplatin AUC 6 ngày 1, 22, 43).

Đối với trường hợp mức lọc cầu thận <50ml/p tại thời điểm chẩn đoán điều trị hóa xạ trị với Carboplatin AUC 6 ngày 1, 22, 43, bổ trợ Carboplatin- 5FU.

+ Hóa xạ trị đồng thời với trường hợp T2N0M0 nguy cơ cao, T1-2N1M0 không nguy cơ cao (xạ trị 70 Gy u, hạch di căn, 60 Gy dự phòng hạch cổ, Cisplatin hoặc Carboplatin tùy mức lọc cầu thận).

Bước 4: Đánh giá đáp ứng điều trị: sau 3 chu kì hóa chất dẫn đầu, sau hóa xạ trị 3 tháng hoặc sau hóa chất bổ trợ 1 tháng theo RECIST 1.1. Phân tích đối sống thêm theo Kaplan Meier. PFS (Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển): là thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm bệnh tiến triển hoặc tử vong, DMFS (Thời gian sống thêm không di căn xa): là thời gian tính từ

khi bắt đầu điều trị đến thời điểm bệnh di căn xa hoặc tử vong, hoặc mất dấu, OS (Thời gian sống thêm toàn bộ): là thời gian tính từ khi bắt đầu điều trị đến thời điểm tử vong.

Bước 5: Phân tích mối liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị với sự biến thiên nồng độ EBV DNA huyết thanh trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

2.3. Phân tích và xử lý số liệu: Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Thuật toán thống kê mô tả, so sánh tỉ lệ ghép cặp sử dụng test khi bình phương theo Mc Nemar, so sánh 2 trung bình bằng kiểm định Mann- Whitney, so sánh các nồng độ trung bình bằng kiểm định Kruskal- wallis H. Phân tích thời gian sống thêm theo phương pháp ước tính Kaplan-Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

	N (%)
Tuổi (trung bình, năm)	
53,1±13,5, nhỏ nhất: 21, cao nhất: 76 Nhóm tuổi hay gặp nhất 40-60: 41%	
Giới	
Nam	64 (82,1)
Nữ	14 (17,9)
Giai đoạn bệnh	
II	22 (28,2)
III	31 (39,7)
IVA	25 (32,1)
Mô bệnh học	
UTBM vảy sừng hóa	2 (2,5)
UTBM không sừng hóa typ biệt hóa	13 (16,7)
UTBM không sừng hóa typ không biệt hóa	63 (80,8)
Phương pháp điều trị	
Hóa chất dẫn đầu - hóa xạ trị	56 (71,8)
Hóa xạ trị có bổ trợ	13 (16,7)
Hóa xạ trị không có bổ trợ	9 (11,5)

Nhận xét: Tuổi mắc trung bình là 53,08±13,46, tuổi nhỏ nhất là 21, cao nhất là 76 tuổi. Nam/nữ (82,1%/17,9%), chủ yếu UTBM không sừng hóa typ biệt hóa và không biệt hóa (97,5%). Giai đoạn III, IV gặp nhiều hơn (III: 39,7%, IVA:32,1%), giai đoạn II chiếm 28,2%. Chủ yếu BN được hóa chất dẫn đầu sau đó hóa xạ trị chiếm 71,8 %.

3.2. Nồng độ EBV-DNA huyết thanh của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 2. EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị

Nồng EBV-DNA huyết thanh	Trước điều trị		Sau điều trị		p
	n	%	n	%	
≥ 300 copies/ ml	71	91	19	24,4	<0,01
< 300 copies/ ml	7	9	59	75,6	
Tổng	78	100	78	100	
Trung bình	63234.9±308562.4		1762.9 ± 1840.9		

Nhận xét: Nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị giảm hơn so với trước điều trị có ý nghĩa thống kê (p<0,01).

3.3. Liên quan nồng độ EBV-DNA trước điều trị với một số yếu tố

Bảng 3. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giai đoạn UTMH

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh		Giai đoạn bệnh			p
		II	III	IVA	
Trước điều trị	≥300 copies/ml	20 (90,9%)	27 (87,1%)	24 (96%)	0,543
	< 300 copies/ml	2 (9,1%)	4 (12,9%)	1 (4,0%)	
	Nồng độ trung bình	4322,7±7787,9	9676,9±14758,5	161318,4±507760,7	
Sau điều trị	≥300 copies/ml	2 (9,1%)	6 (19,4%)	11(44%)	0,015
	< 300 copies/ml	20 (90,9%)	25 (80,6%)	14 (56%)	
	Nồng độ trung bình	214,9±279,7	488,2±966,9	919,7±1615,7	

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với mô bệnh học

Nồng độ EBV-DNA huyết thanh		Mô bệnh học			p
		UTBM vảy	UTBM không sừng hóa typ biệt hóa	UTBM không sừng hóa typ không biệt hóa	
Trước điều trị	≥300 copies/ml	1 (50%)	10 (76,9%)	60 (95,2%)	0,013
	< 300 copies/ml	1 (50%)	3 (23,1%)	3 (4,8%)	
	Nồng độ trung bình	1370,0±1598,1	5934,6±11448,7	69018,3±324964,3	
Sau điều trị	≥300 copies/ml	0 (0%)	4 (30,8%)	15 (23,8 %)	0,84
	< 300 copies/ml	2 (100%)	9 (69,2%)	48 (76,2%)	
	Nồng độ trung bình	175±106,1	1120,8±1935,4	443,1±881,4	

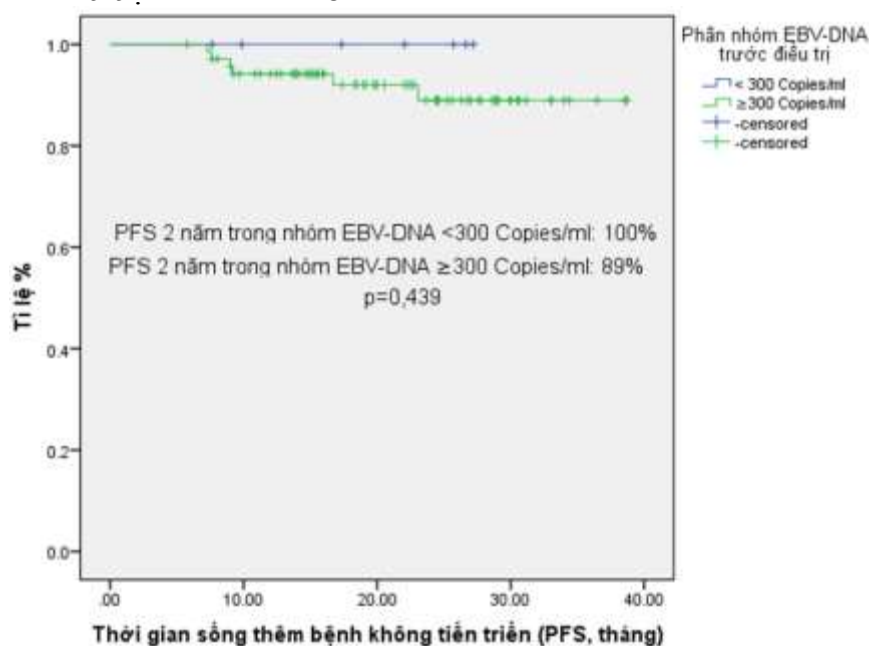
Nhận xét:

- Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình trước và sau điều trị cao hơn ở giai đoạn IV so với giai đoạn II, III ($p < 0,05$).

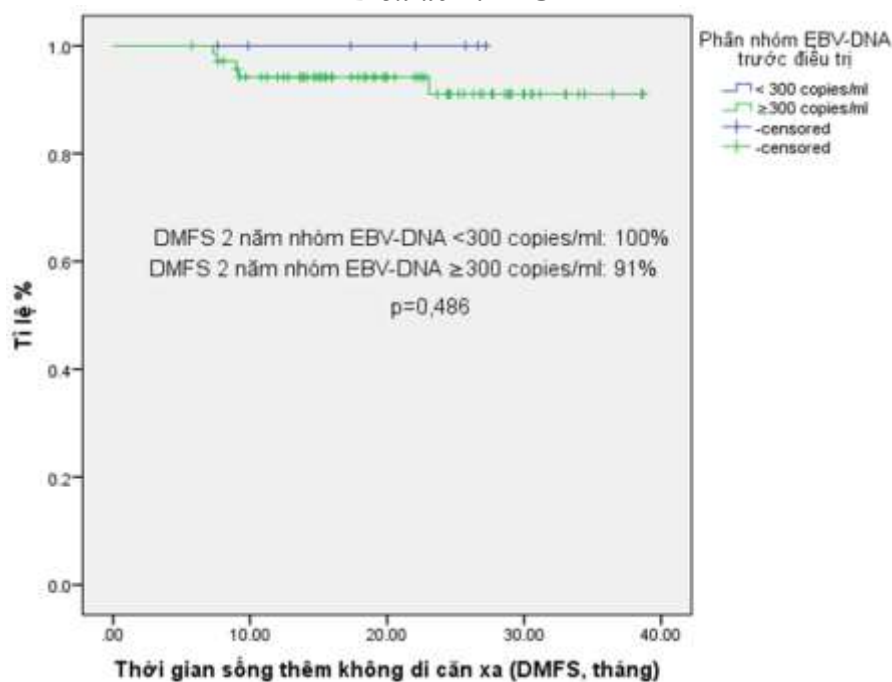
- Nồng độ EBV-DNA huyết thanh ≥ 300 copies/ml trước điều trị cao hơn ở nhóm BN

UTBM không sừng hóa typ không biệt hóa so với hai nhóm còn lại ($p < 0,01$).

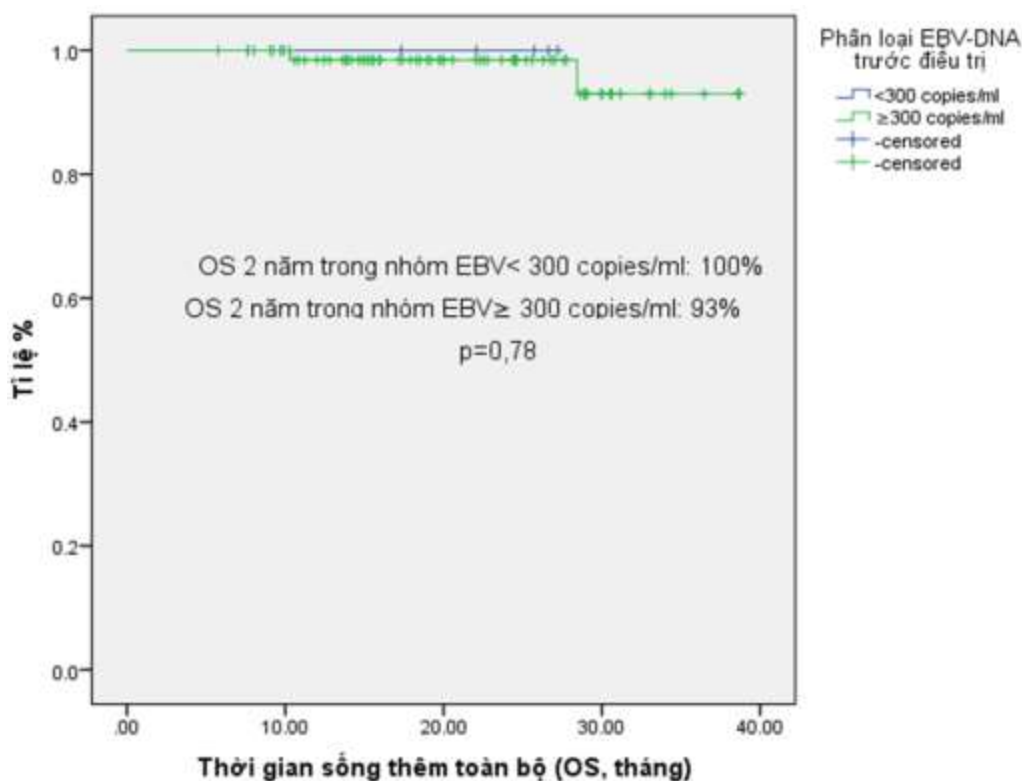
- Mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với thời gian sống thêm



Biểu đồ 1. PFS



Biểu đồ 2. DMFS



Biểu đồ 3. OS

Nhận xét: Với thời gian theo dõi trung bình 20,6 tháng (7-36,7 tháng), tỉ lệ PFS, DMFS, OS không có sự khác biệt giữa hai nhóm EBV-DNA ($p>0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi, với thời gian theo dõi trung bình 20,6 tháng (7-36,7 tháng), kết quả điều trị bước đầu cho thấy tỉ lệ sống thêm bệnh không tiến triển, không thêm không di căn xa và sống thêm toàn bộ lần lượt là 89%, 91%, 93%. 78 bệnh nhân theo dõi có 6 bệnh nhân tiến triển sau thời gian điều trị, trong đó có 5 bệnh nhân di căn xa (1 có tái phát vùng và di căn xa, 4 di căn xa), 1 BN tái phát vùng, 2 bệnh nhân tử vong (1 tái phát vùng và di căn xa, 1 di căn xa). Vai trò của EBV-DNA huyết thanh đã được

xác định từ những năm 1998, và sau đó được các nghiên cứu rộng rãi trong chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi đáp ứng điều trị, cũng như khả năng tái phát, di căn sau điều trị trong UTMH.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ EBV-DNA huyết thanh dương tính (≥ 300 copies/ml) trước điều trị chiếm 91%, chỉ có 9% có EBV-DNA âm tính (<300 copies/ml) và sau điều trị tỉ lệ EBV-DNA dương tính giảm còn 24,4%, sự khác biệt nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p<0,01$. Theo nghiên cứu của Phạm Huy Tần (2018) [5], tỉ lệ bệnh nhân có nồng độ EBV-DNA ≥ 300 copies / ml trước điều trị là 74,0%, theo nghiên cứu của Lertbutsayanukul C. tỉ lệ EBV-DNA dương tính trước điều trị là 59,1% [6]. Kết

quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu khác có thể do đối tượng lựa chọn của chúng tôi với giai đoạn II (xét theo yếu tố EBV-DNA ở mức cao ≥ 2300 copies/ml) để xét lựa chọn phương án điều trị theo hướng dẫn NCCN 2020 và chúng tôi loại trừ những bệnh nhân T2N0M0 với mức EBV-DNA < 2300 copies/ml, thể tích u nhỏ chỉ định xạ trị đơn thuần. Nồng độ EBV-DNA trung bình trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là $63234,9 \pm 308562,4$ copies/ml, nồng độ này thấp hơn nghiên cứu của Phạm Huy Tàn (2018), theo tác giả này nồng độ EBV-DNA trung bình trước điều trị là $143084,1 \pm 298768,2$ copies/ml, có thể do trong nghiên cứu của Phạm Huy Tàn bao gồm đối tượng cả giai đoạn di căn [5]. Tuy nhiên nồng độ EBV-DNA huyết thanh trong nghiên cứu chúng tôi, cũng như các tác giả trong nước đều cao hơn so với các tác giả nước ngoài. Theo tác giả Lertbutsayanukul C., nồng độ EBV-DNA trung bình trước điều trị là 2000 copies/ml [6], tác giả Chen M. nồng độ này là 9440 copies/ml [7]. Sự khác biệt này cần phải có nghiên cứu phối hợp giữa các trung tâm ung bướu trên toàn quốc và thời gian theo dõi dài để có thể đưa ra kết luận xác đáng. Nghiên cứu của chúng tôi, Nồng độ EBV-DNA huyết thanh trung bình trước và sau điều trị cao hơn ở giai đoạn IV so với giai đoạn II, III ($p < 0,05$). Nồng độ EBV-DNA huyết thanh ≥ 300 copies/ml trước điều trị cao hơn ở nhóm BN UTBM không sừng hóa typ không biệt hóa so với hai nhóm còn lại ($p < 0,01$). Kết quả này cũng tương đồng với các tác giả trong nước và trên

thế giới. Các nghiên cứu cũng đã chỉ ra, nồng độ EBV-DNA trước điều trị tương quan với giai đoạn u cũng như gánh nặng thể tích u và hạch cổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa xác định được mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị với tỉ lệ sống thêm ($> 0,05$). Tuy nhiên các nghiên cứu đã chỉ ra nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị cao là yếu tố tiên lượng xấu với tỉ lệ sống thêm thấp hơn. Theo Chen M, tỉ lệ OS, PFS 2 năm ở nhóm EBV-DNA dương tính và âm tính lần lượt là 98.4%, 80.8% so với 100%, 94.4%, OS không có sự khác biệt giữa 2 nhóm, tuy nhiên, PFS trong nhóm EBV-DNA dương tính thấp hơn nhóm EBV-DNA âm tính ($P = 0.044$) [7]. Ngày càng có nhiều nghiên cứu chứng minh tính nhất quán của giá trị EBV trước điều trị trong tiên lượng UTMH. Các giá trị ngưỡng EBV trước điều trị đã được đánh giá trong nhiều nghiên cứu và mức EBV cao trước điều trị luôn liên quan đến tỷ lệ tử vong cao hơn và PFS, DMFS thấp hơn. Một nghiên cứu gần đây của Lertbutsayanukul C. (2018) được công bố trên tạp chí Nhật Bản, đã chỉ ra điểm cut off mới EBV-DNA trước điều trị là 2300 copies/ml, với tỉ lệ PFS, DMFS, OS 3 năm thấp nhất ở nhóm giai đoạn III, IV có nồng độ EBV-DNA huyết thanh trước điều trị ≥ 2300 copies/ml so với nhóm < 2300 copies/ml ($p < 0,01$) [6].

V. KẾT LUẬN

Với 78 bệnh nhân UTMH được điều trị và theo dõi 2 năm cho thấy tỉ lệ sống thêm

cao, và có sự giảm nồng độ EBV-DNA huyết thanh sau điều trị rõ rệt, có mối liên quan giữa nồng độ EBV-DNA huyết thanh với giai đoạn bệnh và mô bệnh học, tuy nhiên chưa có sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa 2 nhóm nồng độ EBV. Do vậy cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn để xác định mối liên quan này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Zhang Y., Rumgay H., Li M. et al.** Nasopharyngeal Cancer Incidence and Mortality in 185 Countries in 2020 and the Projected Burden in 2040: Population-Based Global Epidemiological Profiling. *JMIR Public Health and Surveillance*, 2023. 9(1), p.1-13.
2. **Fung S.Y.H., Lam J.W.K., và Chan K.C.A.** Clinical utility of circulating Epstein-Barr virus DNA analysis for the management of nasopharyngeal carcinoma. *Chin Clin Oncol*, 2016. 5(2), p.1-8.
3. **Jin Y.-N., Yao J.-J., Zhang F. et al.** Is pretreatment Epstein-Barr virus DNA still associated with 6-year survival outcomes in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma?. *J Cancer*, 2017. 8(6), p.976–982.
4. **Zhang W., Chen Y., Chen L. et al.** The Clinical Utility of Plasma Epstein–Barr Virus DNA Assays in Nasopharyngeal Carcinoma: The Dawn of a New Era?: A Systematic Review and Meta-Analysis of 7836 Cases. *Medicine*, 2015. 94(20), p.1-10.
5. **Phạm Huy Tần.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và định lượng nồng độ EBV-DNA huyết tương trong ung thư vòm mũi họng, Đại học Y Hà Nội, 2018.
6. **Lertbutsayanukul C., Kannarunimit D., Netsawang B. et al.** Optimal plasma pretreatment EBV DNA cut-off point for nasopharyngeal cancer patients treated with intensity modulated radiation therapy. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 2018. 48(5), p.467–475.
7. **Chen M., Yin L., Wu J. et al.** Impact of plasma Epstein-Barr virus-DNA and tumor volume on prognosis of locally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Biomed Res Int*, 2015, p.1-5.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ GEMCITABIN – PLATINUM TRONG BỆNH NHÂN UNG THƯ VÒM MŨI HỌNG GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT, DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Kim Thông¹, Nghiêm Trần Vượng¹, Lưu Thị Nhật Linh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư vòm mũi họng là loại ung thư phổ biến, tỷ lệ tử vong liên quan chủ yếu tới tái phát, di căn xa với điều trị chính là hóa trị. Chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị phác đồ Gemcitabin – Platinum trong bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn tại bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 54 bệnh nhân có chẩn đoán xác định là ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn, được điều trị bằng phác đồ Gemcitabin – Cisplatin/Carboplatin, tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 1/2018 – 09/2023.

Kết quả: Vị trí di căn thường gặp nhất là gan, phổi, chiếm tỷ lệ lần lượt là 41,3% và 39,1%. Tỷ lệ đáp ứng khách quan là 78,8%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 8,58 tháng. Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là thiếu máu, giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ lần lượt là 92,6%, 74,1% và 55,6%.

Kết luận: Phác đồ Gemcitabin – Platinum có tỷ lệ đáp ứng cao, giúp kéo dài thời gian sống

thêm không bệnh tiến triển với khả năng dung nạp tốt.

Từ khóa: ung thư vòm mũi họng, di căn.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF GEMCITABINE - PLATINUM REGIMEN CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH RECURRENT AND METASTATIC NASOPHARYNGEAL CANCER AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Nasopharyngeal cancer is a common type of cancer, the mortality rate is mainly related to recurrence and distant metastasis, with the main treatment being chemotherapy. We conducted this study to describe the clinical and paraclinical characteristics and evaluate the results of Gemcitabine - Platinum regimen treatment in patients with recurrent and metastatic nasopharyngeal cancer at Da Nang Oncology Hospital.

Methods: Retrospective and prospective descriptive study on 54 patients with a confirmed diagnosis of recurrent and metastatic nasopharyngeal cancer, treated with the Gemcitabine - Cisplatin/Carboplatin regimen, at Da Nang Oncology Hospital from January 2018 - September 2023.

Results: The most common metastatic locations were the liver and lungs, accounting for 41.3% and 39.1%, respectively. The objective response rate was 78.8%. Progression-free

¹Khoa Nội 2 - Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Kim Thông

SĐT: 0914747500

Email: drthong32@yahoo.com.vn

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

survival (PFS) was 8.58 months. The most common adverse effects were anemia, leucopenia, and neutropenia, accounting for 92.6%, 74.1%, and 55.6%, respectively.

Conclusions: Gemcitabine - Platinum regimen has a high response rate, helping to prolong progression-free survival with good tolerability.

Keywords: nasopharyngeal cancer, metastasis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm mũi họng là một trong những loại ung thư phổ biến và có tính chất khu vực. Ở nước ta, ung thư vòm mũi họng đứng hàng thứ 9 về tỷ lệ mới mắc, chiếm 3,3% và đứng hàng thứ 7 về tỷ lệ tử vong, chiếm 3,0% tổng số các trường hợp tử vong do ung thư [1], [2].

Ung thư vòm mũi họng có tỷ lệ di căn xa cao nhất trong số các loại ung thư vùng đầu cổ. Điều trị bệnh ở giai đoạn này chủ yếu là vai trò của hóa trị liệu [3]. Nghiên cứu lâm sàng pha III GEM20110714 được tiến hành trên bệnh nhân (BN) ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn cho thấy: phác đồ Gemcitabin – Cisplatin có trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 7,0 tháng dài hơn có ý nghĩa so với Cisplatin – 5FU là 5,6 tháng ($p < 0,001$) và dung nạp tốt hơn [4]. Đặc biệt, ở nhóm bệnh nhân di căn chưa được điều trị trước đây, phác đồ Gemcitabin – Cisplatin giúp kéo dài thời gian sống thêm toàn bộ (OS) [5]. Vì thế, hóa trị phác đồ Gemcitabin – Cisplatin đã trở thành điều trị tiêu chuẩn cho bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn. Chúng tôi thực hiện đề tài : “Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ Gemcitabin – Platinum trong bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn tại Bệnh viện Ung bướu

Đà Nẵng” với hai mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn.
2. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Gemcitabin – Platinum trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các BN có chẩn đoán xác định là UTMH giai đoạn tái phát, di căn, được điều trị bằng phác đồ Gemcitabin – Cisplatin/ Carboplatin, tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ 1/2018 – 09/2023.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** BN được chẩn đoán UTMH dựa trên kết quả mô bệnh học. Giai đoạn di căn tại thời điểm chẩn đoán hoặc tái phát di căn. Có tổn thương đích xác định theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Điều trị hóa chất Gemcitabin – Cisplatin/Carboplatin ít nhất 3 chu kỳ. Chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG): 0, 1, 2. Chức năng gan, thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** BN được điều trị hóa chất có platinum trong thời gian dưới 6 tháng. Có ung thư khác phối hợp. BN không đồng ý tham gia nghiên cứu, mất theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu dựa trên bệnh án nghiên cứu. Cỡ mẫu thuận tiện, chúng tôi thu thập được 54 BN.

2.2.2. Các bước tiến hành:

- Lựa chọn bệnh nhân có đầy đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.
- Ghi nhận thông tin lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.
- Tiến hành điều trị hóa chất: Gemcitabin 1000mg/m², truyền tĩnh mạch ngày 1 và 8, kết hợp Cisplatin 75 – 80mg/m² hoặc

Carboplatin AUC5, truyền tĩnh mạch ngày 1.

- Ghi nhận tình trạng đáp ứng điều trị của BN và các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị; đánh giá, phân tích kết quả.

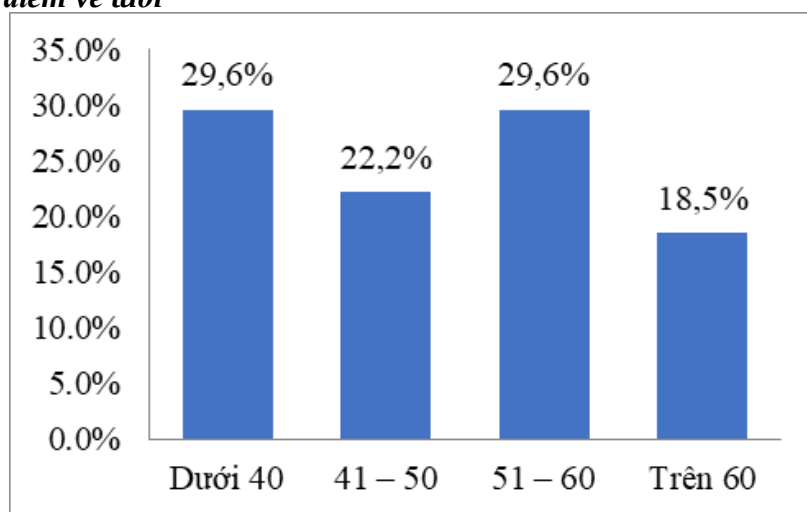
2.2.3. Xử lý số liệu: Xử lý và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan – Meier.

2.2.4. Đạo đức nghiên cứu: Phác đồ nghiên cứu đã được phê duyệt trong “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu” của Bộ Y tế. Nghiên cứu được thông qua bởi Hội đồng Nghiên cứu khoa học của Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng. Mọi thông tin của BN được đảm bảo giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

3.1.1. Đặc điểm về tuổi



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Nhóm tuổi hay gặp nhất từ 40 – 60 tuổi, chiếm tỷ lệ 54,5%. Tuổi nhỏ nhất là 36, lớn nhất 71, tuổi trung vị là 58 tuổi.

3.1.2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.1: Lý do vào viện và triệu chứng lâm sàng thường gặp

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Nổi hạch cổ	40	74,1
Ù tai	21	38,9
Ngạt mũi	10	18,5
Chảy máu mũi	7	13,0
Đau đầu	27	50,0
Đau xương	9	16,7
Khác	6	11,1

Nhận xét: Chủ yếu BN đến viện vì nổi hạch cổ (74,1%), đau đầu (50,0%) và ù tai (28,9%).

3.1.3. Vị trí di căn

Bảng 3.2: Vị trí di căn

Vị trí di căn	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Xương	15	32,6
Gan	19	41,3
Phổi	18	39,1
Hạch không phải hạch vùng	18	39,1
Khác	4	8,7

Nhận xét: Vị trí di căn thường gặp nhất là gan, phổi, hạch không phải hạch vùng, chiếm tỷ lệ lần lượt là 41,3%, 39,1% và 39,1%.

3.1.4. Số lượng cơ quan di căn

Bảng 3.3: Số lượng cơ quan di căn

Số lượng cơ quan di căn	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
1 vị trí ở 1 cơ quan	9	19,1
≥ 2 vị trí ở 1 cơ quan	18	38,3
Từ 2 cơ quan trở lên	20	42,6

Nhận xét: Hầu hết các trường hợp di căn đa ổ tại một cơ quan hoặc di căn từ hai cơ quan trở lên (chiếm tỷ lệ 80,9%)

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng

Bảng 3.4: Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ đáp ứng sau 03 chu kỳ

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Phần trăm cộng dồn
Đáp ứng hoàn toàn	0	0	0
Đáp ứng một phần	29	53,7	53,7
Bệnh giữ nguyên	17	31,5	85,2
Bệnh tiến triển	8	14,8	100,0
Tổng	54	100,0	

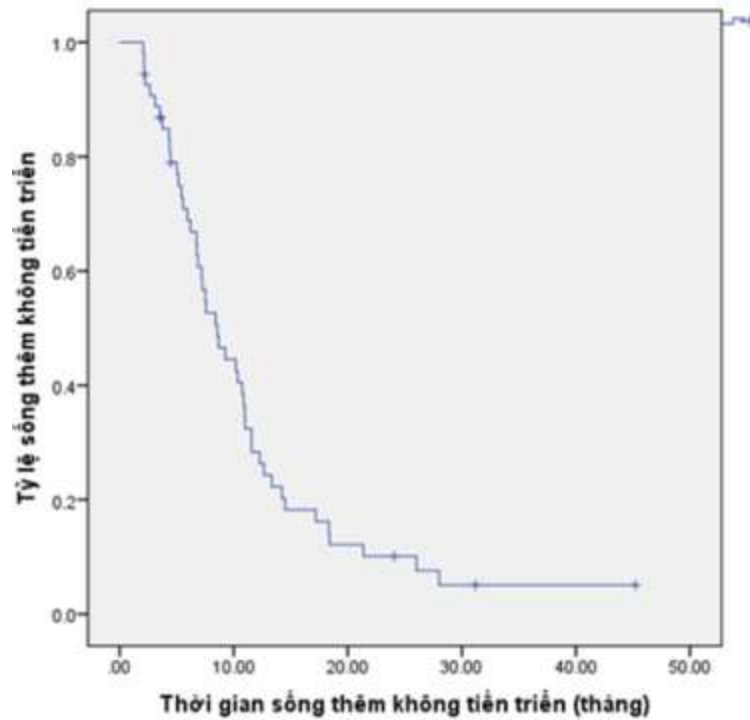
Nhận xét: Sau 3 chu kỳ điều trị, có 53,7% trường hợp đạt được đáp ứng một phần. Không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Có 14,8% bệnh nhân tiến triển.

Bảng 3.5: Tỷ lệ bệnh nhân theo mức độ đáp ứng sau 06 chu kỳ

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)	Phần trăm cộng dồn
Đáp ứng hoàn toàn	0	0	0
Đáp ứng một phần	26	78,8	78,8
Bệnh giữ nguyên	5	15,2	93,9
Bệnh tiến triển	2	6,1	100,0
Tổng	33	100,0	

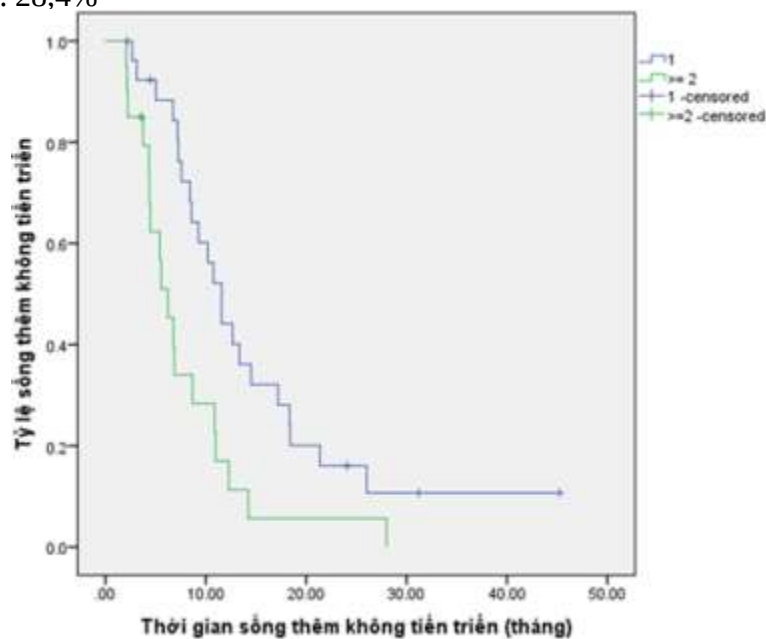
Nhận xét: Trong số 33 bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ, hầu hết các bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, chiếm tỷ lệ 78,8%. Không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Có 6,1% bệnh nhân tiến triển.

3.2.2. Thời gian sống thêm không tiến triển



Biểu đồ 3.2: Thời gian sống thêm không tiến triển

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 8,58 tháng. PFS 3 tháng đạt 90,7%; 12 tháng: 28,4%



Biểu đồ 3.3: Sống thêm không tiến triển theo số lượng cơ quan di căn

Nhận xét: Ở nhóm di căn ở 1 cơ quan, trung vị thời gian PFS là 11,6 tháng dài hơn nhóm di căn từ 2 cơ quan trở lên là 6,2 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$.

3.3. Tác dụng không mong muốn



Biểu đồ 3.4: Phân bố các tác dụng không mong muốn

Nhận xét: TDKMM hay gặp nhất là thiếu máu, chiếm tỷ lệ 92,6%. Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 74,1% và 55,6%. Tăng men gan, tăng creatinin máu chiếm tỷ lệ thấp.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $48,6 \pm 1,68$ tuổi. Tuổi trung vị là 50 tuổi. Độ tuổi từ 41 – 60 chiếm tỷ lệ 51,8%. Có 18,5% bệnh nhân trên 60 tuổi. Kết quả này tương đồng với nghiên cứu đã được công bố.

Hầu hết các nghiên cứu trên thế giới đều ghi nhận nam giới có tỷ lệ mắc UTVMH cao hơn nữ giới, tỷ lệ trong khoảng từ 2 – 3/1. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ nam/nữ là 5/1. Tỷ lệ nam giới luôn cao hơn nữ giới chưa xác định được nguyên nhân rõ ràng, tuy nhiên có thể do yếu tố nguy cơ phơi nhiễm nghề nghiệp, tình trạng sử dụng thuốc lá, rượu bia ở nam giới cao hơn nữ giới [6], [7].

4.1.2. Đặc điểm triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng thường gặp nhất là nổi hạch cổ (74,1%), đau đầu (50,0%) và ù tai (28,9%). Các triệu chứng khác như ngạt mũi, chảy máu mũi, đau xương gặp với tỷ lệ thấp hơn. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước.

4.1.3. Tình trạng di căn

Phần lớn các bệnh nhân tái phát sau điều trị ban đầu, chiếm tỷ lệ 63%. Có 20 bệnh nhân di căn tại thời điểm chẩn đoán, chiếm tỷ lệ 37%. Có 7 bệnh nhân tái phát tại vùng, chiếm tỷ lệ 13%. Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Li Zhang (2016).

UTVMH thường hay di căn xương, phổi, gan. Trong nghiên cứu của chúng tôi, gan là vị trí di căn thường gặp nhất với 41,3%. Di căn phổi, hạch không phải hạch vùng đứng thứ hai với tỷ lệ ngang nhau là 39,1%. Hầu hết các trường hợp di căn đa ổ tại một cơ quan hoặc di căn từ hai cơ quan trở lên (chiếm tỷ lệ 80,9%). Tỷ lệ di căn từ hai cơ quan trở lên là 42,6% tương đồng với Li Zhang và cs (2016) là 47%, Nguyễn Thị Phương Anh (2021) là 45,5% [4], [8].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

4.2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị

Việc đánh giá dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1 về đánh giá đáp ứng của khối u đặc. Sau 3 chu kỳ điều trị, có 53,7% trường hợp đạt được đáp ứng một phần. Không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Có 14,8% bệnh nhân tiến triển.

Trong số 33 bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ, hầu hết các bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, chiếm tỷ lệ 78,8%. Không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Có 6,1% bệnh nhân tiến triển.

Tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 53,7% thấp hơn so với trong nghiên cứu của Li Zhang và cs (2016) với tỷ lệ đáp ứng khách quan là 64%, có thể liên quan đến liều điều trị của chúng tôi thấp hơn. Tuy vậy, tỷ lệ kiểm soát bệnh là tương đương giữa hai nghiên cứu, lần lượt là 85,2% và 90% [4].

4.2.2. Thời gian sống thêm không tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 8,58 tháng. PFS tại thời điểm 3 tháng đạt 90,7%; 12 tháng là 28,4%. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Li Zhang (2016) là 7,0 tháng, Nguyễn Thị Phương Anh (2021) là 8,9 tháng [4], [8].

Sống thêm không tiến triển và một số yếu tố liên quan

Qua phân tích mối tương quan giữa sống thêm không tiến triển và một số yếu tố như giới, tuổi, vị trí di căn, chúng tôi nhận thấy sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Di căn xa là một yếu tố tiên lượng xấu của bệnh nhân UTMH. Zixun Zeng và cs (2016) tiến hành nghiên cứu trên 860 bệnh nhân UTMH tái phát di căn cho thấy di căn đa cơ quan có nguy cơ tử vong cao hơn di căn một cơ quan, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,01$ [9]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở nhóm di căn ở 1 cơ quan, trung vị thời gian PFS là 11,6 tháng dài hơn nhóm di căn từ 2 cơ quan trở lên là 6,2 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

4.3. Tác dụng không mong muốn

TDKMM hay gặp nhất là thiếu máu, chiếm tỷ lệ 92,6%. Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 74,1% và 55,6%. Tăng men gan, tăng creatinin máu chiếm tỷ lệ thấp.

Trong nghiên cứu này, hầu hết các trường hợp có thiếu máu trong quá trình điều trị, chiếm tỷ lệ 92,6%, trong đó chủ yếu là độ 1, 2 (79,6%). Hầu hết các trường hợp không phải điều chỉnh liều điều trị liên quan thiếu máu.

Tỷ lệ giảm bạch cầu và giảm bạch cầu hạt lần lượt là 74,1% và 55,6%. Trong đó giảm bạch cầu hạt độ 1, 2 chiếm tỷ lệ 27,6%, có 22,2% bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt độ 3 và ba bệnh nhân có giảm bạch cầu hạt độ 4, chiếm tỷ lệ 5,6%. Trong nghiên cứu của Li Zhang và cs (2016) tỷ lệ giảm bạch cầu hạt là 66%, tỷ lệ giảm bạch cầu hạt độ 3, 4 chiếm tỷ lệ lần lượt là 21% và 2%. Như vậy, so với nghiên cứu trên, tỷ lệ giảm bạch cầu hạt của chúng tôi thấp hơn, tuy nhiên, tỷ lệ độc tính độ 3, 4 là tương đương [4].

Tăng men gan gặp ở 16,7% số bệnh nhân. Chỉ có hai bệnh nhân tăng creatinin trong quá trình điều trị, ở độ 1, 2; không gặp trường hợp tăng creatinin độ 3, 4. Độc tính ở hai bệnh nhân này tự phục hồi khi được bù dịch, lợi tiểu, trì hoãn điều trị. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Li Zhang và cs (2016) khi không quan sát thấy trường hợp nào có độc tính trên thận [4].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 54 trường hợp ung thư vòm mũi họng giai đoạn tái phát, di căn tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

5.1. Đặc điểm chung của nhóm BN nghiên cứu

- Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $48,6 \pm 1,68$ tuổi, trung vị 50 tuổi (21 – 70 tuổi). Tỷ lệ nam/nữ là 5/1.

- Tỷ lệ di căn tại thời điểm chẩn đoán là 37%, tái phát di căn là 67%.

- Lí do vào viện và triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là nổi hạch cổ (74,1%), đau đầu (50,0%) và ù tai (28,9%).

- Vị trí di căn thường gặp nhất là gan, phổi, hạch không phải hạch vùng, chiếm tỷ lệ lần lượt là 41,3%, 39,1% và 39,1%.

5.2. Kết quả điều trị

- Sau 3 chu kỳ điều trị, có 53,7% trường hợp đạt được đáp ứng một phần. Không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Có 14,8% bệnh nhân tiến triển.

- Sau 6 chu kỳ điều trị, hầu hết các bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần, chiếm tỷ lệ 78,8%. Không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Có 6,1% bệnh nhân tiến triển.

- Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 8,58 tháng (95%CI: 6,3-10,8 tháng).

- Ở nhóm di căn ở 1 cơ quan, trung vị thời gian sống thêm không tiến triển là 11,6 tháng dài hơn nhóm di căn từ 2 cơ quan trở lên là 6,2 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm không bệnh tiến triển theo giới, tuổi và vị trí di căn.

- Tác dụng không mong muốn hay gặp nhất là thiếu máu, chiếm tỷ lệ 92,6%. Giảm bạch cầu, giảm bạch cầu hạt chiếm tỷ lệ cao, lần lượt là 74,1% và 55,6%. Tăng men gan, tăng creatinin máu chiếm tỷ lệ thấp.

5.3. Hạn chế của nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu dựa trên hồ sơ bệnh án do đó các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng nhiều lúc chưa được ghi nhận một cách đúng đắn và đầy đủ. Thời gian theo dõi trung bình chưa dài, số lượng bệnh nhân còn ít và có một số bệnh nhân bị mất theo dõi ảnh hưởng tới việc tính toán để đưa ra kết quả về thời gian sống thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN.** International agency for research on cancer, 2020.
2. **Chen, Y.-P., et al.,** Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet, 2019. 394(10192): p. 64-80.
3. **Bossi, P., et al.,** Nasopharyngeal carcinoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2021. 32(4): p. 452-465.
4. **Zhang, L., et al.,** Gemcitabine plus cisplatin versus fluorouracil plus cisplatin in recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet, 2016. 388(10054): p. 1883-1892.
5. **Zhang, L., et al.,** RATIONALE-309: Updated progression-free survival (PFS), PFS after next line of treatment, and overall survival from a phase 3 double-blind trial of tislelizumab versus placebo, plus chemotherapy, as first-line treatment for recurrent/metastatic nasopharyngeal cancer. 2022, American Society of Clinical Oncology.
6. **Chua, M.L., et al.,** Nasopharyngeal carcinoma. The Lancet, 2016. 387(10022): p. 1012-1024.
7. **Lê Văn Quảng,** Ung thư đầu cổ. 2020. 190-212.
8. **Nguyễn Thị Phương Anh,** Kết quả điều trị ung thư vòm mũi họng giai đoạn muộn bằng phác đồ gemcitabin - cisplatin tại bệnh viện K. Y học Việt Nam, 2021: p. 189-193.
9. **Zeng, Z., et al.,** A nomogram for predicting survival of nasopharyngeal carcinoma patients with metachronous metastasis. Medicine, 2016. 95(27).

ĐỐI CHIẾU CHẨN ĐOÁN TẾ BÀO HỌC VỚI MÔ BỆNH HỌC CÁC KHỐI U TUYẾN GIÁP DẠNG NANG THEO PHÂN LOẠI WHO 2022

Nguyễn Thị Thanh Yên¹, Dương Hoàng Hào¹, Phạm Minh Anh¹,
Đoàn Thu Hiền¹, Nguyễn Thu Yên¹, Đào Thanh Lan¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Hiện nay, mấu chốt trong điều trị UTG vẫn là làm thế nào để chẩn đoán sớm và can thiệp kịp thời để điều trị [1]. Các khối u tuyến giáp dạng nang là các tổn thương có vỏ hoặc giới hạn rõ. Các tổn thương này có thể lành tính, ác tính hoặc giáp biên, có quản lý, theo dõi khác nhau. Phân loại mô bệnh học (MBH) UTG theo WHO 2022 giúp cải thiện thêm cho các phân loại cũ trong việc áp dụng vào thực tiễn để điều trị, tiên lượng và theo dõi sau phẫu thuật. Mục đích chính giúp tránh chẩn đoán quá mức các tổn thương không phải là ung thư thành ung thư, giảm sự điều trị quá mức cho bệnh nhân, chúng tôi tiến hành đề tài “Đối chiếu kết quả tế bào học với mô bệnh học các khối u tuyến giáp dạng nang theo phân loại WHO 2022” với mục tiêu: Đối chiếu kết quả tế bào học với mô bệnh học các khối u tuyến giáp dạng nang theo phân loại WHO 2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu mô tả cắt ngang trên 395 bệnh nhân có nhân tuyến giáp có kết quả siêu âm là tirads 3 và 4a (không có các dấu hiệu: chiều cao > chiều rộng, bờ viền không đều, vi vôi hóa và rất giảm âm) được chọc hút tế bào bằng

kim nhỏ và phẫu thuật làm MBH tại bệnh viện ung bướu Hà Nội.

Kết quả: chẩn đoán tế bào học: Bethesda nhóm 1 chiếm 23,8%; nhóm 2 chiếm 49%; nhóm 3 chiếm 11,3%, nhóm 4 chiếm 14,6%, nhóm 5 chiếm 1,3%, nhóm 6 chiếm 0%. Chẩn đoán MBH: U thể nang bao gồm 3 nhóm u: U lành tính gồm U tuyến thể nang -FA(58,9%); U tuyến tế bào ưa acid - OA(4%), Nhóm u độ thấp gồm u có tiềm năng ác tính thấp UMP (4,6%); tân sản nang tuyến giáp có đặc điểm nhân giống như không xâm nhập - NIFTP (2,6%). Nhóm u ác tính gồm ung thư thể nhú biến thể nang có vỏ xâm nhập- IEFVPTC (4%); Ung thư biểu mô thể nang -FTC (2%); các u không phải thể nang gồm ung thư thể nhú biến thể nang lan tỏa – FVPTC (4%); và bệnh nốt nang (19,9%). Sự phù hợp trong chẩn đoán u thể nang là 74,4%. Giá trị chẩn đoán tế bào học: Độ nhạy chiếm 13,3%; Độ đặc hiệu 100%; Độ chính xác 91,4%; giá trị dự báo dương tính 100%; giá trị dự báo âm tính 91,3%.

Kết luận:

Chẩn đoán MBH theo phân loại của WHO 2022 giúp cho các nhà lâm sàng có thể tiên lượng và lựa chọn được phương pháp phẫu thuật phù hợp nhất cho các bệnh nhân mắc u tuyến giáp thể nang, từ đó tránh được các điều trị quá mức (phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ hay xạ trị bổ trợ), giúp nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Tỷ lệ âm tính giả cao trong chẩn đoán tế bào học các tổn thương u thể nang do vậy nên kết hợp với siêu âm với những khuyến cáo riêng dành cho nhóm u thể nang để các nhà lâm sàng lựa chọn các phương pháp quản lý theo dõi hay

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thanh Yên
SĐT: 0979424628

Email: thanhuyen.ubhn@gmail.com

Ngày nhận bài: 17/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 26/7/2024

phẫu thuật phù hợp.

Từ khóa: Ung thư tuyến giáp, Phân loại mô bệnh học, WHO 2022.

SUMMARY

COMPARISON OF CYTOLOGICAL RESULTS WITH HISTOPATHOLOGICAL FINDINGS OF THYROID GLAND NODULES ACCORDING TO THE WHO 2022 CLASSIFICATION

Introduction: Thyroid cancer is the most common type of cancer in the endocrine system. Currently, the key to treating cervical cancer is still how to diagnose it early and intervene promptly for treatment [1]. Follicular thyroid tumors are well-circumscribed or encapsulated lesions. These lesions can be benign, malignant, or borderline, with different management and monitoring. The histopathology classification of thyroid cancer WHO 2022 helps improve the old classifications in practical application for treatment, prognosis, and post-operative monitoring. The main purpose is to help avoid overdiagnosis of non-cancerous lesions into cancer, reducing overtreatment for patients. We conducted the project "Comparing cytological results with histopathology of follicular thyroid tumors according to classification." WHO 2022," to compare cytological results with the histopathology of follicular thyroid tumors according to the WHO 2022 classification.

Subjects and methods: A cross-sectional prospective study on 395 patients with thyroid nodules with ultrasound results of triads 3 and 4a (no signs: height>width, irregular borders, microcalcifications, and very reduced negative) was aspirated for cells with a fine needle and had surgery to perform MBH at Hanoi Oncology Hospital.

Results: Bethesda Category 1 accounted for 23.8%; Category 2 for 49%; Category 3 for 11.3%; Category 4 for 14.6%; Category 5 for 1.3%; and Category 6 for 0%. Histopathological diagnosis: Cystic thyroid lesions included three groups of tumors: Benign tumors consisted of colloid nodules (58.9%) and acidophilic cell adenomas (4%); low-grade tumors included tumors of uncertain malignant potential (UMP) (4.6%) and noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) (2.6%). Malignant tumors included an invasive encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma (IEFVPTC) (4%); the concordance in diagnosing cystic tumors is 74.4%. follicular thyroid carcinoma (FTC) (2%); non-cystic tumors included diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma (FVPTC) (4%); and nodular goiter (19.9%). Diagnostic value of.

Conclusions: Diagnosing MBH according to the WHO 2022 classification helps clinicians predict and choose the most appropriate surgical method for patients with follicular thyroid tumors, thereby avoiding overtreatment. (total thyroidectomy or adjuvant radiotherapy) helps improve the patient's quality of life. The high false-negative rate in cytological diagnosis of cystic lesions should be combined with ultrasound with specific recommendations for cystic tumors so that clinicians can choose appropriate management methods. appropriate monitoring or surgery.

Keywords: Thyroid gland cancer, histopathological classification, 2022 WHO

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là loại ung thư phổ biến nhất trong các ung thư của hệ nội tiết. Hiện nay, máu chốt trong điều trị UTTG vẫn là làm thế nào để chẩn đoán sớm và can thiệp

kip thời để điều trị [1]. Các khối u tuyến giáp dạng nang là các tổn thương có vỏ hoặc giới hạn rõ, chúng có thể lành tính, ác tính hoặc giáp biên và có quản lý, theo dõi khác nhau. Để phân biệt với một tổn thương dạng nang là lành tính hay ác tính thì cần phải có bằng chứng về MBH. Theo đó, bệnh nhân có xu hướng được khuyến nghị phẫu thuật. Phân loại MBH UTTG theo WHO 2022 giúp cải thiện thêm cho các phân loại cũ trong việc áp dụng vào thực tiễn để điều trị, tiên lượng và theo dõi sau phẫu thuật. Siêu âm (SA) tuyến giáp với các đặc điểm nguy cơ cao được báo cáo như nhân đặc, giảm âm, bờ không đều, chiều cao lớn hơn chiều rộng và vi vôi hóa với độ nhạy 26–87% và độ đặc hiệu 53–93% lại thường đại diện cho UTBMTG thể nhú. Các tổn thương dạng nang thường xuất hiện trên siêu âm dưới dạng đồng âm, rất giống với nhu mô tuyến giáp bình thường, không có vôi hóa và có đường viền đều đặn [2]. Tế bào học (TBH) có độ nhạy và độ đặc hiệu rất cao trong chẩn đoán các nốt tuyến giáp. Tuy

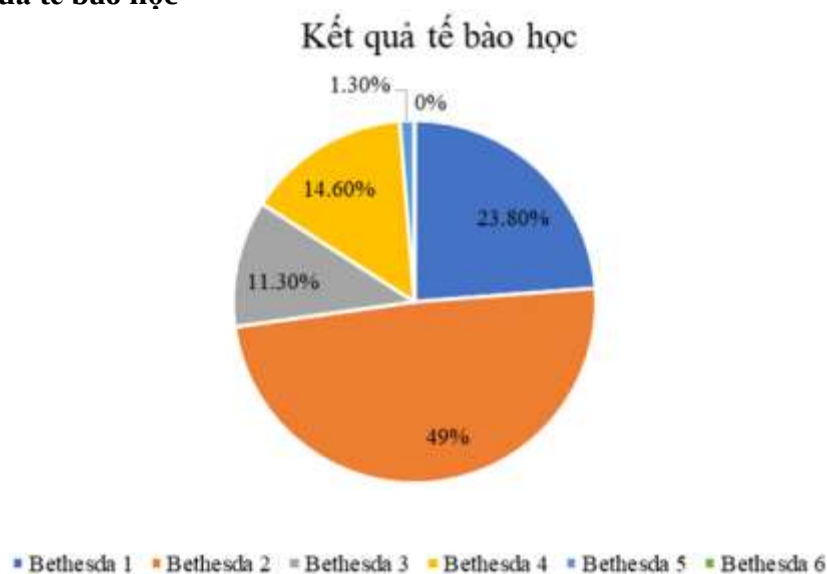
nhien, sự khác biệt về kỹ thuật lấy tế bào và kinh nghiệm trong chẩn đoán dẫn đến vẫn có những chẩn đoán bị bỏ sót, chẩn đoán sai và có sự khác biệt trong chẩn đoán tế bào học và mô bệnh học khi được đối chiếu. Mục đích chính giúp tránh chẩn đoán quá mức các tổn thương không phải là ung thư thành ung thư, giảm sự điều trị quá mức cho bệnh nhân nên chúng tôi tiến hành đề tài này với mục tiêu: **Đối chiếu kết quả tế bào học với mô bệnh học các khối u tuyến giáp dạng nang theo phân loại WHO 2022.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang trên 395 bệnh nhân có u tuyến giáp được phân loại trên siêu âm là tirads 3 và 4a (nhân giảm âm nhẹ, hoặc có vôi hóa viền, không có vi vôi hóa, chiều cao > chiều rộng, bờ viền không đều, hoặc rất giảm âm) được chọc hút tế bào bằng kim nhỏ và được phẫu thuật làm MBH tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 1/4/2023 tới 1/10/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả tế bào học



Biểu đồ 3.1. Kết quả Tế bào học

Nhận xét: Kết quả chẩn đoán tế bào học của 395 đối tượng nghiên cứu cho thấy có 5 nhóm chẩn đoán Bethesda xuất hiện. Chẩn đoán Bethesda nhóm 2 (lành tính) chiếm ưu thế 49,9%; nhóm 5 nghi ngờ ác tính chiếm tỉ

lệ thấp (1,3%). Không có chẩn đoán nhóm 6 ác tính. Trong số 395 bệnh nhân nghiên cứu có 151 bệnh nhân được phẫu thuật. Kết quả MBH sau mổ như sau:

3.2. Kết quả mô bệnh học

Bảng 3.1. Kết quả chẩn đoán Mô Bệnh học sau phẫu thuật

Mô bệnh học			Số lượng n	Tỉ lệ %	Tổng n(%)
U thể nang	U lành	FA	89	58,9%	115 76,2%
		OA	6	4%	
	U độ thấp	UMP	7	4,6%	
		NIFTP	4	2,6%	
	U ác tính	IEFVPTC	6	4%	
		FTC	3	2%	
Không phải u thể nang	FVPTC		6	4%	30
	Bệnh nốt nang		30	19,9%	23,8%
Tổng			151 100%		

Nhận xét: Kết quả chẩn đoán MBH sau phẫu thuật có 76,2% trường hợp u thể nang và 23,8% không phải u thể nang. Nhóm u thể nang sau phẫu thuật được chẩn đoán xác định gồm 3 nhóm. Nhóm u lành tính: FA chiếm nhiều nhất (58,9%), OA chiếm 4%. Nhóm u ác tính gặp hai loại là IEFVPTC chiếm 4%

và FTC chiếm 2%. Nhóm u nguy cơ thấp gồm UMP chiếm 4,6% và NIFTP chiếm 2,6%. U không phải thể nang gặp hai nhóm FVPTC (4%) và bệnh nốt nang (19,9%).

3.3. Mô bệnh học sau mổ các u tuyến giáp có chẩn đoán tế bào học nhóm 3 và 4 trước phẫu thuật

Bảng 3.2. Sự phù hợp chẩn đoán các u thể nang sau phẫu thuật

MBH		n	%	Tổng %
U thể nang	FA	22	56,4	74,4
	HA	1	2,6	
	NIFTP	1	2,6	
	IEFVPTC	3	7,7	
	FC	2	5,1	
Không phải u thể nang	FVPTC	2	5,1	25,6
	Bệnh nốt nang	8	20,5	
Tổng		39	100%	

Tỷ lệ phù hợp chẩn đoán các u thể nang sau phẫu thuật là 74,4%. Các u không phải u thể nang chiếm 25,6% gặp ở hai nhóm FVPTC và bệnh nốt nang.

3.4. Đối chiếu kết quả tế bào học và mô bệnh học

Bảng 3.3. Đối chiếu giữa kết quả TBH và kết quả mô bệnh học

Tế bào	Mô bệnh học		Tổng
	Ác tính	Lành tính	
Ác tính	2 Dương tính thật	0 Dương tính giả	24
Lành tính	13 Âm tính giả	136 Âm tính thật	127
Tổng	15	136	151

Coi các trường hợp nghi ngờ ác tính là dương tính. Giá trị chẩn đoán của tế bào học gồm: Độ nhạy (Se) 13,3%; Độ đặc hiệu (Sp): 100%; Độ chính xác (Acc): 91,4%; Giá trị dự báo dương tính (PPV): 100%; Giá trị dự báo âm tính (NPV): 91,3%

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm tế bào học

Biểu đồ 3.1 cho thấy kết quả tế bào học có 5 nhóm chẩn đoán, nhóm chẩn đoán chiếm nhiều nhất là nhóm lành tính (Bethesda 2) chiếm 49%; thấp nhất là nhóm nghi ngờ ác tính chiếm 1,3%; Nhóm chẩn đoán u thể nang hoặc tế không điển hình/ tổn thương nang không điển hình nghi ngờ u thể nang nhóm Bethesda 4 và 3 chiếm tỷ lệ 14,6% và 11,3%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây như nghiên cứu của Trần Mạnh Hà [3] cho thấy đa phần các u tuyến giáp là lành tính chiếm 95,4%, nhóm nghi ngờ ác tính chiếm 1,2%. Nghiên cứu của Nguyễn Huy Quang [4] nhóm u lành tính chiếm 34,2%, nhóm nghi ngờ ác tính chiếm 16,4%, ác tính chiếm 27,6%, nhóm tế bào không điển hình nhóm 3 chiếm 4,3%, nhóm 4 chiếm 3,7%.

Chẩn đoán mô bệnh học sau phẫu thuật

Theo phân loại MBH của WHO 2022

chia ra làm 3 nhóm u: Nhóm lành tính, nhóm u nguy cơ thấp và u ác tính. Trong đó khác với ấn bản 2017, u tuyến thể nang là tổn thương lành tính duy nhất trong khối u có nguồn gốc từ tế bào nang, ấn bản 2022 có thêm u tuyến có cấu trúc nhú, u này không có đặc điểm nhân của UTBMTG thể nhú và thường liên quan tới tình trạng cường giáp. WHO 2022 cũng đổi tên u tuyến tế bào Hurthle thành u tuyến tế bào ái toan do thuật ngữ tên gọi Hurthle đã không được khuyến khích vì thuật ngữ này được đưa ra đầu tiên bởi nhà khoa học tên Hurthle khi mô tả các tế bào C của tuyến giáp.

Bảng 3.1 nghiên cứu kết quả chẩn đoán MBH của 151 trường hợp được phẫu thuật trong tổng số 395 trường hợp nghiên cứu (38,2%) trong đó có 8 chẩn đoán MBH bao gồm nhóm u thể nang (76,2%) và không phải u thể nang (23,8%). Nhóm u thể nang gồm nhóm lành tính (FA chiếm cao nhất 58,9%; OA chiếm 4%). Nhóm u nguy cơ thấp (UMP 4,6%, NIFTP 2,6%). Nhóm ác tính (IEFVPTC 4%, FTC 2%). Kết quả của chúng tôi cho thấy tương tự với nghiên cứu của các tác giả khác như Nguyễn Mạnh Hà và Choi McHenry tỷ lệ các u sau mổ chủ yếu là lành tính (70,9% - 80%) [3]; [5]. Nhóm u nguy cơ thấp theo WHO 2022 là các khối u có giới hạn rõ, có hình thái và lâm sàng trung gian

giữa các khối u lành tính và ác tính. Những khối u này có khả năng di căn, nhưng tỷ lệ di căn là cực kỳ thấp. Tỷ lệ NIFTP trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các nghiên cứu của Nhật Bản (khoảng 0,8%) nhưng vẫn thấp hơn các nghiên cứu của các nước phương tây (13,6-25%) [6]. Tuy nhiên, do số lượng mẫu nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ lớn để đưa ra một con số chính xác hơn về tỷ lệ mắc NIFTP tại Việt Nam nhưng cũng phần nào nói lên tỷ lệ này là thấp, tương đồng và phù hợp với các nghiên cứu trong khu vực.

Nhóm u ác tính theo phân loại MBH của WHO trước đây UTBM TG thể nhú biến thể nang gồm 2 dạng: dạng thâm nhiễm (infiltrate) và dạng có vỏ, xâm nhập (Invasive encapsulated Follicular variant of PTC - IEFVPTC). FVPTC dạng thâm nhiễm là một biến thể của UTBM TG thể nhú. Mô học hay gặp thể cát, mô đệm dạng xơ và thường biểu hiện sự xâm lấn quanh dây thần kinh và mạch bạch huyết. Ngược lại, dạng có vỏ giống như FTC, phát triển như một tổn thương mở rộng với đường viền rõ ràng và có phản ứng xâm lấn cục bộ vào vỏ xơ hoặc mô lân cận (nếu không có vỏ xơ), và khi có sự xâm nhập vào các mạch máu, chúng thường là các mạch máu nằm trong vỏ u hơn là mạch bạch huyết. Các nghiên cứu phân tử đã chỉ ra rằng FVPTC thâm nhiễm là một khối u có đột biến BRAF giống các PTC cổ điển khác, trong khi IEFVPTC là một khối u có đột biến RAS, tương tự FTC hơn là PTC. Trong phiên bản thứ 5 của WHO 2022 IEFVPTC đã được tách riêng là một nhóm độc lập không nằm trong biến thể của UTBM TG thể nhú. Sự khác biệt của

IEFVPTC với FTC hoàn toàn dựa vào đặc điểm nhân tế bào. Cả hai loại khối u này đều được phân nhóm nhỏ dựa trên mức độ xâm lấn vỏ và mạch máu (khối u chỉ xâm lấn tối thiểu vỏ u, u xâm lấn vào mạch máu trong vỏ u, hoặc u xâm lấn rộng rãi ra mô giáp xung quanh) để xác định phân tầng nguy cơ và quản lý lâm sàng. Tỷ lệ sống sót không bệnh trong 40 tháng đã được báo cáo là 97% đối với xâm lấn tối thiểu, 81% đối với xâm lấn mạch máu và 45% đối với FTC xâm lấn rộng rãi, và các hành vi lâm sàng tương tự đã được báo cáo đối với IEFVPTC. Kết quả cho thấy tỷ lệ FTC trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các kết quả của các tác giả trên rằng tỷ lệ của FTC là thấp (Al – Zaher 14% [7]; Nguyễn Thị Hồng 2,3% [8]) tuy nhiên đây vẫn là nhóm UTBM biệt hóa phổ biến thứ 2, chỉ sau UTBM tuyến giáp thể nhú.

Đối với nhóm chẩn đoán không phải u thể nang trong nghiên cứu có 36 trường hợp (23,8%) gồm bệnh nốt nang tuyến giáp (19,9%) và FVPTC (4%). Trong đó bệnh nốt nang là chẩn đoán mới được đưa ra trong phiên bản thứ 5 của WHO 2022 cho những tổn thương đa nhân mà khó phân định được là các trường hợp tân sản nốt dạng u tuyến, bướu giáp đa nhân hay u tuyến thể nang của tuyến giáp. Những tổn thương này thường nhiều nốt và được gọi là bướu giáp đa nhân trước kia, tuy nhiên điều này là không phù hợp, vì nhiều tổn thương, bao gồm viêm tuyến giáp, nốt tăng sản và u tân sinh, có thể làm phát triển tạo ra tuyến giáp có đa nhân và phi đại trên lâm sàng. Hay gặp nhất là một số rối loạn chức năng tuyến giáp, được đặc trưng bởi nhiều tổn thương bao gồm các tế

bào biểu mô nang có cấu trúc rất thay đổi: nang nhỏ, nang lớn, vi nang, có giới hạn rõ hoặc không. Các nốt trong rối loạn này có thể giống hình thái u tuyến. Bởi vì có những chuyển dạng ác tính có thể xảy ra trên các nốt đa nhân này, đặc biệt với những khối đa nhân có kích thước lớn gây chèn ép, ảnh hưởng tới người bệnh. Cũng có nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng giá trị chẩn đoán tế bào học các nốt tuyến giáp ở các nốt >40mm giảm hơn các khối <40mm, do vậy với những tổn thương đa nốt có kích thước lớn (>40mm), mặc dù có TBH và SA không nghi ngờ nhưng các đối tượng nghiên cứu của chúng tôi vẫn được thực hiện phẫu thuật.

Sự phù hợp chẩn đoán u thể nang sau phẫu thuật

Để đánh giá các nốt tuyến giáp trước phẫu thuật, FNA là phương pháp có giá trị và đáng tin cậy với phần lớn các nốt tuyến giáp. Tuy nhiên các u thể nang và tổn thương tương tự như bệnh nốt nang hoặc FVPTC rất khó phân biệt trên dịch hút FNA. Ví lý do này Bethesda đã đề xuất nhóm chẩn đoán nhóm 4 (U thể nang hoặc nghi ngờ u thể nang) để chỉ ra các tổn thương có nguy cơ UTBM thể nang do vậy cần được phẫu thuật. Nhóm này chiếm 25% chẩn đoán FNA tuyến giáp, với nguy cơ ác tính 15 – 30%. Đây là

xét nghiệm sàng lọc cho một u tân sản nang và cần mô bệnh học để phân biệt giữa u tuyến và ung thư biểu mô thể nang, UTBM tế bào ái toan hay UTBM nhú biến thể nang, hoặc các khối u nguy cơ thấp theo phân loại của WHO 2022.

Khi xem xét nhóm chẩn đoán TBH trước phẫu thuật là nhóm 3 hoặc nhóm 4 sau khi phẫu thuật được chẩn đoán xác định bằng MBH trong bảng 3.2 thì tỷ lệ phù hợp trong chẩn đoán của chúng tôi là 74,4%, chẩn đoán sai xảy ra nhiều nhất ở nhóm bệnh nốt nang với 20,5% (8/39 trường hợp); sai ở nhóm FVPTC chỉ chiếm 5,1% (2/39 trường hợp). Tương tự một số nghiên cứu, tỷ lệ phù hợp dao động từ 32% đến 62% (Kanghee Han (2018) [9] sự phù hợp là 43,1%; Wu và cs. (2012) [10] là 61,5%, bệnh nốt nang và FVPTC thường bị nhầm với u thể nang trên tế bào học.

Đối chiếu chẩn đoán tế bào học với mô bệnh học sau phẫu thuật trong bảng 3.3 Nếu coi các trường hợp nghi ngờ ác tính thành dương tính thì giá trị tế bào học của các khối u dạng nang sẽ là giá trị dự báo dương tính 100%; giá trị dự báo âm tính 91,3%; độ đặc hiệu 100%; độ chính xác 91,4%. Tương tự các tác giả dưới đây.

Tác giả	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ chính xác
Nguyễn Huy Quang (2019)	98,98%	81,81%	97,25%
Trần Mạnh Hà (2021) [3]	100%	92%	93,5%

Tuy nhiên độ nhạy trong nghiên cứu của chúng tôi rất thấp (13,3%). Kết quả này do tỷ lệ âm tính giả trong nghiên cứu khá cao: 13/15 trường hợp. Phần lớn chẩn đoán này nằm trong nhóm tế bào học nhóm nhóm 3 và

4 do ung thư thể nang không thể phát hiện được trên TBH, các biến đổi về TBH là rất ít, chỉ có thể gợi ý chẩn đoán là u thể nang để đưa ra khuyến cáo phẫu thuật cho bệnh nhân. Từ đó cho phép đánh giá lành tính, nguy cơ

thấp hay ác tính dựa trên xâm nhập vỏ và xâm nhập mạch trên mô bệnh học. Kết quả này phù hợp với khuyến cáo của Bethesda rằng TBH tại u có giá trị chẩn đoán cao đối với UTBM thể nhú, độ nhạy không cao trong UTBM thể nang.

V. KẾT LUẬN

Chẩn đoán MBH theo phân loại của WHO 2022 giúp cho các nhà lâm sàng có thể tiên lượng và lựa chọn được phương pháp phẫu thuật phù hợp nhất cho các bệnh nhân mắc u tuyến giáp thể nang, từ đó tránh được các điều trị quá mức (phẫu thuật cắt tuyến giáp toàn bộ hay xạ trị bổ trợ), giúp nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân. Tỷ lệ âm tính giả cao trong chẩn đoán tế bào học các tổn thương u thể nang do vậy nên kết hợp với siêu âm với những khuyến cáo riêng dành cho nhóm u thể nang để các nhà lâm sàng lựa chọn các phương pháp quản lý theo dõi hay phẫu thuật phù hợp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Guo-qing H., Ying L., Di-fei C. và cộng sự.** (2016). Advances in tumor markers for the early diagnosis of papillary thyroid carcinoma. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 47–51.
2. **Li W., Song Q., Lan Y. và cộng sự.** (2021). <p>The Value of Sonography in Distinguishing Follicular Thyroid Carcinoma from Adenoma</p>. *CMAR*, 13, 3991–4002.
3. **Trần Mạnh Hà** (2021). Đối chiếu chẩn đoán tế bào học dưới hướng dẫn của siêu âm với chẩn đoán mô bệnh học sau phẫu thuật bướu
- nhân tuyến giáp tại Tại Thái Bình năm 2019, *Tạp chí Y Học Việt Nam*, Tập 508 - Tháng 11 - Số 2 - 2021.
4. **Nguyễn Huy Quang.** (2019). Đánh giá một số tổn thương tuyến giáp qua tế bào học chọc hút kim nhỏ tại bệnh viện K. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội.
5. **McHenry C.R. và Phitayakorn R.** (2011). Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. *Oncologist*, 16(5), 585–593.
6. **Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al** (2016). Nomenclature revision for encapsulated follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a paradigm shift to reduce overtreatment of indolent tumors. *JAMA Oncol* ;2(8):1023–29].
7. **Al-Zaher N., Al-Salam S., và El Teraifi H.** (2008). Thyroid carcinoma in the United Arab Emirates: perspectives and experience of a tertiary care hospital. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 1(1), 14–21.
8. **Nguyễn Thị Hồng** (2016), Xác định giá trị của phương pháp tế bào học và sinh thiết tức thì trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội, .
9. **Han K., Ha H.-J., Kong J.S. và cộng sự.** (2018). Cytological Features That Differentiate Follicular Neoplasm from Mimicking Lesions. *J Pathol Transl Med*, 52(2), 110–120.
10. **Wu H.H.-J., Rose C., và Elsheikh T.M** (2012). The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: An experience of 1,382 cases in a community practice setting with the implication for risk of neoplasm and risk of malignancy. *Diagn Cytopathol*, 40(5), 399–403.

PHỔI - LỒNG NGỰC

DI CĂN XA SAU MỔ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Phạm Hùng Cường¹, Nguyễn Lê Đoan²,
Phạm Đức Nhật Minh², Hoàng Thành Trung³

TÓM TẮT⁹

Mục đích: Đánh giá tình trạng di căn xa sau mổ ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Bệnh nhân và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt ca 48 bệnh nhân UTPKTBN được phẫu thuật nội soi lồng ngực tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong ba năm từ 2018 đến 2020.

Kết quả:

+ Tỷ lệ di căn xa là 42% (KTC 95%: 28-56%). Trong số các trường hợp di căn xa; di căn xương, não và phổi-màng phổi chiếm đa số (84%).

+ Các bệnh nhân di căn xa có tiên lượng sống còn toàn bộ kém hơn các bệnh nhân không di căn.

+ Lượng CEA huyết thanh trước mổ cao, giai đoạn bệnh muộn và grad mô học cao không ảnh hưởng đáng kể đến khả năng di căn xa sau mổ.

+ Cả kiểu cách di căn xa (đơn độc hay di căn xa nhiều vị trí) và thời gian di căn xa (di căn sớm hay muộn) đều ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ khi phân tích đơn biến, nhưng chỉ thời gian di căn xa có giá trị tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến.

Kết luận: Di căn xa sau mổ UTPKTBN chiếm gần phân nửa trường hợp; với đa số là di căn xương, não và phổi-màng phổi. Các bệnh nhân di căn xa có tiên lượng kém hơn các bệnh nhân không di căn. Di căn xa sớm (≤ 12 tháng) là yếu tố tiên lượng xấu độc lập thời gian sống còn toàn bộ.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, phẫu thuật nội soi lồng ngực, di căn xa, di căn sớm, sống còn toàn bộ.

SUMMARY

**DISTANT METASTASIS AFTER
VIDEO-ASSISTED THORACOSCOPIC
SURGERY FOR TREATMENT NON-
SMALL CELL LUNG CANCER
PATIENTS**

Purpose: To evaluate the distant metastasis after using video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) for treatment patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) at HCMC Oncology Hospital.

Patients and methods: Records of 48 patients with NSCLC received treatment with VATS from 2018 through 2020 at HCMC Oncology Hospital were studied and presented in case series.

¹Bộ môn Ung thư, Đại học Y Dược TP.HCM

²Khoa Ngoại Ngực - Bụng, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³Khoa Điều trị Tổng hợp, Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Hùng Cường
SĐT: 0905922299

Email: phcuongvn@yahoo.com

Ngày nhận bài: 17/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

Results:

+ The overall distant metastasis rate was 42% (95% CI: 28-56%). Among cases of metastasis; bone, brain and lung-pleural metastases accounted for the majority (84%).

+ Patients with metastases had poorer overall survival than non-metastatic patients.

+ High preoperative serum CEA level, late disease stage and high tumor grade did not significantly affect the likelihood of distant recurrence after surgery.

+ Both the pattern of metastases (to single or to multiple sites) and the time to metastases (sooner or later) affected overall survival in univariate analysis, but only the time to metastases had independent prognostic value in multivariate analysis.

Conclusion: Distant recurrences after surgery for NSCLC accounts for nearly half of cases; with the majority being bone, brain and lung-pleural metastases. Patients with metastases have a significant worse prognosis than non-metastatic patients. Early distant metastasis (≤ 12 months) is an independent poor prognostic factor for overall survival.

Keywords: non-small cell lung cancer, video-assisted thoracoscopic surgery, distant metastasis, early metastasis, overall survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư (UT) phổi là một trong năm loại ung thư thường gặp nhất tại Việt Nam và cả tại TP.HCM.^{1,2} Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) thường gặp hơn UT phổi tế bào nhỏ, chiếm tỉ lệ khoảng 85%. UTPKTBN thường cần điều trị đa mô thức, trong đó phẫu thuật là chủ yếu, giúp điều trị khỏi các bệnh nhân giai đoạn sớm (giai đoạn I-IIIa).³

Khoảng $\frac{1}{3}$ các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm (giai đoạn I-III) sẽ bị di căn xa sau

mô. Các bệnh nhân này thường tử vong sớm.⁴ Các vị trí di căn xa thường gặp theo thứ tự là não, xương, gan và tuyến thượng thận.⁵

Tại Việt Nam, đã có nhiều nghiên cứu về mổ mở hoặc mổ nội soi điều trị UTPKTBN. Tuy nhiên có ít nghiên cứu trong nước khảo sát riêng về tình trạng di căn xa sau mổ UTPKTBN.

Chúng tôi thực hiện khảo sát này nhằm mục tiêu: **Khảo sát tình trạng di căn xa sau mổ ung thư phổi không tế bào nhỏ tại Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: là các bệnh nhân UTPKTBN được mổ nội soi lồng ngực (VATS) tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong ba năm, từ 2018 đến 2020.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca.

2.3. Các biến số chính

- Di căn xa được ghi nhận khi có tổn thương u xuất hiện trong hoặc ngoài lồng ngực (sau khi đã được mổ cắt thùy phổi và sinh thiết hạch trung thất) bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như: siêu âm, phim chụp CT scan hoặc MRI, PET-CT hoặc xạ hình xương. Các tổn thương này được xác định bằng tế bào học hoặc giải phẫu bệnh nếu kỹ thuật có thể thực hiện được. Thời gian sống không di căn được tính từ ngày mổ đến ngày có thông tin về tình trạng di căn xa.

- Di căn sớm khi thời gian từ ngày mổ đến ngày có thông tin về tình trạng di căn xa ≤ 12 tháng.

2.4. Xử lý số liệu

Số liệu được ghi nhận vào phiếu thu thập dữ liệu.

Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 25.0 for Windows.

+ Các biến số định tính được đếm tần xuất hiện diện có hoặc không.

+ Các biến số thay đổi theo thời gian (di căn xa, sống còn) được ước tính bằng phương pháp Kaplan-Meier.

+ Giá trị $p < 0,05$ được chọn là có ý nghĩa thống kê, với độ tin cậy 95%.

Mối tương quan giữa hai biến số định tính được kiểm định bằng phép kiểm Chi bình phương (χ^2).

Phép kiểm Log-rank được dùng để so sánh các kiểu phân bố thời gian sống theo các biến số. Các biến số có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào phân tích đa biến với phương pháp hồi quy Cox để tìm ra các biến số có giá trị tiên lượng độc lập.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

Nhóm khảo sát gồm 48 bệnh nhân.

+ Đại đa số các bệnh nhân >50 tuổi (90%), tỉ số nam:nữ là 1,2.

+ Bướu nguyên phát thường ở thùy trên hơn (54%). Đa số bướu có kích thước $\leq 3\text{cm}$ (63%). Đại đa số các bệnh nhân có giai đoạn lâm sàng là giai đoạn I và II (83%).

+ Cắt thùy phổi là phẫu thuật thường được thực hiện (90%).

+ Loại giải phẫu bệnh carcinôm tuyến chiếm đại đa số (92%). Giai đoạn sau mổ (pTNM) đa số là giai đoạn III (42%). (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm của nhóm bệnh nhân khảo sát

		Số bệnh nhân
Tuổi	<50	5
	50-59	19 (40%)
	60-69	15 (31%)
	≥ 70	9
Giới tính	Nam	26 (54%)
	Nữ	22
Vị trí bướu	Phổi phải	18 (37%)
	Thùy trên	3
	Thùy giữa	12
	Thùy dưới	
	Phổi trái	8 (17%)
	Thùy trên	7
Kích thước bướu	$\leq 3\text{cm}$	30 (63%)
	$>3 - \leq 5\text{cm}$	14
	$>5 - \leq 7\text{cm}$	4
Giai đoạn lâm sàng (cTNM)	I	34 (71%)
	II	6
	IIIA	8
Phẫu thuật	Cắt thùy phổi	43 (90%)
	Cắt 2 thùy phổi	4
	Cắt phổi hình chêm	1

Giải phẫu bệnh	Carcinôm tuyến	44 (92%)
	Carcinôm tế bào gai	3
	Carcinôm gai-tuyến	1
Giai đoạn sau mổ (pTNM)	I	15
	II	13
	III	20 (42%)

3.2. Di căn xa sau mổ

Bảng 2: Vị trí di căn xa sau mổ

Vị trí di căn xa	Số bệnh nhân
Xương-cột sống	10 (30%)
Não	8 (24%)
Phổi-màng phổi	10 (30%)
Tuyến thượng thận	2
Gan	2
Khác	1
Tổng cộng	33

(Có bệnh nhân di căn xa nhiều hơn 1 vị trí)

Trong thời gian theo dõi trung vị 31 tháng (1-55 tháng), chúng tôi ghi nhận có 20 trường hợp di căn xa, chiếm tỉ lệ 42% (KTC 95%: 28-56%). Trong số các trường hợp di căn xa; di căn xương, não và phổi-màng phổi chiếm đa số (84%) (Bảng 2).

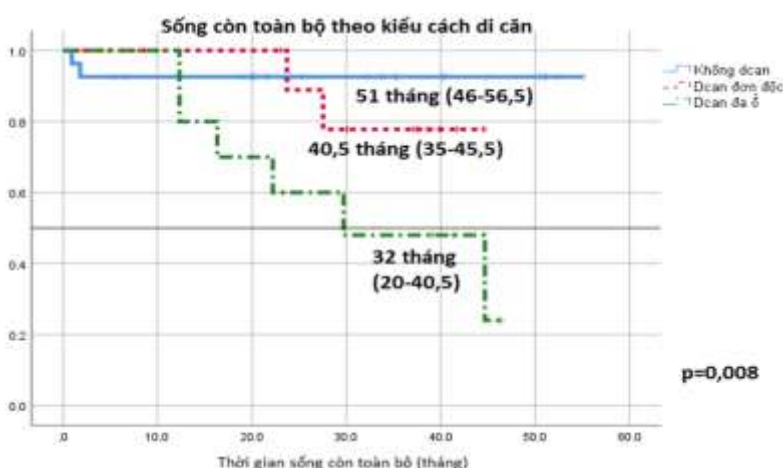
Trung vị thời gian di căn xa là 37 tháng.

Tỉ lệ di căn xa sau 1 năm, 2 năm và 3 năm lần lượt là 18%, 45% và 49 %.

3.3. Di căn đơn độc và di căn nhiều vị trí

Trong 20 bệnh nhân di căn xa có 10 trường hợp di căn đơn độc (một vị trí) chiếm tỉ lệ 50% và 10 trường hợp di căn nhiều vị trí. Số trường hợp tử vong của các bệnh nhân di căn đơn độc và di căn nhiều vị trí lần lượt là 2 và 6, chiếm tỉ lệ lần lượt là 20% và 60%.

Các bệnh nhân di căn nhiều vị trí có thời gian sống còn trung bình là 32 tháng, thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân di căn đơn độc (40,5 tháng) ($p=0,008$) (Biểu đồ 1).



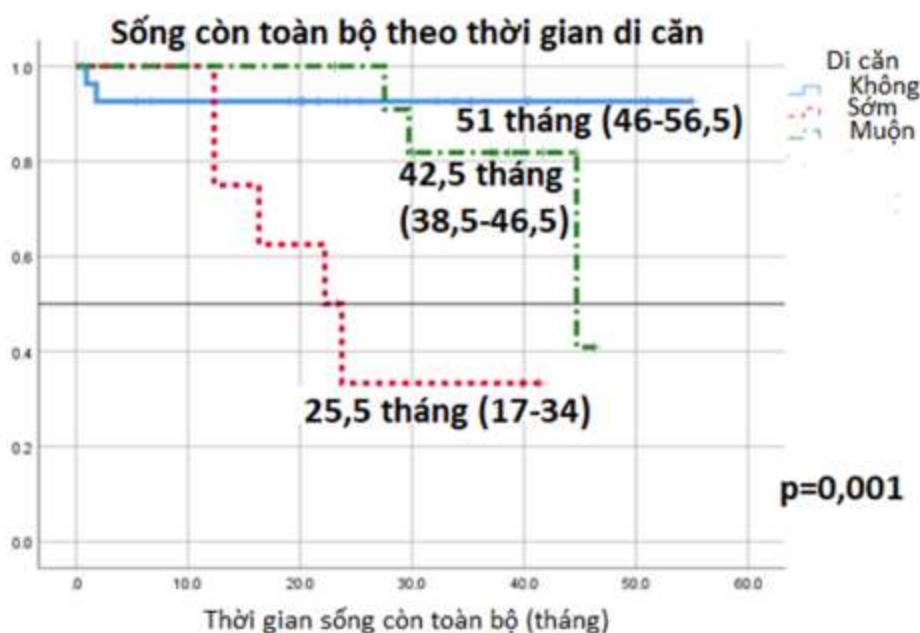
Biểu đồ 1: Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo kiểu cách di căn xa đơn độc hay nhiều vị trí

3.4. Di căn sớm và di căn muộn

Trong 20 bệnh nhân di căn xa có 8 trường hợp di căn sớm (≤ 12 tháng) (40%) và 12 trường hợp di căn muộn. Số trường hợp tử vong của các bệnh nhân di căn sớm và di căn

muộn lần lượt là 5 và 3, chiếm tỉ lệ lần lượt là 62% và 25%.

Các bệnh nhân di căn sớm có thời gian sống còn trung bình là 25,5 tháng, thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân di căn muộn (42,5 tháng) ($p=0,001$) (Biểu đồ 2).



Biểu đồ 2: Thời gian sống còn toàn bộ của các bệnh nhân theo thời gian di căn sớm hay muộn

3.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến di căn xa

Các bệnh nhân có lượng CEA huyết thanh trước mổ cao, giai đoạn bệnh muộn và grad mô học cao xuất hiện di căn xa sớm hơn, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (Bảng 3).

Bảng 3: Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng di căn xa

Yếu tố	Số bệnh nhân	Di căn xa	Thời gian sống không di căn trung bình	p
Lượng CEA huyết thanh				0,338
$\leq 5\text{ng/mL}$	23	9	26,5-43 tháng	
$> 5\text{ng/mL}$	12	5	16-43 tháng	
Giai đoạn bệnh				0,366
GĐ I	15	5	31,5-50,5 tháng	
GĐ II	13	7	18,5-40 tháng	
GĐ III	20	8	17,5-29,5 tháng	
Grad mô học				0,155
Grad 1	4	0	Không xác định	
Grad 2	30	13	25,5-42 tháng	
Grad 3	13	7	17-37,5 tháng	

3.6. Điều trị di căn xa

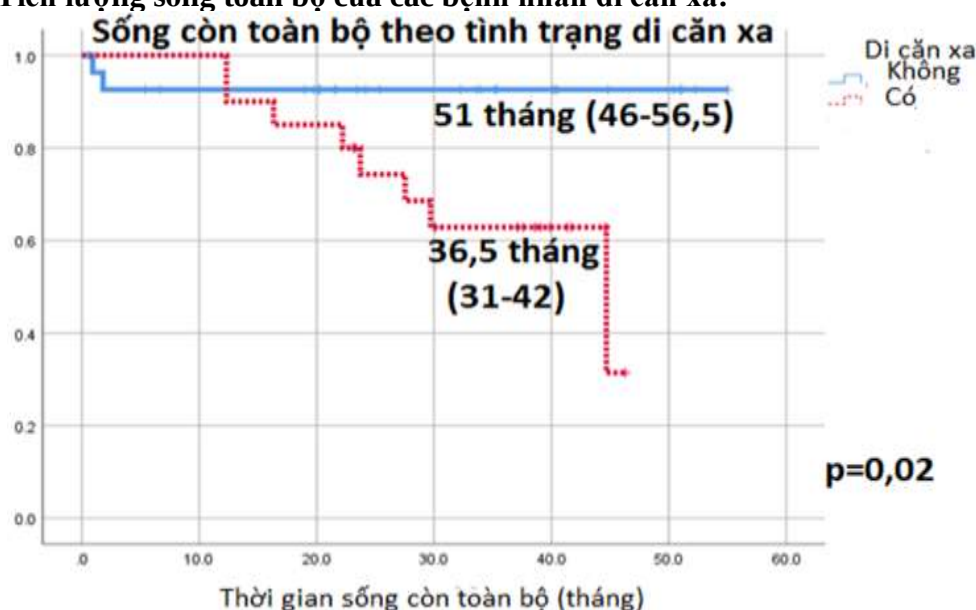
Điều trị di căn xa sau mổ chủ yếu là điều trị toàn thân (hóa trị, thuốc nhắm đích hoặc miễn dịch). Các bệnh nhân di căn đơn độc có

thể điều trị phẫu thuật cắt khối di căn. Các bệnh nhân di căn nhiều vị trí, tổng trạng kém, có nhiều bệnh nền có thể chỉ điều trị chăm sóc giảm nhẹ (Bảng 4).

Bảng 4: Các phương pháp điều trị di căn xa sau mổ

Phương pháp điều trị	Số bệnh nhân
Điều trị toàn thân	16
Chăm sóc giảm nhẹ	4
Tổng cộng	20

3.7. Tiên lượng sống toàn bộ của các bệnh nhân di căn xa:



Biểu đồ 3: Thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân theo tình trạng di căn sau mổ

Các bệnh nhân không di căn ghi nhận 2 trường hợp tử vong (2/28=7,1%), tuy nhiên trong 20 bệnh nhân di căn xa đã có 8 bệnh nhân tử vong (40%).

Các bệnh nhân di căn xa có thời gian sống còn trung bình là 36,5 tháng, thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân không bị di căn (51 tháng) (p=0,02) (Biểu đồ 3).

Cả kiểu cách di căn xa (di căn xa nhiều vị trí hay đơn độc) và thời gian di căn xa (di căn sớm hay muộn) đều ảnh hưởng đến thời gian sống toàn bộ của các bệnh nhân UTPKTBN sau mổ khi phân tích đơn biến (Biểu đồ 1 và 2), nhưng chỉ thời gian di căn xa có giá trị tiên lượng độc lập khi phân tích đa biến từng bước theo phương pháp Cox (Bảng 5).

Bảng 5: Các yếu tố giúp tiên lượng qua phân tích đa biến.

Yếu tố	B	p	Tỉ số odds (OR)
Di căn xa sớm (≤ 12 tháng)	2,098	0,002	8,149

Các bệnh nhân di căn xa sớm có nguy cơ tử vong cao hơn 8,1 lần.

IV. BÀN LUẬN

Di căn xa có thể gặp ở các bệnh nhân UTPKTBN ngay khi chẩn đoán hoặc sau khi đã điều trị. Sau mổ UTPKTBN có thể ghi nhận các tái phát: tái phát tại chỗ-tại vùng hoặc tái phát xa. Tái phát xa là khái niệm để chỉ các di căn xa xảy ra sau khi đã điều trị.

Theo Hung JJ,⁶ tỉ lệ di căn xa sau mổ các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I là 14-23%.

Theo Potter AL,⁷ tỉ lệ tái phát 5 năm sau mổ 497 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I-II là 20,1%. Các bệnh nhân di căn xa chiếm tỉ lệ 82% và có thời gian sống còn thấp.

Theo Cho S,⁸ khảo sát trên 245 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA (N2) được mổ tại Hàn Quốc thời gian 2003-2014 với 89% có chụp PET-CT trước mổ, tỉ lệ di căn xa sau mổ là 69%.

Theo Moore S,⁹ khảo sát 1658 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I-III thời gian 2005-2012, tỉ lệ di căn xa sau điều trị là 46%.

Trong khảo sát này, tỉ lệ di căn xa sau mổ VATS là 42%, không khác với y văn. Do 42% các bệnh nhân của chúng tôi khi mổ đã ở giai đoạn III. Các bệnh nhân di căn xa có thời gian sống còn trung bình là 36,5 tháng, thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân không bị di căn (51 tháng) ($p=0,02$).

4.1. Kiểu cách di căn xa

4.1.1. Di căn đơn độc

Theo AJCC phiên bản 8, di căn xa đơn độc cùng thời điểm chẩn đoán bướu nguyên phát ở phổi được xếp hạng là M1b và xếp vào giai đoạn IVA, tương tự khi di căn phổi-màng phổi (xếp hạng M1a). Các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IVA có tỉ lệ sống còn 2 năm và 5 năm lần lượt là 23% và 10%.

Theo Hung JJ,⁶ khảo sát trên 933 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I được điều trị phẫu thuật tại Đài Loan thời gian 1980-2000, có 17,8% bệnh nhân di căn xa sau mổ. Tỉ lệ

di căn một vị trí là 64%, với các vị trí di căn thường gặp lần lượt là: xương, não, phổi và gan.

4.1.2. Di căn nhiều vị trí

Theo AJCC phiên bản 8, di căn xa nhiều vị trí ở thời điểm chẩn đoán được xếp hạng là M1c và xếp vào giai đoạn IVB. Các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IVB có tỉ lệ sống còn 2 năm và 5 năm lần lượt là 10% và 0%. Các bệnh nhân di căn xa nhiều vị trí có tiên lượng sống còn toàn bộ kém hơn hẳn so với các bệnh nhân di căn đơn độc.

Theo Hung JJ, di căn nhiều vị trí sau mổ chiếm tỉ lệ 36%, với các vị trí di căn thường gặp lần lượt là: xương, não, phổi và tuyến thượng thận.⁶

Theo Niu FY, các vị trí di căn xa thường gặp nhất là: não (47%), xương (36%), gan (22%), tuyến thượng thận (15%), phổi-màng phổi (11%), hạch (10%). Các cơ quan khác hiếm khi bị di căn (<5%): mô mềm, thận, tụy, lách, phúc mạc, ruột, tủy xương, mắt, buồng trứng, tuyến giáp, tim, vú, amidan và xoang mũi.⁵

Theo Cho S, khảo sát các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA, không thấy có sự khác biệt về thời gian sống còn sau tái phát giữa di căn xa nhiều vị trí và di căn xa đơn độc.⁷ Hung JJ cũng không ghi nhận giá trị tiên lượng độc lập sống còn sau tái phát các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I của yếu tố di căn xa nhiều vị trí.⁶

Trong khảo sát này, tỉ lệ di căn xa đơn độc chiếm 65%. Các vị trí bị di căn thường gặp nhất lần lượt là xương, não, phổi-màng phổi và gan, tuyến thượng thận; tương tự với y văn. Các bệnh nhân di căn nhiều vị trí có thời gian sống còn trung bình thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân di căn đơn độc (32 tháng so với 40,5 tháng; $p=0,008$), nhưng

không phải là yếu tố tiên lượng sống còn độc lập.

4.2. Thời gian di căn xa

Các bệnh nhân có di căn xa ngay khi chẩn đoán bệnh sẽ có thời gian sống còn toàn bộ kém hơn các bệnh nhân xuất hiện di căn xa sau khi điều trị (mổ hoặc hóa-xạ trị). Theo Moore S,⁹ khảo sát 9.651 bệnh nhân UTPKTBN tại Canada thời gian 2005-2012, các bệnh nhân có di căn xa ngay khi chẩn đoán (giai đoạn IV) có trung vị thời gian sống còn toàn bộ thấp hơn đáng kể so với các bệnh nhân (giai đoạn I-III) xuất hiện di căn xa sau khi điều trị (4,7 tháng so với 6,9 tháng; $p<0,001$). Mới trong năm 2023, Su CC tại Hoa Kỳ cũng kết luận sống còn toàn bộ của các bệnh nhân di căn xa sau điều trị có thời gian sống còn toàn bộ tốt hơn các bệnh nhân có di căn xa ngay khi chẩn đoán (tỉ số nguy cơ là 0,72; $p<0,001$).⁴

Thời gian xuất hiện di căn ngăn phản ánh bản chất sinh học hung hãn của bướu.⁸ Các bệnh nhân UTPKTBN có thời gian từ khi điều trị đến khi xuất hiện di căn xa ngắn thì thời gian sống còn toàn bộ cũng ngắn. Theo Cho S,⁸ thời gian di căn xa >12 tháng là một trong những yếu tố tiên lượng độc lập thời gian sống còn sau tái phát các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IIIA (tỉ số nguy cơ 0,97; $p=0,015$). Hung JJ cũng ghi nhận giá trị tiên lượng độc lập sống còn sau tái phát các bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn I của yếu tố thời gian di căn xa muộn, tuy nhiên mốc thời gian xác định muộn là >16 tháng (tỉ số nguy cơ 0,53; $p=0,046$).⁶

Trong khảo sát này, các bệnh nhân di căn sớm (≤ 12 tháng) có tiên lượng sống còn toàn bộ kém hơn các bệnh nhân di căn muộn ($p=0,001$). Thời gian di căn xa là yếu tố tiên lượng độc lập sống còn toàn bộ khi phân tích

đa biến với nguy cơ tử vong của các bệnh nhân di căn sớm cao hơn 8,1 lần.

4.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến di căn xa

Các bệnh nhân xuất hiện di căn xa sau mổ thường có tổng khối tế bào UT lớn (kích thước bướu hoặc hạch lớn) hoặc bản chất sinh học của bướu hung hãn (grad mô học cao, xâm lấn khoang mạch máu, xâm lấn thần kinh, tỉ lệ Ki-67 cao, ...).¹⁰ Theo Peng Z, các yếu tố có giá trị tiên đoán di căn xa trên các bệnh nhân UTPKTBN loại carcinôm tuyến là lượng CEA huyết thanh cao, xếp hạng N muộn và tuổi cao.¹⁰

Trong khảo sát này, các bệnh nhân có lượng CEA huyết thanh trước mổ cao, giai đoạn bệnh muộn và grad mô học cao xuất hiện di căn xa sớm hơn, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu này có hạn chế là:

- Hồi cứu mô tả loạt ca nên một số biến số ghi nhận chưa đầy đủ.

- Cỡ mẫu nhỏ, nên các kết quả thu nhận được không đủ ý nghĩa thống kê khi phân tích, do đó cần có các nghiên cứu bổ sung với cỡ mẫu lớn hơn để xác nhận kết quả.

V. KẾT LUẬN

Di căn xa sau mổ UTPKTBN chiếm gần phân nửa trường hợp; với đa số là di căn xương, não và phổi-màng phổi. Các bệnh nhân di căn xa có tiên lượng kém hơn các bệnh nhân không di căn. Di căn xa sớm là yếu tố tiên lượng xấu độc lập thời gian sống còn toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Globocan 2022. Available from: URL: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>

2. **Phạm Xuân Dũng, Đặng Huy Quốc Thịnh, Bùi Đức Tùng, Quách Thanh Khánh và ctv.** Kết quả ghi nhận ung thư quần thể thành phố Hồ Chí Minh 2016. Tạp chí Ung thư học Việt Nam 2019; số 5: 23-29.
3. **Ekeke CN, Mitchell C, Schuchert M, Dhupar R et al.** Early Distant Recurrence in Patients With Resected Stage I Lung Cancer: A Case Series of "Blast Metastasis". Clin Lung Cancer. 2021 Jan;22(1):e132-e135.
4. **Su CC, Wu JT, Choi E, Myall NJ et al.** Overall Survival Among Patients With De Novo Stage IV Metastatic and Distant Metastatic Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. JAMA Netw Open. 2023 Sep 5;6(9):e2335813.
5. **Niu FY, Zhou Q, Yang JJ, Zhong WZ et al.** Distribution and prognosis of uncommon metastases from non-small cell lung cancer. BMC Cancer. 2016 Feb 24;16:149.
6. **Hung JJ, Jeng WJ, Hsu WH, Wu KJ et al.** Prognostic factors of postrecurrence survival in completely resected stage I non-small cell lung cancer with distant metastasis. Thorax. 2010 Mar;65(3):241-5.
7. **Potter AL, Costantino CL, Suliman RA, Haridas CS et al.** Recurrence After Complete Resection for Non-Small Cell Lung Cancer in the National Lung Screening Trial. Ann Thorac Surg. 2023 Oct;116(4):684-692.
8. **Cho S, Yum S, Kim K, Jheon S.** Prognostic factors for post-recurrence survival in patients with completely resected Stage III (N2) non-small-cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2018;54:554–9.
9. **Moore S, Leung B, Wu J, Ho C.** Survival Implications of De Novo Versus Recurrent Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. Am J Clin Oncol. 2019 Mar;42(3):292-297.
10. **Peng Z, Lin Z, He A, Yi L et al.** Development and Validation of a Comprehensive Model for Predicting Distant Metastasis of Solid Lung Adenocarcinoma: 3D Radiomics, 2D Radiomics and Clinical Features. Cancer Manag Res. 2022 Dec 13;14:3437-3448.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ ĐỘ AN TOÀN CỦA OSIMERTINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN EGFR: NGHIÊN CỨU DỮ LIỆU ĐỜI THỰC TẠI VIỆT NAM

Hoàng Đình Kính¹, Lâm Phương Nam¹, Trần Vĩnh Thọ¹,
Trần Thị Ngọc Mai¹, Nguyễn Thị Diệu Thúy¹, Lâm Quốc Trung¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả và an toàn của Osimertinib trong điều trị bước 1 cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR dương tính.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR thường gặp (mất đoạn exon 19 hoặc đột biến điểm exon 21 L858R), chưa từng điều trị trước đó, được chẩn đoán tại Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM trong khoảng thời gian từ 03/2019 đến 03/2022. Tất cả bệnh nhân được điều trị bước một bằng Osimertinib 80mg uống mỗi ngày. Hiệu quả điều trị được đánh giá qua lâm sàng và hình ảnh học mỗi 3 tháng. Ghi nhận thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS), thời gian sống toàn bộ (OS), và độc tính của Osimertinib. Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS), thời gian sống toàn bộ (OS), và hồ sơ an toàn của Osimertinib được ghi nhận.

Kết quả: Có tổng cộng 45 bệnh nhân được lựa chọn và phân tích. Tỷ lệ đáp ứng khách quan

(ORR) đạt 75,6% và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 93,3%. Đặc biệt, ở nhóm bệnh nhân có di căn não, ORR đạt 83,3% và DCR đạt 100%. Thời gian sống không bệnh tiến triển và thời gian sống toàn bộ chưa đạt trung vị, với thời gian theo dõi trung bình 18,2 tháng. Tỷ lệ đáp ứng tại thời điểm 12 tháng là 65,3% (KTC 95%: 49%-77%), và tỷ lệ sống còn tại thời điểm 12 tháng là 83,5% (KTC 95%: 69%-92%). Tác dụng phụ được ghi nhận ở 35,4% bệnh nhân, không có trường hợp nào gặp tác dụng phụ từ độ 3 trở lên, và không có bệnh nhân nào phải giảm liều, gián đoạn hoặc ngừng điều trị do tác dụng phụ.

Kết luận: Điều trị bước một với Osimertinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR cho thấy hiệu quả về tỷ lệ đáp ứng, thời gian sống toàn bộ và thời gian sống không bệnh tiến triển, với hồ sơ an toàn chấp nhận được. Điều này đặc biệt nổi bật ở nhóm bệnh nhân có di căn não tại thời điểm chẩn đoán.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ chưa điều trị, osimertinib, đột biến EGFR

SUMMARY

EFFICACY AND SAFETY OF OSIMERTINIB AS FIRST-LINE TREATMENT IN ADVANCED EGFR-MUTANT NSCLC: A REAL-WORLD STUDY FROM VIETNAM

Objective: To evaluate the efficacy and safety of Osimertinib as a first-line treatment for

¹Khoa Hóa trị Ung thư – Bệnh viện Đại học Y Dược TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Đình Kính

SĐT: 0906519777

Email: kinh.hd@umc.edu.vn

Ngày nhận bài: 22/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

patients with advanced-stage EGFR-positive non-small cell lung cancer (NSCLC).

Patients and Methods: This retrospective study involved treatment-naive patients with advanced-stage EGFR-positive NSCLC (commonly exon 19 deletions or exon 21 L858R point mutations), diagnosed at the University Medical Center Ho Chi Minh City between March 2019 and March 2022. All patients received first-line treatment with Osimertinib 80mg orally once daily. Clinical and radiographic responses were assessed every three months. Progression-free survival (PFS), overall survival (OS), and Osimertinib safety profiles were recorded.

Results: A total of 45 patients were enrolled and analyzed. The objective response rate (ORR) was 75.6%, and the disease control rate (DCR) was 93.3%. Notably, the ORR was 83.3% among patients with brain metastases, and the DCR was 100%. Median PFS and OS were not yet reached, with a median follow-up of 18.2 months. The 12-month response rate was 65.3% (95% CI: 49%-77%), and the 12-month survival rate was 83.5% (95% CI: 69%-92%). Adverse events were observed in 35.4% of patients, with no grade 3 or higher adverse events reported, and no patients required dose reductions, interruptions, or discontinuations due to adverse events.

Conclusions: First-line treatment with Osimertinib in patients with EGFR-mutant NSCLC demonstrates significant efficacy in response rates, overall survival, and progression-free survival, with an acceptable safety profile. This is particularly noteworthy in patients with brain metastases at diagnosis.

Keywords: treatment-naive non-small cell lung cancer, osimertinib, EGFR mutation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới, đứng đầu về tỷ lệ mắc mới và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở cả hai giới. Tại châu Á, tỷ lệ tử vong do ung thư phổi cao nhất¹. Ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% tổng số ca ung thư phổi, với phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển và di căn xa không còn khả năng điều trị khỏi bệnh. Lựa chọn điều trị cho UTPKTBN giai đoạn tiến triển, di căn thường dựa vào các phương pháp điều trị toàn thân, nhằm kiểm soát bệnh, kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.¹ Hóa trị dựa trên phác đồ có platinum là phương pháp điều trị chủ yếu trong nhiều năm trước đây, nhưng không đem lại lợi ích vượt trội và đi kèm với nhiều độc tính không mong muốn. Sự phát triển của sinh học phân tử và sự ra đời của các thuốc nhắm trúng đích và liệu pháp miễn dịch đã mang lại nhiều tiến bộ mới trong điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa. Đột biến EGFR là một trong những đột biến phổ biến nhất ở UTPKTBN, tỉ lệ bắt gặp khác nhau giữa các chủng tộc và là mục tiêu của nhiều thuốc điều trị nhắm trúng đích hiện nay.²

Osimertinib là một chất ức chế tyrosine kinase thế hệ thứ ba nhắm vào thụ thể EGFR. Nghiên cứu FLAURA so sánh trực tiếp hiệu quả của osimertinib với các thuốc TKI tiêu chuẩn (Gefitinib hoặc Erlotinib) trong điều trị bước một cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển, di căn, cho thấy osimertinib cải thiện đáng kể thời gian sống toàn bộ (38,6 tháng so với 31,8 tháng, $p=0,046$,

HR=0,8) và thời gian sống còn không bệnh tiến triển (18,9 tháng so với 10,2 tháng; $p<0,001$; HR=0,46) với độc tính thấp hơn. Đáng chú ý, osimertinib mang lại lợi ích đáng kể cả ở bệnh nhân có di căn não và không có di căn não.^{3,4} Nghiên cứu FLAURA Asian subset, thực hiện trên 322 bệnh nhân tại châu Á, cũng cho kết quả tương tự về thời gian sống không bệnh tiến triển (16,5 tháng so với 11,0 tháng, $p<0,0001$, HR=0,54).⁵ Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả an toàn của Osimertinib trong điều trị bước một cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển, di căn tại Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Hội cứu mô tả 45 trường hợp ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển, di căn có đột biến EGFR dương tính được điều trị với Osimertinib bước một từ 03/2019 đến 03/2022.

Tiêu chí chọn lựa:

Ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến triển, di căn (IIIB-IVA AJCC 8th), có đột biến EGFR dương tính dựa trên xét nghiệm mẫu mô hoặc mẫu máu, điều trị osimertinib bước một ít nhất 3 tháng, có thể phối hợp điều trị giảm nhẹ (biphosphonate trong trường hợp di căn xương, các thuốc giảm đau, kháng viêm corticosteroid) hoặc kiểm soát bệnh tại chỗ (xạ trị não, phẫu thuật cắt khối di căn não).

Tiêu chí loại trừ: Người bệnh đã được điều trị toàn thân trước đó bao gồm hóa trị

hoặc điều trị TKIs cho ung thư phổi không tế bào nhỏ. Người bệnh có ung thư thứ hai

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả

Nội dung nghiên cứu và phương pháp thống kê: đánh giá đáp ứng các sang thương có thể đo được trên hình ảnh học thông qua tiêu chuẩn RECIST 1.1. Đánh giá độc tính của thuốc theo bảng phân độ CTCAE 5.0. Các biến định tính được thống kê bằng tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng được thống kê qua trung vị, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất. Dùng phép kiểm thống kê χ^2 xét mối tương quan của hai biến định tính, phép kiểm T-student đánh giá mối tương quan của hai biến định lượng, ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p<0,05$ với độ tin cậy 95%. Phân tích sống còn Kaplan-Meier cho PFS và OS.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tổng cộng có 45 bệnh nhân được điều trị với osimertinib bước một, trong đó tất cả các bệnh nhân đều ở giai đoạn IV. Tuổi trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 63.3 với 66,7% bệnh nhân là nữ. Đa phần bệnh nhân (66,7%) không hút thuốc lá. Phần lớn bệnh nhân có chỉ số hoạt động cơ thể ECOG 0-1 (95,4%) và có giải phẫu bệnh carcinôm tuyến (95,4%). 18 bệnh nhân có di căn não tại thời điểm chẩn đoán, trong đó có 1 trường hợp đã phẫu thuật lấy khối u não trước điều trị và 2 trường hợp xạ trị não trước điều trị. Đột biến EGFR mất đoạn exon 19 gặp ở 66,7% bệnh nhân và 100% đột biến EGFR được xác định trên mẫu mô.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (n=45)	%
Tuổi trung bình	63.3	
<65	26	57,8
≥65	19	42,2
Giới		
Nam	15	33,3
Nữ	30	66,7
Hút thuốc lá		
Có	15	33,3
Không	30	66,7
ECOG		
0-1	43	95,6
2	2	4,4
Giai đoạn		
IV	45	100
Di căn não		
Có	18	40,0
Không	27	60,0
Giải phẫu bệnh		
Carcinôm tuyến	43	95,6
Carcinôm tế bào gai	2	4,4
Loại đột biến		
Mất đoạn exon 19	30	66,7
Exon 21 L858R	15	33,3
Mẫu bệnh phẩm		
Mẫu mô	45	100

Kết quả điều trị**Đáp ứng điều trị**

Tỉ lệ đáp ứng khách quan chung của nghiên cứu là 75,6% với 34 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần và tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,3%. Tỉ lệ đáp ứng khách quan ở nhóm có di căn não là 83,3% (15/18) và ở nhóm không có di căn não là 70,4% (19/27), không

có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,323$). Tỉ lệ kiểm soát bệnh ở hai nhóm lần lượt là 100% và 88,9%. Tỷ lệ đáp ứng khách quan ở nhóm đột biến mất đoạn exon 19 và exon 21 L858R lần lượt là 80,0% và 66,7%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0.407$). (

Bảng 2)

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	Chung	Di căn não		Đột biến gen	
		Có	Không	Mất đoạn exon 19	Exon 21 L858R
	Số lượng (%) (n=45)	Số lượng (%) (n=18)	Số lượng (%) (n=27)	Số lượng (%) (n=30)	Số lượng (%) (n=15)
PR	34 (75,6)	15 (83,3)	19 (70,4)	24 (80,0)	10 (66,7)
SD	8 (17,8)	3 (16,7)	5 (18,5)	5 (16,7)	3 (20,0)
PD	3 (6,7)	0	3 (11,1)	1 (3,3)	2 (13,3)
ORR	34 (75,6)	15 (83,3)	19 (70,4)	24 (80,0)	10 (66,7)
DCR	42 (93,3)	18 (100)	24 (88,9)	29 (96,7)	13 (86,7)

Thời gian sống còn không bệnh tiến triển PFS

Trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển của dân số nghiên cứu chưa đạt được (KTC 95%, 11,1 – NC) với thời gian

Bảng)

Phân tích dưới nhóm trong dân số nghiên cứu, thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) 12 tháng của nhóm có di căn não và không di căn não lần lượt là 63,6% và 66,0%; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm ($p=0,90$, $HR=0,98$, KTC 0,43-2,60). (*NR: **Not reach**; NC: **Not be calculated**)

) Kết quả tương tự khi so sánh giữa hai nhóm đột biến gen, đột biến mất đoạn exon 19 có PFS 12 tháng là 69,0% và đột biến exon 21 L858R là 57,1%, không có khác biệt

Bảng)

Thời gian sống còn toàn bộ tại thời điểm 12 tháng giữa nhóm có di căn não và không di căn não lần lượt là 81,8% và 84,6%, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê

theo dõi trung bình 18,2 tháng; trong đó thời gian PFS ngắn nhất là 3,3 tháng và dài nhất là 36,4 tháng. PFS tại thời điểm 12 tháng và 24 tháng lần lượt là 65,1% và 46,5%. (

có ý nghĩa thống kê ($p=0,10$, $HR=0,43$, KTC 0,87-5,08). (**Error! Reference source not found.**)

Thời gian sống còn toàn bộ

Trung vị thời gian sống còn toàn bộ của nhóm dân số nghiên cứu chưa đạt được (KTC 95%, NC - NC) trong thời gian theo dõi trung bình 18,2 tháng, với thời gian sống còn toàn bộ ngắn nhất là 4,6 tháng và dài nhất là 36,4 tháng. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, có 35 bệnh nhân còn sống, chiếm 77,8% và 10 trường hợp tử vong chiếm 22,2%. Tỷ lệ OS tại thời điểm 12 tháng là 83,5% và tại thời điểm 24 tháng là 72,1%. (

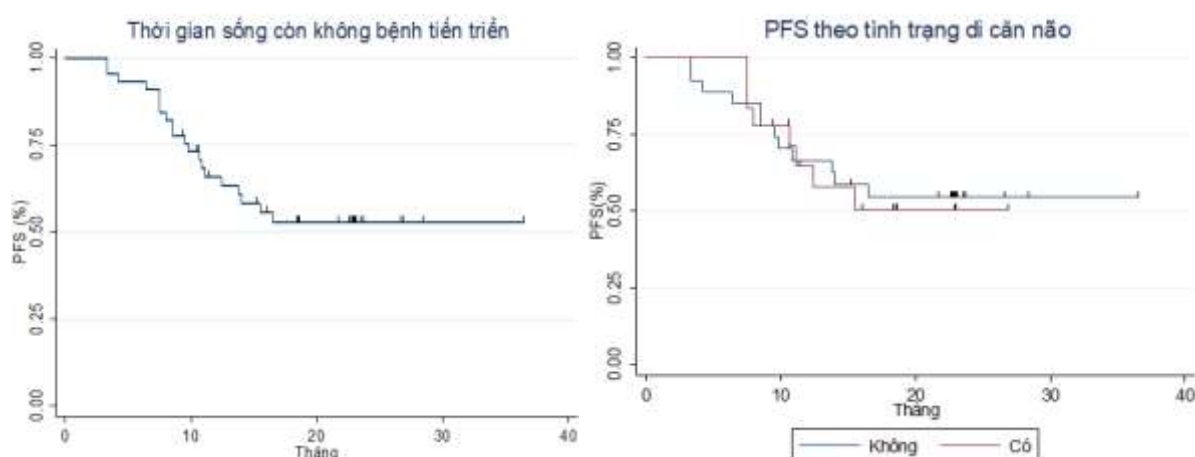
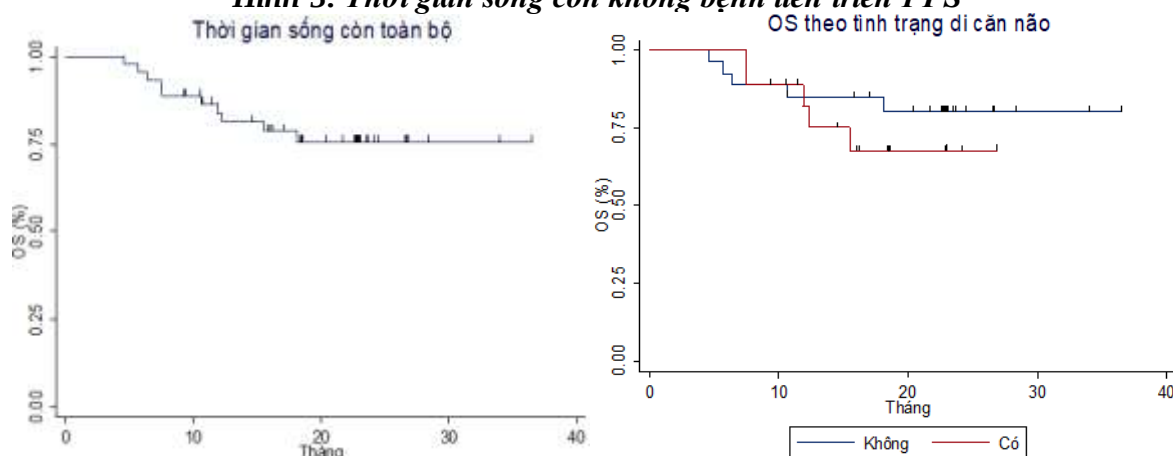
($p=0,44$, $HR=1,98$, KTC 0,47-5,67). (*NR: **Not reach**; NC: **Not be calculated**)

) Phân tích hai nhóm đột biến gen mất đoạn exon 19 và exon 21 L858R có OS 12 tháng lần lượt là 93% và 64,3%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,15$, $HR=0,48$, KTC 0,71-8,54). (**Error! Reference source not found.**)

Bảng 3: Tỷ lệ bệnh nhân đạt PFS và OS tại từng thời điểm

		PFS	OS
Bệnh nhân xảy ra biến cố (n,%)		21 (46,7)	11 (24,4)
Tỷ lệ bệnh nhân không biến cố tại thời điểm (% , KTC 95%)	12 tháng	65,3 (49-77)	83,5 (69-92)
	24 tháng	46,5 (29-62)	68,7 (55-85)
Trung vị thời gian sống còn (tháng)		NR (11,1-NC)	NR (NC-NC)

*NR: Not reach; NC: Not be calculated

**Hình 3: Thời gian sống còn không bệnh tiến triển PFS****Hình 4: Thời gian sống còn toàn bộ OS****Độc tính Osimertinib**

Ở 45 bệnh nhân điều trị Osimertinib bước một, chỉ ghi nhận 4 trường hợp (8,8%) có tác dụng phụ tiêu chảy độ 1, 4 trường hợp (8,8%) có triệu chứng viêm quanh móng độ 1 và 8 trường hợp (17,8%) ghi nhận nổi ban da độ 2. Trong đó, không ghi nhận trường hợp tác dụng phụ từ độ 3 trở lên và gây giảm liều

hoặc ngừng thuốc. Ngoài ra không ghi nhận các tác dụng phụ khác lên hệ tim mạch, tiết niệu, huyết học.

IV. BÀN LUẬN

Về tỷ lệ đáp ứng điều trị, trong nghiên cứu đời thực của chúng tôi trên 45 bệnh nhân được điều trị Osimertinib bước một theo dõi

trung bình 18,2 tháng, ghi nhận tỷ lệ đáp ứng khách quan (ORR) đạt 75,6% (34/45) và tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 93,3% (42/45). Nghiên cứu FLAURA phân tích ở dân số Châu Á thực hiện trên 162 bệnh nhân điều trị Osimertinib bước một, ghi nhận ORR đạt 80% và DCR đạt 98%.⁵ Kết quả chúng tôi ghi nhận được không có sự chênh lệch với nghiên cứu FLAURA trên dân số Châu Á, mặc dù cỡ mẫu trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 40% bệnh nhân (18/45) được chẩn đoán di căn não tại thời điểm chẩn đoán với ORR 83,3% (15/18) và DCR 100%. Kết quả đạt được trong nhóm bệnh nhân di căn não tương đồng với kết quả trong nghiên cứu tiến cứu, đời thực FLOURISH thực hiện trên 500 bệnh nhân Trung Quốc, trong đó có 35% bệnh nhân di căn não, ORR và DCR ở nhóm bệnh nhân này lần lượt là 63,8% (90/141) và 95% (134/141).⁶

Về thời gian sống còn không bệnh tiến triển (PFS) và thời gian sống còn toàn bộ (OS) trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đạt được với thời gian theo dõi trung bình 18,2 tháng, với tỷ lệ bệnh nhân đạt PFS là 46,7% và OS là 24,4%. Tuy nhiên, tỷ lệ PFS và OS tại thời điểm 12 tháng lần lượt đạt 65,3% (KTC 95% 49%-77%) và 83,5% (KTC 95% 69%-92%). Nghiên cứu FLOURISH với thời gian theo dõi 18,0 tháng, PFS và OS tại 12 tháng là 79,6% (KTC 95% 75,0%-83,3%) và 90,0% (KTC 95% 86,8%-92,5%).⁶ Nghiên cứu pha ba, mù đôi FLAURA thực hiện trên 556 bệnh nhân UTPKTBN trong đó 279 bệnh nhân được điều trị bước một với Osimertinib ghi nhận PFS 12 tháng là 64% (KTC 95% 58%-70%) và OS 12 tháng là 89% (KTC 95% 85%-92%) trong thời gian theo dõi 17,2 tháng ở nhóm Osimertinib.⁴ Từ đó cho thấy PFS và

OS trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù vẫn cần thêm thời gian theo dõi và mở rộng cỡ mẫu để đạt được trung vị thời gian nhưng bước đầu cho thấy hiệu quả của osimertinib trên nhóm dân số nghiên cứu thông qua sự tương đồng với các nghiên cứu trước đây. Bên cạnh đó, tính riêng trong nhóm bệnh nhân có di căn não trong nghiên cứu của chúng tôi, PFS 12 tháng đạt 63,6% (KTC 95% 36%-82%) và OS 12 tháng đạt 81,8% (KTC 95% 53%-94%). Nghiên cứu FLOURISH ở nhóm bệnh nhân di căn não có PFS và OS 12 tháng lần lượt đạt 78,9% và 90,1%.⁶ Nghiên cứu FLAURA đã chứng minh lợi ích của Osimertinib ở nhóm bệnh nhân có di căn não về PFS (15,2 tháng sv 9,6 tháng) và OS (38,6 tháng sv 31,8 tháng).³ Từ đó cho thấy Osimertinib có lợi ích về PFS và OS đối với nhóm bệnh nhân UTPKTBN có di căn não. Trong nghiên cứu FLOURISH có ghi nhận nhóm bệnh nhân có đột biến mất đoạn exon 19 (n=235) có PFS 12 tháng (84,2% sv 75,0%) và OS 12 tháng (93,4% sv 86,8%) cao hơn so với nhóm bệnh nhân có đột biến exon 21 L858R (n=212).⁶ Trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận PFS 12 tháng của nhóm đột biến mất đoạn exon 19 (69%, KTC 95% 49%-82%) cao hơn so với nhóm có đột biến exon 21 L858R (57,1%, KTC 95% 28%-78%), dù sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,10$, KTC 0,87-5,08). Tương tự với OS 12 tháng của hai nhóm lần lượt là 93,0% (KTC 95%: 75%-98%) và 64,3% (KTC 95% 34%-83%), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p=0,15$, KTC 0,71-8,54). Nhóm bệnh nhân có đột biến mất đoạn exon 19 được điều trị với Osimertinib trong nghiên cứu pha 3 FLAURA có tỷ số nguy hại đối với OS là 0,68 (KTC 95% 0,51-0,90), trong khi nhóm

bệnh nhân có đột biến exon 21 L858R có HR=1,00 (KTC 95% 0,71-1,40).³

Xét về tính an toàn của thuốc, trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tác dụng phụ ở 24,4% bệnh nhân (11/45). Trong đó, tác dụng phụ thường gặp nhất là nổi ban da với 17,8%, sau đó là tiêu chảy (8,8%) và viêm da quanh móng (8,8%). Tất cả các tác dụng phụ đều ở độ 1 và 2, không ghi nhận tác dụng phụ từ độ 3 trở lên. Nghiên cứu FLAURA ghi nhận ít nhất một tác dụng phụ ở 98% bệnh nhân cả hai nhóm, trong đó 42% bệnh nhân nhóm Osimertinib có tác dụng phụ từ độ 3 trở lên. Tiêu chảy gặp ở 60% bệnh nhân nhóm Osimertinib, nổi ban da hoặc mụn và ảnh hưởng lên móng lần lượt chiếm 59% và 39%. Tác dụng phụ độ 3 ở bệnh nhân điều trị Osimertinib thường gặp là tiêu chảy (3%) và giảm cảm giác ngon miệng (3%). Ở nhóm điều trị Osimertinib, gián đoạn liều điều trị ở 120 bệnh nhân (43%), giảm liều ở 14 bệnh nhân (5%), gián đoạn điều trị kéo dài vì tác dụng phụ ở 41 bệnh nhân (15%).

Mặc dù kết quả có nhiều tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới, nhưng đây vẫn là nghiên cứu hồi cứu, một nhánh, đơn trung tâm với cỡ mẫu nhỏ và thời gian theo dõi ngắn, vì vậy chưa thể đánh giá hiệu quả và tính an toàn dài hạn trên nhóm dân số nghiên cứu. Do đó, chúng tôi đề xuất cần có thêm các nghiên cứu được thực hiện trên cỡ mẫu lớn hơn với thời gian theo dõi dài hơn để đánh giá hiệu quả về PFS và OS trên nhóm dân số này.

V. KẾT LUẬN

Điều trị bước một với Osimertinib ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến EGFR bước đầu đem lại lợi ích về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống còn toàn bộ, thời

gian sống còn không bệnh tiến triển, cùng với tính an toàn chấp nhận được, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân có di căn não tại thời điểm chẩn đoán.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: a cancer journal for clinicians. May 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. **Taha T, Khoury R, Brenner R, et al.** Treatment of Rare Mutations in Patients with Lung Cancer. 2021;9(5):534.
3. **Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al.** Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. The New England journal of medicine. Jan 2 2020;382(1):41-50. doi:10.1056/NEJMoa1913662
4. **Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al.** Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. The New England journal of medicine. Jan 11 2018; 378(2): 113-125. doi:10.1056/NEJMoa1713137
5. **Cho BC, Chewaskulyong B, Lee KH, et al.** Osimertinib versus Standard of Care EGFR TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC: FLAURA Asian Subset. Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. Jan 2019;14(1):99-106. doi:10.1016/j.jtho.2018.09.004
6. **J. Zhou, L. Shen, D. Lv.** Real-world effectiveness and safety of first-line osimertinib for EGFR-mutated advanced NSCLC in China (FLOURISH study).

Annals of Oncology. 2023;34(4):S1689- S1690. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.641

NHỮNG TIẾN BỘ TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Đỗ Kim Quế¹, Trần Mạnh Hoàng²,
Trịnh Gia Bảo², Đỗ Cao Duy Anh³

TÓM TẮT.

Ung thư phổi không tế bào nhỏ là ung thư thường gặp thứ hai nhưng là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong các bệnh ung thư. Đa số ung thư phổi được phát hiện ở giai đoạn muộn nên tiên lượng rất xấu. Những trường hợp được phát hiện ở giai đoạn sớm còn có khả năng phẫu thuật triệt căn thì tỉ lệ tái phát vẫn còn khá cao. Điều trị bổ trợ sau phẫu thuật cắt thùy phổi tiêu chuẩn cải thiện kết quả sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ.

Các tiến bộ gần đây trong chẩn đoán và điều trị ung thư phổi đã chứng minh lợi ích của điều trị bổ trợ với các thuốc trúng đích và liệu pháp miễn dịch cho những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ và có đột biến nhạy thuốc và/hoặc có biểu lộ chốt chặn miễn dịch sau khi đã được phẫu thuật tiêu chuẩn.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, điều trị bổ trợ.

SUMMARY

ADVANCES IN ADJUVANT THERAPY FOR NON SMALL CELL LUNG CANCER

¹Phó Giám đốc, Bệnh viện Thống Nhất

²Khoa Ung bướu, Bệnh viện Thống Nhất

³Bệnh viện Đại học Y Dược TP Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Kim Quế

SĐT: 0913977628

Email: dokimque@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/7/2024

Ngày phản biện: 25/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 29/7/2024

Non Small Cell Lung Cancer (NSCLC) is the second most common cancer in both sex but it is still the leading cause of cancer death. Most of NSCLC appear in late stage so the prognosis is very poor. Although, the patient in early stage NSCLC who underwent standard lobectomy but the recurrent rate is still so high. Adjuvant therapy after standard surgical therapy give the patient better in overall survival (OS) and disease Free Survival (DFS).

Recently advances in diagnosis and treatment for NSCLC show the benefit of adjuvant therapy with TKI or Immunotherapy for selected NSCLC patients.

Keywords: Non Small Cell Lung Cancer, Adjuvant therapy.

I. MỞ ĐẦU

Ung thư phổi là một trong các loại ung thư thường gặp nhất ở Việt Nam cũng như trên thế giới, đây là ung thư có tiên lượng kém và là nguyên nhân tử vong hàng đầu trong các tử vong do ung thư. Các phương pháp điều trị ung thư phổ biến bao gồm phẫu thuật, hóa trị và xạ trị. Những tiến bộ gần đây đã dẫn đến sự xuất hiện của các phương pháp mới và hiệu quả hơn, như liệu pháp miễn dịch và liệu pháp trúng đích. Khoảng 15% bệnh nhân ung thư phổi được chẩn đoán ở giai đoạn sớm¹. Mục tiêu điều trị ung thư phổi giai đoạn khu trú còn phẫu thuật được là hết bệnh, không tái phát. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính ung thư phổi không phải tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai

đoạn khu trú. Việc xác định chính xác giai đoạn của ung thư phổi không tế bào nhỏ và xác định chính xác mức độ phẫu thuật triệt căn cũng như chẩn đoán giải phẫu bệnh học và các xét nghiệm phân tử về đột biến gen, biểu lộ miễn dịch là vô cùng cần thiết cho việc chọn lựa phương pháp điều trị đa mô thức tối ưu cho người bệnh.

Hiệp hội Nghiên cứu Ung thư Phổi Quốc tế (IASLC) ¹ định nghĩa là R0 tất cả các bờ phẫu thuật không có tế bào ác tính và lấy hạch toàn bộ hoặc ít nhất phải lấy được ba hạch bạch huyết trong phổi, ba hạch rốn phổi và ba hạch từ vùng trung thất N2, tùy thuộc vào vị trí của khối u nguyên phát. IASLC chia bệnh nhân thành ba nhóm theo mức độ liên quan đến tổn thương trung thất, mỗi nhóm có tỷ lệ sống còn khác nhau. Nhóm 1: một hạch rốn phổi bị ảnh hưởng (N1, sống còn 5 năm là 48%), nhóm 2: nhiều hạch N1 hoặc một hạch N2 (sống còn 5 năm là 35%) và nhóm 3: nhiều hạch N2 (sống còn 5 năm là 20%).

Tuy nhiên việc cắt bỏ hoàn toàn u phổi và hạch chỉ đạt được trong khoảng 30% trường hợp. Những bệnh nhân sau phẫu thuật cắt toàn bộ u và nạo hạch vẫn có tỉ lệ tái phát, vì vậy cần phải có một phương thức điều trị khác kèm theo sau phẫu thuật cắt u và hạch hoàn toàn giúp hạn chế tối đa tỉ lệ tái phát, cải thiện sống còn. Các thử nghiệm lâm sàng điều trị bổ trợ với hóa chất và xạ trị và các thuốc điều trị trúng đích cho bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ sau khi phẫu thuật tiêu chuẩn đã cho thấy kết quả tốt hơn.

II. CÁC PHƯƠNG THỨC ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ

2.1. Hóa trị

Hóa trị bổ trợ trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) sau phẫu thuật cộng cho thấy hiệu quả sự gia tăng tỷ lệ sống còn

chung toàn bộ (OS) là 5% so với chỉ phẫu thuật đơn thuần do đó nhiều trung tác giả xem hóa trị bổ trợ là tiêu chuẩn sau phẫu thuật điều trị UTPKTBN ở giai đoạn còn phẫu thuật được.

Năm 2005, Butts và cs ² nghiên cứu trên 482 bệnh nhân giai đoạn IB-II từ năm 1994 đến 2001, so sánh hóa trị bổ trợ cisplatin-vinorelbine so với chỉ theo dõi ở bệnh nhân ung thư phổi đã được phẫu thuật. Sống còn toàn bộ tốt hơn ở nhóm hóa trị (94 tháng so với 73 tháng, HR: 0,69; p = 0,04). Sống thêm không bệnh (DFS) cũng tốt hơn ở nhóm hóa trị (chưa ghi nhận so với 46,7 tháng, HR: 0,60; p = 0,001), với độc tính chấp nhận được.

Nghiên cứu ANITA ³ cũng so sánh hiệu quả của cisplatin-vinorelbine bổ trợ so với theo dõi ở 840 bệnh nhân NSCLC S IB-IIIA từ 101 trung tâm. Trung vị sống còn 65,7 tháng ở nhóm hóa trị so với 43,7 tháng ở nhóm theo dõi. Sống còn 5 năm nhóm hóa trị cải thiện 8,6%, duy trì ở mức 7 năm (8,4%)

Booth và cs ⁴ nghiên cứu 1.032 bệnh nhân được điều trị hóa trị bổ trợ, trung vị thời gian bắt đầu điều trị bổ trợ là 8 tuần và 35% sau hơn 10 tuần sau phẫu thuật. Không tìm thấy mối liên hệ giữa thời gian bắt đầu điều trị bổ trợ và sống còn.

2.2. Xạ trị

Xạ trị bổ trợ được cho là làm giảm tái phát tại chỗ và tăng tỷ lệ sống còn, nhưng phân tích tổng hợp cho thấy việc sử dụng xạ trị bổ trợ làm giảm sống còn toàn bộ (từ 43% xuống 30%). Điều này có liên quan đến khả năng gây độc cho phổi và tìm liên quan đến các kỹ thuật được sử dụng trong những năm 70. Mặc dù độc tính đã giảm đáng kể nhờ những tiến bộ công nghệ mới, nhưng sự gia tăng sống còn với xạ trị bổ trợ vẫn chưa được xác nhận. Trong trường hợp cắt bỏ hoàn toàn

khối ung thư phổi pN0 - 1, việc sử dụng xạ trị bổ trợ có liên quan đến tỷ lệ sống sót thấp hơn khi so sánh với theo dõi, do đó đây không phải là phương pháp được khuyến nghị cho nhóm bệnh nhân này.

Bệnh nhân có hạch chằng N2 sau phẫu thuật có nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn, điều này có liên quan sống còn kém hơn. Lally và cs thực hiện nghiên cứu SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) công bố năm 2006⁵, với 7.465 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II–III, được điều trị xạ trị bổ trợ từ năm 1988 đến năm 2002 hoặc theo dõi; chứng tỏ sống còn 5 năm tương tự nhau, tuy nhiên họ nhận thấy tác động tiêu cực ở những bệnh nhân pN0 - 1, cũng như có lợi ích sống còn ở những bệnh nhân pN2 (tỷ lệ OS 5 năm 27% so với 20%, $P = 0,0036$)

Nghiên cứu của Wang và cs⁶ cho thấy từ 1 đến 17% các ca cắt bỏ phổi không hoàn toàn sạch tế bào ung thư R1 hoặc R2, những bệnh nhân này có nguy cơ tái phát tại chỗ cao hơn và tỷ lệ sống thêm toàn bộ thấp hơn. Do đó, xạ trị bổ trợ được khuyến nghị để cải thiện khả năng kiểm soát tại chỗ và sống còn ở những bệnh nhân không thể cắt bỏ hoàn toàn. Năm 2015 Wang và cộng sự⁶ đã nghiên cứu những bệnh nhân được cắt bỏ UTPKTBN không hoàn toàn từ năm 2003 đến năm 2011. Đây là những bệnh nhân ở giai đoạn II–III đã nhận được xạ trị bổ trợ và được liệt kê trong Cơ sở Dữ liệu Ung thư Quốc gia (NCDB: National Cancer Data Base). Nghiên cứu bao gồm những bệnh nhân xạ trị liều từ 50–74Gy; tổng cộng họ đã phân tích 3.395 bệnh nhân và chia họ thành nhóm có xạ trị bổ trợ và không. Tỷ lệ sống còn 5 năm là 32,4% so với 23,7% ($p = 0,001$) (HR 0,80; 95% CI: 0,70 – 0,92) nghiêng về nhóm bệnh nhân có xạ bổ túc. Liều 50–70

Gy có liên quan đến lợi ích sống còn, trong khi liều >70Gy cho kết quả tương tự với bệnh nhân không xạ trị bổ trợ. Họ kết luận rằng, trong trường hợp phẫu thuật cắt bỏ không hoàn toàn giai đoạn II–III N0 - 2, xạ trị liên quan sống còn cao hơn. Trong các trường hợp R2, xạ trị được đưa ra như một phương pháp điều trị triệt căn, không phải là phương pháp bổ trợ.

Nghiên cứu ANITA³ tập trung vào vai trò của hóa trị bổ trợ cisplatin-vinorelbine so với quan sát ở 840 bệnh nhân được cắt bỏ hoàn toàn. Có 232 bệnh nhân đã nhận được xạ trị bổ trợ (45–60 Gy đến 2Gy/fr). Người ta quan sát thấy rằng bệnh nhân pN2 nhận hóa trị bổ trợ cộng với xạ trị bổ trợ có sống còn 5 năm tốt hơn so với những người chỉ nhận hóa trị bổ trợ (47,4% so với 34%). Một phân tích tổng hợp năm 2010¹³ đã chứng tỏ rằng cisplatin bổ trợ sau phẫu thuật làm giảm tái phát tại chỗ và tái phát di căn xa, quan sát thấy lợi ích OS sau 5 năm là 4%, (95% CI: 3–6), tăng từ 60% lên 64%. Việc so sánh giữa phẫu thuật cộng xạ trị so với phẫu thuật cộng xạ trị cộng hóa trị cũng đạt được lợi ích sống còn ở nhóm hóa trị (HR 0,88; 95% CI: 0,81 – 0,97, $p = 0,009$), với gia tăng tỷ lệ sống còn 5 năm lên 4% (từ 29% lên 33%).

Le Pechoux và cs⁷ thực hiện thử nghiệm Lung ART một nghiên cứu giai đoạn III từ viện Goustave-Roussy, so sánh điều trị xạ trị bổ trợ kỹ thuật mới so với theo dõi ở bệnh nhân UTPKTBN cắt bỏ được. Mục tiêu chính là sống còn không bệnh (DFS), mục tiêu phụ là độc tính, kiểm soát tại chỗ tại vùng, sống còn toàn bộ. Tại ESMO 2020, Cecile Le Pechoux đã trình bày dữ liệu sơ bộ, bao gồm 252 bệnh nhân ở nhóm xạ trị bổ trợ so với 249 bệnh nhân ở nhóm chứng. Kết quả không cải thiện sống còn không bệnh sau 3 năm (43,8% so với 47,1%; HR 0,85; $p =$

0,16), cũng như không cải thiện sống còn toàn bộ (OS) (66,5% ở nhánh xạ trị so với 68,5% không xạ). Lợi ích được thấy ở việc tái phát tại chỗ (46,1% so với 25%), nhưng liên quan đến sự gia tăng tỷ lệ tử vong (5,3% so với 14,6%) ở nhóm điều trị xạ trị, do độc tính trên tim phổi (16,2%).

2.3. Các liệu pháp điều trị hỗ trợ toàn thân mới

Tiền bộ trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn không phẫu thuật được với các thuốc trúng đích phân tử nhỏ hay các liệu pháp miễn dịch đã đạt những thành tựu nhất định, hiệu quả vượt trội so với hóa trị chuẩn; vì vậy điều trị giai đoạn sớm UTPKTBN với các tác nhân này có hơn hóa trị hỗ trợ hay không?

Nghiên cứu IMPOWER-010⁸ pha 3, ngẫu nhiên, đa trung tâm, nhãn mở, được thực hiện tại 227 địa điểm ở 22 quốc gia và khu vực. Thu tuyển bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên UTPKTBN được cắt bỏ u và hạch hoàn toàn giai đoạn IB (khối u ≥ 4 cm) đến IIIA theo hệ thống phân giai đoạn ung thư của UICC và AJCC (phiên bản 7). Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên (1:1) để nhận atezolizumab hỗ trợ (1200 mg mỗi 21 ngày; trong 16 chu kỳ hoặc 1 năm) hoặc chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (theo dõi và chụp CTscan thường xuyên để phát hiện bệnh tái phát) sau hóa trị liệu hỗ trợ bộ đôi với platinum (1 đến 4 chu kỳ). Tiêu chí chính, sống không bệnh được đánh giá bởi nhà nghiên cứu, phân nhóm định trước bệnh nhân giai đoạn II – I IIA khối u biểu hiện PD-L1 1% trở lên (SP263), toàn bộ bệnh nhân nhóm II – IIA, và cuối cùng toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu. Từ ngày 7/10/2015 đến ngày 19/9/2018, 1280 bệnh nhân đã được tuyển chọn sau khi cắt bỏ hoàn toàn u phổi và hạch, 1269 bệnh nhân được hóa trị hỗ trợ chuẩn, trong đó 1005 bệnh nhân đủ

điều kiện được chọn ngẫu nhiên dùng atezolizumab (n=507) hoặc chăm sóc hỗ trợ tốt nhất (n=498); 495 người trong mỗi nhóm được điều trị. Sau thời gian theo dõi trung bình 32,2 tháng (27,4 – 38,3) ở nhóm dân số giai đoạn II – IIIA, điều trị bằng atezolizumab cải thiện thời gian sống không bệnh so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất ở nhóm dân số bệnh nhân giai đoạn II – IIIA có khối u biểu hiện PD-L1 trên 1% (HR 0,66; 95% CI: 0,50 – 0,88; p=0,0039) và ở tất cả các bệnh nhân trong quần thể giai đoạn II–IIIA (HR 0,79; 95% CI: 0,64 – 0,96; p=0,020). Các biến cố bất lợi độ 3 và 4 liên quan đến Atezolizumab xảy ra ở 53 /495 (11%) bệnh nhân và các biến cố cấp 5 ở 4 bệnh nhân (1%). Kết luận của nghiên cứu: IMpower010 cho thấy lợi ích sống không bệnh với atezolizumab so với chăm sóc hỗ trợ tốt nhất sau hóa trị hỗ trợ ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn II–IIIA đã được phẫu thuật hoàn toàn, với lợi ích rõ rệt ở phân nhóm có khối u biểu hiện PD-L1 trên 1% và không có độc tính mới nào được ghi nhận. Atezolizumab sau hóa trị hỗ trợ mang lại một lựa chọn điều trị đầy hứa hẹn cho những bệnh nhân bị UTPKTBN giai đoạn sớm đã được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn. Atezolizumab đã được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận cho chỉ định hỗ trợ UTPKTBN.

Nghiên cứu KEYNOTE-091⁹ pha 3, ngẫu nhiên, mù 3 (bệnh nhân, người nghiên cứu, người phân tích dữ liệu), thu tuyển bệnh nhân từ 196 trung tâm ở 29 quốc gia. Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên UTPKTBN đã phẫu thuật cắt u và hạch hoàn toàn giai đoạn IB (bướu ≥ 4 cm), II hoặc IIIA theo AJCC (phiên bản 7) bất kể mô bệnh học và mức độ biểu hiện PD-L1, chỉ số hoạt động cơ thể 0-1; hóa trị hỗ trợ cân nhắc cho giai đoạn IB, khuyến cáo mạnh giai đoạn II và III, theo hướng dẫn

tại trung tâm nghiên cứu. Bệnh nhân được chia ngẫu nhiên 1:1 pembrolizumab 200mg hoặc giả dược, cả 2 nhóm được truyền mỗi 3 tuần tới 18 chu kì. Phân nhóm theo giai đoạn, có hóa trị trước hay không, biểu hiện PD-L1 (TPS) và chủng tộc. Mục tiêu chính sống không bệnh và sống không bệnh theo mức biểu hiện PD-L1 $\geq 50\%$ (TPS). Từ ngày 20/1/2016 đến ngày 6/5/2020, 1177 (60%) trong số 1955 người được sàng lọc được chỉ định ngẫu nhiên vào pembrolizumab (n=590, bao gồm n=168 với PD-L1 TPS $\geq 50\%$) hoặc giả dược (n= 587; bao gồm n=165 với PD-L1 TPS $\geq 50\%$). Thời gian theo dõi trung bình tính đến thời điểm ngừng dữ liệu (ngày 20 tháng 9 năm 2021, phân tích giữa kì lần 2) 35,6 tháng (27,1–45,5). Trong dân số chung, trung vị thời gian sống không bệnh là 53,6 tháng (95% CI: 39,2 – chưa ghi nhận) ở nhóm pembrolizumab so với 42,0 tháng (31,3 – chưa ghi nhận) ở nhóm dùng giả dược (HR 0,76; 95% CI: 0,63 – 0,91, p=0,0014). Trong dân số có biểu hiện PD-L1 TPS $\geq 50\%$, trung vị sống không bệnh chưa ghi nhận ở cả 2 nhóm pembrolizumab (95% CI: 44,3 – chưa ghi nhận) hoặc nhóm giả dược (95% CI: 35,8 – chưa ghi nhận); (HR 0,82; 95% CI: 0,57 – 1,18; p=0,14). Độc tính độ 3 trở lên xảy ra ở 198/580 (34%) bệnh nhân pembrolizumab và 150/581 (26%) bệnh nhân dùng giả dược. Các biến cố độ 3 hoặc nặng hơn xảy ra ở ít nhất 10 người tham gia trong cả hai nhóm điều trị là tăng huyết áp 35 (6%) và viêm phổi 12 (2%) với pembrolizumab và tăng huyết áp 32 (6%) so với giả dược. Độc tính độ 3 trở lên xảy ra ở ít nhất 10 người tham gia trong cả hai nhóm điều trị là tăng huyết áp 35 (6%) và viêm phổi 12 (2%) nhánh pembrolizumab so với tăng huyết áp 32 (6%) nhánh giả dược. Các độc tính nghiêm trọng xảy ra ở 142 (24%)

người tham gia nhóm pembrolizumab và 90 (15%) ở nhóm giả dược; các độc tính nghiêm trọng xảy ra ở hơn 1% số người tham gia là viêm phổi 13 (2%), viêm phổi mô kẽ 12 (2%) và tiêu chảy 7 (1%) nhánh pembrolizumab và viêm phổi 9 (2%) nhánh giả dược. Các độc tính liên quan đến điều trị đã dẫn đến tử vong ở 4 (1%) người tham gia được điều trị bằng pembrolizumab (một ca sốc tim và viêm cơ tim, một do sốc nhiễm trùng và viêm cơ tim, một do viêm phổi và một do đột tử không rõ nguyên nhân) và không có bệnh nhân nào ở nhánh điều trị bằng giả dược. Kết luận của nghiên cứu: pembrolizumab cải thiện đáng kể sống không bệnh so với giả dược và không phát hiện độc tính mới ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IB–IIIA được phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn, không chọn lọc PD-L1. Pembrolizumab có khả năng là một lựa chọn điều trị mới UTPKTBN giai đoạn IB–IIIA sau khi phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn và hóa trị hỗ trợ bất kể tình trạng PD-L1. Pembrolizumab chưa được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận cho chỉ định hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm đã phẫu thuật cắt u và hạch hoàn toàn.

Nghiên cứu CTONG-1104¹⁰ ngẫu nhiên pha 3 điều trị hỗ trợ gefitinib so với hóa trị hỗ trợ vinorelbine-cisplatin. Từ tháng 9/2011 đến tháng 4/2014, 222 bệnh nhân từ 27 trung tâm được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 gefitinib hỗ trợ (n=111) hoặc vinorelbine-cisplatin (n=111). Nghiên cứu thu nhận những bệnh nhân UTPKTBN có đột biến kích hoạt EGFR (exon 19 deletion hoặc exon 21 L858R) giai đoạn II-III A (N1 N2) đã được cắt bỏ u nạo hạch hoàn toàn, nhận gefitinib trong 24 tháng hoặc vinorelbine-cisplatin mỗi 3 tuần trong bốn chu kỳ. Kết cục chính sống còn không bệnh; kết cục phụ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh ở

thời điểm 3 năm 5 năm và tỉ lệ sống còn toàn bộ ở thời điểm 5 năm. Kết quả phân tích cuối kì, thời gian theo dõi trung bình 80,0 tháng. Trung vị sống còn toàn bộ lần lượt là 75,5 và 62,8 tháng với gefitinib và vinorelbine-cisplatin (HR 0,92; 95% CI: 0,62 – 1,36; $p = 0,674$); tỷ lệ sống còn sau 5 năm tương ứng là 53,2% và 51,2% ($p = 0,784$). Liệu pháp tiếp theo được thực hiện khi bệnh tiến triển 68,4% và 73,6% bệnh nhân dùng gefitinib và vinorelbine-cisplatin, tương ứng. Liệu pháp nhắm đích tiếp theo đóng góp nhiều nhất vào sống còn không bệnh (OS) (HR 0,23; 95% CI: 0,14 – 0,38) so với không điều trị tiếp theo. Tỷ lệ sống không bệnh 3 năm cập nhật lần lượt là 39,6% và 32,5% với gefitinib và vinorelbine-cisplatin ($p = 0,316$) và tỷ lệ sống không bệnh 5 năm lần lượt là 22,6% và 23,2% ($p = 0,928$). Kết luận của nghiên cứu: liệu pháp hỗ trợ gefitinib ở những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm đột biến EGFR giai đoạn đầu đã chứng minh sống còn toàn bộ được cải thiện so với hóa trị liệu tiêu chuẩn. Mặc dù lợi thế sống còn không bệnh này không chuyển thành sự khác biệt đáng kể về sống còn toàn bộ, sống còn với gefitinib hỗ trợ là dài nhất so với dữ liệu trước đây. Gefitinib chưa được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận trong điều trị hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm có đột biến EFGR.

Nghiên cứu ALINA¹¹ ngẫu nhiên, pha 3, nhãn mở, toàn cầu, điều trị hỗ trợ alectinib cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm đã phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn IB-IIIA có đột biến ALK so với hóa trị hỗ trợ bộ đôi với platinum chuẩn. Những bệnh nhân UTPKTBN tiến xa có đột biến ALK electinib là điều trị ưu tiên hàng đầu. Nghiên cứu thu tuyển bệnh nhân đủ 18 tuổi trở lên, có chỉ số hoạt động cơ thể 0-1 UTPKTBN giai đoạn IB (>4 cm) - IIIA (theo UICC/AJCC phiên

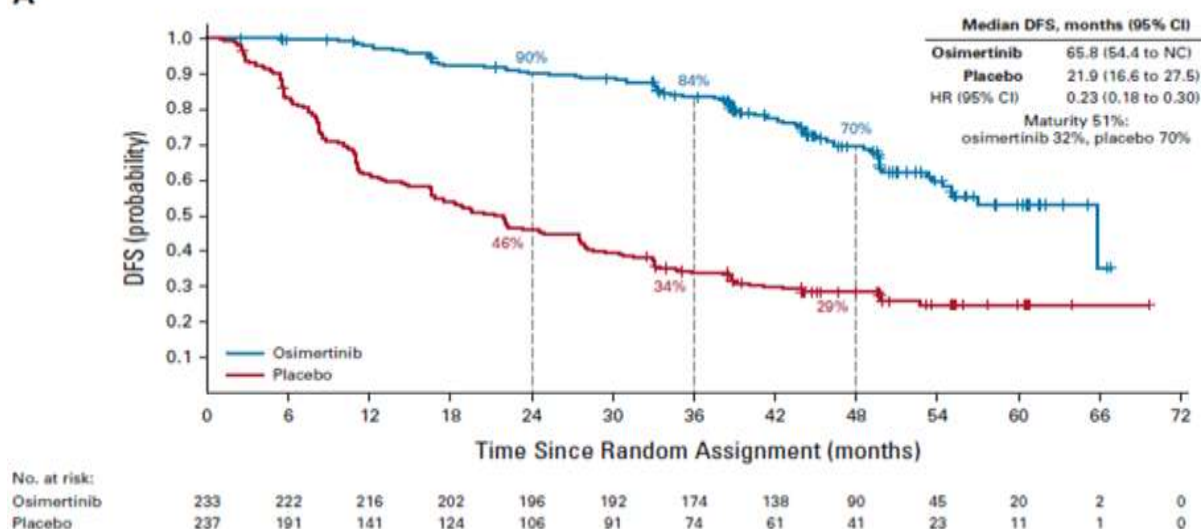
bản thứ 7) đã được phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn có đột biến ALK. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 nhận alectinib đường uống 600 mg hai lần mỗi ngày hoặc tối đa bốn chu kỳ hóa trị hỗ trợ chuẩn mỗi chu kì 21. Phân tầng theo giai đoạn (IB so với II so với IIIA) và chủng tộc (Châu Á và không phải Châu Á). Alectinib được dùng tối đa 24 tháng hoặc cho đến khi bệnh tái phát, độc tính không thể chấp nhận được hoặc bệnh nhân rút lại sự đồng ý. Tiêu chí chính: sống không bệnh (DFS) do nghiên cứu viên đánh giá, các kết cục khác bao gồm: sống còn không bệnh di căn não, sống còn toàn bộ, độ an toàn. Thời điểm phân tích dữ liệu 26/6/2023 và báo cáo giữa kì ESMO 10/2023 tổng cộng 257 bệnh nhân được phân ngẫu nhiên nhận alectinib ($n=130$) hoặc hóa trị chuẩn ($n=127$), các đặc điểm cơ bản cân bằng tốt giữa các nhánh; thời gian theo dõi trung bình là 27,8 tháng. Lợi ích sống còn không bệnh khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm sử dụng alectinib so với hóa trị hỗ trợ chuẩn ở giai đoạn II-IIIA (HR 0,24; 95% CI: 0,13 – 0,45) và toàn bộ quần thể dân số (HR 0,24; 95%CI: 0,13 – 0,43). Lợi ích về sống không bệnh di căn não có ý nghĩa lâm sàng (HR 0,22; 95% CI: 0,08 – 0,58). Dữ kiện sống còn toàn bộ chưa đủ thời gian đánh giá. Không phát hiện độc tính nào mới. Kết luận của phân tích này: alectinib là thuốc ức chế ALK đầu tiên cải thiện đáng kể sống còn không bệnh so với hóa trị hỗ trợ chuẩn và cung cấp chiến lược điều trị mới hiệu quả cho những bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn sớm đã phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn có đột biến ALK. Alectinib chưa được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận trong điều trị hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm có đột biến EFGR.

Nghiên cứu ADAURA¹² pha 3 ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi tuyển chọn 682

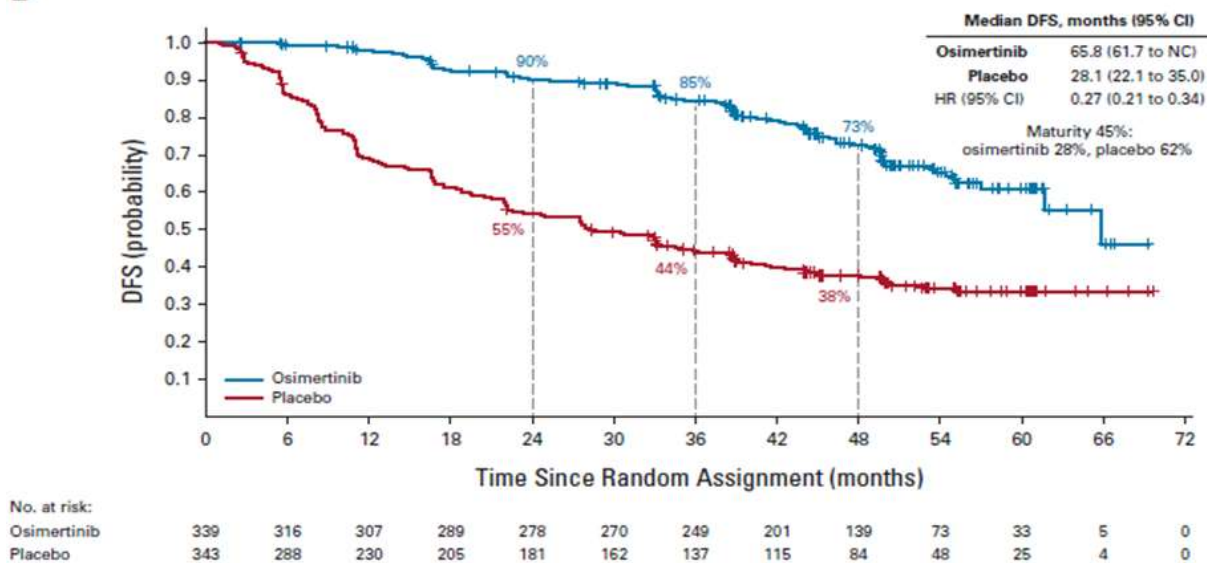
bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IB-IIIa (AJCC/UICC phiên bản 7) đã phẫu thuật cắt u nạo hạch hoàn toàn có đột biến EGFR (exon 19 deletion/exon 21 L858R) có thể được hóa trị hỗ trợ trước được phân ngẫu nhiên tỉ lệ 1:1 nhận osimertinib 80mg ngày 1 lần (n=339) so với giả dược (n=343) trong 3 năm. Kết cục chính sống còn không bệnh đánh giá theo nghiên cứu viên giai đoạn II-IIa. Kết cục phụ sống còn không bệnh giai đoạn IB-IIIa, sống còn toàn bộ và an toàn. Các mô hình tái phát và sống còn không bệnh di căn nào là kết cục thăm dò được định trước. Trong báo cáo cập nhật kết quả cuối cùng năm 2023; giai đoạn II-IIIa trung vị sống còn không bệnh 65,8 tháng (54,4 – NC) (osimertinib) so với 28,1 tháng (16,6 – 27,5) giả dược (HR 0,23; 95% CI: 0,18 – 0,30); tỷ lệ sống còn không bệnh sau 4 năm là 70% (osimertinib) và 29% (giả dược); tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm là 85% (osimertinib) và 73% (giả dược) (HR 0,49; 95% CI: 0,33 – 0,73; p=0,0004). Trong dân số toàn bộ, trung vị sống còn không bệnh 65,8 tháng (61,7 –

NC) (osimertinib) so với 28,1 tháng (22,1 – 35,0) (giả dược) (HR 0,27; 95% CI: 0,21 – 0,34); tỷ lệ sống còn không bệnh sau 4 năm là 73% (osimertinib) và 38% (giả dược); tỉ lệ sống còn toàn bộ sau 5 năm là 88% (osimertinib) và 78% (giả dược) (HR 0,49; 95% CI: 0,34 – 0,70; p<0,0001). Rất ít bệnh nhân được điều trị bằng osimertinib bị tái tại chỗ tại vùng và tái phát di căn xa so với giả dược. Nguy cơ sống còn không bệnh di căn nào ở giai đoạn II-IIIa HR 0,24 (95% CI: 0,14 – 0,42). Dữ liệu an toàn lâu dài của osimertinib phù hợp với phân tích ban đầu. Kết luận của nghiên cứu: osimertinib chứng tỏ kéo dài lợi ích sống còn không bệnh vượt trội so với giả dược, giảm nguy cơ tái phát tại vùng và di căn xa, cải thiện sống còn không bệnh di căn nào và hồ sơ an toàn nhất quán; hỗ trợ cho hiệu quả osimertinib hỗ trợ UTPKTBN có đột biến EGFR đã được điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ u và hạch hoàn toàn. Osimertinib đã được Bộ Y tế Việt Nam chấp thuận trong điều trị hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm có đột biến EFGR.

A



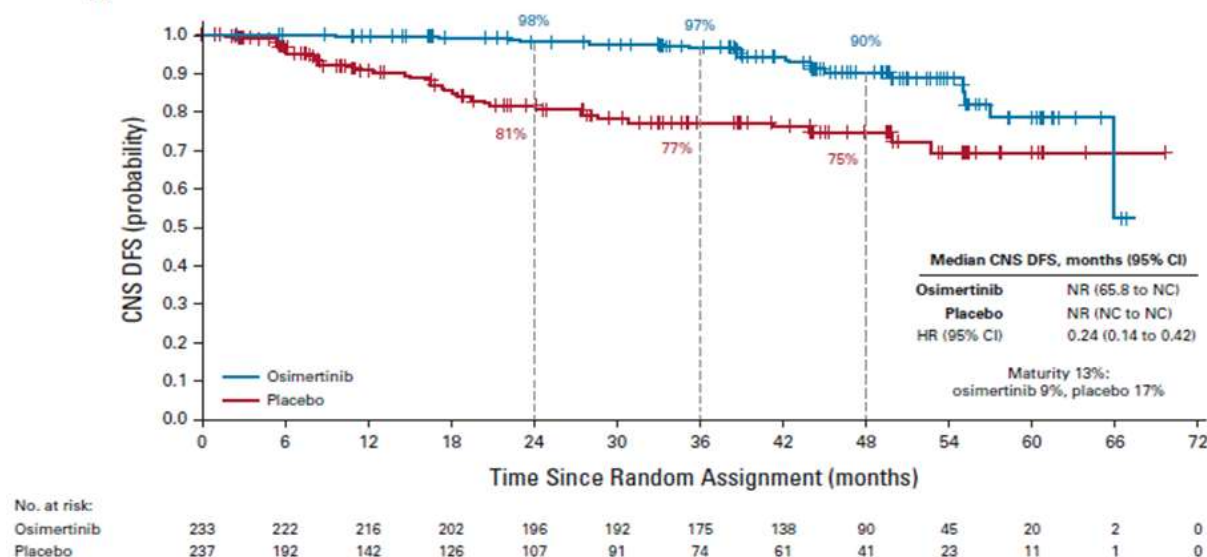
B



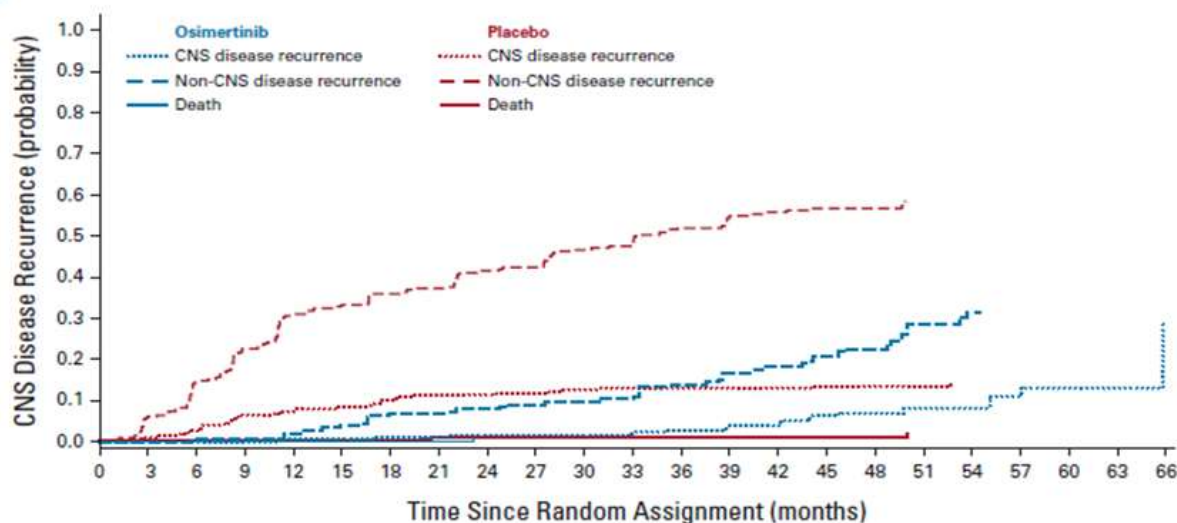
Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không bệnh giai đoạn II-III A (A) và toàn bộ dân số (B)

Trong nghiên cứu ADAURA trung vị sống còn không bệnh di căn não chưa tính được NR (65,8 – NC) (osimertinib) so với giả được NR (NC – NC) (HR 0,24; 95% CI: 0,14 – 0,42) ; cũng như tỉ lệ tái phát di căn não cũng ít hơn ở nhánh osimertinib; phải chăng osimertinib qua được hàng rào máu não tốt hơn các EGFR-TKI khác và các tác nhân hóa trị, chúng ta cùng lược xem các báo cáo thuốc ung thư qua hàng rào máu não.

A



B



Biểu đồ 2: Sống thêm không bệnh tái phát ở hệ thần kinh trung ương

Osimertinib đã cho thấy hoạt động trên hệ thần kinh trung ương trong các thử nghiệm pha III (FLAURA và AURA3) mang lại cải thiện việc điều trị di căn não so với các liệu pháp hiện tại. Trong thử nghiệm FLAURA, những bệnh nhân di căn não được điều trị bằng osimertinib cho thấy nguy cơ tiến triển bệnh hoặc tử vong giảm 52% so với EGFR-TKI khác có khả năng thấm qua BBB kém. Hơn nữa, ít bệnh nhân ở nhóm dùng osimertinib gặp phải tình trạng bệnh tiến triển trên thần kinh trung ương so với bệnh nhân ở nhóm chứng (12% so với 30%)²⁹.

III. KẾT LUẬN

Tiến bộ trong điều trị hỗ trợ UTPKTBN giai đoạn sớm (IB ($\geq 4\text{cm}$) – IIIA) cải thiện sống còn cho bệnh nhân.

Liệu pháp hóa trị độc tế bào hỗ trợ phù hợp hầu hết bệnh nhân giai đoạn phẫu thuật cắt thủy phổi và nạo hạch tiêu chuẩn.

Xạ trị hỗ trợ thường phù hợp với bệnh nhân có di căn hạch N2 xác định qua giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật hoặc bờ phẫu thuật còn tế bào ung thư. (R1 hoặc R2).

Liệu pháp miễn dịch hỗ trợ atezolizumab phù hợp với bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 $\geq 1\%$.

Liệu pháp trúng đích hỗ trợ osimertinib phù hợp với bệnh nhân có đột biến EGFR nhạy thuốc, chứng tỏ hiệu quả vượt trội so với các liệu pháp khác, và đặc biệt ngăn ngừa tái phát di căn não.

Liệu pháp trúng đích hỗ trợ alectinib phù hợp với bệnh nhân có đột biến ALK.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Rami-Porta R, Wittekind C, Goldstraw P.** Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2005;49(1):25-33
2. **Butts CA, Ding K, Seymour L, et al.** Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2010;28(1):29-34.

3. **Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al.** Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2006;7(9):719-727.
4. **Booth CM, Shepherd FA, Peng Y, et al.** Time to adjuvant chemotherapy and survival in non-small cell lung cancer: a population-based study. *Cancer*. 2013;119(6):1243-1250.
5. **Lally BE, Zelterman D, Colasanto JM, Haffty BG, Detterbeck FC, Wilson LD.** Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(19):2998-3006.
6. **Wang EH, Corso CD, Rutter CE, et al.** Postoperative Radiation Therapy Is Associated With Improved Overall Survival in Incompletely Resected Stage II and III Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(25):2727-2734.
7. **Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al.** Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(1):104-114.
8. **Felip E, Altorki N, Zhou C, et al.** Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet* (London, England). 2021;398(10308):1344-1357.
9. **O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, et al.** Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. 2022;23(10):1274-1286.
10. **Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, et al.** Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2021;39(7):713-722.
11. **Solomon BJ, Ahn JS, Dziadziuszko R, et al.** LBA2 ALINA: Efficacy and safety of adjuvant alectinib versus chemotherapy in patients with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *Annals of Oncology*. 2023;34:S1295-S1296.
12. **Herbst RS, Wu YL, John T, et al.** Adjuvant Osimertinib for Resected EGFR-Mutated Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer: Updated Results From the Phase III Randomized ADAURA Trial. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2023;41(10):1830-1840.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV CÓ ĐỘT BIẾN KRAS TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU NGHỆ AN

Nguyễn Khánh Toàn¹, Ngô Văn Lâm¹,
Phạm Thị Hương¹, Nguyễn Thị Tú Uyên¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Đột biến gen KRAS là một trong những đột biến gây ung thư phổ biến nhất được phát hiện ở ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN), tại Việt Nam đột biến gen KRAS đứng hàng thứ 2 chỉ sau đột biến EGFR, chiếm tỷ lệ 20%. Đối với điều trị bước một cho UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến gen KRAS liệu pháp miễn dịch hoặc hóa trị liệu dựa trên Platinum vẫn là phương pháp điều trị chính. Tuy nhiên, trên thực tế phần lớn bệnh nhân vẫn chưa tiếp cận được với liệu pháp miễn dịch nên hóa chất vẫn là tiêu chuẩn chăm sóc cho những đối tượng này, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả điều trị hóa chất trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen KRAS tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen KRAS được điều trị hóa chất tại Bệnh Viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2023.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 39,0%, kiểm soát bệnh là 75,6%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,1 tháng và thời gian sống

còn toàn bộ là 14,7 tháng. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ ở bệnh nhân có đột biến KRAS G12C và đột biến KRAS khác được điều trị bằng hóa trị. Hóa chất bộ đôi có chứa Platinum cải thiện PFS và OS so với hóa chất đơn trị.

Kết luận: Điều trị hóa chất trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS cho tỷ lệ kiểm soát bệnh tốt, phác đồ bộ đôi có chứa Platinum kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và cải thiện sống còn so với hóa chất đơn trị.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, KRAS, hóa trị

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF CHEMOTHERAPY ON STAGE IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER PATIENTS WITH KRAS MUTATION AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Background: KRAS mutation is one of the most common cancer-causing mutation detected in non-small cell lung cancer (NSCLC). In Vietnam, KRAS mutation ranks second only after EGFR mutation, accounting for 20%. As for the first-line treatment of KRAS mutant NSCLC patients, immunotherapy or platinum-based chemotherapy is still the main treatment method. However, in reality, the majority of patients still do not have access to immunotherapy, so chemotherapy is still the standard of care for

¹Bệnh viện Ung bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Tú Uyên
SĐT: 0964973296

Email: uyennguyen98296@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 28/7/2024

these subjects, so we conducted research to evaluate the treatment results of chemotherapy on stage IV NSCLC patients with KRAS mutation at Nghe An Oncology Hospital.

Materials and methods: Retrospective descriptive study on 41 stage IV NSCLC patients with KRAS mutation who received chemotherapy at Nghe An Oncology Hospital from January 2021 to December 2023.

Result: The overall response rate was 39.0%, disease control rate was 75.6%. The progression-free survival time was 8.1 months and the overall survival time was 14.7 months. There was no difference in progression-free survival and overall survival in patients with KRAS G12C mutation and other KRAS mutation treated with chemotherapy. Platinum-based chemotherapy improved PFS and OS compared with monotherapy.

Conclusion: Chemotherapy treatment in stage IV NSCLC patients with KRAS mutation shows good disease control rates, with platinum-based doublet regimens prolonging PFS and improving OS compared to monotherapy.

Keywords: Non- small cell lung cancer, KRAS, chemotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

KRAS là một trong số 3 gen của họ gen RAS, nằm ở nhánh ngắn của nhiễm sắc thể 12. Đột biến gen KRAS là một trong những đột biến gây ung thư phổ biến nhất được phát hiện ở ung thư phổi không tế bào nhỏ, được quan sát thấy ở khoảng 30% bệnh nhân, thường gặp ở ung thư biểu mô tuyến, những người hút thuốc lá và hiếm gặp ở ung thư biểu mô tế bào vảy [1]. Tại Việt Nam, trong UTPKTBN đột biến gen KRAS đứng hàng thứ 2 chỉ sau đột biến EGFR, chiếm tỷ lệ 20% [2].

Mặc dù đã có nhiều tiến bộ lớn trong việc khám phá và phát triển các liệu pháp nhắm mục tiêu trong điều trị UTPKTBN nhưng hiện tại vẫn chưa có loại thuốc nhắm vào bất kỳ đột biến KRAS nào được phê duyệt cho điều trị bước một. Gần đây, các nghiên cứu lâm sàng về thuốc nhắm mục tiêu cho KRAS G12C đã đạt được một số tiến bộ. Sorotasib và Adagrasib là hai thuốc nhắm mục tiêu KRAS được Cơ quan Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt để điều trị cho những bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS G12C đã nhận được ít nhất một liệu pháp toàn thân trước đó.

Theo các hướng dẫn thực hành lâm sàng trên thế giới, đối với điều trị đầu tay cho UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến gen KRAS liệu pháp miễn dịch hoặc hóa trị liệu dựa trên Platinum vẫn là phương pháp điều trị chính. Dựa trên kết quả của các thử nghiệm lâm sàng, liệu pháp đơn trị liệu miễn dịch đã được phê duyệt là lựa chọn điều trị đầu tiên cho UTPKTBN âm tính với đột biến gen EGFR/ALK có biểu hiện PDL-1 $\geq 50\%$, và đối với bệnh nhân có biểu hiện PD-L1 $< 50\%$, liệu pháp miễn dịch kết hợp với hóa trị và/hoặc thuốc kháng sinh mạch có thể mang lại nhiều lợi ích sống sót hơn hóa trị liệu. Tuy nhiên, trên thực tế do vấn đề về chi phí điều trị nên phần lớn bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS vẫn chưa tiếp cận được với liệu pháp điều trị miễn dịch nên hóa trị vẫn là tiêu chuẩn chăm sóc cho những đối tượng bệnh nhân này. Theo tác giả Anna K. Brady và cộng sự, thời gian sống thêm toàn bộ ở bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS điều trị bằng hóa trị là 15,6 tháng, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là

7 tháng [3].

Tại Việt Nam, còn ít nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị hóa chất trên đối tượng bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến gen KRAS, do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu: **“Đánh giá kết quả điều trị hóa chất trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS tại bệnh viện Ung bướu Nghệ An.”**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS được điều trị bằng hóa chất tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Chẩn đoán là UTPKTBN giai đoạn IV (Theo phân loại TNM lần thứ 8 của IASLC năm 2017) có đột biến gen KRAS
- Được điều trị bước một bằng hóa chất đơn trị hoặc phối hợp, tối thiểu 2 chu kỳ
- Chỉ số toàn trạng PS ECOG 0-2 (PS: Performance Status – chỉ số toàn trạng).
 - Không mắc bệnh ung thư khác.
 - Có các tổn thương đích có thể đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.
 - Không mắc các bệnh cấp tính, mãn tính trầm trọng trong thời gian gần.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Hồ sơ lưu trữ không có đủ thông tin nghiên cứu.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mô tả hồi cứu

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu thuận tiện, thu nhận 41 bệnh nhân.

2.2.3. Các bước tiến hành

- Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất, dựa trên các thông tin hồi cứu từ hồ sơ bệnh án được lưu trữ. Gọi điện hẹn khám lại, phỏng vấn qua điện thoại bệnh nhân đã điều trị.

- Ghi nhận một số đặc điểm: tuổi, chỉ số hoạt động theo thang điểm PS ECOG, loại đột biến KRAS, phác đồ điều trị.

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 sau mỗi 2 chu kỳ hoặc khi có lâm sàng bất thường.

- Đánh giá hiệu quả điều trị: tỷ lệ đáp ứng (ORR), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS), thời gian sống còn toàn bộ (OS).

2.2.4. Xử lý phân tích số liệu

Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm SPSS 25.0. Sử dụng thống kê mô tả, tính tần suất tỷ lệ với biến định tính, giá trị trung bình với biến định lượng. Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, thời gian sống còn toàn bộ bằng phương pháp Kaplan –Meier, kiểm định sự khác biệt bằng Log-rank test.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu

- Phác đồ điều trị đã được áp dụng điều trị theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam
- Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều hoàn toàn tự nguyện tham gia.
- Đảm bảo bảo mật thông tin liên quan đến đối tượng tham gia.
- Bệnh nhân được tiếp tục điều trị với phác đồ duy trì hoặc bước tiếp theo nếu có chỉ định.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân	Số lượng (%)
Tuổi: TB $\pm$ SD	65,8 $\pm$ 8,3 (46-83)
Phân nhóm đột biến KRAS	
KRAS G12 C	27 (65,9)
Khác	14 (34,1)
PS ECOG	
0 -1	32 (78,0)
2	9 (22,0)
Phác đồ điều trị	
Hóa trị bộ đôi chứa Platinum	33 (80,5)
Hóa trị đơn chất	8 (19,5)

Chú thích: TB: Trung bình, SD: Độ lệch chuẩn PS: Performance Status, KRAS: Kristen rat sarcoma, PS: Performance Status

Nhận xét: tuổi TB là 65,8 $\pm$ 8,3 tuổi, bệnh nhân có thể trạng PS ECOG 0-1 chiếm 78,0%. Đột biến KRAS G12C chiếm tỷ lệ

cao 65,9% và đa phần được điều trị bằng phác đồ hóa chất bộ đôi chứa Platinum (80,5%).

3.2. Kết quả điều trị

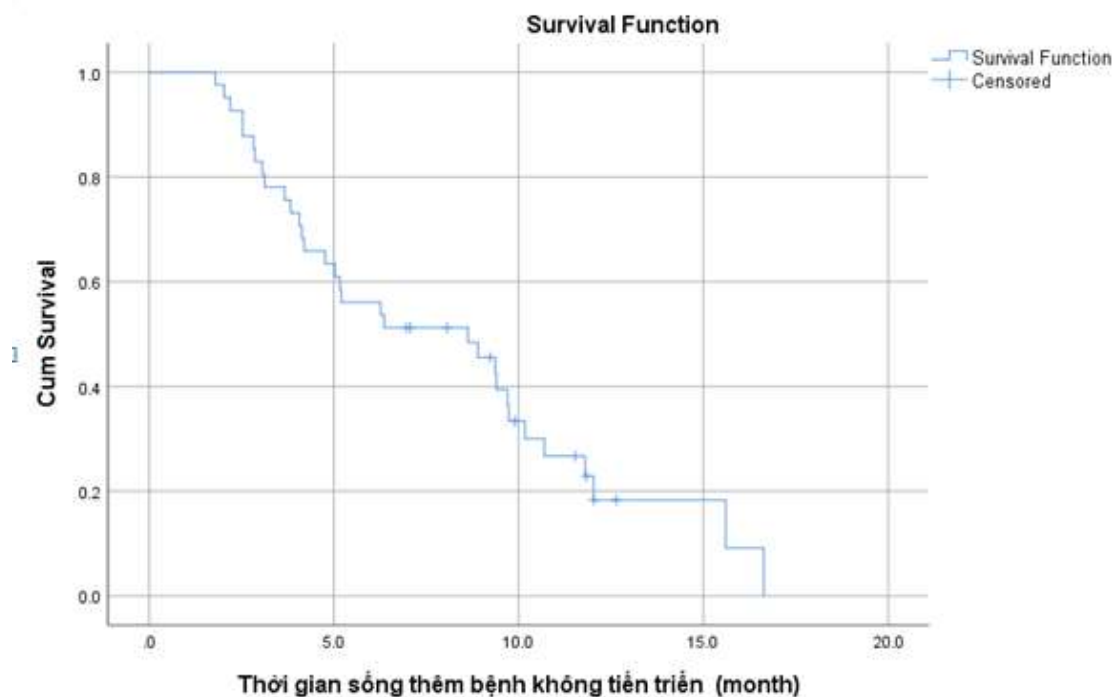
3.2.1. Đáp ứng điều trị

Bảng 3.2. Đáp ứng điều trị

Tình trạng đáp ứng	Số lượng (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0 (0,0)
Đáp ứng một phần	16 (39,0)
Bệnh ổn định	15 (36,6)
Bệnh tiến triển	10 (24,4)
Tổng	41 (100)

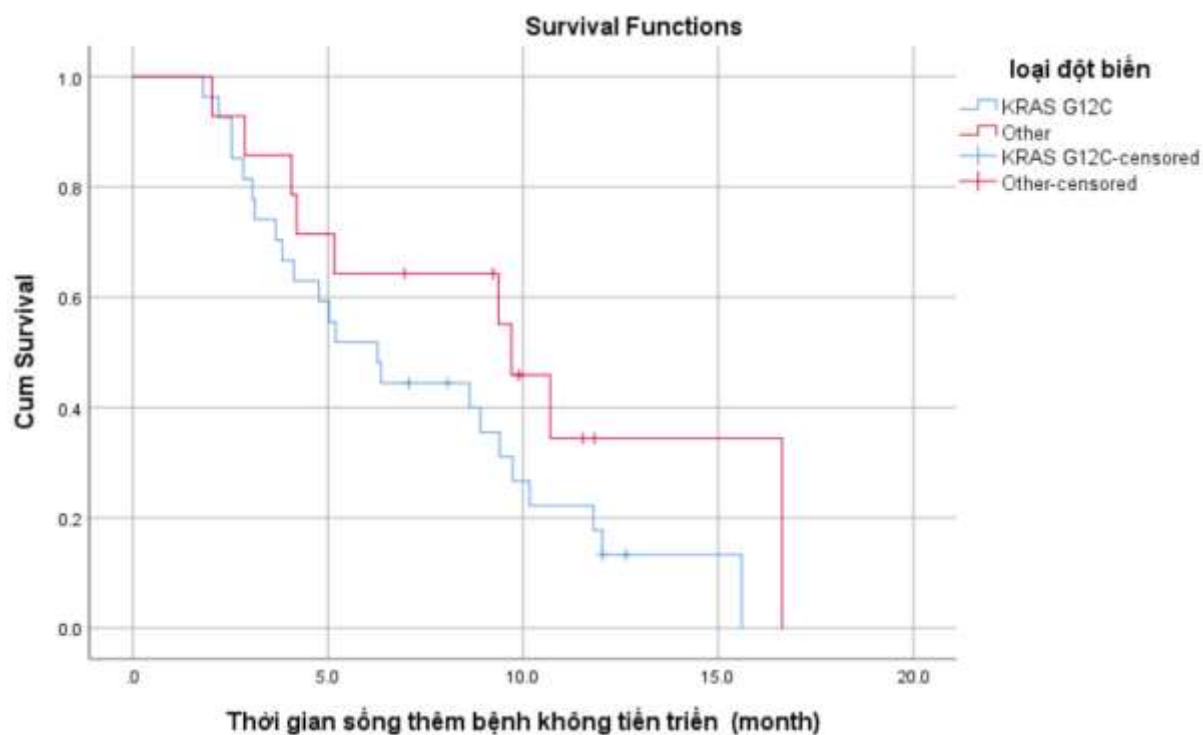
Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh 75,6%, bệnh nhân đáp ứng một phần chiếm 39,0%, bệnh ổn định 36,6%, không có bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn.

3.2.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

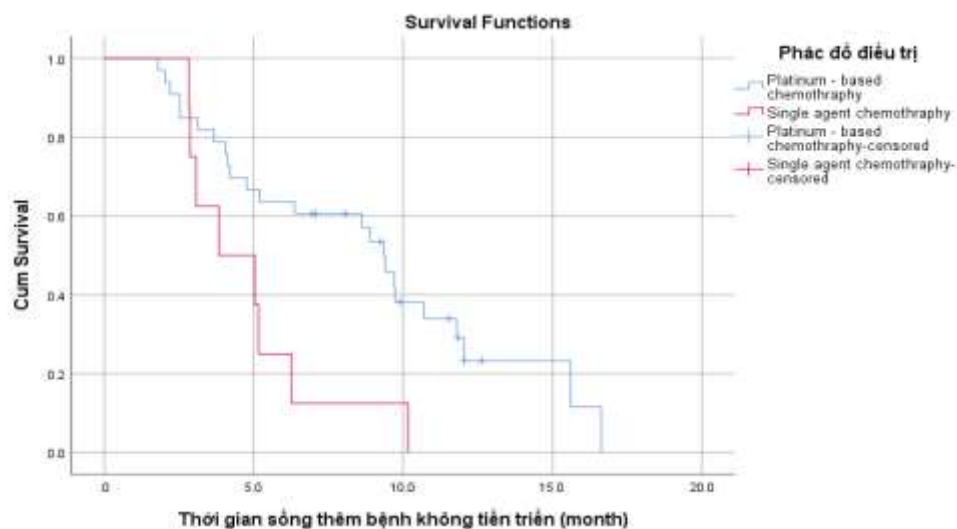


Hình 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển theo Kaplan Meir

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,1 tháng.



2A. Phân nhóm đột biến KRAS



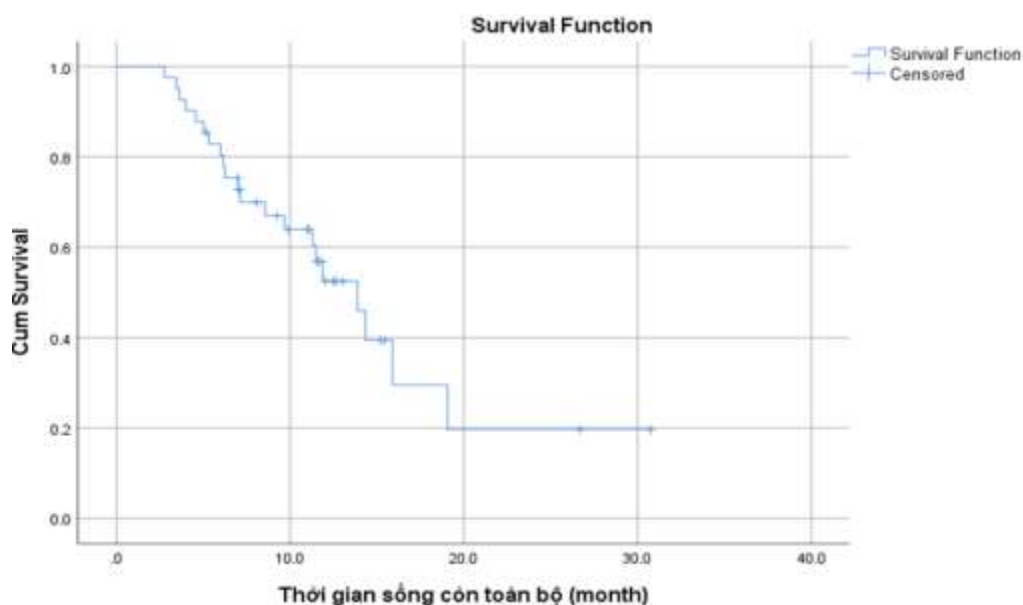
2B. Phác đồ điều trị

Hình 2: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS ở các phân nhóm: Phân tích Kaplan-Meier, test Log-rank

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm KRAS G12C thấp hơn nhóm KRAS không phải G12C (7,3 so với 10,0 tháng, khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$) (hình 2A); ở nhóm

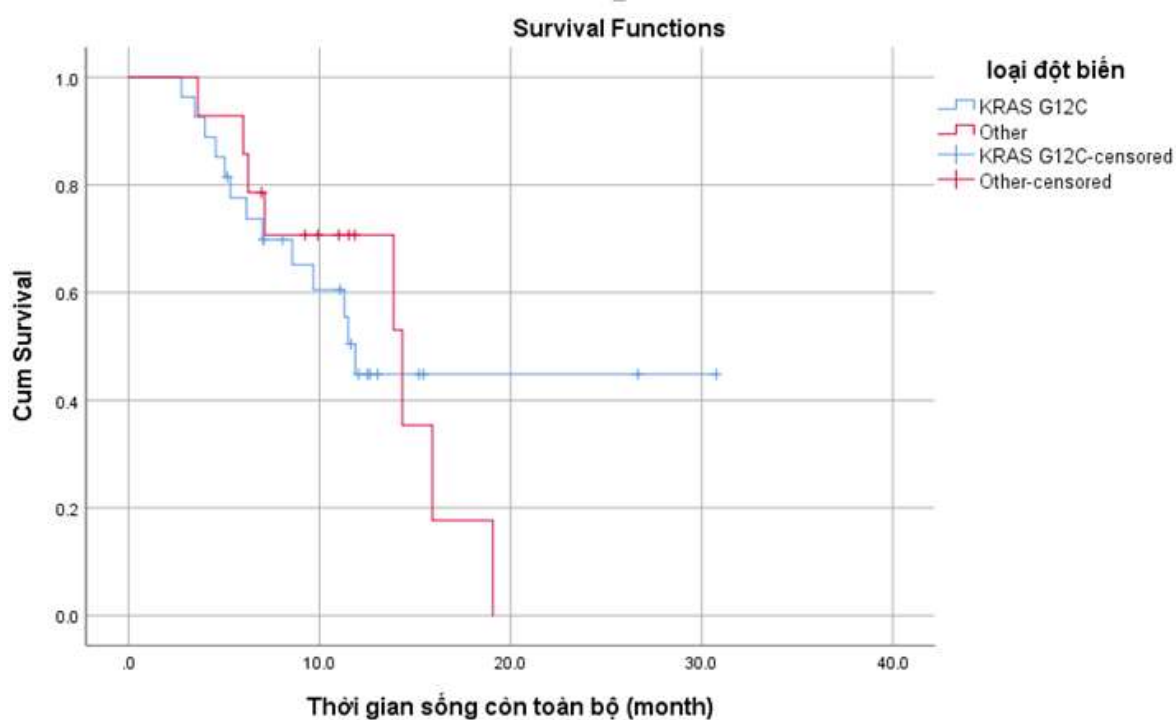
điều trị bằng phác đồ hóa chất bộ đôi Platinum cao hơn nhóm hóa chất đơn trị (9,0 so với 4,9 tháng, $p=0,013$) (Hình 2B).

3.2.3. Thời gian sống còn toàn bộ

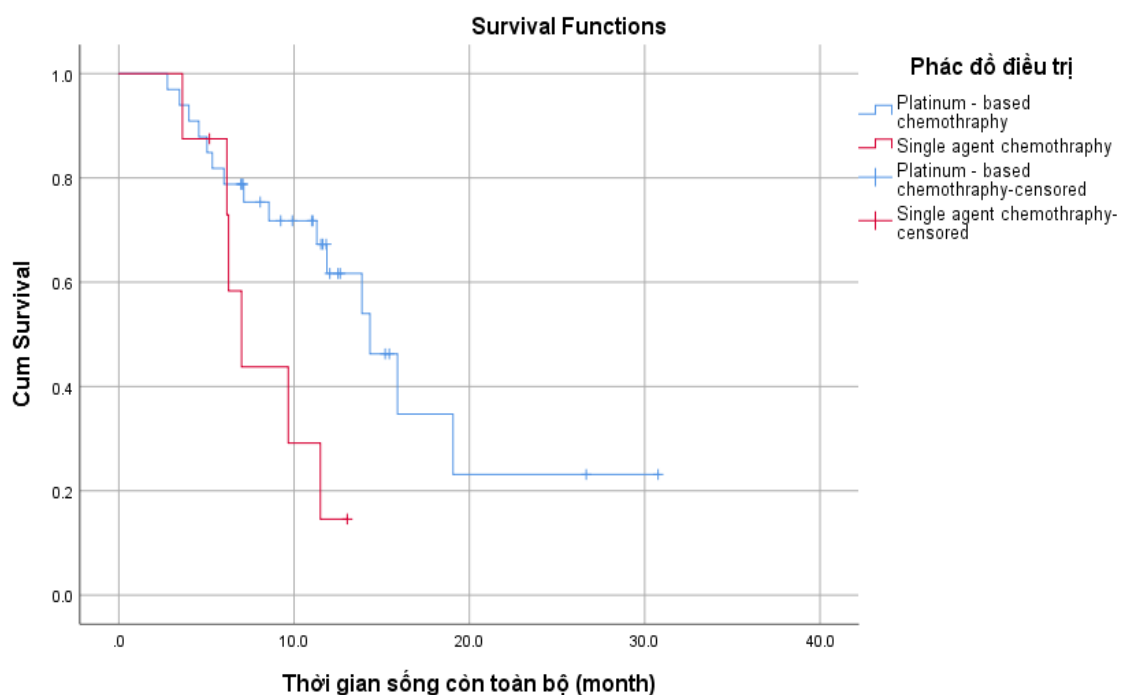


Hình 3. Thời gian sống còn toàn bộ theo Kaplan Meir

Nhận xét: Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 14,7 tháng.



4A. Phân nhóm đột biến KRAS



4B. Phác đồ điều trị

Hình 4: Thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS ở các phân nhóm: Phân tích Kaplan-Meier, test Log-rank

Nhận xét: Trung vị thời gian sống còn toàn bộ ở bệnh nhân có đột biến KRAS G12C là 17,9 tháng, nhóm đột biến KRAS không phải G12C là 12,8 tháng, $p=0,905$ (Hình 4A); nhóm điều trị bằng phác đồ hóa trị bộ đôi Platinum là 16,0 tháng cao hơn nhóm hóa chất đơn trị là 8,3 tháng, $p=0,027$ (Hình 4B)

IV. BÀN LUẬN

Đột biến KRAS được xem là một trong những yếu tố tiên lượng xấu ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng cũng như thời gian sống thêm ở những bệnh nhân UTPKTBN điều trị bằng hóa chất trong những nghiên cứu đã được công bố trước đây. Nghiên cứu của chúng tôi trên 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS ghi nhận tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 39,0 %, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 75,6%. Kết quả này tương đồng với kết quả của Yanxialiu và cộng sự khi ghi nhận tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 34,55% [4]. Theo Macerelli, tỷ lệ kiểm soát bệnh ở bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS khi điều trị bằng hóa trị là 76% [5].

Trong nghiên cứu này, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,1 tháng, dài nhất là 16,6 tháng. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Yanxialiu và cộng sự ghi nhận PFS là 9 tháng [4]. Một nghiên cứu tại Ý trên đối tượng bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS điều trị bước một bằng hóa trị liệu dựa trên Platinum cho kết quả PFS là 6,6 tháng [6], nghiên cứu của nhóm tác giả người Hà Lan ghi nhận PFS là 4,0 tháng [7], thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nguyên nhân có thể là do trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân được điều trị

duy trì sau khi bệnh được kiểm soát với phác đồ điều trị bước một. Dữ liệu nghiên cứu ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm có đột biến KRAS G12C là 7,3 tháng và nhóm đột biến KRAS không phải G12C là 10,0 tháng, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Một nghiên cứu tại Trung Quốc trên 218 bệnh nhân UTPKTBN có đột biến KRAS cũng cho kết quả tương đồng khi ghi nhận không có sự khác biệt về PFS giữa nhóm đột biến KRAS G12C và KRAS không phải G12C (4,4 tháng so với 4,2 tháng, $p=0,202$) [8]. Nghiên cứu của tác giả Martin Sebastian và cộng sự cũng báo cáo kết quả tương tự [9]. Các hướng dẫn thực hành lâm sàng hiện nay khuyến cáo miễn dịch đơn trị hoặc phối hợp với hóa trị bộ đôi Platinum tùy thuộc vào mức độ biểu hiện PLD-1 là lựa chọn đầu tay trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến KRAS, tuy nhiên lựa chọn điều trị sẽ được cá nhân hóa tùy thuộc vào thể trạng cũng như khả năng tiếp cận điều trị của mỗi bệnh nhân. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ điều trị sẽ được quyết định dựa trên đánh giá của bác sĩ lâm sàng và lựa chọn của bệnh nhân, những trường hợp được điều trị hóa trị đơn chất chủ yếu là những bệnh nhân lớn tuổi và có chỉ số thể trạng PS ECOG 2. Kết quả ghi nhận thời gian sống thêm bệnh không tiến triển ở nhóm bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ hóa chất bộ đôi có chứa Platinum cao hơn so với nhóm điều trị hóa trị đơn chất (9,0 tháng so với 4,9 tháng, $p=0,013$). Trong trường hợp bệnh nhân không tiếp cận được với liệu pháp miễn dịch, hóa chất bộ đôi có chứa Platinum vẫn là lựa chọn ưu tiên và mang lại lợi ích cho bệnh

nhân UTPKTBN có đột biến KRAS.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 14,7 tháng. Theo tác giả Anna K. Brady và cộng sự, thời gian sống còn toàn bộ của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS điều trị bằng hóa trị là 15,6 tháng [3], nghiên cứu của Yanxia Liu cho kết quả là 14,7 tháng [4], tương đương với nghiên cứu của chúng tôi. Đột biến KRAS được báo cáo là yếu tố tiên lượng kém ảnh hưởng đến sống còn trong những nghiên cứu trước đây, Si-Yang và cộng sự đã báo cáo thời gian sống thêm toàn bộ ở nhóm có đột biến KRAS ngắn hơn so với nhóm không có đột biến (15,1 tháng so với 26,7 tháng, $p=0,002$) [10], Mirko Marabese cũng ghi nhận kết quả tương tự (14,3 tháng ở bệnh nhân không có đột biến và 10,6 tháng ở bệnh nhân có đột biến KRAS, $p=0,032$) [6]. Khi phân tích trên những bệnh nhân có đột biến KRAS, chúng tôi không tìm thấy sự khác biệt về thời gian sống còn toàn bộ ở nhóm bệnh nhân có đột biến KRAS G12C và đột biến KRAS khác ($p=0,905$). Kết quả này phù hợp với những nghiên cứu trước đây khi ghi nhận thời gian sống còn toàn bộ là tương tự nhau ở 2 nhóm. Trong nghiên cứu này nhóm bệnh nhân được điều trị bước một bằng phác đồ bộ đôi chứa Platinum có thời gian sống còn toàn bộ cao hơn so với nhóm điều trị hóa trị đơn chất (16,0 tháng so với 8,3 tháng, $p=0,027$). Phân tích của Yanxia Liu đánh giá hiệu quả của các phác đồ hóa trị khác nhau đối với UTPKTBN có đột biến KRAS phát hiện ra rằng hóa trị bộ đôi có chứa Platinum mang lại lợi ích sống còn cho bệnh nhân hơn, trong đó phác đồ Palitaxel + Platinum làm tăng tỷ

lệ đáp ứng. Ngoài ra, việc bổ sung thuốc kháng sinh mạch vào phác đồ cải thiện đáng kể cả về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống còn [4].

Hạn chế của nghiên cứu này là nghiên cứu hồi cứu, cỡ mẫu còn nhỏ và được thực hiện tại đơn trung tâm. Cần có thêm nghiên cứu sâu hơn, đa trung tâm, trên cỡ mẫu lớn hơn để phân tích thêm về giá trị tiên lượng của đột biến KRAS trong hóa trị liệu cũng như so sánh đáp ứng với các phác đồ hóa trị khác nhau ở những bệnh nhân mắc UTPKTBN giai đoạn IV dựa trên đột biến và phân nhóm KRAS.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV có đột biến KRAS cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 39,0%, tỷ lệ kiểm soát bệnh tốt (75,6%). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 8,1 tháng và thời gian sống còn toàn bộ là 14,7 tháng, trong đó hóa chất bộ đôi có chứa Platinum kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và cải thiện sống còn so với hóa chất đơn trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Reck M, Carbone DP, Garassino M, Barlesi F. Targeting KRAS in non-small-cell lung cancer: recent progress and new approaches. *Annals of Oncology*. 2021 Sep 1;32(9):1101–10.
2. Dang ATH, Tran VU, Tran TT, Thi Pham HA, Le DT, Nguyen L, et al. Actionable Mutation Profiles of Non-Small Cell Lung Cancer patients from Vietnamese population. *Sci Rep*. 2020 Feb 17;10(1):2707.
3. Brady AK, McNeill JD, Judy B, Bauml J, Evans TL, Cohen RB, et al. Survival

outcome according to KRAS mutation status in newly diagnosed patients with stage IV non-small cell lung cancer treated with platinum doublet chemotherapy. *Oncotarget*. 2015 Sep 3;6(30):30287–94.

4. **Liu Y, Gao Y, Wang Y, Zhao C, Zhang Z, Li B, et al.** A single center analysis of first-line treatment in advanced KRAS mutant non-small cell lung cancer: real-world practice. *BMC Cancer*. 2022 Nov 14;22:1175.
5. **Macerelli M, Caramella C, Faivre L, Besse B, Planchard D, Polo V, et al.** Does KRAS mutational status predict chemoresistance in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC)? *Lung Cancer*. 2014 Mar;83(3):383–8.
6. **Marabese M, Ganzinelli M, Garassino MC, Shepherd FA, Piva S, Caiola E, et al.** KRAS mutations affect prognosis of non-small-cell lung cancer patients treated with first-line platinum containing chemotherapy. *Oncotarget*. 2015 Sep 15;6(32):34014–22.
7. **Mellema WW, Dingemans AMC, Thunnissen E, Snijders PJF, Derks J, Heideman DAM, et al.** KRAS Mutations in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer Patients Treated with First-Line Platinum-Based Chemotherapy Have No Predictive Value. *Journal of Thoracic Oncology*. 2013 Sep 1;8(9):1190–5.
8. **Jia Y, Jiang T, Li X, Zhao C, Zhang L, Zhao S, et al.** Characterization of distinct types of KRAS mutation and its impact on first-line platinum-based chemotherapy in Chinese patients with advanced non-small cell lung cancer. *Oncology Letters*. 2017 Dec 1;14(6):6525–32.
9. **Sebastian M, Eberhardt WEE, Hoffknecht P, Metzenmacher M, Wehler T, Kokowski K, et al.** KRAS G12C-mutated advanced non-small cell lung cancer: A real-world cohort from the German prospective, observational, nation-wide CRISP Registry (AIO-TRK-0315). *Lung Cancer*. 2021 Apr 1;154:51–61.
10. **Liu SY, Sun H, Zhou JY, Jie GL, Xie Z, Shao Y, et al.** Clinical characteristics and prognostic value of the KRAS G12C mutation in Chinese non-small cell lung cancer patients. *Biomark Res*. 2020 Jun 25;8:22.

KHẢO SÁT U TRUNG MẠC MÀNG PHỔI TRONG 10 NĂM (2013 - 2023) TẠI BV. PHẠM NGỌC THẠCH - TP. HỒ CHÍ MINH

Nguyễn Sơn Lam¹

TÓM TẮT.

1. Đặt vấn đề

Phân loại mới về u trung mạc màng phổi theo Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2021 đã cho thấy nhiều ứng dụng điều trị mới. Từ đó, nhu cầu hồi cứu lại chẩn đoán và điều trị cho các u trung mạc màng phổi. Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát một số biểu hiện giải phẫu bệnh và điều trị của u trung mạc màng phổi.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân nhập viện bệnh viện Phạm Ngọc Thạch trong 10 năm (Từ 01/01/2013 - 31/12/2023) có chẩn đoán giải phẫu bệnh và hóa mô miễn dịch u trung mạc màng phổi: nhuộm HE thường qui; nhuộm hóa mô miễn dịch: - Chẩn đoán xác định u trung mạc màng phổi: D2-40, Calretinin, WT-1, Mesothelin, CK 5/6 - Chẩn đoán phân loại mô học u trung mạc: BAP1, L1CAM, CDKN2A, MTAP - Chẩn đoán phân biệt với các loại carcinôm khác: CK7, TTF-1, CEA, BER-EP4.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thông kê mô tả cắt ngang, hồi cứu. Sử dụng phần mềm SPSS Version 20.0, phép kiểm T-Test

và χ^2 , phép kiểm hai bên và giá trị có ý nghĩa thống kê $< 0,05$.

3. Kết quả

3.1. Chẩn đoán u trung mạc màng phổi

Tổng số ca u trung mạc màng phổi trong 10 năm (2013 – 2023): 387 ca. Giới tính: Nam: 241 ca (62,27%) - Nữ: 146 ca (37,73%). Tuổi trung bình: $65,78 \pm 8,99$ tuổi. Sự hiện diện thể amiante trong các dịch tế bào học (Đàm, dịch rửa phế quản, dịch rửa phế quản phế nang): 49 ca (12,66%). Dịch tế học có yếu tố tiếp xúc amiante: 194 ca (50,13%). Tình trạng hút thuốc lá: 165 ca (42,64%) (Đa số nam giới: 107 ca (64,85%). Chẩn đoán giải phẫu bệnh: U trung mạc lành tính và tiền xâm lấn (Benign and preinvasive mesothelial tumors): 29 ca (7,49%); U trung mạc ác tính (Mesothelioma: localized mesothelioma & diffuse mesothelioma): 358 ca (92,51%).

3.2. Điều trị

Bóc vỏ màng phổi (pleural dissection): 164 ca (42,38%). Hóa trị liệu bộ đôi Platinum và Etoposide: 321 ca (82,95%). Bóc vỏ màng phổi và hóa trị: 113 ca (29,20%). Hóa trị và thuốc chống tăng sinh mạch (Bevacizumab): 0 ca. Điều trị miễn dịch (Nivolumab $\pm$ ipilimumab): 0 ca. Số bệnh nhân không điều trị thuốc (Thực hiện làm dày dính màng phổi bằng Betadine): 66 ca (17,05%), trong đó có 41 ca không tái phát tương đương 62,12%. Trung bình sống còn không bệnh PFS: $55,63 \pm 6,93$ tháng (Thấp nhất: 9,35 tháng - Cao nhất: 78,85 tháng). Trung bình sống còn toàn bộ OS: $72,59 \pm 7,36$ tháng (Thấp nhất: 11,5 tháng - Cao nhất: 91,6 tháng).

4. Kết luận

¹Nguyễn Trường Khoa Giải Phẫu Bệnh, BV. Phạm Ngọc Thạch, TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Sơn Lam

ĐT: 0913148308

Email: drnsl1963@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

Hồi cứu 387 ca bệnh u trung mạc (theo phân loại mới của WHO 2023) cho thấy có nhiều ứng dụng trong điều trị lâm sàng. Các phương pháp điều trị hiện nay chưa đầy đủ: Hóa trị và bóc vỏ màng phổi. Cần thực hiện thêm các xét nghiệm sinh học phân tử để có chứng cứ y học trong điều trị đích, điều trị miễn dịch và tiên lượng, tiên đoán điều trị.

Từ khóa: U trung mạc lành tính và tiền xâm lấn, u dạng tuyến, u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú, u trung mạc ác tính tại chỗ, u trung mạc ác tính dạng biểu mô, u trung mạc ác tính dạng sarcôm, u trung mạc ác tính dạng hỗn hợp.

SUMMARY

SURVEY OF PLEURAL MESOTHELIAL TUMORS IN 10 YEAR (2013 - 2023) AT THE PHAM NGOC THACH HOSPITAL - HO CHI MINH CITY - VIET NAM

1. Background

The new classification of pleural mesothelial tumors according to the World Health Organization in 2021 has shown many new treatment applications. From there, there is a need to retrospectively diagnosis and treatment for pleural mesothelioma. Research objective: Survey of some pathological and treatment manifestations of pleural mesothelioma

2. Objects and methods for research

2.1. Objects

All patients have admitted to PNT Hospital for 10 years (From January 1, 2013 - December 31, 2023) with pathological and immunohistochemical diagnoses: pleural mesothelial tumors: Routine hematoxylin-eosin staining; Immunohistochemical staining: Diagnosis of pleural mesothelial tumors: D2-40, Calretinin, WT-1, Mesothelin, CK 5/6 - Diagnosis for type histological classification of mesothelial tumors: BAP1, L1CAM, CDKN2A,

MTAP - Differentiated diagnosis with other types of carcinoma: CK7, TTF-1, CEA, BER-EP4.

2.2. Research methods

A research with cross-sectional, retrospective descriptive statistics, using SPSS Version 20.0 software, T-Test and χ^2 test, two-sided test and statistically significant value < 0.05 .

3. Results

3.1. Diagnosis of pleural mesothelioma

Total number of pleural mesothelioma cases in 10 years (2013 - 2023): 387 cases. Gender: Male: 241 cases (62.27%) - Female: 146 cases (37.73%). Average age: 65.78 ± 8.99 years old. Presence of asbestos bodies in cytological fluids (sputum, bronchial washing, brochoalveolar lavage fluid): 49 cases (12.66%). Epidemiology with factors of asbestos exposure: 194 cases (50.13%). Smoking status: 165 cases (42.64%) (Most men: 107 cases (64.85%). Pathological diagnosis: Benign and preinvasive mesothelial tumors: 29 cases (7.49%); mesothelioma (Localized mesothelioma & Diffuse mesothelioma): 358 cases (92.51%).

3.2. Treatments

Pleural separation technique: 164 cases (42.38%). Chemotherapy with double medicine: Platinum and Etoposide: 321 cases (82.95%). Pleural separation technique and chemotherapy: 113 cases (29.20%). Chemotherapy and anti-angiogenesis drugs (Bevacizumab): 0 cases. Immunotherapy (Nivolumab $\pm$ ipilimumab): 0 cases. No medicine treatment (Pleural thickening pleural adhesions with Betadine Solution): 66 cases (17.05%) (41 cases without recurrence # 62.12%). Average disease-free survival PFS: 55.63 ± 6.93 months (Lowest: 9.35 months - Highest: 78.85 months). Average overall survival OS: 72.59 ± 7.36 months (Lowest: 11.5 months - Highest: 91.6 months).

4. Conclusions

A retrospective review of 387 mesothelioma cases (according to the new WHO 2023 classification) shows that there are many applications in clinical treatment. Current treatment methods are inadequate, that is including chemotherapy and pleural separation technique. Additionally, molecular biology tests should be needed to performed taking evidences of targeted treatment, immunotherapy and prognosis, prediction of treatment.

Keywords: Adenomatoid tumor, well-differentiated papillary mesothelial tumor, mesothelioma In Situ, diffuse mesothelioma, epithelioid mesothelioma, sarcomatoid mesothelioma, biphasic mesothelioma.

I. PHẦN MỞ ĐẦU

Phân loại các u lồng ngực của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2021, trong đó có các khối u trung mạc màng phổi (UTMMP), với các từ ngữ mới như các u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn (Benign and preinvasive mesothelial tumors): u dạng tuyến (Adenomatoid tumors), u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú (Well-differentiated papillary mesothelial tumors), u trung mạc ác tính tại chỗ (Mesothelioma in situ); các u trung mạc ác tính (Mesothelioma): u trung mạc ác tính khu trú (Localized mesothelioma), u trung mạc ác tính lan tỏa (Diffuse mesothelioma) [6]. Phân loại mới này đã cho thấy nhiều ứng dụng điều trị mới. Từ đó, nhu cầu hồi cứu lại chẩn đoán và điều trị cho các u trung mạc

màng phổi. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu như sau: **Khảo sát một số biểu hiện giải phẫu bệnh và yếu tố điều trị của u trung mạc màng phổi.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Tất cả các bệnh nhân nhập viện bệnh viện Phạm Ngọc Thạch (BVPNT) trong 10 năm (Từ 01/01/2013 - 31/12/2023) có chẩn đoán UTMMP bằng các phương pháp giải phẫu bệnh thường qui và hóa mô miễn dịch.

- Chẩn đoán giải phẫu bệnh UTMMP với các phương pháp nhuộm

- Nhuộm hematoxylin-eosin thường qui
- Nhuộm hóa mô miễn dịch

▪ Chẩn đoán xác định UTMMP: D2-40, Calretinin, WT-1, Mesothelin, CK 5/6 [1, 3].

▪ Chẩn đoán các phân loại mô học u trung mạc: BAP1, L1CAM, MTAP [2].

▪ Chẩn đoán phân biệt với các loại carcinôm khác: CK7, TTF-1, CEA, BER-EP4 [4, 9].

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thống kê mô tả cắt ngang, hồi cứu, sử dụng phần mềm SPSS Version 20.0, phép kiểm T-Test và χ^2 , phép kiểm hai bên và giá trị có ý nghĩa thống kê $< 0,05$. Phân loại mới về các u trung mạc của Tổ Chức Y Tế Thế Giới 2021, chia ra 2 nhóm chính: các u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn và u trung mạc ác tính [6].

Bảng 1: Chẩn đoán phân biệt các u trung mạc lành tính và tiền xâm nhập [6, 8]

Chẩn đoán	Tiêu chuẩn cần thiết	Tiêu chuẩn mong muốn
U dạng tuyến (Adenomatoid tumors)	- Sự tăng sinh khu trú dạng ống tuyến hoặc có không bào với lớp tế bào lót trung mạc dẹt hoặc hình khối trong mô đệm dạng sợi. - Không có hình ảnh xâm lấn lan tỏa hoặc đa ổ	- Hóa mô miễn dịch các dấu ấn trung mạc (+), hoặc L1CAM (+). - BAP1 (+) kèm

	đọc theo màng phổi và không có các đặc điểm mô học ác tính, chẳng hạn như sự tăng sinh xâm lấn vào mô đệm bên dưới, tế bào không điển hình, hoại tử hoặc các tế bào dạng sarcôm.	CDKN2A (+)
U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú (Well-differentiated papillary mesothelial tumor)	- Sự hình thành mô đệm nhú được bao phủ bởi lớp trung mạc mỏng. - Không có cuộc xâm lấn mô đệm	- Nhuộm hóa mô miễn dịch cho các dấu ấn trung mạc (+). - BAP1 (+)
U trung mạc ác tính tại chỗ (Mesothelioma in situ)	- Tràn dịch màng phổi (+) - Không có bằng chứng nội soi lồng ngực hoặc hình ảnh học của khối u. - Một lớp tế bào trung biểu mô (có hoặc không có hình ảnh tế bào không điển hình) lót trên bề mặt màng phổi. - Không có đặc điểm mô học của sự tăng trưởng xâm lấn - BAP1 và/hoặc MTAP (+) nhuộm hóa mô miễn dịch và/hoặc CDKN2A với nhuộm FISH. - Hội chẩn đa chuyên khoa về chẩn đoán sau cùng.	- Có hình ảnh mô đệm nhú được bao phủ bởi lớp trung mạc mỏng. - Không có xâm lấn mô đệm

Bảng 2: Chẩn đoán phân biệt các loại mô học của u trung mạc ác tính [5, 10]

Chẩn đoán	Tiêu chuẩn cần thiết	Tiêu chuẩn mong muốn
U trung mạc ác tính màng phổi khu trú (Localized pleural mesothelioma)	- Biểu hiện dưới dạng một khối u khu trú đơn độc với hình ảnh học và phẫu thuật nội soi. - Hình ảnh vi thể: không có xâm lấn ra mô đệm quanh khối u (không xâm lấn ra ngoài ranh giới khối u). - Đặc điểm mô học giống với u trung mạc ác tính lan tỏa lan tỏa - Nhuộm hóa mô miễn dịch (+) các dấu ấn tế bào trung mạc.	Thảo luận đa chuyên khoa để có chẩn đoán xác định.
U trung mạc mang phổi ác tính lan tỏa (Diffuse pleural mesothelioma)	- Tổn thương dày màng phổi lan tỏa với hình ảnh dạng biểu mô, dạng sarcôm hoặc dạng hỗn hợp. - Xâm lấn các cấu trúc lân cận (như mô mỡ, xương cơ và/hoặc nhu mô phổi), hoại tử khối u. - U trung mạc dạng bó sợi (Desmoplastic mesothelioma) đặc trưng bởi mô collagen dày đặc được ngăn cách bởi các tế bào trung mạc ác tính được sắp xếp nhiều lớp chiếm 50% khối u - U trung mạc dạng hỗn hợp bao gồm biểu hiện 10% mỗi loại tế bào biểu mô và sarcôm (Mẫu bệnh phẩm mô học phẫu thuật, sinh thiết nhỏ hay tế bào học) - Hóa mô miễn dịch xác nguồn gốc từ tế bào trung mạc.	- Nhuộm hóa mô miễn dịch BAP1 và/hoặc MTAP (+) - CDKN2A (+) với nhuộm FISH, hoặc đột biến BAP1 hoặc CDKN2A chẩn đoán bằng giải trình tự gen thế hệ mới.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Số liệu tổng quát

Tổng số ca UTMMP trong 10 năm (Từ 01/01/2013 đến 31/12/2023): 387 ca. Giới tính: Nam: 241 ca (62,27%) - Nữ: 146 ca (37,73%). Tuổi trung bình: $65,78 \pm 8,99$ tuổi. Hiện diện thể amiăng trong các dịch tế bào học (Đàm, dịch rửa phế quản, dịch rửa phế quản phế nang): 49 ca (12,66%). Có yếu tố tiếp xúc amiăng: 194 ca (50,13%). Tình trạng hút thuốc lá: 165 ca (42,64%) (Đa số nam

giới: 107 ca (64,85%). Chẩn đoán giải phẫu bệnh: U trung mạc lành tính và tiền xâm lấn (Benign and preinvasive mesothelial tumors): 29 ca (7,49%), u trung mạc ác tính (Mesothelioma: localized mesothelioma and diffuse mesothelioma): 358 ca (92,51%).

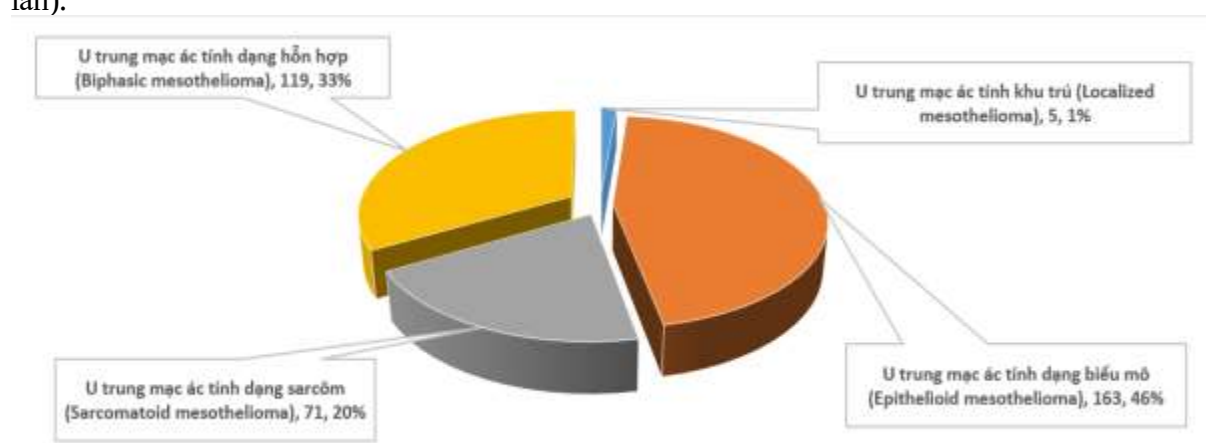
3.2. Phân phối các nhóm mô học

Các nhóm mô học các u trung mạc màng phổi sẽ phân ra hai nhóm chính: u trung mạc lành tính và tiền xâm nhập, u trung mạc ác tính màng phổi (Bảng 1 và 2).

Bảng 3: Phân phối các nhóm mô học u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn

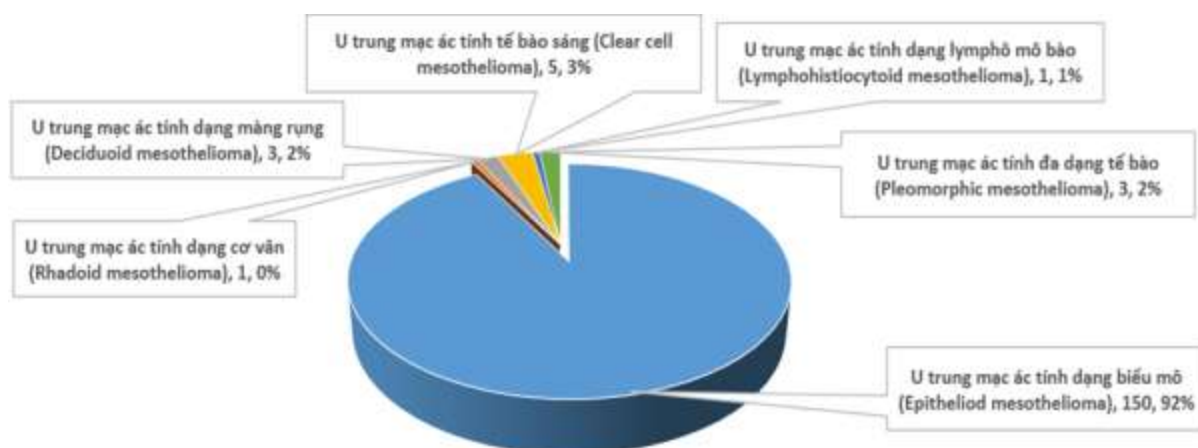
Chẩn đoán u trung mạc lành tính và tiền xâm lấn	Số ca và tỉ lệ phần trăm	
	N (số ca bệnh)	Tỉ lệ %
U dạng tuyến	6	22
U trung mạc biệt hóa cao dạng nhú	19	70
U trung mạc ác tính tại chỗ	2	8
Tổng cộng	27	100

Tổng số ca UTMMP lành tính và tiền xâm lấn đa số là loại u trung mạc biệt hóa cao dạng nhú (loại u trung mạc có độ ác tính thấp) 19 ca (70% tổng số UTMMP lành tính và tiền xâm lấn).



Biểu đồ 1: Phân phối các loại u trung mạc ác tính màng phổi

UTMMP ác tính đa số là loại UTMMP dạng biểu mô 164 ca (46%), sau đó là dạng hỗn hợp 119 ca (33%), UTMMP dạng sarcôm 71 ca (20%). UTMMP ác tính khu trú ít gặp nhất 5 ca (1%).



Biểu đồ 2: Phân phối hình thái mô học các loại u trung mạc dạng biểu mô

UTMMP ác tính dạng biểu mô phần lớn vẫn là loại hình thái dạng biểu mô đơn thuần 150 ca (92%), các loại khác hiếm gặp hơn 13 ca (8%).

3.3. Một số tổng kết điều trị

Tổng số ca theo dõi được điều trị: 321 (82,92%). Phẫu thuật bóc vỏ màng phổi (Pleurectomy/Decortication): 164 ca (42,38%). Hóa trị liệu với bộ đôi platinum và etoposide (Đa số là các thuốc Cisplatin và Pemetrexed): 321 ca (82,95%). Phẫu thuật bóc vỏ màng phổi và hóa trị liệu với bộ đôi platinum và etoposides: 113 ca (29,20%). Hóa trị liệu với bộ đôi platinum và etoposide và thuốc chống tăng sinh mạch (Bevacizumab): 0 ca. Điều trị miễn dịch (Nivolumab ± Ipilimumab): 0 ca. Không điều trị thuốc toàn thân (Thực hiện làm đầy dính màng phổi bằng Betadine): 66 ca (17,05%). Trị số thời gian trung bình sống còn không bệnh PFS: $55,63 \pm 6,93$ tháng (Thấp nhất: 9,35 tháng - Cao nhất: 78,85 tháng). Trị số thời gian trung bình sống còn toàn bộ OS: $72,59 \pm 7,36$ tháng (Thấp nhất: 11,5 tháng - Cao nhất: 91,6 tháng).

IV. BÀN LUẬN

So sánh về phân phối giới tính, độ tuổi trung bình tương đương với các nghiên cứu

khác trên thế giới (các tác giả Kaplan M A và cs., Alberto M và cs., Andrew C và cs., Jennifer L S và cs, Dean F và cs.) [1, 3, 4, 9], với $P = 0,0783 - 0,1946 > 0,05$. Kỹ thuật phát hiện thể amiăng trong các loại dịch tiết ở BVPNT có khác với các trung tâm khác trên thế giới, sử dụng các loại bệnh phẩm: đàm, dịch rửa phế quản, dịch rửa phế quản phế nang (Mục 3.1). Trong khi đó, các nghiên cứu khác trên thế giới chủ yếu sử dụng dịch rửa phế quản phế nang (Kenta K và cs.; Julia L F và cs; Dean F và cs.) [5, 7, 8]. Tỷ lệ phát hiện được thể amiăng thấp so với điều tra dịch tễ học có tiếp xúc amiăng: 49 ca phát hiện thể amiăng/194 ca có tiếp xúc amiăng (25,26%). Tỷ lệ này có thấp hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với một số nghiên cứu khác trên thế giới: Simon H và cs.: 43%; Julia R F và cs.: 38%; Ave M & Diana S: 53%; Jarushka N: 36% [2, 6, 9, 10] (Với $P = 0,0941 - 0,2875 > 0,05$). Điều này có thể do kinh nghiệm và kỹ thuật đang thực hiện tại BV.PNT: các thao tác kỹ thuật thủ công, kỹ thuật nhuộm đơn giản (Papanicolaou và MGG), chưa có các dấu ấn sinh học đặc hiệu để thực hiện các phương pháp nhuộm đặc biệt hay nhuộm hóa mô

miễn dịch, hóa tế bào miễn dịch. Ngoài ra, còn một lý do các bác sĩ lâm sàng thường không chú ý thực hiện các xét nghiệm tầm soát tình trạng phơi nhiễm amiăng trên bệnh nhân, nhiều trường hợp khi có kết quả chẩn đoán UTMMP mới được thực hiện các thủ thuật lấy mẫu tìm amiăng như xét nghiệm đàm, soi phế quản và rửa phế quản phế nang. Tình trạng hút thuốc lá trên các bệnh nhân UTMMP (42,64%) cũng tương tự các thống kê khác trên thế giới: Từ 49% - 53%, với $P = 0,0678 - 0,1359 > 0,05$ [1, 2, 5, 8, 9]. Chẩn đoán hồi cứu theo phân loại mô học các u trung mạc của Tổ Chức Y Tế Thế Giới năm 2021 [5, 7] có những thay đổi trong chẩn đoán cuối cùng: Xuất hiện số ca bệnh: u trung mạc lành tính hay tiền xâm lấn: 13 ca. Các kiểu hình mô học mới như: u trung mạc tại chỗ, u trung mạc ác tính khu trú chiếm tỉ lệ thấp: 2 ca và 5 ca. Đa số vẫn là nhóm u trung mạc ác tính lan tỏa (Diffuse mesothelioma) (353 ca tương đương 91,21%), với 3 loại mô học: dạng biểu mô, dạng sarcôm và dạng hỗn hợp. Các hình thái mô học khác (dạng cơ vân, dạng màng rụng, tế bào sáng, dạng nhẵn, dạng lymphô mô bào, đa dạng) được xếp vào nhóm u trung mạc ác tính dạng biểu mô, chiếm tỉ lệ thấp 21 ca tương đương 12,88% [1, 3, 5]. Về các chẩn đoán chuyên biệt hơn, chưa có các xét nghiệm chẩn đoán sinh học phân tử như: nhuộm hóa mô miễn dịch hay nhuộm FISH: ALK, BAP1, L1CAM, CDKN2A, MTAP, PD-L1 (CD274) hay kỹ thuật RT-PCR, giải trình tự gen thế hệ mới cho các biến đổi gen: BAP1, BRCA2, CDKN2A, TMEM127, VHL, WT1, MRE11A, và MSH6 [4, 7, 9].

Về điều trị, đa số các trường hợp bệnh nhân UTMMP được áp dụng điều trị với hóa

trị liệu bộ đôi platinum và etoposide hay phối hợp thủ thuật bóc vỏ màng phổi và hóa trị (Theo các phác đồ cũ từ những năm 2010 của NCCN, ASCO hay ESMO). Hiện nay, chúng tôi chưa thực hiện được các điều trị khác khi bệnh tái phát tiến triển như: Hóa trị phối hợp với thuốc chống tăng sinh mạch (Bevacizumab) hay điều trị miễn dịch (Nivolumab ± Ipilimumab) [9, 10]. Một nguyên nhân nữa do chưa thực hiện được các xét nghiệm sinh học phân tử và xét nghiệm đồng hành với thuốc điều trị, nên chưa đủ các yếu tố cần thiết khi chỉ định điều trị đích hay điều trị miễn dịch. Một số ca chỉ thực hiện thủ thuật làm dính màng phổi bằng Betadine cho kết quả tốt (Hồi cứu lại các ca này đều thuộc nhóm mô học u trung mạc lành tính hay tiền xâm lấn, u trung mạc ác tính khu trú) [6, 8]. Tuy nhiên, với phương pháp hóa trị liệu kết hợp với bóc vỏ màng phổi, đã cho kết quả khá khả quan với thời gian trung bình sống còn không bệnh PFS: $55,63 \pm 6,93$ tháng, thời gian trung bình sống còn toàn bộ OS: $72,59 \pm 7,36$ tháng (Mức 3.3). So sánh với kết quả điều trị chung của UTMMP trong các nghiên cứu khác trên thế giới có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, thời gian sống còn toàn bộ OS từ 95,71 – 108,63 tháng, với $P = 0,08342 - 0,1859 > 0,05$.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu hồi cứu 387 ca bệnh u trung mạc (theo phân loại mới của WHO 2023) cho thấy có nhiều ứng dụng trong điều trị lâm sàng. Các phương pháp điều trị hiện nay chưa đầy đủ, đa số với công thức hóa trị và bóc vỏ màng phổi. Trong tương lai, cần thực hiện thêm các xét nghiệm sinh học phân tử để có chứng cứ điều trị đích, điều trị miễn dịch và có căn cứ đánh giá tiên lượng, tiên đoán điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Yin P H, Fei D, Adrian M D, Paola D C, Raphael B, Lucian R C.** Molecular characterization of localized pleural mesothelioma. *Modern Pathology*, April 2019, Vol 33, p.271-280.
2. **Alberto M. M, Andras K, Ann E W, Andrew G N, Yu Z Z, Victor R, John C, Anja C R, Henry D T, Brandon T L, Nolwenn L, Lucian R C, Sonja K, Ming-Sound T, Marc D P, Andrew P, David M H, Yin P H, Mari M-K, William T, Jennifer S, Mary B B, Françoise G-S.** Localized malignant mesothelioma, an unusual and poorly characterized neoplasm of serosal origin: best current evidence from the literature and the International Mesothelioma Panel. *Modern Pathology*, September 2020, Vol. 33, p.281-296.
3. **Sanja D.** Pleural mesothelioma classification - Update and challenges. *Modern Pathology*, Springer Nature, July 2021, Vol 35, p.51-56.
4. **Simon H, Spasenija S, Princea J, Rebeteza H B, Lukas B.** Putative Malignant Pleural Mesothelioma in situ (MPMIS) with Sequential Acquisition of Genomic Alterations on Fluorescence in situ Hybridization (FISH) Examination. *Novel Insights from Clinical Practice - Acta Cytologica* December 2021, Vol.65, p.99-104.
5. **Kenta K, Hiroki S, Akiko K, Ryuichi Y, Kazuya Y, Yuzo U, Kazuhiro Y, Tomokazu F, Kenjiro K, Kosei T, Masaaki K, Takahito Y and Toshiyoshi F.** Adenomatoid mesothelioma arising from the diaphragm: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*, June 2022, p.216-228.
6. **Jennifer L S, Sanja D, Françoise G-S, Richard L A, Kelly J B, Andrew C, Aliya N H, Kyuichi K, Andras K, Andrew G N, Victor R, Fernando S, Ming-Sound T, William D T.** The 2021 WHO Classification of Tumors of the Pleura: Advances Since the 2015 Classification. *Journal of Thoracic Oncology*, October 2022, Vol. 17 No. 5, p.608-622.
7. **Julia R F, Mark S, Jefree J S.** Updates on the pathologic diagnosis and classification of mesothelioma. *Journal Cancer Metastasis Treatment*, November 2022, p.8-37.
8. **Dean F, Luc W, Steven M A.** IMIG 2023 Lille, France 26 - 28, June 2023. In Workshop: Mesothelioma Biology and Novel Targets: from bench to bedside. June 2023, p.11-37.
9. **Fernando L-R.** Principles of Molecular Testing for Lung Cancer. *Primer of Pathology in Thoracic Malignancies. ESMO Congress 2023.* October 2023, p.11-23 and p.7-13.
10. **David S E, Douglas E W.** NCCN Guidelines Version 1.2024 - Mesothelioma: Pleural. Jan 2024, p.177-191.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III (HẠCH N2) SAU PHẪU THUẬT

Nguyễn Văn Cao¹, Nguyễn Thị Thái Hòa¹, Đoàn Thị Tuyết¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư phổi là loại ung thư có tiên lượng xấu, điều trị còn nhiều khó khăn, tỷ lệ tử vong cao, sống thêm 5 năm chỉ khoảng 15%. Trong đó nhóm bệnh nhân giai đoạn III hạch N2 có thể phẫu thuật được chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ [1], [2]. Mặc dù vậy đây là nhóm bệnh nhân rất khó đưa ra liệu pháp điều trị rõ ràng mà cần phải có sự quyết định của 1 tiểu ban với sự tham gia của các bác sỹ phẫu thuật, tia xạ và hóa chất. Đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân này sẽ cung cấp các dữ liệu cần thiết cho việc lựa chọn bệnh nhân vào từng liệu pháp điều trị phù hợp đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân có thể phẫu thuật được. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu: mô tả một số đặc điểm lâm sàng và đánh giá kết quả sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III (hạch N2) đã phẫu thuật tại bệnh viện K.

Đối tượng, phương pháp: 64 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III hạch N2 đã được phẫu thuật tại Bệnh viện K từ tháng 1/2018 đến hết tháng 12/2021.

Kết quả: Trong số 64 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III di căn hạch N2 sau phẫu thuật có 96,8% bệnh nhân được cắt thùy phổi + vét hạch, 1,6% bệnh nhân cắt phổi

hình chêm và 1,6% bệnh nhân được PT cắt phân thùy. Tỷ lệ điều trị hóa chất hỗ trợ là 96,9% trong đó chỉ có 71,9% bệnh nhân có tia xạ hỗ trợ sau mổ. Đánh giá hạch trung thất trước phẫu thuật: 42,2% hạch N0, 32,8% hạch N1 và 25% hạch N2. Số lượng hạch trung bình vét được là 12,19 $\pm$ 6,6, trong đó số lượng hạch di căn trung bình là 4,75 $\pm$ 4,2. Trung vị DFS là 21,57 tháng, DFS tại các thời điểm 12 – 24 – 36 tháng lần lượt là 70,3% - 39% - 17,2%, Trung vị DFS ở nhóm chỉ có di căn 1 nhóm hạch là 35,5 tháng so với 20,3 tháng ở nhóm di căn nhiều hơn 1 nhóm hạch ($p = 0,122$). Nhóm bệnh nhân được điều trị tia xạ hỗ trợ sau mổ đạt mDFS là 26,2 tháng cao hơn so với nhóm không được điều trị tia xạ là 8,5 tháng ($p = 0,172$).

Kết luận: Di căn hạch trung thất N2 trong UTPKTBN là tổn thương rất khó đánh giá đúng trước phẫu thuật. Tỷ lệ chẩn đoán chính xác hạch N2 xác định sau phẫu thuật chỉ đạt 25%. Trung vị DFS đạt được 21,57 tháng, có sự khác nhau nhưng không có ý nghĩa giữa các phân nhóm: số nhóm hạch di căn sau phẫu thuật và lựa chọn có điều trị tia xạ hỗ trợ hay không.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, phẫu thuật, giai đoạn III, hạch N2.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER (N2 LYMPH NODE INVOLVEMENT) FOLLOWING SURGERY

Background: Lung cancer is a type of cancer with a poor prognosis, difficult treatment, high mortality rate, with only about 15%

¹Khoa Nội 2, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Cao

SĐT: 0966891669

Email: nguyenvancaoyhb@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

surviving for an additional 5 years. Among them, patients in stage III with N2 lymph node involvement may be eligible for surgery, but they represent a small proportion. However, this is a particularly challenging group of patients to determine clear treatment strategies for, requiring the decision of a committee involving surgeons, radiation oncologists, and medical oncologists. Evaluating the treatment outcomes of this patient group will provide essential data for selecting appropriate treatment modalities, especially for those who may undergo surgery. Therefore, we conducted this study with two objectives: to describe certain characteristics and evaluate the disease-free survival outcomes of stage III lung cancer patients (N2 lymph node involvement) who underwent surgery at K Hospital.

Methods: 64 non-small cell lung cancer (NSCLC) patients in stage III with N2 lymph node involvement who underwent surgery at K Hospital from January 2018 to December 2021.

Results: Among the 64 stage III NSCLC patients with N2 lymph node involvement who underwent surgery, 96.8% of patients underwent lung resection + lymph node dissection, 1.6% underwent wedge lung resection, and 1.6% underwent wedge resection of lymph nodes. The rate of adjuvant chemotherapy was 96.9%, with only 71.9% of patients receiving postoperative adjuvant chemotherapy. Preoperative lymph node assessment: 42.2% N0, 32.8% N1, and 25% N2 lymph nodes. The average number of dissected lymph nodes was 12.19 ± 6.6 , with an average number of metastatic lymph nodes being 4.75 ± 4.2 . Median disease-free survival (DFS) was 21.57 months, with DFS rates at 12 – 24 – 36 months being 70.3% - 39% - 17.2%, respectively. Median DFS in patients with single lymph node metastasis was 35.5 months compared to 20.3 months in patients with multiple lymph node metastases ($p = 0.122$). Patients receiving postoperative adjuvant radiotherapy had a median DFS of 26.2 months,

higher than the 8.5 months in patients not receiving radiotherapy ($p = 0.172$).

Conclusions: N2 lymph node metastasis in stage III NSCLC is a challenging entity to accurately assess preoperatively. The accuracy rate of postoperative N2 lymph node diagnosis is only 25%. The median disease-free survival (DFS) achieved is 21.57 months, there are differences in median DFS, but no significance among subgroups: number of lymph node metastases after surgery and whether adjuvant radiation therapy is administered.

Keywords: non-small cell lung cancer, surgery, stage III, N2 lymph nodes.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một trong những loại ung thư phổ biến nhất trên thế giới và là nguyên nhân tử vong hàng đầu do ung thư ở cả 2 giới. Ung thư phổi là loại ung thư có tiên lượng xấu, chỉ khoảng $\frac{1}{4}$ số bệnh nhân đến viện trong giai đoạn sớm có tiềm năng điều trị triệt căn, trong đó nhóm bệnh nhân giai đoạn III hạch N2 có thể phẫu thuật được chỉ chiếm tỷ lệ rất nhỏ. Đồng thời đây là nhóm bệnh nhân rất khó đưa ra liệu pháp điều trị rõ ràng mà cần phải có sự quyết định của 1 tiểu ban với sự tham gia của các bác sỹ phẫu thuật, tia xạ và hóa chất[2], [3]. Đánh giá kết quả điều trị của nhóm bệnh nhân này sẽ cung cấp cho các bác sỹ điều trị thêm các dữ kiện cần thiết để có thể lựa chọn bệnh nhân vào từng liệu pháp điều trị phù hợp đặc biệt là trên nhóm bệnh nhân có thể phẫu thuật. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm 2 mục tiêu:

- Mô tả một số đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III (hạch N2) đã phẫu thuật.

- Đánh giá kết quả sống thêm không bệnh của nhóm bệnh nhân này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III (hạch N2) đã được phẫu thuật tại Bệnh viện K từ T1/2018 đến hết tháng 12/2021.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi giai đoạn III (hạch N2) sau phẫu thuật.
- Có chẩn đoán giải phẫu bệnh là Carcinoma không tế bào nhỏ (không bao gồm nhóm Carcinoma thần kinh nội tiết).
- Tuổi > 18, PS 0 – 2.
- Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép áp dụng các liệu pháp điều trị.
- Có đầy đủ thông tin về hồ sơ bệnh án cho đến khi kết thúc nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân có 2 ung thư trở lên.
- Bệnh nhân sau mổ có chẩn đoán GPB là Carcinoma thần kinh nội tiết (tế bào lớn hoặc tế bào nhỏ).
- Bệnh nhân xuất hiện di căn màng phổi trong mổ, hoặc các di căn khác phát hiện ngay sau mổ. d^2
- Diện cắt dương tính sau mổ.
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị hoặc mất

thông tin trong quá trình nghiên cứu.

2.2.3. Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu.

2.2.4. Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ trong quần thể

$$n = Z_{(1-\alpha/2)} \times \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu nghiên cứu.

$Z_{(1-\alpha/2)}$ là giá trị phân bố chuẩn tương ứng với $\alpha = 0,05$, $Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$.

p là tỷ lệ mắc bệnh ở giai đoạn III, $p = 0,3$ [6].

d là mức sai số tuyệt đối chấp nhận tương ứng với p , $d = 0,1$.

Tương ứng ta tính được n tối thiểu là 42 bệnh nhân. Chúng tôi thu nhận được 64 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện tại bệnh viện K.

2.2.5. phân tích và xử lý số liệu: Phân tích và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Sử dụng các thuật toán thống kê: trung bình, trung vị, min, max..., đánh giá sống thêm bằng phương pháp Kaplan – Meier.

2.2.6. Đạo đức nghiên cứu: Đây là các phương pháp điều trị có hiệu quả đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu và đã được đưa vào hướng dẫn điều trị UTPKTBN của Bộ Y tế. Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đề tài cơ sở của bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm	n(%)
Giới	
Nam	49(76,6%)
Nữ	15(23,4%)
Tuổi	
Trung bình	57,38 ±10,2
< 65 tuổi	48(75%)
≥ 65 tuổi	16(25%)

Hút thuốc	
Có	41(64,1%)
Không	23(35,9%)
Tổn thương đích	Kích thước
$\bar{X} \pm SD$ (mm)	39,42±13,4
Min (mm)	15
Max (mm)	75
Giai đoạn T	n(%)
T1	15(23,4%)
T2	33(51,6 %)
T3	15(23,4%)
T4	1(1,6%)
Hạch trung thất trước PT	n(%)
N0	27(42,2%)
N1	21(32,8%)
N2	16(25%)

Nhận xét: Nghiên cứu có 64 bệnh nhân, trong đó nam giới chiếm tỷ lệ chủ yếu 76,6%. Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $57,38 \pm 10,2$, nhóm tuổi <65 tuổi chiếm đa số với tỷ lệ 75%. Tỷ lệ hút thuốc của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu là 64,1%. Tổn thương phổi trước phẫu thuật

có kích thước trung bình $39,42 \pm 13,4$ mm. Trong đó khối u T1 chiếm 23,4%, T2 chiếm 51,6%, T3 chiếm 23,4% và khối u T4 1,6%. Theo đánh giá của phẫu thuật viên trước phẫu thuật hạch N0 chiếm 42,2%, hạch N1 chiếm 38,2% còn hạch N2 chiếm 25% các trường hợp.

Bảng 3.2. Đặc điểm tổn thương sau phẫu thuật

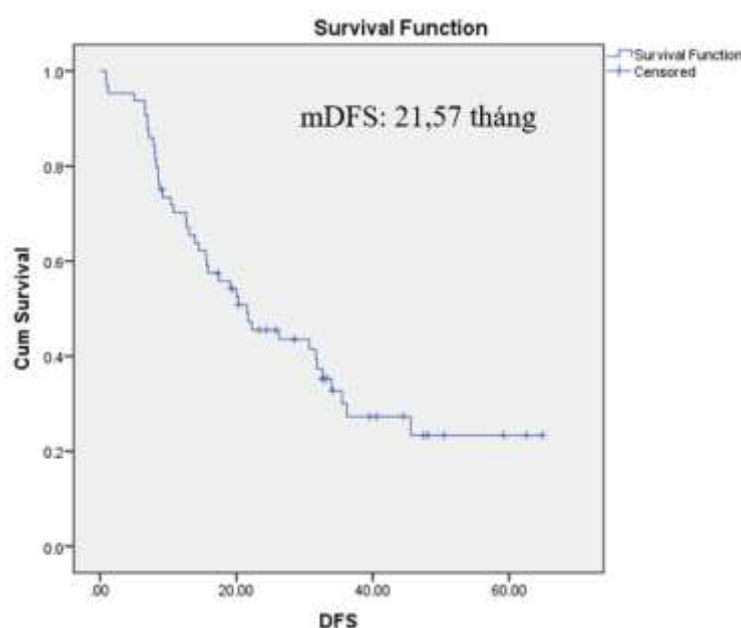
Đặc điểm		
Phương pháp PT	n(%)	
Cắt thùy phổi + vét hạch	62(96,8%)	
Cắt hình chêm	1(1,6%)	
Cắt phân thùy phổi	1(1,6%)	
GPB	n(%)	
Carcnoma tuyến	56(87,5%)	
Carcinoma vảy	5(7,8%)	
Hỗn hợp tuyến vảy	1(1,6%)	
Carcinoma tế bào lớn	1(1,6%)	
Carcinoma không tế bào nhỏ	1(1,6%)	
	Hạch vét được $\bar{X} \pm SD$	Hạch di căn $\bar{X} \pm SD$
Số lượng hạch trung bình	12,19 ±6,6	4,75±4,2
Min	3	1
Max	33	24

Phác đồ hỗ trợ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Paclitaxel – Carboplatin	22	34,4
Vinorelbine - Cisplatin	10	15,6
Pemetrexed – Cisplatin	16	25
Khác	14	21,9
Không điều trị hỗ trợ	2	3,1
Xạ trị hỗ trợ	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Có tia xạ	46	71,9
Không	18	28,1

Nhận xét: Phương pháp phẫu thuật chủ yếu đối với các bệnh nhân trong nghiên cứu là cắt thùy phổi + vét hạch chiếm 96,8%. Nhóm bệnh nhân chủ yếu trong nghiên cứu là Carcinoma tuyến chiếm 87,5%. Số lượng hạch trung bình vét được sau phẫu thuật là $12,19 \pm 6,6$ hạch trong đó số hạch trung bình đi căn sau phẫu thuật là $4,75 \pm 4,2$ hạch. Có

96,9% số bệnh nhân được điều trị hỗ trợ với hóa chất. Xạ trị sau phẫu thuật không được áp dụng trên toàn bộ bệnh nhân nghiên cứu. Có 46 bệnh nhân được tia xạ sau PT chiếm 71,9%, còn lại 28,1% bệnh nhân không tia xạ sau phẫu thuật.

3.2. Thời gian sống thêm không bệnh DFS



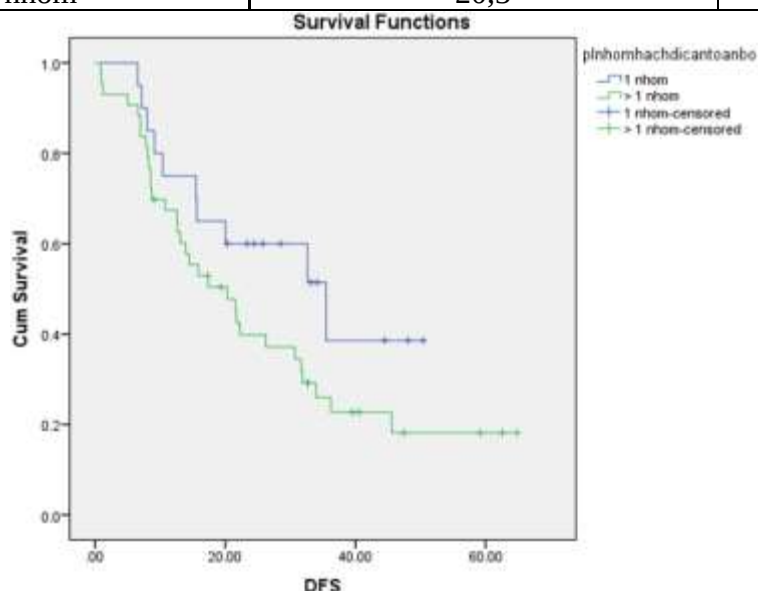
mDFS (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	DFS 12 tháng	DFS 18 tháng	DFS 24 tháng	DFS 36 tháng
21,57	0,88	64,8	70,3%	54,7%	39%	17,2%

Biểu đồ 3.1. Trung vị DFS

Nhận xét: Trung vị sống thêm không bệnh đạt được ở nhóm nghiên cứu là 21,57 tháng. Tỷ lệ DFS tại thời điểm 12 tháng là 70,3%, tại thời điểm 24 tháng là 39% và thời điểm 36 tháng tương ứng là 17,2%.

Bảng 3.3. Trung vị DFS theo số lượng nhóm hạch di căn

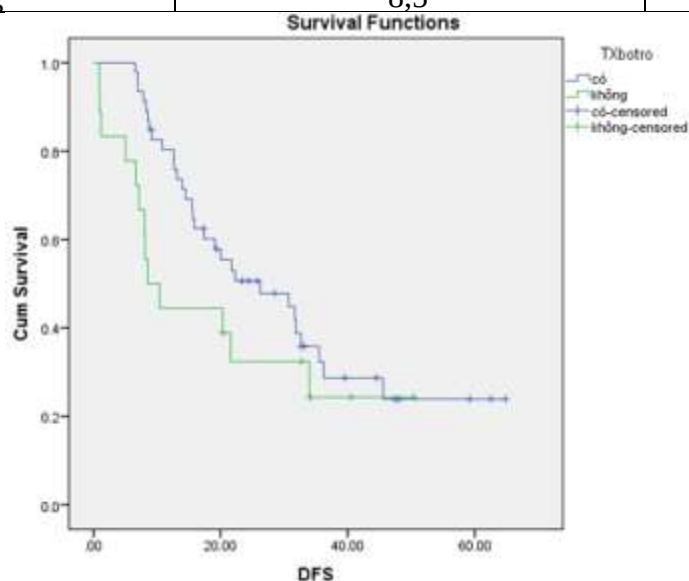
Số nhóm hạch di căn	mDFS(tháng)	p
1 nhóm	35,5	0,122
> 1 nhóm	20,3	

**Biểu đồ 3.2. Trung vị DFS theo số lượng nhóm hạch di căn**

Nhận xét: Nếu chỉ có di căn 1 nhóm hạch thì mDFS đạt được là 35,5 tháng so với 20,3 tháng ở nhóm di căn nhiều hơn 1 nhóm hạch, sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,122$.

Bảng 3.4. Trung vị DFS theo tình trạng tia xạ sau PT

Tia xạ hỗ trợ	mDFS(tháng)	p
Có	26,2	0,172
Không	8,5	

**Biểu đồ 3.3. Trung vị DFS theo tình trạng tia xạ sau PT**

Nhận xét: Nhóm bệnh nhân được điều trị tia xạ bổ trợ sau mổ đạt mDFS là 26,2 tháng cao hơn so với nhóm không điều trị tia xạ là 8,5 tháng. Mặc dù có sự chênh lệch lớn về thời gian tuy nhiên trong nghiên cứu này sự khác biệt không có ý nghĩa với $p = 0,172$.

IV. BÀN LUẬN

Các thống kê về ung thư phổi đều cho thấy tỷ lệ mắc bệnh chủ yếu xảy ra ở nam giới, hút thuốc với độ tuổi trung bình từ 50 – 60 tuổi. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ nam/nữ là 76,6%/23,4. Độ tuổi trung bình là 57,38 tuổi và tỷ lệ hút thuốc là 64,1%[2], [3]. Kích thước trung bình của khối u là $39,42 \pm 13,4$ mm, trong đó chủ yếu là các khối u T2 chiếm 51,6%, khối u T1 và T3 đều chiếm khoảng 23%, chỉ có 1 trường hợp có khối u T4 với kích thước 75mm trong nghiên cứu.

Đánh giá chính xác hạch trung thất trước phẫu thuật là vấn đề quan trọng quyết định đến kết quả điều trị của bệnh nhân, đặc biệt là nhóm di căn hạch trung thất N2. Tuy nhiên đây là 1 vấn đề rất khó khăn đối với các phẫu thuật viên. Có nhiều phương tiện đánh giá hạch N2 như chụp cắt lớp vi tính, PET/CT, nội soi và sinh thiết hạch trung thất xuyên thành EBUS hay phẫu thuật nội soi trung thất để đánh giá di căn hạch N2. Mỗi phương pháp đều có ưu nhược điểm riêng và không phải trung tâm nào cũng có thể áp dụng được[4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, phương tiện đánh giá chủ yếu trước phẫu thuật là CT scanner lồng ngực do đó chỉ có 25% số bệnh nhân đánh giá đúng là N2, còn

lại 75% bệnh nhân trước PT được đánh giá là N0, N1. Tỷ lệ đánh giá hạch N2 trước PT thấp hơn so với 1 số tác giả như Zhouguang Hui là 39,4%, một số tác giả khác có tỷ lệ 35,6% hay 43,5% khi đánh giá hạch N2 trước mổ[5]. Số lượng hạch trung bình vét được $12,19 \pm 6,6$ hạch, số hạch di căn trung bình $4,75 \pm 4,2$. Kết quả này tương tự kết quả trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khắc Kiểm với số lượng hạch trung bình vét được là $12,38 \pm 5,36$ hạch[6].

Kết quả nghiên cứu trên 64 bệnh nhân UTPKTBN hạch N2 di căn sau mổ, trung vị DFS đạt được 21,57 tháng. Tỷ lệ % bệnh nhân sống thêm không bệnh tại các thời điểm 12 tháng - 24 tháng và 36 tháng là 70,3% - 39% và 17,2%. Kết quả này của chúng tôi tương tự như tác giả Wenhui Wang với mDFS 19 tháng và thấp hơn tác giả Nguyễn Khắc Kiểm với mDFS là 25,2 tháng. DFS tại các thời điểm 12 – 24 – 36 tháng lần lượt là 77% - 50% - 36%, kết quả này cao hơn tỷ lệ DFS tại các thời điểm trong nghiên cứu của chúng tôi, một phần lý do có thể do trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Khắc Kiểm chỉ phân tích nhóm bệnh nhân giai đoạn IIIA, trong khi trong nghiên cứu của chúng tôi sau khi PT xong phát hiện di căn hạch N2 thì có 1 số lượng bệnh nhân đã chuyển thành giai đoạn muộn hơn (giai đoạn IIIB) và tiên lượng xấu hơn[6], [7]. Tác giả Cecile Le Pechoux nghiên cứu trên 224 bệnh nhân hạch N2 sau PT thực hiện tại các trung tâm tại Châu Âu cho DFS khá cao tại thời điểm 3 năm là 47%[8], một phân tích gộp của tác giả Leanne Harling và cộng sự trên 9 nghiên cứu

cho kết quả mDFS từ 16,8 đến 25,5 tháng[9]. Như vậy cũng không có sự khác biệt quá lớn giữa kết quả ở nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu trên. Mặc dù vậy so với 1 số tác giả ở các trung tâm điều trị có kết quả cao, chúng tôi cần phải cải thiện thêm các vấn đề trong chẩn đoán, phẫu thuật cũng như điều trị bổ trợ để nâng cao hiệu quả điều trị cho nhóm bệnh nhân này.

Các nghiên cứu sau phẫu thuật ung thư phổi đều cho thấy số lượng nhóm hạch di căn càng nhiều thì càng ảnh hưởng đến kết quả sống thêm của bệnh nhân. Tác giả Cerfolio R.J và cs đưa ra kết quả nếu chỉ có 1 nhóm hạch N2 di căn thì tỷ lệ sống 5 năm đạt 30% nhưng khi có nhiều nhóm hạch N2 di căn thì tỷ lệ này giảm còn 10%[10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi nếu chỉ di căn 1 nhóm hạch N2 thì mDFS là 35,5 tháng cao hơn 15 tháng so với di căn nhiều hơn 1 nhóm hạch là 20,3 tháng. Tuy nhiên sự khác biệt không đủ có ý nghĩa với $p = 0,122$.

Tỷ lệ bệnh nhân tia xạ sau phẫu thuật là 71,9% còn lại có 28,1% các bệnh nhân không điều trị xạ trị bổ trợ do nhiều lí do khác nhau. Trung vị DFS của nhóm bệnh nhân được tia xạ là 26,2 tháng cao hơn gấp 3 lần nhóm bệnh nhân không tia xạ là 8,5 tháng. Kết quả này của chúng tôi tương tự như phân tích gộp từ rất nhiều nghiên cứu trước 2015 của tác giả Leanne Harling khi chứng minh xạ trị bổ trợ làm tăng thời gian sống thêm cho bệnh nhân hạch N2 sau PT[9]. Mặc dù sự chênh lệch rất lớn về mDFS xảy ra trong nghiên cứu của chúng tôi nhưng với $p = 0,172$ thì kết quả mDFS giữa 2 nhóm của

chúng tôi là không có sự khác biệt. Các nghiên cứu mới công bố gần đây của tác giả Zhouguang Hui cho kết quả mDFS giữa nhóm tia xạ/không tia xạ là 22,1/18,6 tháng với [HR], 0,84; 95% CI, 0,65-1,09; $p = 0,20$, hay Le Pechoux và cs cho kết quả 30,5 tháng ở nhóm xạ trị bổ trợ và 22,8 tháng ở nhóm không tia xạ với HR 0,86; 95% CI 0,68-1,08; $p=0,18$. Như vậy các tác giả mới cho rằng việc xạ trị bổ trợ không làm thay đổi kết quả sống thêm của nhóm bệnh nhân có hạch N2 sau PT[5], [8]. Đây cũng là vấn đề cần cân nhắc trong giai đoạn hiện nay khi có thêm rất nhiều các nghiên cứu mới với các thuốc điều trị đích hay miễn dịch áp dụng sớm vào điều trị bổ trợ đã chứng minh được hiệu quả cải thiện sống thêm DFS cho bệnh nhân. Điều này đã dần dần làm thay đổi nhiều quan điểm trên thực hành lâm sàng về vai trò của xạ trị trong điều trị bổ trợ ung thư phổi sau phẫu thuật.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 64 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III hạch N2 sau phẫu thuật chúng tôi nhận thấy tỷ lệ chẩn đoán đúng hạch N2 trước phẫu thuật chỉ đạt được 25%. Trung vị DFS của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu đạt được 21,57 tháng và không có sự khác biệt giữa các phân nhóm. Di căn hạch trung thất N2 trong UTPKTBN là tổn thương rất khó đánh giá đúng trước phẫu thuật. Do đó việc kết hợp các phương tiện chẩn đoán để có thể nâng cao tỷ lệ chẩn đoán chính xác di căn hạch N2 là vấn đề cần thiết nhằm nâng cao hiệu quả điều trị cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Diệu, Trần Văn Thuận.** 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. 2010.
2. **Bùi Diệu.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung thư thường gặp. Nhà xuất bản y học. 2016:100-115.
3. **Nguyễn Văn Hiếu.** Điều Trị Phẫu Thuật Bệnh Ung Thư. Nhà Xuất Bản Y Học. 2010.
4. **Silvestri GA, Gonzalez AV, Jantz MA, et al.** Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013;143(5 Suppl):e211S-e250S.
5. **Hui Z, Men Y, Hu C, et al.** Effect of Postoperative Radiotherapy for Patients With pIIIA-N2 Non-Small Cell Lung Cancer After Complete Resection and Adjuvant Chemotherapy: The Phase 3 PORT-C Randomized Clinical Trial. JAMA oncology. 2021;7(8):1178-1185.
6. **Nguyễn Khắc Kiêm.** Nghiên cứu nạo vét hạch theo bản đồ trong phẫu thuật điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn I-II-IIIa. Luận văn tiến sỹ y học - Đại học Y Hà Nội. 2016.
7. **Wang W, Men Y, Wang J, et al.** Postoperative radiotherapy is effective in improving survival of patients with stage pIII-N2 non-small-cell lung Cancer after pneumonectomy. BMC cancer. 2019;19(1):478.
8. **Le Pechoux C, Pourel N, Barlesi F, et al.** Postoperative radiotherapy versus no postoperative radiotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer and proven mediastinal N2 involvement (Lung ART): an open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2022;23(1):104-114.
9. **Harling L, Jayakumar S, Ashrafian H, Bille A, Toufektzian L, Smith D.** Mediastinal radiotherapy after adjuvant chemotherapy for resected non-small cell lung cancer with N2 lymphadenopathy: A novel meta-analysis. JTCVS open. 2021;5:121-130.
10. **Cerfolio RJ, Ghanim AF, Dylewski M, Veronesi G, Spaggiari L, Park BJ.** The long-term survival of robotic lobectomy for non-small cell lung cancer: A multi-institutional study. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. 2018; 155(2):778-786.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN TIẾN XA CÓ ĐỘT BIẾN EGFR (+)

Trần Đình Thanh¹, Nguyễn Trần Anh Thư², Hà Đề Điền²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị TKIs thế hệ 1,2 trong điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ có đột biến gen EGFR qua tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ sống còn toàn bộ, sống còn không bệnh tiến triển

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 30 bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa điều trị tại bệnh viện Hoàn Mỹ từ 01/01/2018 đến 30/06/2022

Kết quả: Tuổi trung bình là 62 tuổi, khoảng 60% BN trên 60 tuổi, tỷ lệ nữ nhiều hơn nam, trong đó đa số BN không hút thuốc lá (76,7%). Ho là triệu chứng ban đầu thường gặp nhất (70,9%), hơn 90% giai đoạn IV, đa số trường hợp có di căn màng phổi (54,8%), 1/3 bệnh nhân di căn từ 2 cơ quan trở lên. Tỷ lệ đột biến exon 19del và exon 21 L858R tương đương nhau, hầu hết các trường hợp đều được sinh thiết u phổi hoặc tổn thương di căn để có giải phẫu bệnh. Thời gian điều trị TKIs trung bình là 10,8 tháng. Tỷ lệ đáp ứng chung toàn bộ là 66,7%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 86,7%. Có 18 bệnh nhân tử vong, trung vị thời gian sống còn toàn bộ 27,4 tháng, trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển

là 13,9 tháng. Độc tính kiểm soát được, chủ yếu ngứa, ban da độ 2.

Kết luận: Điều trị TKIs trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR giúp cải thiện tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống còn không bệnh tiến triển

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, EGFR.

SUMMARY

ASSESSMENT OF THE RESULTS OF TREATMENT OF EGFR (+) MUTANT ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCERS

Purpose: To determine results of 1st and 2nd generation TKIs in the treatment of non-small cell lung cancer with EGFR mutations through response rates and overall survival, progression-free survival

Method: By retrospectively analyzing of 30 patients with advanced non-small cell lung cancer treated at Hoan My hospital from January 1, 2018 to June 30, 2022

Results: The average age is 62 years old, about 60% of patients are over 60 years old, the proportion of women is higher than that of men, of which the majority of patients do not smoke (76,7%). Cough is the most common initial symptom (70,9%), more than 90% of stage IV, most cases have pleural metastases (54,8%), 1/3 of patients metastasize from 2 organs above. The rates of exon 19del and exon 21 L858R mutations are similar, most of the cases were biopsied on lung tumors or metastatic lesions for pathology. The mean duration of TKIs was 10,8 months. Overall response rate was 66,7%,

¹Bs CKII. Trưởng khoa Ung bướu Bv Hoàn Mỹ Sài Gòn

²Bs Khoa Ung bướu Bv Hoàn Mỹ Sài Gòn

Chịu trách nhiệm chính: Trần Đình Thanh

SĐT: 0903760437

Email: trandinhthanh55@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 1/8/2024

disease control rate was 86.7%. There were 18 patients who died, the median overall survival time was 27,4 months, the median progression-free survival time was 13,9 months. Controlled toxicity, mainly pruritus, grade 2 skin rash

Conclusions: Treatment of TKIs in patients with advanced NSCLC with EGFR mutations improves response rates and progression-free survival time.

Keywords: advanced NSCLC, EGFR

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là một bệnh lý ác tính có tần suất mắc bệnh và tử suất hàng đầu thế giới. Xuất độ ung thư phổi là 22,5/100.000 và tử suất chung là 18,6/100.000. Ung thư phổi được chia làm hai nhóm chính gồm ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85% và ung thư phổi tế bào nhỏ chiếm khoảng 15% [1]. Trước đây, hóa trị là phương pháp điều trị chủ yếu và duy nhất cho giai đoạn muộn (giai đoạn IIIB-IV, tái phát, di căn). Tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng của hóa trị khoảng 25%, thời gian sống còn không bệnh tiến triển ngắn, khoảng 6 tháng. [2],[3]

Từ năm 2009, nhiều nghiên cứu đã chứng minh thuốc ức chế thụ thể EGFR gefitinib, erlotinib, afatinib có hiệu quả điều trị hơn hẳn hóa trị ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa và di căn có đột biến EGFR (với tỉ lệ đáp ứng dao động 50-80%) [4],[5]. Các thuốc này (gọi chung là các EGFR TKIs) đã trở thành điều trị chuẩn cho ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa và di căn có đột biến EGFR.

Từ năm 2018, Bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn bước đầu mở rộng điều trị bệnh lý ung thư, trong đó bao gồm cả ung thư phổi giai đoạn tiến xa, di căn có đột biến gen EGFR (+) bằng các thuốc TKIs thế hệ 1, 2.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR

2. Khảo sát đáp ứng điều trị với EGFR TKIs, thông qua tỷ lệ đáp ứng, sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh tiến triển của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR tại bệnh viện Hoàn Mỹ Sài Gòn, trong thời gian nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTPKTBN tại BV Hoàn Mỹ Sài Gòn từ 01/01/2018 đến 30/06/2022 thỏa các tiêu chuẩn sau:

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Giai đoạn tiến xa, di căn, tái phát (IIIB, IIIC, IV).

- Có đột biến EGFR (+)

- Sử dụng EGFR-TKIs thế hệ 1 hoặc 2.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có ung thư thứ hai.

Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu mô tả loạt ca.

Xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0. Khảo sát sống còn toàn bộ và sống còn không bệnh bằng phương pháp Kaplan – Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 30 trường hợp UTPKTBN có điều trị thuốc TKIs thế hệ 1 và 2 trong khoảng thời gian từ 01/01/2018 đến 30/06/2022 với:

- 29 trường hợp mới chẩn đoán là giai đoạn IV chiếm 96,8%

- 01 trường hợp bệnh tiến triển sau điều trị (3,2%)

- Tuổi cao nhất 92, thấp nhất 29, Tuổi trung bình: $62 \pm 2,5$; Tuổi trung vị: 61

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Bảng 1: Đặc điểm dịch tễ học

	Đặc điểm	Số ca (N)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi	< 60 tuổi	13	42
	≥ 60 tuổi	17	58
Giới	- Nam	11	36,7
	- Nữ	19	63,3
Hút thuốc	- Có	7	23,3
	- Không	23	76,7

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng

	Đặc điểm	Số ca (N)	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng ban đầu	- Ho khan, ho ra máu	22	70,9
	- Khó thở	16	51,6
	- Đau ngực	5	16,1
	- Triệu chứng do di căn	5	16,1
Vị trí di căn	- Màng phổi	17	54,8
	- Phổi đối bên	6	19,3
	- Xương	5	16,1
	- Não	4	12,9
	- Gan	4	12,9
	- Thượng thận	3	9,7
Số vị trí di căn:	- Một cơ quan	20	66,7
	- Từ hai cơ quan	10	33,3

Bảng 3: Đặc điểm Cận lâm sàng

	Đặc điểm	Số ca (N)	Tỷ lệ (%)
Loại đột biến EGFR	- exon 19 del	14	46,7
	- exon 21 L858R	14	46,7
	- khác	2	6,6
Giải phẫu bệnh	- Carcinôm tuyến	23	76,7
	- Không có	7	23,3
Lấy mẫu	- Mô phổi	19	63,3
	- Dịch màng phổi	4	13,4
	- Máu	7	23,3
Đánh giá	- CT scan	30	100
	- MRI não	4	13,3
	- PET CT	1	3,3

3.2. Đánh giá đáp ứng

Thời gian điều trị TKIs tính từ lúc bệnh nhân bắt đầu điều trị cho đến khi ngưng thuốc do bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được, trung bình là 10,8 tháng,

ngắn nhất 1 tháng và dài nhất 40 tháng.

➤ **Đáp ứng điều trị:** Đáp ứng cao nhất ghi nhận từ khi bắt đầu điều trị cho đến khi bệnh tiến triển/tử vong.

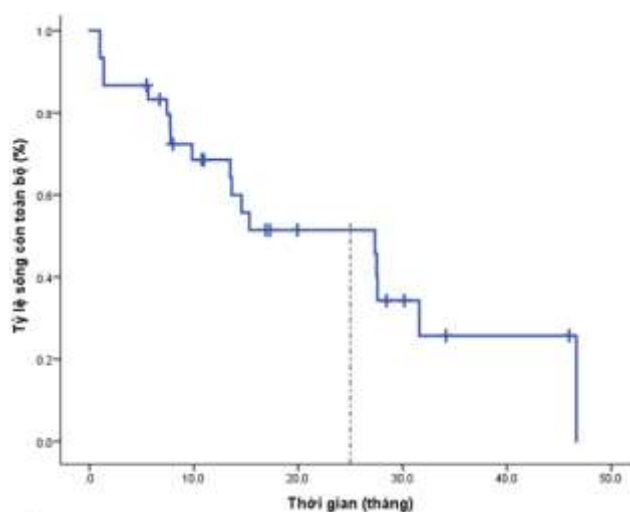
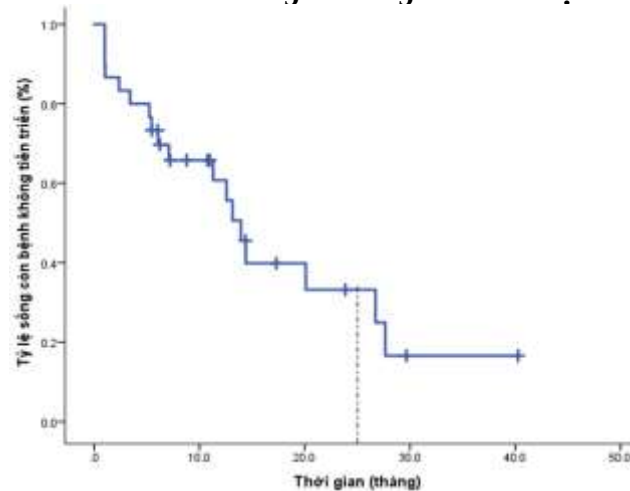
Bảng 4: Đáp ứng

Đáp ứng	Số ca (N)	Tỷ lệ (%)
Hoàn toàn (CR)	2	6,7
Một phần (PR)	18	60
Bệnh ổn định(SD)	6	20
Bệnh tiến triển (PD)	4	13,3
Tỷ lệ đáp ứng chung (ORR)	20	66,7
Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR)	26	86,7

➤ Thời gian sống còn:

○ Trung vị thời gian sống còn toàn bộ là 27,4 tháng, ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 46 tháng, tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 68,5%, 2 năm là 51,4%

○ Trung vị thời gian sống còn bệnh không tiến triển là 13,9 tháng, ngắn nhất 1 tháng, dài nhất 40 tháng, tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển 1 năm là 60,7%, 2 năm là 33,2%

**Biểu đồ 1: Thời gian sống còn toàn bộ****Biểu đồ 2: Thời gian sống còn bệnh không tiến triển**

IV. BÀN LUẬN

Trước đây, ung thư phổi phổ biến ở nam, tuy nhiên gần đây, tỷ lệ mắc bệnh ở nam giới dường như đang giảm hoặc ổn định. Ngược lại, tỷ lệ mắc bệnh ở nữ ngày càng tăng lên ở hầu hết các nước [1]. Tỷ lệ nam - nữ của nghiên cứu này cũng tương đồng với đa số các tác giả khác, các nghiên cứu đều có số lượng BN nữ ưu thế, là đối tượng có tỷ lệ đột biến EGFR cao.

Tuổi trung vị trong nghiên cứu này là 61 tuổi, nằm trong khoảng tuổi thường gặp của ung thư phổi theo y văn là từ 50 – 70 tuổi, [6]. Khoảng 2/3 trường hợp đều không hút thuốc lá, điều này cũng do số lượng BN nữ trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều hơn nam, kết quả này cũng tương tự với các tác giả khác.

Người bệnh thường không có triệu chứng đặc hiệu cho đến khi bệnh tiến triển nặng. Chúng tôi ghi nhận khoảng 2/3 BN nhập viện với tình trạng ho kéo dài, với ho khan, ho có đờm, chỉ có 1 trường hợp ho ra máu lượng ít. Bên cạnh đó khó thở cũng là một triệu chứng thường gặp (51,6%), đa số khó thở là do tràn dịch màng phổi. Có 5 BN nhập viện vì triệu chứng di căn cơ quan khác như xương (đau xương), não (yếu $\frac{1}{2}$ người hay chóng mặt). Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng với tác giả Buccheri [7] tổng kết trên 1277 bệnh nhân ung thư phổi, các triệu chứng thường gặp bao gồm: ho khan (50%), ho ra máu (29,8%), khó thở (33,9%), đau ngực (31,5%). Màng phổi, phổi đối bên, gan, não, xương là các vị trí di căn thường gặp trong UTPKTBN. Trong nghiên cứu của tác giả N. P. Nguyễn, xương là vị trí di căn thường gặp nhất (41,9%) [8], tác giả Tamura [9] ghi nhận màng phổi, phổi, xương (38,8%; 32,1%; 34,3%) còn nghiên cứu chúng tôi ghi nhận màng phổi (54,8%) là vị trí thường gặp

nhất. Bên cạnh đó, chúng tôi cũng ghi nhận được 1/3 số trường hợp di căn từ 2 vị trí trở lên, tương tự như nghiên cứu của tác giả N. P. Nguyễn. [8]

Đột biến del19 và L858R là những đột biến thường gặp nhất, chiếm 85-90% trường hợp UTPKTBN có đột biến EGFR. Mặc dù cả hai đều là những đột biến nhạy thuốc, tỷ lệ đáp ứng và tiên lượng của hai nhóm đột biến này vẫn khác nhau. Nhóm del19 thường có tỷ lệ đáp ứng cao hơn và sống còn dài hơn nhóm L858R [10]. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ của 2 đột biến (46,7%), cũng không có sự khác biệt so với các nghiên cứu trong và ngoài nước.

Qua khảo sát, chúng tôi ghi nhận chỉ có 23/30 trường hợp có giải phẫu bệnh qua sinh thiết mẫu mô và dịch màng phổi, còn 7 trường hợp không thể tiến hành xác định giải phẫu bệnh, do BN lớn tuổi, thể trạng kém nên phải lấy mẫu máu để làm đột biến (sinh thiết lỏng). Hầu hết các trường hợp đều là carcinom tuyến, phù hợp y văn thế, tỷ lệ đột biến EGFR cao ở bệnh nhân UTPKTBN có giải phẫu bệnh carcinôm tuyến.

Thời gian điều trị TKIs trung bình trong nghiên cứu là 11,8 tháng, ngắn nhất 1 tháng và dài nhất là 40,6 tháng. Kết quả này cũng tương tự tác giả N.P. Nguyễn [8], thời gian điều trị dài nhất là 37,13 tháng và ngắn nhất là 0,83 tháng. Thời gian đến khi ngừng điều trị trung vị là 11,43 tháng.

Đáp ứng điều trị

Trong thời gian khảo sát chúng tôi ghi nhận 2 trường hợp đạt đáp ứng hoàn toàn (6,7%), 4 trường hợp bệnh tiến triển (13,3%) cao hơn các tác giả khác, nhưng tỷ lệ đáp ứng một phần (60%) thì thấp hơn, có thể do số lượng BN của chúng tôi ít hơn các nghiên cứu khác. Bên cạnh đó, khi so sánh tỷ lệ đáp ứng chủ quan của chúng tôi là 66,7%, tỷ lệ

kiểm soát bệnh 86,7% cao hơn tác giả Yang J. [4] tổng kết trên 256 BN UTPKTBN sử dụng Erlotinib và Gefitinib (54,3% và 85,6%), nhưng thấp hơn nghiên cứu IPASS (71,2%) và OPTIMAL (83%) [5];[11]

Sống còn toàn bộ

Các thuốc EGFR TKI kéo dài đáng kể thời gian sống còn không bệnh tiến triển ở các bệnh nhân UTPKTBN có đột biến EGFR so với hóa trị phác đồ có platinum. Tuy nhiên, các thuốc này có rất ít hoặc không có ảnh hưởng đến thời gian sống còn toàn bộ trong các thử nghiệm lâm sàng lớn. Trong phân tích đa biến của Lee C K và cs, với 2.620 bệnh nhân (1.475 có đột biến EGFR, 1.145 không có đột biến EGFR) cho thấy thời gian sống còn không bệnh tiến triển kéo dài có ý nghĩa thống kê (trong điều trị bước một, PFS cải thiện rõ rệt trong nhóm có đột biến EGFR với HR 0,43, KTC 95% 0,38-0,49, $p < 0,001$ và trong điều trị bước sau với HR 0,34, KTC 95% 0,20-0,60; $p < 0,001$). Trong đó, hiệu quả thời gian sống còn toàn bộ không được ghi nhận (HR 1,0, KTC 95% 0,87-1,18) [12].

Chúng tôi ghi nhận trung vị sống còn toàn bộ trong nghiên cứu là 27,4 tháng và trung vị sống còn không bệnh tiến triển là 13,9 tháng. Khi so sánh với các nghiên cứu trong và ngoài nước, kết quả của chúng tôi cũng không có sự khác biệt đáng kể.

Đây là đề tài hồi cứu ở đơn vị Ung bướu mới thành lập trong bệnh viện đa khoa nên số bệnh ung thư phổi có EGFR (+) còn hạn chế chỉ có 30 bệnh nhân, vào thời điểm này chỉ có 3 loại thuốc TK I được phép dùng tại Việt Nam gồm thế hệ 1 (erlotinib, gefitinib và thế hệ 2 (afatinib), do số bệnh ít nên không thể phân tích đánh giá riêng hiệu quả và độc tính từng loại là hạn chế của đề tài này.

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR hoạt hóa, các thuốc TKIs thích hợp là phương pháp điều trị chuẩn cho tỷ lệ đáp ứng cao và kéo dài thời gian sống còn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel R L, et al.** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2020;71 (3), pp. 209-249.
2. **Schiller J H, Harrington D, Belani C P, Langer C, et al,** (2002), "Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer", *N Engl J Med*, 346 (2), pp. 92-98.
3. **Socinski M A, Evans T, Gettinger S, Hensing T A, et al,** (2013), "Treatment of stage IV non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines", *Chest*, 143 (5 Suppl), pp. e341S-e368S.
4. **Yang J C, Wu Y L, Schuler M, Sebastian M, et al.** Afatinib versus cisplatin- based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall. I survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol*, 2015; 16 (2), pp. 141-151.
5. **Yoshioka H, Shimokawa M, Seto T, Morita S, et al.** Final overall survival results of WJTOG3405, a randomized phase III trial comparing gefitinib versus cisplatin with docetaxel as the first-line treatment for patients with stage IIIB/IV postoperative recurrent EGFR mutation-positive non-

- small-cell lung cancer. *Ann Oncol*, 2019; 30 (12), pp. 1978-1984.
6. **Đỗ Thị Phương Chung cs.** Đánh giá bước đầu hiệu quả của Gefitinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ tái phát, di căn. *Tạp chí Ung Thư Học Việt Nam*. phụ bản số 4- 2015, tr. 200-203
 7. **Buccheri G., Ferrigno D.** Lung cancer: clinical presentation and specialist referral time. *Eur Respir J*. 2024; 24 (6), pp. 898-904.
 8. **Nguyễn Phúc Nguyên.** Đánh giá kết quả điều trị bước 1 bằng EGFR - TKI thế hệ thứ 1 trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa/di căn có đột biến EGFR del19 và L858R. Luận văn chuyên khoa cấp II ung bướu, Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh 2021
 9. **Tamura T., Kurishima K., Nakazawa K. et al.** Specific organ METastases and survival in METastatic non-small-cell lung cancer. *Mol Clin Oncol*.2015; 3 (1), pp. 217-221
 10. **Rosell R., Carcereny E., Gervais R. et al.** 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*.2012; 13 (3), pp. 239-246.
 11. **Zhou C, Wu Y L, Chen G, Feng J, et al.** 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*, 2011;12 (8), pp. 735-742
 12. **Lee C K, Wu Y L, Ding P N, Lord S J, et al.** Impact of Specific Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutations and Clinical Characteristics on Outcomes After Treatment With EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors Versus Chemotherapy in EGFR-Mutant Lung Cancer: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol*, 2015; 33 (17), pp. 1958-1965.

TIÊU HÓA - GAN MẬT

**BÁO CÁO CA LÂM SÀNG ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ ATEZOLIZUMAB
KẾT HỢP BEVACIZUMAB TRÊN UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN**Mai Thanh Huyền¹, Phạm Thị Hằng¹**TÓM TẮT¹⁶**

Tổng quan: Ung thư biểu mô tế bào gan là ung thư ác tính phổ biến, thường được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, tiên lượng xấu, nguy cơ tử vong cao. Ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn muộn, phương pháp điều trị chính là điều trị toàn thân bao gồm liệu pháp nhắm trúng đích và điều trị miễn dịch

Ca lâm sàng: Bệnh nhân nam, 47 tuổi, được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển, được điều trị toàn thân bằng phác đồ atezolizumab kết hợp bevacizumab tại Bệnh viện Hữu Nghị.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, điều trị toàn thân, Atezolizumab phối hợp Bevacizumab.

Overview: Hepatocellular carcinoma is a common malignant cancer, often diagnosed at an advanced stage, with a poor prognosis and high risk of mortality. With advanced stage hepatocellular carcinoma, the main treatment is systemic therapy including targeted therapy and immunotherapy.

Case report: A 47-year-old male patient, diagnosed with advanced stage hepatocellular carcinoma, was treated with systemic therapy with Atezolizumab combined with Bevacizumab regimen at Friendship Hospital.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, systemic therapy, Atezolizumab combined with Bevacizumab.

SUMMARY**CASE REPORT TREATMENT
ATEZOLIZUMAB COMBINED WITH
BEVACIZUMAB REGIMEN IN
HEPATOCELLULAR CARCINOMA**¹Bệnh viện Hữu Nghị

Chịu trách nhiệm chính: Mai Thanh Huyền

SĐT: 0904281159

Email: huyenmt1302@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/7/2024

Ngày phản biện: 27/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một bệnh lý ác tính phổ biến, có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao. Theo thống kê Globocan 2020, ung thư biểu mô tế bào gan đứng hàng thứ 6 về tỷ lệ mắc khoảng 905.677 ca mắc mới mỗi năm và nguyên nhân tử vong thứ 2 do ung thư trên toàn cầu. Tại Việt Nam, ung thư biểu mô tế bào gan đứng đầu về cả tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong, với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 39/100.000 dân ở nam và 9,5/100.000 dân ở nữ.

Chỉ định phương pháp điều trị UTBMTBG phụ thuộc vào giai đoạn bệnh.

UTBMTBG giai đoạn sớm hay giai đoạn trung gian được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật hay các phương pháp can thiệp tại chỗ như đốt sóng cao tần (RFA), nút mạch khối u gan (TACE) đã được chứng minh mang lại lợi ích sống thêm cho người bệnh. Tuy nhiên với UTBMTBG giai đoạn muộn, bệnh có tiên lượng xấu, thời gian sống thêm ngắn, phương pháp điều trị chính vẫn là điều trị toàn thân trong đó hóa trị mang lại rất ít hiệu quả. Với sự ra đời của các thuốc điều trị nhắm trúng đích như Sorafenib hay Lenvatinib đã mang lại kết quả và lợi ích sống thêm cho bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển. Tuy nhiên, các thuốc nhắm trúng đích có nhiều độc tính ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người bệnh. Trong những năm gần đây, những tiến bộ điều trị miễn dịch trong UTBMTBG đã mở ra những triển vọng đáng kể cải thiện thời gian sống thêm đồng thời mang lại chất lượng cuộc sống tốt hơn cho người bệnh.

Atezolizumab là thuốc kháng thể đơn dòng globulin miễn dịch G1 (IgG1) có nguồn gốc từ người, có khả năng liên kết trực tiếp với PD-L1 và ức chế sự tương tác của phân tử này với các receptoer PD-1 và B7.1 từ đó phục hồi lại hoạt động chống ung thư của tế bào T. Bevacizumab là thuốc kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) ức chế sự hình thành mạch và sự phát triển khối u. Hiệu quả và tính an toàn của phác đồ atezolizumab kết hợp bevacizumab đã được chứng minh qua một số nghiên cứu và thuốc đã được phê duyệt trong điều trị bước 1 UTBMTBG tiến triển

trên thế giới. Tại Việt Nam, phác đồ Atezolizumab kết hợp Bevacizumab đã được Bộ y tế chấp thuận trong điều trị UTBMTBG tiến triển, tuy nhiên chưa có nhiều báo cáo đánh giá hiệu quả của phác đồ. Vì vậy, chúng tôi tiến hành báo cáo ca lâm sàng ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển được điều trị bằng phác đồ atezolizumab kết hợp bevacizumab tại Bệnh viện Hữu Nghị.

II. CA LÂM SÀNG

2.1. Lâm sàng và chẩn đoán

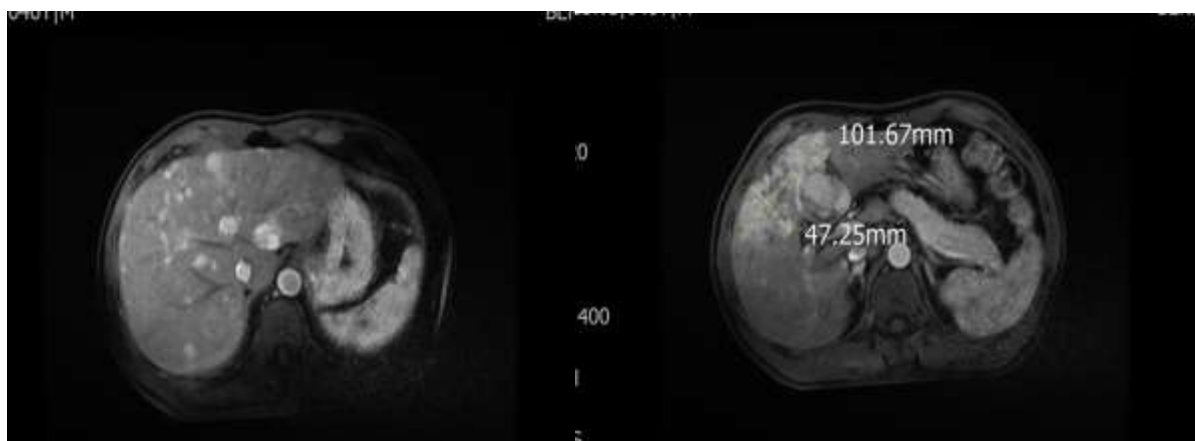
Bệnh nhân Nguyễn Đức L. 47 tuổi. Tiền sử Viêm gan B đang điều trị Tenofovir 300 mg/ngày. Tháng 5 năm 2022, bệnh nhân đã được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian, điều trị nút mạch u gan 3 lần. Tháng 11/2022, thời điểm nhập viện, bệnh nhân tỉnh táo, thể trạng trung bình, đau nhiều hạ sườn phải (đang điều trị thuốc giảm đau), gầy sút 2kg, khám hạch ngoại vi không phát hiện trên lâm sàng, bụng mềm, gan mấp mé bờ sườn và tuần hoàn bàng hệ âm tính

Chụp cộng hưởng từ ổ bụng: U gan đa ổ khối lớn nhất u gan hạ phân thùy IV-V kích thước 101x47mm, các tổn thương tăng kích thước so với phim chụp tháng 9/2022. Hạch cuống gan 13x8mm.

Chụp cắt lớp vi tính lồng ngực: Hiện không thấy tổn thương thứ phát 2 phổi. Vài ổ giãn phế nang

Nội soi dạ dày, đại tràng: viêm nhẹ hang vị, không có giãn tĩnh mạch thực quản, không có trĩ.

Xét nghiệm chỉ số AFP: 7,21 ng/ml; Xơ gan child pugh 5 điểm



Hình 1: Cộng hưởng từ ổ bụng tháng 11/2021: U gan đa ổ cả gan phải và trái

Chẩn đoán: Ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển sau TACE/ Viêm gan B – Xơ gan Child – pugh A.

2.2. Điều trị và kết quả

2.2.1. Điều trị

Bệnh nhân được điều trị phác đồ Atezolizumab kết hợp Bevacizumab chu kỳ 3 tuần với liều:

Atezolizumab tĩnh mạch 1200mg/ lần

Bevacizumab tĩnh mạch 15 mg/kg/ lần

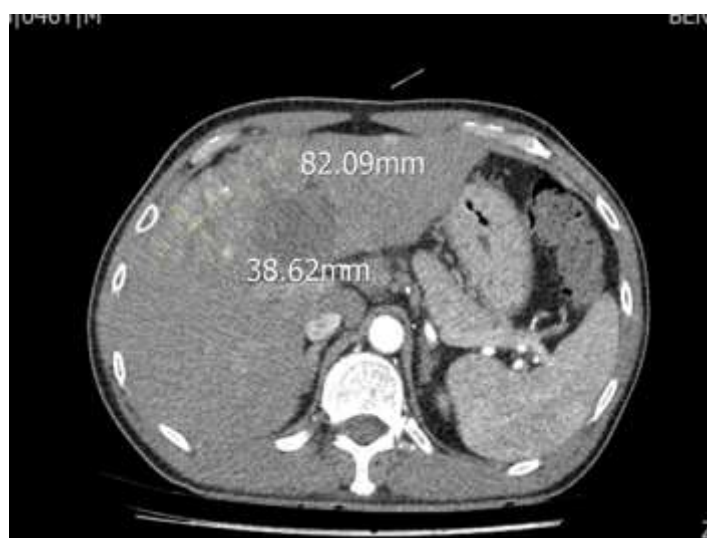
Quá trình theo dõi, không ghi nhận tác dụng không mong muốn của phác đồ : tăng huyết áp, tăng men gan, giảm tiểu cầu, ho máu.

2.2.2. Đánh giá kết quả điều trị

Lâm sàng: bệnh nhân không đau bụng và không phụ thuộc vào thuốc giảm đau, ăn uống tốt và tăng 2 kg cân nặng.

Xét nghiệm chỉ số AFP giảm từ 7,21 xuống còn 4,94, chức năng xơ gan Child pugh 5 điểm.

Tại thời điểm sau điều trị 10 chu kỳ, trên phim chụp cắt lớp vi tính hình ảnh u gan hạ phân thùy IV-V KT 82x38 mm, u gan hạ phân thùy IV 40x44mm không ngấm thuốc sau tiêm, giảm so với phim chụp tháng 11/2022. Hạch cuống gan kích thước 13x8mm.



Hình 2: Cắt lớp vi tính ổ bụng tháng 6/2023: U gan khối lớn nhất hạ phân thùy IV-V

Đánh giá sau điều trị, bệnh nhân bệnh ổn định, dung nạp thuốc tốt. Bệnh nhân được chỉ định duy trì điều trị phác đồ Atezolizumab + Bevacizumab đồng thời điều trị duy trì kháng virus viêm gan B và theo dõi sát các độc tính của thuốc.

III. BÀN LUẬN

Trường hợp bệnh nhân nam, 47 tuổi, bệnh nhân đã được phát hiện bệnh Ung thư biểu mô tế bào gan đã được điều trị nút mạch u gan (TACE) 3 lần. Sau 3 lần điều trị TACE, bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng biểu hiện tiến triển: đau hạ sườn phải, ăn uống kém, gầy sút cân và hình ảnh cộng hưởng từ ổ bụng cho thấy các khối u gan tăng kích thước so với phim chụp trước khi điều trị nút mạch u gan lần thứ 3, có tổn thương di căn hạch cuống gan. Bệnh nhân được chẩn đoán Ung thư biểu mô tế bào gan tiến triển sau điều trị TACE.

Ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn tiến triển, không còn chỉ định phẫu thuật, nút mạch, đốt u gan thì điều trị toàn thân là phương pháp điều trị chính. Phần lớn bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn này đều trên nền bệnh lý về gan mạn tính và xơ gan, vì vậy lựa chọn phương pháp điều trị cho người bệnh không chỉ phụ thuộc vào kích thước khối u mà còn phụ thuộc vào chức năng gan, thể trạng người bệnh. Việc lựa chọn bất kỳ một phác đồ điều trị nào đều có nguy cơ dẫn đến suy giảm chức năng gan và cần được theo dõi, đánh giá kỹ. Cùng với ra đời của các thuốc điều trị nhắm trúng đích và thuốc điều trị miễn dịch, cho đến thời điểm hiện tại đã có 4 sự lựa chọn cho điều trị bước 1 UTBMTBG giai đoạn tiến triển.

- Sorafenib – thuốc ức chế đa kinase đường uống là liệu pháp điều trị đầu tay được áp dụng tại Việt Nam và trên thế giới từ

năm 2007. Kết quả từ 2 thử nghiệm pha III mù đôi ngẫu nhiên SHARP và AP cho thấy sorafenib cải thiện thời gian sống còn toàn bộ tới 10,7 tháng so với 4,2 tháng ở nhóm giả dược và giảm 31% nguy cơ tử vong do bệnh. Các tác dụng phụ của sorafenib có thể gặp như phản ứng da bàn tay – bàn chân, tiêu chảy, tăng huyết áp....

- Lenvatinib là thuốc ức chế kinase đường uống, ức chế VEGFR 1-3, FGFR 1-4 và một số kinase khác, được chỉ định trong UTBMTBG tiến triển. Nghiên cứu REFLECT cho thấy thời gian sống còn toàn bộ 13,6 tháng không vượt trội so với sorafenib 12,3 tháng. Các độc tính hay gặp như tăng huyết áp 42%, tiêu chảy 39%, chán ăn 34%, sút cân 31%.

- Durvalumab – Tremelimumab: Nghiên cứu pha III Himalaya cho thấy nhóm bệnh nhân điều trị Durvalumab kết hợp với tremelimumab có thời gian sống còn toàn bộ 16,4 tháng so với 13,6 tháng nhóm bệnh nhân điều trị sorafenib. Phác đồ điều trị này đã được FDA chấp thuận trong điều trị UTBMTBG tiến triển, chưa được Bộ Y tế Việt Nam phê duyệt.

- Atezolizumab – Bevacizumab: Atezolizumab là kháng thể đơn dòng khóa tương tác giữa PD-L1 và B7.1 trên tế bào miễn dịch nhằm tăng cường hoạt hóa tế bào T đồng thời khôi phục hoạt động miễn dịch chống ung thư nhờ tái hoạt hóa quá trình tiêu diệt tế bào u qua trung gian tế bào T. Bevacizumab là thuốc kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) làm giảm sự ức chế miễn dịch qua trung gian VEGF trong khối u và vì môi trường khối u, đồng thời tăng cường hiệu quả kháng PD-1 và PD-L1 bằng cách đảo ngược sự ức chế miễn dịch qua trung gian VEGF và thúc đẩy xâm nhập tế bào T trong

khối u. Sự phối hợp của phác đồ Atezolizumab + Bevacizumab nhằm tạo vi môi trường thuận lợi hơn để tối đa khả năng tiêu diệt ung thư của hệ miễn dịch. Trong nghiên cứu IMBrave 150 là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, pha 3, nhãn mở, đa trung tâm. Bệnh nhân UTBMTBG giai đoạn tiến triển, di căn và/hoặc không còn chỉ định phẫu thuật, chưa được điều trị toàn thân trước đó được phân ngẫu nhiên thành 02 nhóm theo tỷ lệ 2:1, tương ứng là: nhóm điều trị Atezolizumab/bevacizumab (Atezolizumab 1200mg, truyền tĩnh mạch ngày 1; Bevacizumab 15mg/kg, truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 03 tuần) và nhóm điều trị bằng sorafenib (sorafenib 400mg/lần x 02 lần/ngày, uống hàng ngày), điều trị cho tới khi không còn lợi ích lâm sàng hoặc độc tính không chấp nhận được. Tiêu chí chính là đánh giá sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tiến triển. Tiêu chí phụ là tỷ lệ đáp ứng, thời gian duy trì đáp ứng, phản ứng bất lợi.

Kết quả là trong thời gian từ 15/3/2018 đến 30/01/2019 có 501 bệnh nhân UTBMTBG đáp ứng đủ tiêu chuẩn từ 111 trung tâm của 17 quốc gia được điều trị bằng Atezolizumab/Bevacizumab (336 bệnh nhân) hoặc sorafenib (165 bệnh nhân). Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) của nhóm Atezolizumab/Bevacizumab là 19,2 tháng cao hơn so với 13,4 tháng của nhóm sorafenib ($p < 0.001$). Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển trung bình (PFS) của nhóm Atezolizumab/Bevacizumab là 6.8 tháng, cao hơn so với 4.3 tháng của nhóm sorafenib ($p < 0.001$). Nhóm bệnh nhân điều trị atezolizumab + bevacizumab cho tỷ lệ đáp ứng 33,2% cao hơn gấp 2 lần so với nhóm điều trị sorafenib 13,3% được đánh giá theo tiêu chuẩn mRECIST ($p < 0,001$). Dựa trên

kết quả nghiên cứu này, tháng 5/2020 FDA đã chấp thuận bevacizumab kết hợp với atezolizumab trong điều trị bước 1 UTBMTBG và Bộ Y tế Việt Nam phê duyệt vào tháng 10/2022.

Trong nghiên cứu Imbrave150, tác dụng không mong muốn độ 5 ở nhóm bệnh nhân điều trị atezolizumab là 4,6% thấp hơn so với nhóm bệnh nhân điều trị sorafenib 5,8%. Các tác dụng không mong muốn dẫn đến điều chỉnh liều hoặc gián đoạn điều trị xảy ra 49,5% nhóm điều trị atezolizumab+bevacizumab thấp hơn so với 60,9% nhóm điều trị sorafenib. Tăng huyết áp độ 3 hoặc 4 gặp ở 15,2% bệnh nhân trong nhóm điều trị atezolizumab + bevacizumab.

Bệnh nhân trong báo cáo của chúng tôi có chức năng gan tốt Child-Pugh A, bệnh nhân trẻ, thể trạng tốt đồng thời bệnh nhân không có tiền sử bệnh lý liên quan đến các bệnh tự miễn, miễn dịch, xuất huyết tiêu hóa và tim mạch. Bệnh nhân được lựa chọn phác đồ phối hợp Atezolizumab + Bevacizumab truyền tĩnh mạch, chu kỳ 3 tuần.

Ca lâm sàng chúng tôi báo cáo, bệnh nhân được đánh giá bệnh ổn định sau 10 chu kỳ điều trị atezolizumab + bevacizumab và có thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7 tháng tương tự với kết quả của nghiên cứu Imbrave150. Bệnh nhân có đáp ứng về mặt lâm sàng: từ tình trạng đau bụng hạ sườn phải duy trì thuốc giảm đau sang không đau bụng và không phụ thuộc vào thuốc giảm đau để kiểm soát bệnh, ăn uống tốt và tăng cân. Kết quả sinh hóa cho thấy nồng độ AFP giảm sau 10 chu kỳ điều trị, từ 7,21 ng/ml trước điều trị và sau 10 chu kỳ điều trị là 4,94. Các chỉ số về chức năng gan (AST,ALT, Bilirubin toàn phần) từ khi điều trị vẫn duy trì trong giới hạn bình thường. Trên hình ảnh học theo tiêu chuẩn

mRECIST, bệnh nhân được đánh giá là bệnh ổn định. Tuy nhiên, phân tích kỹ trên hình ảnh, chúng tôi nhận thấy, sau 10 chu kỳ điều trị, khối u lớn nhất ở hạ phân thùy IV-V giảm kích thước từ 101x 47 mm còn 82x 38 mm và các khối u gan đa ổ giữ nguyên kích thước nhưng không tăng sinh mạch.

Bệnh nhân của chúng tôi dung nạp thuốc tốt, không ghi nhận bất kỳ tác dụng không mong muốn nào trong quá trình điều trị phác đồ atezolizumab + bevacizumab.

IV. KẾT LUẬN

- Phác đồ điều trị ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn trung gian thất bại sau điều trị tại chỗ hoặc giai đoạn tiến triển có nhiều lựa chọn.

- Lựa chọn phác đồ điều trị Atezolizumab + Bevacizumab mang lại hiệu quả điều trị cao và cải thiện chất lượng cuộc sống cho người bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Cancer Statistics 2020:** GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - Sung - 2021 - CA: A Cancer Journal for Clinicians - Wiley Online Library. Accessed October 2, 2022. <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
2. **Singal AG, Lampertico P, Nahon P.** Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol.* 2020;72(2):250-261. doi:10.1016/j.jhep.2019.08.025
3. **Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al.** Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(1):25-34. doi:10.1016/S1470-2045(08)70285-7
4. **Sorafenib in Advanced Hepatocellular Carcinoma | NEJM.** Accessed October 2, 2022. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa0708857>
5. **Villanueva A.** Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(15):1450-1462. doi:10.1056/NEJMr1713263
6. **Finn RS, Qin S, Ikeda M, et al.** Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;382(20):1894-1905. doi:10.1056/NEJMoa1915745
7. **30. Abou -Alfa Ghassan K., Lau G, Kudo M, et al.** Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *NEJM Evid.* 2022;1(8):EVIDoa2100070. doi:10.1056/EVIDoa2100070

NGHIÊN CỨU ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG PHƯƠNG PHÁP ĐỐT NHIỆT SÓNG CAO TẦN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ NĂM 2021-2023

Đặng Quang Tùng¹, Nguyễn Thị Nam Phương²,
Trần Quang Huy¹, Trần Xuân Thới¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư biểu mô tế bào gan là bệnh lý ác tính thường gặp. Đốt nhiệt sóng cao tần là một trong những phương pháp điều trị triệt căn đối với ung thư biểu mô tế bào gan giai đoạn sớm. Tại Bệnh viện Ung bướu TP Cần Thơ, đốt nhiệt sóng cao tần đã triển khai từ năm 2016, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị một cách đầy đủ.

Mục tiêu nghiên cứu: 1) Khảo sát đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh lý ung thư biểu mô tế bào gan; 2) Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần tại bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang trên 52 bệnh nhân ung thư biểu mô tế bào gan được điều trị bằng đốt nhiệt sóng cao tần.

Kết quả: Tuổi trung bình là $60,0 \pm 13,0$ tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,6/1. Nồng độ AFP trung bình: $177,0 \pm 446,8$ ng/ml. Kích thước u trung bình: $2,85 \pm 0,96$ cm. Số lần đốt trung bình mỗi khối u: $1,7 \pm 1,3$ lần. Thời gian đốt trung bình mỗi khối

u: $21,4 \pm 12,3$ phút. Tỷ lệ biến chứng chung là 9,6%. Tỷ lệ khối u hoại tử hoàn toàn sau 1 tháng là 87,8%. Đáp ứng hoàn toàn sau đốt tại thời điểm 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng lần lượt là 83,3%, 80,5%, 80,6% và 72%.

Kết luận: Đốt nhiệt sóng cao tần trong điều trị ung thư biểu mô tế bào gan là an toàn và hiệu quả.

Từ khóa: ung thư biểu mô tế bào gan, đốt nhiệt sóng cao tần.

SUMMARY

RADIOFREQUENCY ABLATION OF HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL IN 2021-2023

Background: Hepatocellular carcinoma is a common malignancy. Radiofrequency ablation is one of the radical treatment for early-stage hepatocellular carcinoma. At Can Tho oncology Hospital, radiofrequency ablation has been implemented in 2016, however, there are not many studies that fully evaluate the treatment results.

Objectives: 1) To determine clinical and subclinical features of hepatocellular carcinoma; 2) To evaluate the treatment results for hepatocellular carcinoma by radiofrequency ablation at Can Tho Central General Hospital, Can Tho Oncology Hospital and Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital.

¹Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ

²Bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Đặng Quang Tùng

Email: quangtung0912@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/7/2024

Ngày phản biện: 25/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 29/7/2024

Materials and methods: This was a prospective, cross-sectional study on 52 patients with hepatocellular carcinoma who were treated with radiofrequency ablation.

Results: The mean age of the patients was 60.0 ± 13.0 years old. Male/female was 1,6/1. Mean AFP was 177.0 ± 446.8 ng/ml. The mean tumor size: 2.85 ± 0.96 cm. Mean number of ablations for each tumor: 1.7 ± 1.3 times. Mean time of ablation for each tumor: 21.4 ± 15.3 minutes. Overall complication was 9.6%. The rate of complete necrosis of the tumor after 1 month was 87.8%. The complete response after ablation at 1 month, 3 months, 6 months and 12 months was 83.3%, 80.5%, 80.6% and 72%,.

Conclusion: Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma is safe and effective.

Keywords: hepatocellular carcinoma, radiofrequency ablation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư gan nguyên phát là bệnh lý ác tính thường gặp, ước tính đến năm 2025, thế giới sẽ có hơn 1 triệu trường hợp. Trong đó, ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là dạng phổ biến nhất chiếm khoảng 90% [7]. Bệnh diễn tiến nhanh và có tiên lượng xấu nếu không được phát hiện và điều trị sớm.

Hiện nay có nhiều phương pháp điều trị UTBMTBG. Chỉ định phương pháp phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Đốt nhiệt sóng cao tần (ĐNSCT) được coi là một trong những phương pháp điều trị triệt căn được nhiều trung tâm trên thế giới áp dụng. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh hiệu quả của ĐNSCT ở nhóm bệnh nhân (BN) giai đoạn sớm tương đương như phẫu thuật về thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống [9].

Tại Việt Nam, ĐNSCT được áp dụng lần đầu từ năm 2002. Các kết quả nghiên cứu tại

bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Trung ương Quân đội 108 cho thấy đây là phương pháp điều trị có nhiều ưu điểm như ít xâm lấn, tỉ lệ tai biến thấp, phục hồi bệnh nhanh, giá thành hợp lý [4]. Tại Cần Thơ, ĐNSCT đã triển khai tại một số bệnh viện. Tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị một cách đầy đủ. Xuất phát từ những vấn đề trên, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài: “*Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt nhiệt sóng cao tần tại bệnh viện Đa khoa Trung ương Cần Thơ, bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ và bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ năm 2021-2023*”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Những BN được chẩn đoán là UTBMTBG, được điều trị bằng phương pháp ĐNSCT tại Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ từ 01/2021 đến 10/2023.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** BN được chẩn đoán UTBMTBG (theo hướng dẫn của Bộ Y tế Việt Nam năm 2020) [1]; giai đoạn BCLC 0,A,B (u đơn độc kích thước ≤ 5 cm hoặc tối đa 3 u với kích thước mỗi u ≤ 3 cm; xơ gan Child-Pugh A hoặc B; chỉ số toàn trạng: PS 0) [8] hoặc điều trị bằng phương pháp khác (nút mạch, phẫu thuật, tiêm cồn) nhưng không đáp ứng mà vẫn thuộc giai đoạn điều trị; BN và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** huyết khối tĩnh mạch cửa, di căn hạch hoặc di căn đến cơ quan khác; BN có rối loạn đông máu nặng; phụ nữ có thai; BN đặt máy tạo nhịp hoặc

mắc các bệnh lý nội khoa nặng; vị trí khối u khó quan sát, khó chọn đường chọc kim.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang.

- Cỡ mẫu: trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 52 trường hợp.

- Phương pháp chọn mẫu: tất cả các BN thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu, được thực hiện tại địa điểm và trong thời gian nghiên cứu.

- Nội dung nghiên cứu: đặc điểm chung của BN (tuổi, giới tính), đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng (yếu tố nguy cơ; triệu chứng cơ năng, thực thể; giá trị AFP; chẩn đoán hình ảnh: siêu âm, cắt lớp vi tính (CLVT) có cản quang hoặc cộng hưởng từ), đánh giá chức năng gan, chẩn đoán và phân giai đoạn ung thư, đánh giá kết quả sau can thiệp (sốt lần đốt; thời gian đốt; tai biến, biến chứng sớm), theo dõi kết quả điều trị (biến chứng muộn, tỉ lệ khối u hoại tử, mức độ đáp ứng điều trị, sự tiến triển bệnh trong quá trình theo dõi).

- Phương pháp thu thập số liệu: xây dựng bảng thu thập số liệu, nghiên cứu hồ sơ bệnh án, thăm khám và theo dõi.

- Phương pháp phân tích và xử lý số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 22.0 và test thống kê y học.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung, lâm sàng và cận lâm sàng

Đặc điểm về tuổi: tuổi trung bình là $60,0 \pm 13,0$ (26-82) tuổi, độ tuổi > 50 chiếm 82,6% trong đó nhóm tuổi 51-60 chiếm tỉ lệ cao nhất với 28,8%.

Đặc điểm về giới: nam giới chiếm tỉ lệ là 61,5%. Tỉ lệ nam/nữ là 1,6/1.

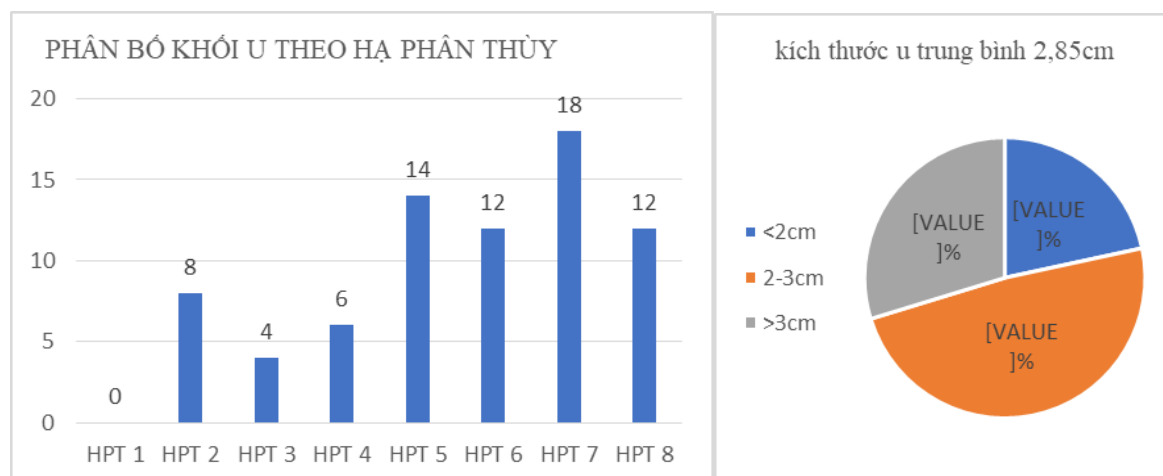
Mức độ xơ gan: xơ gan Child pugh A tại thời điểm phát hiện bệnh chiếm tỉ lệ 88,5% và 11,5% Child-Pugh B.

Tiền sử điều trị: có 6 BN có tiền sử đã điều trị UTBMTBG, trong đó 1 BN điều trị nút mạch (1,9%), 1 BN phẫu thuật cắt gan (1,9%) và 4 BN đã DNSCT lần 1 (7,7%).

Bảng 1. Giá trị AFP trước điều trị

Phân nhóm AFP trước điều trị (ng/ml)	Số BN (n=52)	Tỉ lệ (%)
< 20	26	50
$20 - < 200$	13	25
$200 - < 400$	3	5,8
≥ 400	10	19,2
Nồng độ AFP trung bình: $177,0 \pm 446,8$ ng/ml		

Nhận xét: Trong nghiên cứu, 39 BN có nồng độ AFP trước điều trị < 200 ng/ml chiếm tỉ lệ là 75% với nhóm có nồng độ AFP < 20 ng/ml chiếm tỉ lệ cao nhất là 50%, có 10 BN có nồng độ AFP ≥ 400 ng/ml chiếm tỉ lệ là 19,2%. Nồng độ AFP trung bình là $177,0 \pm 446,8$ ng/ml.



Biểu đồ 1. Phân bố khối u theo hạ phân thủy (HPT) và phân nhóm kích thước u

Nhận xét: Trong số 47 khối u được quan sát có 43 khối u nằm ở thủy phải chiếm tỉ lệ là 91,5%, hạ phân thủy 7 có 17 khối u chiếm tỉ lệ cao nhất 36,2%. Không ghi nhận u tại hạ phân thủy 1. Về kích thước, có 30/47 khối u kích thước < 3 cm chiếm tỉ lệ là 63,8% với

23 khối u (48,9%) có kích thước 2 – 3 cm. Kích thước u trung bình là $2,75 \pm 0,96$ cm.

3.2. Đánh giá kết quả sớm sau điều trị

Tổng số lần ĐNSCT đã thực hiện là 99 lần cho 74 khối u. Trong đó, số khối u đốt 1 lần chiếm tỉ lệ cao nhất là 68,9%, số khối u đốt > 3 lần chỉ chiếm tỉ lệ là 2,7%.

Bảng 2. Số lần đốt trung bình và thời gian đốt trung bình cho mỗi khối u theo kích thước

Kích thước u (cm)	Số lần đốt trung bình theo kích thước (lần)	p
< 2	1,1 ± 0,4	0,002
2 - 3	1,5 ± 0,8	
> 3 - 5	2,4 ± 1,7	
Số lần đốt trung bình: 1,7 ± 1,3 lần		
Kích thước u (cm)	Thời gian đốt trung bình theo kích thước (phút)	p
< 2	14,3 ± 4,5	0,003
2 - 3	21,7 ± 10,0	
> 3 - 5	33,4 ± 18,0	
Thời gian đốt trung bình: 21,4 ± 12,3 phút		

Nhận xét: Số lần đốt trung bình là $1,7 \pm 1,3$ lần và thời gian đốt trung bình là $21,4 \pm 12,3$ phút. Các khối u thuộc nhóm kích thước khác nhau có số lần đốt trung bình và thời gian đốt trung bình khác nhau, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

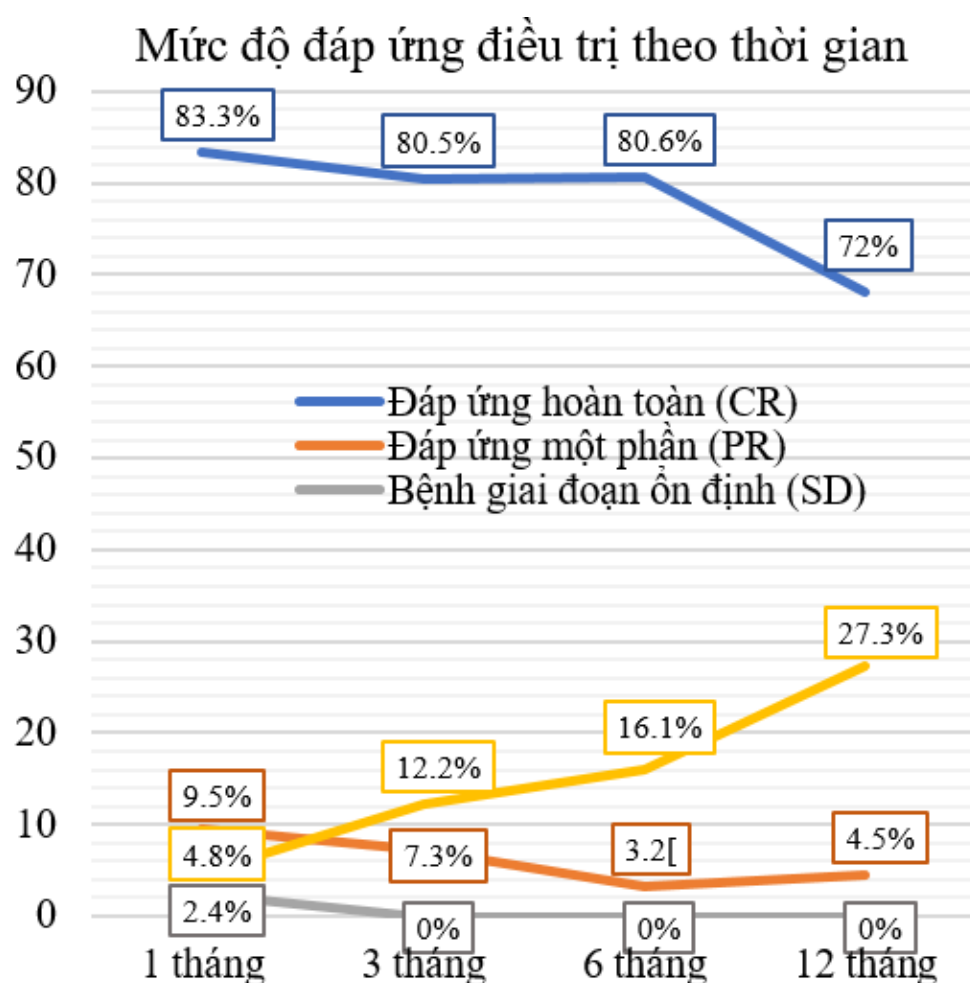
Trong số 52 BN được ĐNSCT ghi nhận tỉ lệ tai biến, biến chứng chung là 9,6% tai biến thường gặp là tụ máu dưới bao gan.

3.3. Đánh giá kết quả muộn sau điều trị

Bảng 3. Tỷ lệ hoại tử hoàn toàn theo kích thước u sau 1 tháng ĐNSCT

Kích thước u (cm)	Số khối hoại tử		Tỷ lệ hoại tử hoàn toàn (%)	P
	Hoàn toàn	Không hoàn toàn		
< 2	16	0	100	0,02
2 - 3	34	2	94,4	
> 3 - 5	14	8	63,6	
Tổng	64	10	87,8	

Nhận xét: Trong số 74 khối u được ĐNSCT, sau 1 tháng có 64 khối u (87,8%) hoại tử hoàn toàn, trong đó 16 khối u < 2 cm hoại tử hoàn toàn 100%, các khối u có kích thước >3 – 5 cm có tỷ lệ hoại tử hoàn toàn thấp nhất 63,6% và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

**Biểu đồ 2. Mức độ đáp ứng điều trị (phân loại mRECIST) theo thời gian**

Nhận xét: Sau 1 tháng, có 92,8% BN đáp ứng điều trị, trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 83,3%, đáp ứng một phần chiếm 9,5%, có 4,8% BN ở giai đoạn tiến triển. Tại thời điểm 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng, tỷ lệ đáp ứng điều trị lần lượt là 87,8%, 83,8% và 72,7% trong đó đáp ứng hoàn toàn lần lượt là 80,5%, 80,6% và 72%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm chung, lâm sàng và cận lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, BN có độ tuổi trung bình là 60 ± 13 tuổi, nhỏ nhất là 26 tuổi, lớn nhất là 82 tuổi, độ tuổi 51-70 chiếm tỉ lệ là 55,7%. Nam giới nhiều hơn nữ giới với tỉ lệ là 61,5%. Kết quả của chúng tôi tương tự các nghiên cứu của Võ Hội Trung Trực (2013) với độ tuổi trung bình là $62,5 \pm 9,9$ tuổi và 80% là nam [6], Nguyễn Cao Cương (2018) với độ tuổi trung bình là $62,7 \pm 9,8$ tuổi và 78,7% là nam [2], Lee (2021) với độ tuổi trung bình là 62 ± 9 tuổi và 75,7% là nam. Như vậy, UTBMTBG là một bệnh lý ác tính thường gặp ở nam giới lớn tuổi, đặc biệt là trên 50 tuổi.

Trong 52 BN tham gia nghiên cứu có 88,5% BN có chỉ số Child pugh A. Kết quả tương tự nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Cao Cương (2018), Bale (2019) với tỉ lệ xơ gan lần lượt là 97,8%, 97,9% [2], [10] và thấp hơn kết quả nghiên cứu của Võ Hội Trung Trực (2013), Hoàng Ngọc Tấn (2022) và Takayama (2022) với tỉ lệ xơ gan là 100% [5], [6]. Tại thời điểm phát hiện bệnh, đa số BN đều có tình trạng xơ gan hoặc đang điều trị xơ gan, điều này chứng tỏ hầu hết UTBMTBG tiến triển trên nền gan xơ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 BN có tiền sử điều trị UTBMTBG: 1 BN điều trị nút mạch, 1 BN phẫu thuật cắt gan và 4 BN đã ĐNSCT lần 1. Tất cả BN này trong quá trình theo dõi sau điều trị lần đầu, phát hiện tái phát tại chỗ nhưng vẫn thuộc giai đoạn BCLC A và đủ tiêu chuẩn ĐNSCT.

Đối với giá trị AFP trước điều trị, nhóm có nồng độ < 20 ng/ml chiếm tỉ lệ cao nhất là 50% với nồng độ AFP trung bình là $177,0 \pm 446,8$ ng/ml. Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả tương tự nghiên cứu của Đào Việt

Hằng (2016) với nhóm nồng độ < 20 ng/ml chiếm tỉ lệ là 50,8% [4]. Về nồng độ AFP trung bình thì thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của Võ Hội Trung Trực (2013) và Hoàng Ngọc Tấn (2022) với kết quả lần lượt là $404,3 \pm 1199,7$ ng/ml [6] và $705,2 \pm 1347,5$ ng/ml [5]. Kết quả nghiên cứu cho thấy đa số BN có nồng độ AFP thấp < 20 ng/ml tại thời điểm phát hiện bệnh. Có thể kết luận rằng AFP có độ nhạy và giá trị tiên đoán dương thấp trong chẩn đoán UTBMTBG.

Về đặc điểm khối u, trong nghiên cứu của chúng tôi có 57/69 khối u có vị trí nằm ở thùy phải chiếm tỉ lệ là 82,6%. Các nghiên cứu của Võ Hội Trung Trực (2013) và Lee (2021) cũng cho kết quả tương tự với tỉ lệ lần lượt là 86,7% và 91,4% [6], [12]. Về kích thước, đa số các khối u có kích thước < 3 cm với kích thước khối u trung bình là $2,85 \pm 0,96$ cm. Kết quả tương đương các nghiên cứu của Võ Hội Trung Trực (2013) với kích thước u trung bình là $2,49 \pm 0,88$ cm [6], Hoàng Ngọc Tấn (2022) với kích thước u trung bình là $2,63 \pm 0,98$ cm [5], Phạm Xuân Đông (2022) với kích thước u trung bình là $2,5 \pm 0,9$ cm [3]. Từ những kết quả, chúng tôi nhận thấy các khối u có xu hướng phát triển ở thùy phải với kích thước u trung bình < 3 cm. Một nghiên cứu tại Hàn Quốc cập nhập kết quả 10 năm điều trị UTBMTBG bằng ĐNSCT công bố năm 2020 đưa ra kết luận ĐNSCT nên được lựa chọn là phương pháp điều trị đầu tay đối với các khối u < 3 cm [10].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

Trong nghiên cứu, tổng số lần ĐNSCT đã thực hiện là 99 lần cho 74 khối u với số khối u đốt 1 lần chiếm tỉ lệ cao nhất là 68,9%, số lần đốt trung bình là $1,7 \pm 1,3$ lần, thời gian đốt trung bình là $21,4 \pm 12,3$ phút. Nghiên cứu của một số tác giả trong nước

cũng ghi nhận số lần đốt trung bình như sau: Võ Hội Trung Trực (2013) là $1,2 \pm 0,7$ lần [6] và Hoàng Ngọc Tấn (2022) là 1,37 lần [5]. Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có số lần đốt trung bình cao hơn so với nghiên cứu của các tác giả trong nước. Khi nghiên cứu so sánh số lần đốt trung bình và thời gian đốt trung bình ở những nhóm kích thước u khác nhau, chúng tôi nhận thấy rằng BN có khối u thuộc nhóm kích thước càng lớn thì có số lần đốt càng nhiều và thời gian đốt càng dài.

Trong số 52 BN được can thiệp ĐNSCT, chúng tôi ghi nhận tai biến, biến chứng trên 5 BN chiếm tỉ lệ là 9,6%, tai biến thường gặp là tụ máu dưới bao gan. Cả 5 trường hợp đều điều trị nội khoa. Tất cả đều ổn định trong quá trình theo dõi từ khi kết thúc can thiệp đến khi xuất viện. Kết quả tương tự như nghiên cứu của các tác giả Võ Hội Trung Trực (2013) và Hoàng Ngọc Tấn (2022) với tỉ lệ tai biến, biến chứng trong và sau can thiệp lần lượt là 6,7% và 3,5% [5], [6] tuy nhiên cao hơn kết quả nghiên cứu của một số tác giả nước ngoài như Lee (2020) và Takayama (2022) với tỉ lệ lần lượt là 0,6% và 0% [13]. Từ những số liệu thu được, chúng tôi nhận thấy ĐNSCT là thủ thuật tương đối an toàn, có tỉ lệ tai biến biến chứng thấp, các tai biến biến chứng xảy ra thường nhẹ và có thể xử trí bằng các phương pháp nội khoa. Đa số BN phục hồi sức khỏe nhanh sau khi thực hiện thủ thuật với thời gian nằm viện trung bình sau can thiệp là $1,5 \pm 0,9$ ngày.

Trong nghiên cứu, chúng tôi tiến hành chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang tại các thời điểm theo dõi để đánh giá mức độ hoại tử của khối u. Tại thời điểm 1 tháng sau ĐNSCT, chúng tôi ghi nhận có 65/74 khối u hoại tử hoàn toàn chiếm tỉ lệ là 87,8%.

Nghiên cứu của các tác giả Đào Việt Hằng (2016) và Phạm Xuân Đông (2022) cũng cho kết quả tương tự với tỉ lệ khối u hoại tử hoàn toàn sau 1 tháng lần lượt là 79,3% và 89,7% [3], [4]. Khi tiến hành so sánh mức độ hoại tử sau ĐNSCT ở những nhóm kích thước u khác nhau, chúng tôi nhận thấy rằng BN có kích thước u càng nhỏ thì tỉ lệ hoại tử hoàn toàn sau đốt càng cao. Như vậy, ĐNSCT là phương pháp điều trị hiệu quả, gây hoại tử hoàn toàn khối u với tỉ lệ tương đối cao, đặc biệt đối với những khối u có kích thước nhỏ.

Hiện nay, Hiệp hội gan mật Châu Âu (EASL) đã đưa ra tiêu chuẩn mRECIST (Modified Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) để xác định mức độ đáp ứng sau điều trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sau 1 tháng có 92,8% BN đáp ứng điều trị, trong đó đáp ứng hoàn toàn (CR) chiếm tỉ lệ là 83,3%. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn thấp hơn tỉ lệ khối u hoại tử hoàn toàn (85,1%) do CR được định nghĩa là tất cả các khối u trên BN đều phải hoại tử, không còn tổ chức ngấm thuốc. Nghiên cứu của Kim (2019) sử dụng tiêu chuẩn mRECIST đánh giá BN UTBMTBG sau ĐNSCT, ghi nhận tại thời điểm 1 tháng tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 96% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn ghi nhận lần lượt là 81% và 66% tương tự như nghiên cứu của chúng tôi (80,6% và 68,2%). Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn qua các nghiên cứu cho kết quả khá cao tuy nhiên có xu hướng giảm theo thời gian tại các thời điểm tái khám, cũng có nghĩa là tỉ lệ khối u tiến triển có xu hướng tăng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tùy vào giai đoạn tiến triển tại các thời điểm tái khám, BN sẽ được chỉ định ĐNSCT lần 2 hoặc chuyển sang phương pháp điều trị khác phù hợp.

V. KẾT LUẬN

Đốt nhiệt sóng cao tần trong điều trị UTBMTBG là phương pháp an toàn và hiệu quả. Tỷ lệ tai biến biến chứng thấp. Kết quả điều trị thu được khá tốt với tỷ lệ hoại tử khối u, tỷ lệ đáp ứng điều trị cao trong quá trình theo dõi, tỷ lệ tiến triển bệnh chấp nhận được. Tuy nhiên, đây là kết quả điều trị bước đầu, cần nghiên cứu trên một số lượng BN đủ lớn và thời gian đủ dài để khẳng định vai trò của ĐNSCT trong điều trị UTBMTBG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020), "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư biểu mô tế bào gan".
2. **Nguyễn Cao Cường, Trần Vĩnh Hưng** (2018), "Nghiên cứu kết quả sớm điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng sóng cao tần", Hội Gan Mật Việt Nam.
3. **Phạm Xuân Đông, Phan Hải Thanh** (2022), "Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan không có khả năng cắt bỏ bằng đốt sóng cao tần có gây mê dưới hướng dẫn của siêu âm", Tạp chí Y Dược lâm sàng 108, 198-207.
4. **Đào Việt Hằng** (2016), Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần với các loại kim được lựa chọn theo kích thước khối u, Luận văn Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
5. **Hoàng Ngọc Tấn, Vũ Hồng Thắng** (2022), "Kết quả sớm điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần", Tạp chí Y học Việt Nam, 515, 53-58.
6. **Võ Hội Trung Trực, Nguyễn Đình Song Huy** (2013), "Nghiên cứu phương pháp phá hủy bằng sóng radio ung thư biểu mô tế bào gan có kích thước không quá 5cm", Tạp chí Y Học Thành phố Hồ Chí Minh, 17, 358-362.
7. **Llovet J. M., et al.** (2021), "Hepatocellular carcinoma", Nat Rev Dis Primers, 7(1), 6.
8. **Sangiovanni A., Colombo M.** (2016), "Treatment of hepatocellular carcinoma: beyond international guidelines", Liver Int, 36 Suppl 1, 124-9.
9. **Xu X. L., et al.** (2018), "Radiofrequency Ablation versus Hepatic Resection for Small Hepatocellular Carcinoma: Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis", Radiology, 287(2), 461-472.
10. **Bale Reto, et al.** (2019), "Stereotactic radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma: a histopathological study in explanted livers", Hepatology, 70(3), 840-850.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TOÀN BỘ DẠ DÀY DO UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thanh Hùng¹, Nguyễn Văn Hải Vân¹, Nguyễn Phước Khánh¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư dạ dày là bệnh ác tính thường gặp ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo Globocan 2020, ước tính có khoảng một triệu bệnh nhân ung thư dạ dày mới trong năm 2020, đứng thứ 5 trong các loại bệnh ác tính thường gặp nhất. Riêng tại Việt Nam, ung thư dạ dày đứng thứ 3 về tỉ lệ mắc và tử vong. Mục tiêu nghiên cứu là nhằm mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật cắt toàn bộ do ung thư.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Kết quả: Trong 8 năm (1/2016- 4/2024), tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, có 44 bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được PTNS cắt toàn bộ dạ dày, tuổi trung bình 60,07 tuổi. Tỉ lệ nam/ nữ 2,67/1. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất là đau thượng vị 86,4%. Vị trí u thường gặp là thân vị chiếm 70,5%. Đa số khối u có độ xâm lấn T4a chiếm 40,9% với số nạo hạch trung bình 16,25 hạch, tỉ lệ di căn hạch chiếm 45,4%. 100% bệnh nhân được tái lập lưu thông theo kiểu Roux en Y. Biến chứng chung sau mổ là 13,6 %. Không có ca nào có tai biến trong mổ. Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là 7,18 ngày

Kết luận: Phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ dạ dày là một phẫu thuật an toàn và hiệu quả điều trị ung thư dạ dày tuy nhiên cần đánh giá kỹ giai đoạn bệnh cũng như các bệnh lý đi kèm.

Từ khóa: Phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ dạ dày, ung thư dạ dày

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF TOTAL GASTRECTOMY AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Introduction: Gastric cancer is a common malignant disease in Vietnam as well as around the world. According to Globocan 2020 , there are an estimated one million new gastric cancer patients in 2020, ranking 5th among the most common malignant diseases. Particularly in Vietnam, gastric cancer ranks third in terms of incidence and mortality. The research objective is to describe the clinical and paraclinical characteristics and evaluate the results of total gastrectomy.

Research method: Cross-sectional descriptive study

Results: During 8 years (January 2016 - April 2024), at Da Nang Oncology Hospital, there were 72 patients in our study, average age 61.94 years old. Male/female ratio is 2.6/1. The most common clinical symptom is epigastric pain, 94.4%. The most common tumor location is the body, accounting for 63.8%. The majority of tumors have T4a invasiveness, accounting for 40,9 %. with an average number of lymph nodes of 18.68. 100% of patients had circulation restored in the Roux en Y style. Overall

¹Khoa Ngoại 1, Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Phước Khánh
SĐT: 0935012717

Email: bsphuockhanh107@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

complications after surgery were 12.5%. There were no cases of complications during surgery. The average postoperative hospital stay was 7.33 days

Conclusion: Total gastrectomy is a safe and effective surgery to treat gastric cancer, but it is necessary to carefully evaluate the stage of the disease as well as accompanying diseases.

Keywords: Laparoscopic Total gastrectomy, gastric cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày là bệnh ác tính thường gặp ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo Globocan 2020, ước tính có khoảng một triệu bệnh nhân ung thư dạ dày mới trong năm 2020, đứng thứ 5 trong các loại bệnh ác tính thường gặp nhất. Riêng tại Việt Nam, ung thư dạ dày đứng thứ 3 về tỉ lệ mắc và tử vong. Trong ung thư dạ dày, phẫu thuật là vũ khí điều trị chủ yếu. Phạm vi cắt dạ dày phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó vị trí khối u là một trong những yếu tố quan trọng nhất quyết định phạm vi cắt dạ dày cũng như mức độ nạo hạch đi kèm. Cắt toàn bộ dạ dày chủ yếu điều trị triệt căn UTDD cho các trường hợp ung thư tâm vị, phình vị, 1/3 trên dạ dày hay u ung thư thể thâm nhiễm. Đây là phẫu thuật khó, phức tạp với biến chứng và tỉ lệ tử vong cao, theo các báo cáo, tỉ lệ tử vong từ 3-37%. Tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng với sự tiến bộ trong phẫu thuật và gây mê, kết quả phẫu thuật và các biến chứng càng được cải thiện. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật

cắt toàn bộ dạ dày do ung thư tại khoa Ngoại 1 Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

44 bệnh nhân được chỉ định PTNS cắt toàn bộ dạ dày do ung thư tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 1/2016 đến tháng 4/2024.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Được chẩn đoán ung thư dạ dày qua lâm sàng, cận lâm sàng với giải phẫu bệnh sau phẫu thuật là ung thư.

Có chỉ định và được phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ dạ dày.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân có tiền sử cắt dạ dày bán phần, phẫu thuật cắt lại toàn bộ dạ dày do ung thư.

Những trường hợp không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang

2.2.2. Cỡ mẫu

Chúng tôi chọn mẫu thuận tiện; đưa vào nghiên cứu tất cả bệnh nhân có chỉ định cắt toàn bộ dạ dày từ tháng 1/2016 đến tháng 4/2024.

2.2.3. Các quy trình kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Chỉ định cắt toàn bộ dạ dày, nạo hạch theo hướng dẫn của hội ung thư dạ dày Nhật Bản năm 2021

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi	<40 tuổi	1	2,3
	40-49 tuổi	6	13,6
	50-59 tuổi	10	22,7
	60-69 tuổi	21	47,7
	≥ 70 tuổi	6	13,6
Giới tính	Nam	32	72,7
	Nữ	12	27,3
Lí do vào viện	Đau thượng vị	32	72,7
	Nôn sau ăn	7	15,9
	Đại tiện phân đen	5	11,4
Triệu chứng lâm sàng	Đau thượng vị	38	86,4
	Nôn, buồn nôn	20	45,4
	Chán ăn	18	40,9
	Đầy hơi	15	34,1
	Niêm mạc nhợt	10	22,7
	Sờ thấy khối u	1	2,3
Thời gian diễn biến	<3 tháng	35	79,5
	3-6 tháng	8	18,2
	> 6 tháng	1	2,3

Nhận xét: Tuổi trung bình $60,07 \pm 10,14$ (38 - 79 tuổi). Lớn nhất là 79 tuổi, nhỏ nhất là 38 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất 60-69 tuổi chiếm 47,7%. Nam hay gặp hơn nữ, tỉ lệ nam/ nữ = 2,67/1. Lý do khiến BN phải nhập

viện là đau thượng vị chiếm 72,7%, đây cũng là triệu chứng thường gặp nhất (86,4%). Đa số BN nhập viện trong 3 tháng đầu khi có triệu chứng (chiếm 79,5%).

3.2. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 2. Đặc điểm khối u

Đặc điểm		Số BN	Tỉ lệ (%)
Vị trí u	Tâm vị	7	15,9
	Thân vị	31	70,5
	Phình vị	3	6,8
	Loan toả toàn bộ	3	6,8
Giải phẫu bệnh	UT BMT	44	100

Nhận xét: Vị trí u hay gặp nhất là thân vị với 70,5%, sau đó là tâm vị với 15, %. Ung thư biểu mô tuyến chiếm 100%.

Bảng 3: Giai đoạn mô bệnh học

Giai đoạn		Số BN	Tỉ lệ (%)
Độ xâm lấn U	T1b	2	4,5
	T2	12	27,3
	T3	12	27,3
	T4a	18	40,9
	T4b	0	0
Di căn hạch	N0	24	54,5
	N1	11	25
	N2	7	15,9
	N3	2	4,5

Nhận xét: Có 40,9% BN có khối u xâm lấn qua thanh mạc (pT4a). Có 2 BN có khối u ở giai đoạn sớm T1b chiếm 4,5%. Số hạch nạo vét được trung bình là $16,25 \pm 6,55$ hạch. Tỉ lệ di căn hạch chiếm 45,4%.

3.3. Kết quả phẫu thuật

Bảng 4. Đặc điểm phẫu thuật

Cách thức phẫu thuật	Số BN	Tỉ lệ %
Cắt TBDD đơn thuần	44	100
Phương pháp phẫu thuật		
Nội soi	44	100
Thời gian phẫu thuật		Trung bình (phút)
Nội soi	44	$214 \pm 39,75$
Phương pháp nối		
Nối máy	44	100
Nối máy tròn	10	22,7
Nối máy thẳng	34	77,3

Nhận xét: PTNS Cắt toàn bộ dạ dày đơn thuần chiếm 100% trường hợp. Thời gian phẫu thuật trung bình của phương pháp nội soi là $214,00 \pm 39,75$ phút. Chúng tôi nối thực quản-hỗng tràng toàn bộ theo kiểu Roux en Y, trong đó nối máy thẳng chiếm 77,3%, nối máy tròn chiếm 22,7%.

Bảng 5. Kết quả sớm sau phẫu thuật

	X $\pm$ SD
Thời gian trung tiện (ngày)	$3,2 \pm 0,61$ (2-5)
Thời gian nằm viện (ngày)	$7,18 \pm 0,68$ (5-12)
Biến chứng sau mổ	13,6%
Viêm phổi	3 (6,8%)
Xì miệng nối	1 (2,3%)
Nhiễm trùng vết mổ	2 (4,5%)

Nhận xét: Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là 7,18 ngày. Tỷ lệ biến chứng chung là 13,6%, trong đó hay gặp nhất là nhiễm trùng vết mổ 6,8%. Không có trường hợp nào tai biến trong mổ và tử vong sau mổ.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học

Trong số 44 BN nghiên cứu, tuổi trung bình là $60,07 \pm 10,14$. Lớn nhất là 79 tuổi, nhỏ nhất là 38 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất 60-69 tuổi chiếm 47,7%. Nam hay gặp hơn nữ, tỷ lệ nam/nữ = 2,67/1. Nghiên cứu của Nguyễn Quang Bộ (2017) tiến hành nghiên cứu 53 trường hợp ung thư dạ dày cho thấy, độ tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư dạ dày là $53,85 \pm 9,39$.

Lý do khiến BN phải nhập viện là đau thượng vị chiếm 72,7%, đây cũng là triệu chứng thường gặp nhất (86,4%). Đa số BN nhập viện trong 3 tháng đầu khi có triệu chứng (chiếm 79,5%). Nghiên cứu của Lê Minh Sơn cho thấy các triệu chứng lâm sàng nổi bật ở các đối tượng UTDD sớm trong nghiên cứu xuất hiện như sau: đau thượng vị (92,7%), đầy bụng khó tiêu (48,2%), gầy sút (68,2%), chán ăn (38,2%). Đây cũng là những triệu chứng đó được báo cáo trong các nghiên cứu về UTDD muộn

Vị trí u hay gặp nhất là thân vị với 63,8%, sau đó là tâm vị với 16,6%. Ung thư biểu mô tuyến chiếm 100%. Nghiên cứu của Hoàng Việt Dũng và Trịnh Hồng Sơn (2010), Ung thư biểu mô tuyến 92,1%, Lymphoma 3,9%, tiếp giáp GIST chiếm 2,6% và cuối cùng Leiomyosarcoma 1,3%.

Có 40,9% BN có khối u xâm lấn qua thanh mạc (pT4a), trong đó không có BN nào có khối u xâm lấn cơ quan lân cận. Có 2 BN có khối u ở giai đoạn sớm T1b chiếm 4,5%.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Quang Bộ (2017) thì U xâm lấn T3 thường gặp nhất với 45,3% và cũng không có khối u nào ở giai đoạn T1

4.2. Kết quả phẫu thuật

100% BN được cắt toàn bộ dạ dày đơn thuần, các trường hợp cắt toàn bộ dạ dày kèm tạng chúng tôi đều mổ mở từ đầu.

Số hạch nạo vét được trung bình là $16,25 \pm 6,55$ hạch với tỷ lệ di căn hạch 45,5%. Tra cứu trong y văn, hơn 50% BN UTDD đã có di căn hạch ngay tại thời điểm chẩn đoán ban đầu. Theo NC của Trần Trung Bách 2015 thì tỷ lệ di căn hạch là 88,2%, Sasako M. 2008 thì tỷ lệ di căn hạch là 70,0%.

Chúng tôi áp dụng phương pháp phẫu thuật nội soi cắt dạ dày cho tất cả các BN còn đánh giá mổ được và u chưa xâm lấn các tạng lân cận qua CTscan. Hướng dẫn điều trị ung thư dạ dày của Hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản năm 2021 cũng khuyến cáo rằng: Phẫu thuật nội soi được xem như một chọn lựa trong thực hành lâm sàng để điều trị ung thư dạ dày giai đoạn I trên lâm sàng có chỉ định cắt bán phần xa dạ dày. Đối với cắt toàn bộ dạ dày nội soi, chưa có nhiều nghiên cứu tiến cứu báo cáo. Vì vậy, trong hướng dẫn của mình, hiệp hội ung thư dạ dày Nhật Bản xếp loại bằng chứng C1 cho phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ dạ dày.

Thời gian phẫu thuật trung bình của phương pháp nội soi là $214,00 \pm 39,75$ phút. Phục hồi lưu thông tiêu hóa nổi thực quản - hồng tràng kiểu Roux-en-y 100% BN. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Long và cs thực hiện 85 ca điều trị Rou-en-Y. Nghiên cứu của Andreollo N.A. và Lopes L.R. (2011) có 86,7% nối Roux-en-Y.

Biến chứng sau mổ: có 6 BN có biến chứng sau phẫu thuật chiếm 13,6%, trong đó viêm phổi chiếm 6,8 %, tiếp đến nhiễm trùng

vết mổ chiếm 4,2%. Ngoài ra, chúng tôi còn gặp 1 trường hợp biến chứng xì miệng nối, được điều trị nội khoa thành công không phải mổ lại. Tai biến, biến chứng sau phẫu thuật cắt toàn bộ dạ dày được ghi nhận gồm biến chứng hô hấp (xẹp phổi, viêm phổi, tràn dịch màng phổi), dò, hẹp tắc miệng nối, chảy máu, nhiễm trùng vết mổ, tắc ruột. Nghiên cứu của chúng tôi, các tai biến, biến chứng cũng xảy ra tương tự như các tác giả khác nhưng không gặp các biến chứng nặng như hẹp tắc miệng nối.

Vấn đề nối tay hay máy có liên quan đến biến chứng dò miệng nối hay không đến nay nhiều nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt. Việc sử dụng các phương tiện khâu nối tiêu hóa giúp rút ngắn thời gian mổ và là công cụ hỗ trợ đắc lực cho phẫu thuật viên nhất là trong mổ nội soi. Tuy nhiên do giá thành còn cao nên không phải tất cả bệnh nhân được sử dụng các phương tiện này. Trong NC, 100% BN được nối máy, ca biến chứng xì miệng nối là trường hợp ban đầu khi chúng tôi chuyển từ nối bằng stapler tròn sang stapler thẳng, may mắn là điều trị nội thành công.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi cắt toàn bộ dạ dày do ung thư là an toàn, có thể tiến hành cho các bệnh nhân có chỉ định nhưng cần phải đánh giá kỹ giai đoạn bệnh, các chỉ số toàn trạng và tình trạng bệnh lý nền.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Trung Bách** (2015), Đánh giá kết quả điều trị ung thư dạ dày ở người trẻ tuổi tại Bệnh viện K, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ nội trú, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Nguyễn Quang Bộ** (2017), Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư dạ dày 1/3 dưới bằng phẫu thuật triệt căn có kết hợp hóa chất, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y được Huê.
3. **Hoàng Việt Dũng và Trịnh Hồng Sơn** (2010), “Chẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày tại Bệnh viện Hữu Nghị (Giai đoạn 2008-2009)”, Y học Thực hành, 714 (4), Tr. 39-44.
4. **Nguyễn Trọng Hảo, Trần Thiện Trung** (2013), Các tai biến, biến chứng sau cắt toàn bộ dạ dày do ung thư dạ dày, Y học TP. Hồ Chí Minh, Tập 17, Phụ bản của số 4, tr. 44 - 51.
5. **Nguyễn Văn Long và cs** (2011), “Đánh giá kết quả kiểu nối Roux-en-Y trong cắt toàn bộ dạ dày do ung thư”, Y Học TP. Hồ Chí Minh, Tập 15, Phụ bản của Số 4, 200-207.
6. **Lê Minh Sơn** (2008), Nghiên cứu chuẩn đoán và điều trị phẫu thuật ung thư dạ dày sớm, Tóm tắt Luận án tiến sĩ y học - Học viện Quân Y.
7. **Andreollo NA, Lopes LR** (2011), “Postoperative complications after total gastrectomy in the gastric cancer. Analysis of 300 patients”, Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva, Vol 24, No 2, pp. 126 – 130.
8. **Gastric Cancer.** (2023), “Japanese gastric cancer treatment guidelines 2021 (ver. 6th)”,

KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TIỀN PHẪU UNG THƯ TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN II, III TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ TỪ NĂM 2020 ĐẾN 2023

Trần Thanh Phong¹, Hồ Long Hiên¹,
Đặng Chí Nguyên¹, Phan Dương Thanh Duy¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Để đánh giá tỷ lệ đáp ứng độc tính và phân tích các yếu tố liên quan đến kết quả điều trị ở bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II-III được hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu tại Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Cần Thơ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu trên 31 trường hợp bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn IIB-IVB được hóa xạ đồng thời tiền phẫu và phẫu thuật từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2023 tại Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Cần Thơ.

Kết quả: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 59,1. Tỷ lệ nam:nữ là 1,8:1. Triệu chứng thường gặp là tiêu ra máu (58,1%). U trực tràng giữa và thấp chiếm tỷ lệ lần lượt là 64,5% và 35,5%. Giai đoạn bệnh trước điều trị gồm 41,9% T3, 58,1% T4 và 91,4% có hạch di căn. Giải phẫu bệnh sau mổ gồm 71% T3, 22,6% T2, 6,4% T0 và di căn hạch 38,7%. Sau xạ trị, đáp ứng hoàn toàn, một phần, bệnh ổn định lần lượt là 6,4%, 77,5%, 16,1%. Tỷ lệ bảo tồn cơ thắt 80,6%. Sống còn không bệnh tại thời điểm 2 năm là 88,5%. Độc tính thường gặp gồm viêm da do xạ (74,2%), tiêu chảy (12,9%), nôn ói (3,2%).

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu giúp tăng tỷ lệ kiểm soát bướu, tăng khả năng bảo tồn cơ thắt đối với bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III.

Từ khóa: Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu, ung thư trực tràng, Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Cần Thơ.

SUMMARY

RESULTS OF PREOPERATIVE CONCURRENT CHEMORADIATION FOR STAGE II-III RECTAL CANCER IN CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: The objective response, adverse event and prognostic factors of rectal adenocarcinoma patients treated with preoperative concurrent chemoradiation were evaluated.

Materials and methods: Thirty – one patients with potentially resectable stage II-III adenocarcinoma rectal cancer were treated with capecitabine (825 mg/m², twice daily, 5 days per week) or 5 FU (225mg/ m², continuous infusion in 24 hours) and concomitant radiation (50Gy/25fractions). Patients underwent surgery after 4–8 weeks followed, upon physician's indications. The primary end point was to determine the rate of pathologic objective response. Secondary end points were to assess the safety profile and prognostic factors.

Results: The median age at diagnosis was 59.1. The male to female rate was 1.8:1. Hematochezia was presented in 58.1% of

¹Bệnh viện Ung Bướu Thành Phố Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Phan Dương Thanh Duy
SĐT: 0377189827

Email: pdtduy2109@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

pateints. The rate of middle and lower rectal cancer were 64.5% and 35.5%, respectively. The pretreatment clinical stage was 58.1% for T4, 41.9% for T3 and 94.1% for node metastatic. The pathological stage was 71% for T3, 22.6% for T2, 6.4% for T0 and 38.7% for positive lymph nodes. Post radiation, the rate of complete response, partial response, stable disease were 6.4%, 77.5% and 16.1%, respectively. The rate of sphincter preservation were 80,6%. 2-year disease free survival rate is 88.5%. Mild toxicity was common and included skin toxicity (74.2%) diarrhea (12.9%) and nausea (3.2%)

Conclusion: The preoperative cocurrent chemoradiation was improved objective response, sphincter preservation in patients with stage II, III rectal cancer.

Keywords: preoperative cocurrent chemoradiation, rectal cancer, Can Tho Oncology Hospital.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng là một trong những bệnh ung thư thường gặp với tỷ lệ mắc và tử vong cao trên thế giới. Tại Việt Nam, ung thư đại trực tràng nằm trong số 5 bệnh ung thư thường gặp và có xu hướng gia tăng [3].

Điều trị ung thư trực tràng là điều trị đa mô thức với sự phối hợp của phẫu thuật, xạ trị và hóa trị. Phẫu thuật là biện pháp điều trị chính yếu cơ bản, trong khi xạ trị giúp tăng tỷ lệ kiểm soát bệnh tại chỗ tại vùng và hóa trị giúp kiểm soát di căn xa. Trong quá khứ, phẫu thuật luôn được ưu tiên lựa chọn nhằm giải quyết nhanh chóng khối bướu và tạo thuận lợi cho hóa trị với xạ trị theo sau. Tuy nhiên, với một phần bệnh nhân ung thư trực tràng giữa và đa phần trực tràng thấp, bảo tồn cơ thắt là một trong những vấn đề cần giải quyết. Bên cạnh đó, bệnh nhân ung thư trực

tràng thường đến khám ở giai đoạn u tiên triển tại chỗ tại vùng nên việc phẫu trị đầu tiên cũng gặp nhiều khó khăn [4].

Xạ trị tiền phẫu đã được chứng minh có hiệu quả trong việc kiểm soát tại chỗ tại vùng và làm tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt đối với ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ tại vùng. Trong vài năm gần đây, một số cơ sở y tế đã áp dụng hóa xạ trị tiền phẫu với Capecitabine trong ung thư trực tràng và cho kết quả khả quan [1]. Do đó, chúng tôi thực hiện đề tài “Nghiên cứu kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn II-III tại Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ từ năm 2020-2023” nhằm các mục tiêu cụ thể như sau:

1. Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn II-III.

2. Đánh giá độc tính điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III có hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu, được điều trị tại Bệnh viện Ung bướu TP Cần Thơ từ 2020-2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III theo AJCC 8, có giải phẫu bệnh là Carcinôm tuyến, có chỉ số hoạt động cơ thể (KPS) ≥ 70 , không có bệnh lý nội khoa nặng. Bệnh nhân được hóa xạ trị đủ liều, có thông tin đầy đủ về tình trạng bệnh sau xạ trị, sau phẫu thuật và các lần tái khám định kỳ.

Tiêu chuẩn loại trừ

BN có tình trạng tâm, di chứng bẩm sinh hoặc rối loạn tâm thần, bệnh nhân không tuân thủ liệu trình điều trị, ung thư trực tràng tái phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả tiến cứu

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện, dựa kiến chọn hơn 30 ca vào nghiên cứu.

Các chỉ tiêu biến số trong nghiên cứu

Đặc điểm chung của bệnh nhân: Tuổi, giới, toàn trạng, triệu chứng lâm sàng.

Vị trí u: u trực tràng 1/3 trên, 1/3 giữa, 1/3 dưới dựa vào khoảng cách đầu dưới u đến rìa hậu môn theo ESMO [5].

Giai đoạn trước khi điều trị: giai đoạn bướu, giai đoạn hạch dựa trên CT scan bụng.

Đáp ứng triệu chứng cơ năng: giảm tiêu phân máu, đi tiêu dễ hơn

Đáp ứng theo RECIST phiên bản 1.1 trên hình ảnh học: đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển.

Tỷ lệ bảo tồn cơ thắt

Tỷ lệ đáp ứng của bướu và hạch qua giải phẫu bệnh

Tỷ lệ sống còn và tử vong tại thời điểm kết thúc nghiên cứu

Độc tính hóa trị: độc tính huyết học, độc tính gan, thận, hội chứng bàn tay-bàn chân

Độc tính xạ trị: đau vùng tăng sinh mô, viêm bàng quang, viêm trực tràng.

Các bước tiến hành

Tất cả bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng giai đoạn II, III đáp ứng tiêu chuẩn chọn mẫu sẽ được chọn vào nghiên cứu.

Nghiên cứu viên sẽ giải thích lợi ích và nguy cơ điều trị cho bệnh nhân, cho BN ký phiếu đồng thuận tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân được hóa xạ trị tiền phẫu với Capecitabine 825mg/m² da, 2 lần/ ngày, hoặc truyền tĩnh mạch 5-FU liều 225mg/m² da/ngày trong các ngày xạ trị. BN được xạ trị vùng chậu tổng liều 50Gy, phân liều 2 Gy/ ngày x 5 ngày/tuần. Mô phỏng và lập kế hoạch xạ trị ngoài 3D. Xạ trị bằng máy Cobalt-60. Trong quá trình hóa xạ trị, bệnh nhân được khám lâm sàng và đánh giá độc tính của xạ trị mỗi ngày, được xét nghiệm và đánh giá độc tính hóa trị mỗi 2 tuần. Sau 4 tuần kể từ khi kết thúc hóa xạ trị, bệnh nhân được nội soi đại trực tràng và chụp CT scan để đánh giá đáp ứng trên lâm sàng với hóa xạ trị. Bệnh nhân được phẫu thuật theo chỉ định của phẫu thuật viên. Trường hợp không thỏa chỉ định phẫu thuật sẽ được hóa trị tạm bợ và đánh giá phẫu thuật sau đó. Sau khi phẫu thuật, bệnh nhân có chỉ định hóa trị sẽ được hóa trị tiếp tại khoa Nội 2. Tất cả bệnh nhân hoàn thành điều trị sẽ tái khám theo chỉ định của bác sĩ điều trị.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 31 bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

Đặc điểm chung của bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

Đặc điểm		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi	21-40	2	6,4
	41-60	12	38,7
	>60	17	54,9
Giới	Nam	20	64,5
	Nữ	11	35,5

Lý do vào viện	Tiêu ra máu	18	58,1
	Thay đổi thói quen đi tiêu	5	16,1
	Đau bụng	4	12,9
Vị trí bướu	1/3 trên	0	-
	1/3 giữa	20	64,5
	1/3 dưới	11	35,5

Nhận xét: Hơn 50% bệnh nhân trong nghiên cứu >60 tuổi. Nam chiếm gần gấp đôi nữ. Phần lớn bệnh nhân vào viện vì tiêu ra máu. Hơn 2/3 bệnh nhân có u nằm ở trực tràng 1/3 giữa. Hơn 90% bệnh nhân có di căn hạch vùng trước hóa xạ.

Đánh giá đáp ứng qua triệu chứng cơ năng

Bảng 2. Đáp ứng qua triệu chứng cơ năng

Đáp ứng triệu chứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đi tiêu dễ hơn	24	77,4
Giảm tiêu ra máu	29	93,5

Nhận xét: Hơn ¾ bệnh nhân đi tiêu dễ hơn và hơn 90% bệnh nhân có giảm tiêu ra máu sau hóa xạ đồng thời.

Đáp ứng sau hóa xạ trị theo tiêu chuẩn RECIST

Bảng 3. Đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST qua CT scan bụng

Tỷ lệ đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	6,4
Đáp ứng một phần	24	77,5
Bệnh ổn định	5	16,1
Tổng	31	100

Nhận xét: có 2 trường hợp đáp ứng hòa toàn sau hóa xạ và hơn 75% trường hợp bệnh nhân đáp ứng một phần.

Đáp ứng dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau mổ

Bảng 4. Đáp ứng bướu sau mổ

Giai đoạn trước hóa xạ	BN (%)	Giai đoạn sau mổ	BN (%)
T3	13(41,9)	pT0	2(6,4)
		pT2	1(3,2)
		pT3	10(32,3)
T4	18(58,1)	pT2	6(19,4)
		pT3	12(38,7)
Tổng cộng	31(100)		

Nhận xét: Trong nghiên cứu của chúng tôi, hơn 50% bệnh nhân có bướu trước mổ ở giai đoạn T4. Có 2 trường hợp bướu T3 trước hóa xạ đáp ứng hòa toàn sau mổ. Bướu T4 đáp ứng với hóa xạ tốt hơn bướu T3.

Bảng 5. Đáp ứng hạch sau mổ

Giai đoạn trước hóa xạ	BN (%)	Giai đoạn sau mổ	BN(%)
N0	3(9,7)	pN0	3(9,7)
N1	18(58,1)	pN0	12(38,7)
		pN1	6(19,4)
N2	10(32,2)	pN0	4(12,9)
		pN1	5(16,1)
		pN2	1(3,2)
Tổng cộng	31(100)		

Nhận xét: Trước hóa xạ đồng thời, có hơn 90% bệnh nhân có di căn hạch vùng. Sau hóa xạ đồng thời, chỉ có 38,7% bệnh nhân có di căn hạch vùng. Có đến 9 trường hợp bệnh nhân N2 trước hóa xạ có giảm giai đoạn hạch sau mổ. Có 2/3 bệnh nhân N1 trước hóa xạ đáp ứng hoàn toàn về hạch sau mổ.

Bảng 6. Bảo tồn cơ thắt

Tỷ lệ bảo tồn cơ thắt	Số lượng	Tỷ lệ %
Bảo tồn được	25	80,6
Không bảo tồn được	6	19,4
Tổng	31	100

Nhận xét: Có hơn 80% bệnh nhân bảo tồn được cơ thắt sau hóa xạ đồng thời.

Độc tính hóa trị và xạ trị**Bảng 7. Độc tính hóa trị**

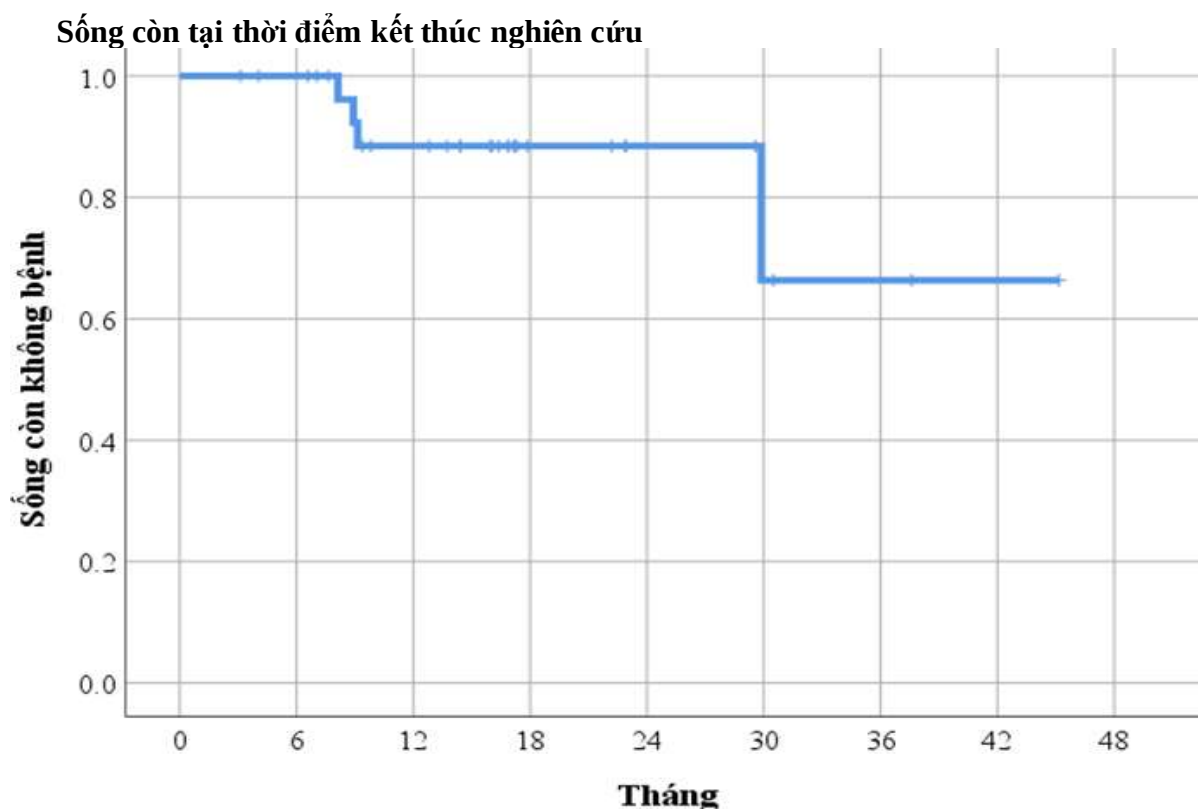
Độc tính hóa trị	Độ 0 n(%)	Độ 1 n(%)	Độ 2 n(%)
Tăng men gan	30(96,8)	1(3,2)	-
Tăng Creatinin máu	31(100)	-	-
Hội chứng bàn tay-bàn chân	31(100)	-	-
Nôn ói	26(83,9)	5(16,1)	-
Tiêu chảy	27(87,1)	4(12,9)	-

Nhận xét: Nôn ói là độc tính hóa trị thường gặp nhất, kể đến là tiêu chảy. Tuy nhiên, các độc tính của hóa trị chỉ ở độ 1.

Bảng 8. Độc tính xạ trị

Độc tính xạ trị	Độ 0 n(%)	Độ 1 n(%)	Độ 2 n(%)
Viêm da do xạ	8(25,8)	20(64,5)	3(9,7)
Mót rặn	24(77,4)	6(19,4)	1(3,2)
Đau vùng chậu/tàng sinh môn	21(67,7)	8(25,8)	2(6,5)

Nhận xét: Viêm da do xạ là độc tính thường gặp nhất, kể đến là đau vùng chậu/tàng sinh môn. Tuy nhiên, độc tính xạ trị ở độ 2 là cao nhất, không có trường hợp nào độ 3 trở lên.



Biểu đồ 1. Sống còn không bệnh tại thời điểm kết thúc nghiên cứu

Nhận xét: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu, đã có 2 ca bệnh tiến triển và 2 ca tử vong. Tỷ lệ sống còn không bệnh tại thời điểm 2 năm là 88,5%.

IV. BÀN LUẬN

Đáp ứng triệu chứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đa phần bệnh nhân có giảm tiêu máu trên 93,5 % và đi tiêu dễ hơn trên 77,4 % bệnh nhân. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu, Có 83% bệnh nhân không còn đi tiêu ra máu, 73% bệnh nhân không còn đi ngoài phân đóng khuôn và 88% bệnh nhân giảm số lần đại tiện trong ngày xuống dưới 3 lần.

Đáp ứng theo RECIST

Trong nghiên cứu của De PA, tỷ lệ đáp

ứng trên lâm sàng là 58%, trong đó có 4% đạt đáp ứng hoàn toàn, 54% đạt đáp ứng một phần và 42% bệnh nhân bệnh ổn định [2]. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hiếu, có 6,5% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, 77,4% bệnh nhân đạt đáp ứng một phần và 9,6% bệnh nhân bệnh ổn định [1]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng sau xạ trị cao (83,9 %), trong đó đáp ứng hoàn toàn 6,4 % và đáp ứng một phần 77,5 %. Đáp ứng sau điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu trong nước và có phần nhỉnh hơn so với nghiên cứu ở nước ngoài.

Đáp ứng trên kết quả giải phẫu bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân có 18 trường hợp bệnh nhân có bướu

T4 trước hóa xạ, sau hóa xạ và phẫu thuật có 1/3 bệnh nhân bướu còn pT2 và 2/3 bệnh nhân còn pT3. Trong 13 trường hợp bướu T3 trước hóa xạ, có 2 trường hợp đáp ứng hoàn toàn trên bướu. Có 90% trường hợp di căn hạch trước hóa xạ. Sau mổ, chỉ có 38,7% trường hợp di căn hạch. Trong nghiên cứu của Craven I, có 10 trường hợp bướu T4 trước hóa xạ. Sau mổ, 9/10 bệnh nhân giảm giai đoạn, trong đó có 1 trường hợp đáp ứng hoàn toàn trên bướu. Có 50 trường hợp T3 trước mổ thì chỉ có 16 trường hợp giảm giai đoạn sau mổ. Trong nghiên cứu của De PA, giảm giai đoạn di căn hạch ở 78% bệnh nhân được hóa xạ đồng thời. Tỷ lệ bệnh nhân pN0 sau mổ là 79%. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hiếu, trước hóa xạ có 8 trường hợp T4, sau hóa xạ chỉ còn 5 trường hợp bướu T4. Kết quả đáp ứng trên bướu T4 và trên hạch vùng trong nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu vừa nêu.

Tỷ lệ bảo tồn cơ thắt

Hơn ¾ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đã bảo tồn được cơ thắt sau điều trị. Trong nghiên cứu của De PA, tỷ lệ bệnh nhân bảo tồn được cơ thắt sau phẫu thuật là 70,5% [2]. Còn trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hiếu, chỉ có 12,9% bệnh nhân bảo tồn được cơ thắt [1]. Kết quả bảo tồn cơ thắt trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của 2 tác giả nêu trên là do trong nghiên cứu của tác giả De PA, 68% bệnh nhân là ung thư trực tràng thấp, còn bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hiếu toàn bộ là ung thư trực tràng thấp. Trong khi đó, chỉ có 1/3 bệnh nhân trong

nghiên cứu của chúng tôi là ung thư trực tràng thấp. Do khác biệt về đặc điểm bệnh nhân nên tỷ lệ bảo tồn cơ thắt cũng khác biệt.

Sống còn không bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm là 88,5%. Trong nghiên cứu của R S, tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm là trên 80% và 5 năm là 68%. Trong nghiên cứu của Nguyễn Văn Hiếu, tỷ lệ sống còn không bệnh 2 năm là 100% nhưng tại thời điểm 4 năm là 40%. Sống còn không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của R S nhưng thấp hơn của Nguyễn Văn Hiếu tại thời điểm 2 năm.

Độc tính của hóa xạ đồng thời

Độc tính hóa trị

Trong nghiên cứu của De PA, độc tính huyết học và tiêu chảy là thường gặp nhất. Độc tính giảm bạch cầu chiếm tỷ lệ cao nhất, giảm bạch cầu độ 1 gặp ở 42% bệnh nhân, độ 2 gặp ở 26% bệnh nhân. Tiêu chảy độ 1 gặp ở 24% bệnh nhân, độ 2 gặp ở 16% bệnh nhân. Tuy nhiên, đa phần các độc tính chỉ ở độ 1, tỷ lệ độc tính độ 3 gặp dưới 5% bệnh nhân [2]. Trong nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hiếu, độc tính huyết học thường gặp nhất là thiếu máu, tiêu chảy chỉ gặp ở 1 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 6,5% [1].

Độc tính xạ trị

Độc tính xạ trị thường gặp nhất là viêm da do xạ (74,2%), đau vùng chậu/tàng sinh môn và mót rặn ít gặp hơn (32,3% và 22,6%), các biến chứng xạ trị để ở mức độ nhẹ (độ 1 – 2). Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Hiếu, viêm bàng quang độ nhẹ

gặp ở 29% bệnh nhân, viêm da tăng sinh môn gặp ở 38,7% bệnh nhân, loét da vùng xạ gặp ở 12,9% bệnh nhân, đau vùng hậu môn gặp ở 25,8% bệnh nhân [1]. Nhìn chung, tác dụng phụ do xạ trị như viêm bàng quang, đau vùng xạ gặp ở khoảng 1/3 bệnh nhân. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi, biến chứng viêm da gặp nhiều hơn các nghiên cứu khác một phần là do hạn chế về kỹ thuật xạ trị. Khoảng cách nguồn trục của máy xạ Cobalt 60 chỉ khoảng 80cm, trong khi ở các máy xạ gia tốc là 100cm. Do đó, để liều xạ lên bướu và hạch được tối ưu, liều xạ trên da cũng phải tăng lên. Tuy nhiên, độc tính viêm da vùng xạ thường gặp nhưng ở mức độ nhẹ, hồi phục rất nhanh sau xạ và không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu giúp tăng tỷ lệ kiểm soát bướu, tăng khả năng bảo tồn cơ thắt đối với bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn II, III.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Văn Hiếu, Lê Văn Quảng và cs** (2018), “Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu trong ung thư trực tràng giai đoạn xâm lấn”, Tạp chí Khoa học và Công nghệ Việt Nam, 60(2), 2.
2. **De PA, Chiara SG, Friso ML et al** (2006), “Capecitabine in combination with preoperative radiation therapy in locally advanced, resectable, rectal cancer: a multicentric phase II study”, Ann Oncol, (17): 246-51.
3. **GLOBOCAN 2018**, “Colorectal Cancer”, <https://gco.iarc.fr/today>
4. **Ling-Wei Wang et al** (2009), “Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer”, J Chin Med Assoc, Vol 72 (4), p 169-170.
5. **Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines** (2013), Ann Oncol, 24 (Suppl 6): 81 – 88.
6. **R S, H B, W H, C R, C W, R F, et al** (2004), “Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer”, New Engl J Med, (351): 1731-40.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG SAU PHẪU THUẬT CẮT TOÀN BỘ ĐẠI TRỰC TRÀNG ĐIỀU TRỊ BỆNH ĐA POLYP GIA ĐÌNH: KẾT QUẢ 5 TRƯỜNG HỢP TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA THÀNH PHỐ CẦN THƠ

La Văn Phú¹, Tống Hải Dương¹, Đoàn Anh Vũ²,
La Vĩnh Phúc², Trần Minh Điền¹,
Dương Tuấn Tú¹, Trần Minh Quân¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP: Familial Adenomatous Polyp) là một bệnh di truyền trên gen trội; nếu không được chẩn đoán và điều trị có nguy cơ dẫn đến ung thư đại trực tràng. Đánh giá được kết quả điều trị và chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật rất quan trọng để đưa ra quyết định phương pháp điều trị thích hợp đối với BN bị bệnh FAP.

Mục tiêu: Báo cáo kết quả điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (BN) FAP được cắt toàn bộ đại trực tràng (ĐTT) bằng phẫu thuật nội soi (PTNS) với thời gian theo dõi sau phẫu thuật trung bình 6,5 năm (3 – 11 năm) tại Bệnh viện đa khoa thành phố Cần Thơ (BVĐKTPCT).

Đối tượng và phương pháp: Hồi cứu trên 5 BN FAP được điều trị bằng PTNS ghi nhận kết quả phẫu thuật và chất lượng cuộc sống với thời gian theo dõi trung bình 6,5 năm dựa vào 3 bảng điểm: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29 và MSKCC-BFI.

Kết quả: Trong 5 Bn có 3 nam và 2 nữ, tuổi trung bình 37,6 tuổi (22 – 66 tuổi), 1 BN FAP đã

bị ung thư hóa. Về kết quả PTNS thành công 100% (5BN), có có tai biến trong mổ, biến chứng sau mổ 40% (2/5 BN), gồm một trường hợp bí tiểu và một trường hợp tắc ruột sớm sau mổ do dính. Chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật bị ảnh hưởng do phẫu thuật cắt toàn bộ đại trực tràng, đi cầu nhiều lần; tình trạng này được cải thiện dần theo thời gian và ghi nhận sau phẫu thuật 3 năm BN hài lòng với kết quả điều trị, không ghi nhận rối loạn tình dục theo 3 thang điểm đánh giá trên. Không ghi nhận ung thư môm trực tràng (rectal stump).

Kết luận: PTNS cắt toàn bộ đại trực tràng điều trị FAP là phương pháp được lựa chọn, tỷ lệ thành công cao và chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng cả về thể chất và tinh thần, nhưng được cải thiện dần theo thời gian.

Từ khóa: FAP, PTNS, cắt toàn bộ đại trực tràng, chất lượng cuộc sống

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES AND QUALITY OF LIFE AFTER TOTAL PROCTOCLECTOMY FOR FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS: RESULTS OF 5 CASES AT CAN THO GENERAL HOSPITAL

Background: Familial Adenomatous Polyposis (FAP) is an inherited disorder caused by a dominant gene mutation; if not diagnosed and treated, it can lead to colorectal cancer.

¹Bệnh viện Đa khoa Thành phố Cần Thơ

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: La Văn Phú

Email: lvphu67@gmail.com

Ngày nhận bài: 22/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 29/7/2024

Evaluating treatment outcomes and post-operative quality of life is crucial in deciding appropriate treatment methods for FAP patients.

Objective: To report the treatment outcomes and quality of life of FAP patients who underwent laparoscopic total proctocolectomy with an average follow-up period of 6.5 years (3 - 11 years) at Can Tho General Hospital.

Subjects and methods: A retrospective study on 5 FAP patients treated with laparoscopic surgery, recording surgical outcomes and quality of life with an average follow-up time of 6.5 years based on 3 scoring systems: EORTC QLQ-C30, EORTC QLQ-CR29, and MSKCC-BFI.

Results: Among 5 patients, there were 3 males and 2 females, with an average age of 37.6 years (22 - 66 years), 1 FAP patient had developed cancer. Regarding laparoscopic surgery results, the success rate was 100% (5 patients), with no intraoperative complications, postoperative complications occurred in 40% (2/5 patients), including one case of urinary retention and one case of early postoperative intestinal obstruction due to adhesions. Postoperative quality of life was affected by total proctocolectomy, with frequent bowel movements; this condition improved gradually over time, and after 3 years post-operation, patients were satisfied with the treatment results, with no sexual dysfunction reported according to the three evaluation scales. No rectal stump cancer was recorded.

Conclusion: Laparoscopic total proctocolectomy for FAP treatment is the method of choice, with a high success rate. Although quality of life is affected both physically and mentally, it improves gradually over time.

Keywords: FAP, laparoscopic surgery, total proctocolectomy, quality of life

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP) là

một bệnh di truyền trên gen trội biểu hiện bằng hình thành hàng trăm hay hàng ngàn polyp ở đại trực tràng. Hầu hết BN các polyp xuất hiện ở độ tuổi dưới 30. Nếu không được chẩn đoán và điều trị thích hợp sẽ dẫn đến ung thư đại trực tràng ở giai đoạn khoảng 40 tuổi [1]. Cho đến nay, hầu hết các tác giả điều thống nhất phẫu thuật cắt toàn bộ đại trực tràng là phương pháp dự phòng ung thư hóa hiệu quả nhất. Phẫu thuật cắt toàn bộ ĐTT có thể là mổ mở hoặc PTNS và có thể làm miệng nối hồi tràng – trực tràng hoặc hồi tràng - ống hậu môn có hoặc không có “J pouch”. Cắt toàn bộ ĐTT bằng PTNS có nhiều ưu điểm hơn so với mổ mở; tuy nhiên đây là phẫu thuật phức tạp, kỹ thuật khó, đòi hỏi phẫu thuật viên phải có kinh nghiệm trong phẫu thuật nội soi cắt đại trực tràng và nhất là kỹ thuật làm miệng nối hồi tràng - ống hậu môn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả 5 BN được chẩn đoán bệnh đa polyp tuyến gia đình và chỉ định điều trị bằng cắt toàn bộ đại trực tràng, làm miệng nối hồi tràng – trực tràng hoặc hồi tràng - ống hậu môn từ năm 2014 đến năm 2021 tại khoa ngoại Tổng hợp, BVĐKTPCT.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: BN được chẩn đoán bệnh đa polyp tuyến gia đình và chỉ định điều trị bằng cắt toàn bộ đại trực tràng, làm miệng nối hồi tràng – trực tràng hoặc hồi tràng - ống hậu môn từ năm 2014 đến năm 2021 tại khoa ngoại Tổng hợp, BVĐKTPCT.

Tiêu chuẩn loại trừ: BN không đồng ý tham gia nghiên cứu sau khi được nghe giải thích rõ mục tiêu, tiến trình của nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có phân tích.

Thời gian nghiên cứu: Từ năm 2014 – năm 2021.

Cỡ mẫu và cách chọn mẫu: Thuận tiện. Chọn tất cả BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong thời gian nghiên cứu

Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm lâm sàng của BN FAP
- Kết quả PTNS cắt toàn bộ ĐTT nối HT – OHM hoặc HT – TT

- Chất lượng cuộc sống của BN sau PTNS cắt toàn bộ ĐTT nối hồi tràng – trực tràng và hồi tràng - OHM với thời gian TD 6,5 năm dựa vào:

+ EORTC QLQ-C30: Các điểm số Sức khỏe Tổng quát, Chức năng (ngoại trừ thể chức), Triệu chứng khác (ngoại trừ mất ngủ và chán ăn) có sự khác biệt theo thời gian (3 tháng, 12 tháng, 24 tháng) [2]

+ EORTC QLQ-CR29: Điểm số về Triệu chứng thường xuyên tiêu ngày; Đau quanh vùng trực tràng hậu môn; Thấy chất nhầy trong phân; Cảm giác khô miệng; Bị rụng

tóc; Trung tiện tự chủ; Són phân, có sự khác biệt theo thời gian (3 tháng, 12 tháng, 24 tháng) [3]

+ MSKCC-BFI

Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý trên phần mềm SPSS 23.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được hội đồng Y đức bệnh viện phê duyệt trước khi nghiên cứu. Các thông tin về BN được giữ bí mật và chỉ phục vụ cho công tác nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu khảo sát được độ tuổi trung bình: 37,6 tuổi (22 – 66 tuổi). Trong đó tỉ lệ giới tính nam/nữ là 3/2. Có tiền sử gia đình:

+ Có tiền sử FAP: 2 BN (cha bị FAP) → Ung thư hóa → Tử vong

+ Không có TS FAP: 3 BN

3.1. Đặc điểm lâm sàng của BN FAP trước phẫu thuật

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng chung của BN FAP

Lâm sàng	Có	Không
Tiêu ra máu	5	0
Thiếu máu	5 (3 nhẹ, 2 nặng)	0
Sụt cân	2	3

Nhận xét: BN được chuẩn đoán FAP đều có triệu chứng điển hình như 100% tỷ lệ tiêu ra máu và thiếu máu mức độ từ nhẹ đến nặng, gây sụt cân (40%) chưa phản ánh rõ triệu chứng điển hình trên các BN này

Bảng 2: Đặc điểm lâm sàng của các BN FAP

BN	LDVV	Lâm sàng	Nội soi + Đại thể
1	XHTH dưới	Thiếu máu nặng	FAP nặng
2	Đau bụng	Thiếu máu nặng	FAP nặng
3	Đau bụng	Thiếu máu nhẹ	FAP trung bình
4	Đau bụng	Thiếu máu nặng	FAP nặng
5	Đau bụng	Thiếu máu nhẹ	FAP nặng

Nhận xét: Nhìn chung các BN FAP vào viện vì các triệu chứng tiêu hóa chính như đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, mức độ BN FAP đã diễn tiến từ trung bình đến nặng dần đến xuất hiện triệu chứng thiếu máu từ nhẹ đến nặng phù hợp trên BN

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng của BN FAP

Nội soi trước mổ:

- Nghiên cứu khảo sát được các vị trí:

+ 2 Trường hợp polyp dày đặc đại trực tràng

+ 2 Trường hợp polyp đại tràng và vài polyp đến trực tràng

+ 1 Trường hợp polyp chỉ ở đại tràng (66 tuổi)

- Phân độ:

+ 4 FAP mức độ nặng (severe)

+ 1 FAP mức độ nhẹ - trung bình (intermediate)

Giải phẫu bệnh trước và sau mổ

Bảng 3: Giải phẫu bệnh trước và sau phẫu thuật

GPB	Số BN	Tỷ lệ (%)
Carcinoma tuyến	1	20
Bướu tuyến ống nghịch sản cao	2	40
Bướu tuyến ống nghịch sản thấp	2	40

BN FAP ung thư hóa 2 vị trí (manh tràng và trực tràng) MSCT không ghi nhận di căn hạch và các tạng

Nhận xét: 100% các trường hợp nội soi phát hiện khối u và giải phẫu bệnh tổn thương là ung thư biểu mô tuyến.

3.3. Kết quả PTNS cắt toàn bộ ĐTT nối HT – OHM hoặc HT – TT

Bảng 4: Đặc điểm phẫu thuật

	Đặc điểm	Trường hợp
Kết quả	Nối HT – OHM	1 (Khâu tay)
	Nối HT - TT cực thấp	1 (Nối máy)
	Nối HT – TT cao	3 (Nối máy)
	Thực hiện J-pouch	5
	Mở hồi tràng ra da	5
	Thời gian mổ	300 phút (270-390 phút)
Biến chứng sau mổ	Tai biến sau mổ	0
	Bí tiểu	1
	Tắc ruột sớm (2 tuần sau mổ) do dính đoạn cuối hồi tràng vào tiểu khung → Mổ mở gỡ dính, đóng hồi tràng → Rò tiêu hóa → Tự lành → Ra viện	0
	Nhiễm trùng vết mổ, áp xe tồn lưu, rò tiêu hóa	0

Nhận xét: Nghiên cứu ghi nhận 4 BN thực hiện nối máy thì miệng nối ở vị trí cao và cực thấp, chỉ có 1 BN được làm nối HT – OHM bằng khâu tay. Chúng tôi thực hiện mở hồi tràng ra da và thực hiện J-pouch ở cả 5 BN, hậu phẫu diễn biến thuận lợi không có tai biến; không có BN bị rò miệng nối, có 1 BN bị bí tiểu sau phẫu thuật.



Hình 1. A: Hình đại thể BN Đồng Văn T., vị trí 2 polyp ung thư hóa (mũi tên màu vàng).

B: Hình ảnh bệnh nhân sau phẫu thuật 12 tháng

3.4. Chất lượng cuộc sống của BN sau PTNS cắt toàn bộ ĐTT nối hồi tràng – trực tràng và hồi tràng

Tình trạng nhập viện lại sau mổ: 3 BN

+ Trường hợp 1: H. 34t: sau đóng hồi tràng và cắt polyp trực tràng ghi nhận xuất huyết tiêu hóa dưới.

+ Trường hợp 2: T. 66t ra viện sau ra viện 4 tuần thì suy kiệt, nhập viện điều trị nội, sau tuần đóng hồi tràng.

+ Trường hợp 3: D. 34t sau ra viện 1 tuần bí tiểu, nhập viện điều trị nội, sau mổ 4 tháng XHTH trên do chảy máu polyp dạ dày, nhập viện nội soi cắt polyp cầm máu.

Bảng 5: Chất lượng cuộc sống sau mổ

Thời gian	30 câu hỏi: Điểm 30->112 (Điểm càng cao CLCS càng thấp)	29 câu hỏi (2 câu nam, 2 câu nữ): Điểm 27->108 (Điểm càng cao CLCS càng thấp)
3 tháng	63,80	72
12 tháng	50,80	60
12 tháng	45,80	50
Hiện tại	44,2	44
	BN không gặp khó khăn trong các công việc hằng ngày, tinh thần tốt, có 2 TH tiêu lỏng và tự đánh giá sức khỏe tốt, rất tốt.	BN không rối loạn đi tiểu, đại tiện tự chủ, phân lỏng giảm dần theo thời gian, không xuất hiện máu trong phân. Chức năng tình dục ghi nhận không có sự rối loạn.

Nhận xét: Điểm số sức khỏe tổng quát BN FAP cải thiện dần theo thời gian

IV. BÀN LUẬN

Bệnh đa polyp tuyến gia đình (FAP) là một bệnh di truyền trên gen trội biểu hiện bằng hình thành hàng trăm hay hàng ngàn polyp ở đại trực tràng. Nếu không được chẩn đoán và điều trị kịp thời bệnh có nguy cơ dẫn đến ung thư đại trực tràng [1], [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ ung thư hóa là 20% (1/5 BN). Lâm sàng của BN FAP đều có triệu chứng điển hình là tiêu ra máu và thiếu máu mức độ từ nhẹ đến nặng (100%), gầy sút cân (40%) chưa phản ánh rõ triệu chứng điển hình trên các BN này. Nhiều nghiên cứu cho thấy hóa trị dự phòng có thể ngăn ngừa hoặc hạn chế FAP chuyển thành ung thư; tuy nhiên phẫu thuật cắt toàn bộ đại trực tràng là phương pháp dự phòng triệt để nhất [1], [3], [7].

Nhìn chung các BN FAP vào viện vì các triệu chứng chính như đau bụng, xuất huyết tiêu hóa, mức độ bệnh diễn tiến từ trung bình đến nặng dẫn đến xuất hiện triệu chứng thiếu máu từ nhẹ đến nặng phù hợp trên BN. Các BN FAP sự khởi phát từ từ và không có dấu hiệu lâm sàng đặc hiệu, các triệu chứng nó gây ra chủ yếu bởi sự phát triển xâm lấn chèn ép các mô xung quanh [5]. Mặc dù triệu chứng phổ biến nhất là đau bụng nhưng thường là khi u đã lớn. Các khối u đôi khi trở nên khổng lồ, chiếm phần lớn khoang bụng và xâm lấn nhiều nội tạng. Vì vậy rất khó để có thể phát hiện sớm các khối u nhất là khi còn ở kích thước nhỏ và không triệu chứng, thường chỉ là tình cờ khi khám sức khỏe.

Nghiên cứu chúng tôi đều cho thấy kết luận chung là polyp phân bố chủ yếu ở đại

tràng và trực tràng. Nghiên cứu của tác giả Trần Văn Sơn cũng cho thấy vị trí polyp thường gặp nhất là đại tràng sigma (34,5%) và trực tràng (21,6%), đại tràng ngang (18,1%) [1]. Chúng tôi thu được 100% các trường hợp nội soi phát hiện khối u và giải phẫu bệnh tổn thương là ung thư biểu mô tuyến cao hơn so với tác giả Trần Văn Sơn giải phẫu mô bệnh học polyp u tuyến chiếm đa số (85,4%) [1]. Kết quả giải phẫu bệnh sinh thiết qua nội soi trước mổ thấy Carcinom tuyến 20%, Bướu tuyến ống nghịch sản cao và thấp chiếm tỉ lệ tương đương 40%, kết quả thu được thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Sơn tỷ lệ Carcinom 76,7% và loạn sản 10% [1].

Nghiên cứu ghi nhận 4 BN thực hiện nối máy thì miệng nối ở vị trí cao và cực thấp, chỉ có 1 BN được làm nối HT - OHM bằng khâu tay. Chúng tôi mở hồi tràng ra da và thực hiện J-pouch ở cả 5 BN, hậu phẫu diễn biến thuận lợi không có tai biến không có BN bị rò miệng nối, có 1 BN bị bí tiểu sau phẫu thuật. Nghiên cứu của Vũ Ngọc Anh thực hiện miệng nối theo kiểu tận - tận cho 30 bệnh nhân: 100% miệng nối được thực hiện thuận lợi, không có trường hợp nào rò miệng nối (qua thử test), hoặc chảy máu miệng nối [6]. Có 9 BN sau khi thực hiện nối máy thì miệng nối ở vị trí thấp dưới nếp phúc mạc, chỉ có 3 BN được làm dẫn lưu hồi tràng bảo vệ miệng nối chiếm 16.7% và không BN nào bị rò miệng nối; trong số 6 BN còn lại, có 3 bệnh nhân miệng nối rất thấp, không làm hậu môn nhân tạo bảo vệ, hậu phẫu diễn biến thuận lợi không có biến chứng;

có 01 BN bị rò miệng nối [6]. Tác dụng của túi chứa trực tràng (J-pouch) trong phẫu thuật giúp tăng thể tích TT và làm giảm nhu động ruột giúp tăng chất lượng chức năng HT - TT [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận có biến chứng này có thể do cỡ mẫu còn khá ít chỉ 5 mẫu và kết hợp thêm những ca phẫu thuật được những phẫu thuật viên giàu kinh nghiệm về phẫu thuật vùng HM-TT tại bệnh viện thực hiện.

Nghiên cứu của chúng tôi thời gian phẫu thuật trung bình là 300 phút, tương đương với Nguyễn Ngọc Sơn [8] nghiên cứu 31 BN với thời gian phẫu thuật là 216 phút. Trong điều trị bằng cắt toàn bộ ĐTT, làm miệng nối HT - TT hoặc HT - OHM, thời gian phẫu thuật còn tùy thuộc vào kỹ năng của phẫu thuật viên, phương pháp phẫu thuật và tính chất của khối u.

Qua KQ PTNS cắt toàn bộ ĐTT điều trị FAP với thời gian theo dõi sau mổ trung bình 6,5 năm tạm kết luận: PTNS cắt toàn bộ ĐTT, miệng nối HT – TT hoặc HT – OHM điều trị FAP cho kết quả tốt: tỷ lệ thành công cao, tai biến và biến chứng thấp. Không ghi nhận hẹp miệng nối. Không ghi nhận ung thư môm cắt trực tràng (rectal stump). Nghiên cứu không tương đồng với Trần Văn Sơn có 87,1% không chảy máu, 5,2% chảy máu ít và 7,8% chảy máu nhiều [1].

Chất lượng cuộc sống theo các thang điểm:

- EORTC QLQ C30: BN không gặp khó khăn trong các công việc hằng ngày, tinh thần tốt, có 2 TH tiêu lỏng và tự đánh giá sức khỏe tốt, rất tốt.

- EORTC QLQ CR29: BN không rối loạn đi tiểu, đại tiện tự chủ, phân lỏng giảm dần theo thời gian, không ghi nhận đi cầu ra máu. Không ghi nhận rối loạn chức năng tình dục.

- MSKCC-BFI: Thời gian đầu tiêu lỏng nhiều và số lần đại tiện có thể lên đến 10-12 lần/ngày, phải sử dụng thuốc cầm tiêu chảy, chế độ ăn nhiều chất xơ.

Những triệu chứng trên giảm theo thời gian, đến 3 năm số lần đại tiện 2- 6 lần trong ngày, phân có khuôn và không còn sử dụng thuốc. Sau 3 năm tất cả đều không còn són phân và giữ được phân tốt khi mắc đi tiêu. Tỷ lệ này cao hơn so với Vũ Ngọc Anh thời gian theo dõi trung bình 12.8 $\pm$ 4.8 tháng (3-18 tháng) cho thấy chức năng đại tiện: 90% BN đại tiện dễ, 80% có khuôn phân bình thường và 100% BN tiểu tiện bình thường về chức năng tiểu tiện [6]. Có nhiều phương pháp để hỗ trợ chức năng hậu môn trực tràng cho BN sau mổ, chúng tôi đã hướng dẫn cách ăn uống ít chất xơ, sử dụng thuốc làm đặc phân cho BN và đạt được kết quả khả quan.

V. KẾT LUẬN

PTNS cắt toàn bộ đại trực tràng điều trị FAP là phương pháp được lựa chọn, tỷ lệ thành công cao và chất lượng cuộc sống bị ảnh hưởng cả về thể chất và tinh thần, nhưng được cải thiện dần theo thời gian.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Van Duijvendijk P., Slors J. F. M., Taat C. W. et al.** “Quality of life after total colectomy with ileorectal anastomosis or

- proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis for familial adenomatous polyposis”. British Journal of Surgery 2000; 87:590-596.
2. **Trần Ngọc Thông** (2021). "Đánh giá kết quả, chất lượng cuộc sống của BN ung thư trực tràng trên và giữa được điều trị bằng phẫu thuật nội soi cắt trực tràng trước thấp." Luận văn Trường Đại học Y Dược Huế.
 3. **Bennett AV, Keenoy K, Shouery M, Basch E, Temple LK** (2016). "Evaluation of mode equivalence of the MSKCC Bowel Function Instrument, LASA Quality of Life, and Subjective Significance Questionnaire" items administered by Web, interactive voice response system (IVRS), and paper. Qual Life Res.25(5):1123-1130.
 4. **Whistance RN, Conroy T, Chie W, et al** (2009). "Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. Eur J Cancer". 45(17):3017-3026.
 5. **Nguyễn Văn Mạnh, Quang Thịnh Phan, Quốc Khánh Bùi** (2022). "Nhân một trường hợp u cơ sợi đơn dòng khổng lồ ở BN đa polip tuyến đại trực tràng được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Quân Y 175." Tạp chí Y Dược Thực hành 175 30:7-7.
 6. **Vũ Ngọc Anh, et al** (2023). "Đánh giá kết quả phẫu thuật nội soi điều trị ung thư trực tràng tại Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình." Tạp chí Y học Việt Nam 525.1A.
 7. **Vasena H. F. A., Zeinab Ghorbanoghli, Bastian de Ruijter et al.** "Optimizing the timing of colorectal surgery in patients with familial adenomatous polyposis in clinical practice". Scandinavian Journal of Gastroenterology 2019; 54(6): 733–739.
 8. **Nguyễn Ngọc Sơn** (2021). "Kết quả điều trị ung thư trực tràng đoạn thấp bằng phẫu thuật nội soi cắt liên cơ thắt." Tạp chí Y Dược học Cần Thơ 41: 153-159.

ỨNG DỤNG CTDNA TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TRỰC TRÀNG TÁI PHÁT PHÂN BIỆT VỚI CÁC BỆNH LÝ LÀNH TÍNH KHÁC: BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Nguyễn Huỳnh Hà Thu¹

TÓM TẮT

Ung thư đại trực tràng là ung thư phổ biến hàng thứ 3 và gây tử vong hàng thứ 2 toàn thế giới. Bệnh ở giai đoạn sớm có thể điều trị triệt căn nhưng vẫn có nguy cơ tái phát, di căn xa. Trong đó, phổi là cơ quan thường gặp di căn xa đối với ung thư trực tràng. Tuy nhiên, các tổn thương tại phổi cũng có thể do các nguyên nhân lành tính khác gây ra như lao, viêm phổi, nhiễm ký sinh trùng. Việc chẩn đoán phân biệt giữa nguyên nhân ác tính hay lành tính có ý nghĩa then chốt trong việc quyết định điều trị cho người bệnh.

Trường hợp một bệnh nhân (BN) ung thư trực tràng thấp pT3NxM0 trong thời gian theo dõi định kỳ sau hoàn tất điều trị triệt căn đã xuất hiện các tổn thương phổi kích thước vài milimet, không thể sinh thiết hay xác định được trên hình ảnh học. Nhờ ứng dụng ctDNA để định hướng diễn tiến của bệnh, ctDNA âm tính giúp trì hoãn chẩn đoán ung thư trực tràng di căn và có thêm thời gian xác định các nốt phổi này thuộc bệnh cảnh nhiễm ký sinh trùng (giun lươn), không phải nốt di căn từ ung thư trực tràng. Nhờ vậy BN đã được điều trị nhiễm giun lươn thích hợp

và tránh được hóa trị cũng như các điều trị toàn thân khác cho ung thư trực tràng di căn.

Việc ứng dụng các tiến bộ mới về sinh học phân tử giúp bổ sung các khiếm khuyết của các phương tiện truyền thống trong việc theo dõi các bệnh nhân ung thư. Và sự phối hợp của các bác sĩ chuyên khoa có liên quan cũng góp phần chẩn đoán chính xác cho người bệnh.

Từ khóa: Ung thư đại trực tràng di căn phổi, ctDNA, bệnh phổi ký sinh trùng, *Strongyloides stercoralis*.

SUMMARY

APPLICATION OF ctDNA IN THE DIAGNOSIS OF RECURRENT RECTAL CANCER DISTINGUISHING FROM OTHER BENIGN CONDITIONS: A CASE REPORT

Colorectal cancer is the third most common cancer and the second leading cause of cancer-related deaths worldwide. While early-stage colorectal cancer can be treated definitively, there remains a risk of recurrence and distant metastasis. The lungs are a frequent site of distant metastasis for rectal cancer. However, lung lesions can also arise from benign conditions such as tuberculosis, pneumonia, or parasitic infections. Differentiating between malignant and benign causes is crucial in determining the appropriate treatment for patients.

In the case of a patient with low rectal cancer stage pT3NxM0, during routine follow-up after definitive treatment, small pulmonary lesions

¹Khoa Ung Bướu – Bệnh viện FV

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Huỳnh Hà Thu
ĐT: 0903350723

Email: hathu.onco@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 28/7/2024

measuring a few millimeters were detected, which could not be biopsied or clearly identified through imaging. The application of ctDNA analysis provided guidance on the disease's progression. A negative ctDNA result allowed for the delay of a diagnosis of metastatic rectal cancer, giving time to identify these lung nodules as being due to a parasitic infection (*Strongyloides stercoralis*) rather than metastatic cancer. Consequently, the patient received appropriate treatment for the parasitic infection and avoided unnecessary chemotherapy and other systemic treatments for metastatic rectal cancer.

The use of advancements in molecular biology helps to complement the limitations of traditional methods in monitoring cancer patients. Collaboration among relevant specialist doctors also contributes to accurate diagnosis and treatment for patients.

Keywords: lung metastases from rectal cancer, ctDNA, parasitic infections of the lung, *Strongyloides stercoralis*.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của Globocan 2020, ung thư đại trực tràng là ung thư phổ biến hàng thứ 3 và là ung thư gây tử vong hàng thứ 2 thế giới ở cả hai giới [9]. Gánh nặng tử vong từ ung thư đại trực tràng đến từ giai đoạn di căn xa – được xem như không thể chữa khỏi mà chỉ kéo dài thời gian sống. BN ung thư đại trực tràng cho dù phát hiện và điều trị triệt căn từ giai đoạn sớm vẫn luôn tồn tại nguy cơ bệnh tái phát hay tiến triển di căn xa. Do đó việc theo dõi bệnh sau điều trị triệt căn nhằm có thể phát hiện sớm các dấu hiệu bệnh tái phát/tiến triển, để có thể can thiệp điều trị sớm hơn. Các phương tiện truyền thống như hình ảnh học, chỉ dấu sinh học bướu và sinh thiết hỗ trợ trong quá trình theo dõi bệnh, tuy nhiên vẫn còn nhiều hạn chế,

đặc biệt khi bướu tái phát quá nhỏ. Do vậy, sinh thiết lỏng hay ctDNA (Circulating tumor cell DNA) đã được nghiên cứu để ứng dụng vào theo dõi bệnh trong lâm sàng, có thể phát hiện bệnh tái phát từ những thời điểm sớm hơn so với các phương tiện truyền thống. Đến hiện nay, đối với ung thư đại trực tràng, có thể kể đến các thử nghiệm lâm sàng lớn về ctDNA như BEESPOKE[5], AGITG DYNAMIC[10]. Không những giúp phát hiện sớm bệnh ung thư tái phát, vì có độ nhạy cao, ctDNA âm tính còn có thể giúp loại trừ bệnh tái phát ở những trường hợp có tổn thương nghi ngờ chưa xác định được trên hình ảnh học, vì đôi khi các tổn thương này có thể do nguyên nhân lành tính khác gây ra. Việc chẩn đoán phân biệt giữa tiến triển bệnh ung thư thật sự hay các bệnh lý lành tính khác có ý nghĩa rất quan trọng vì hướng điều trị của hai bệnh cảnh này hoàn toàn khác nhau. Do đó, việc kết hợp ctDNA với các phương tiện truyền thống giúp chẩn đoán bệnh chính xác hơn như trường hợp ca lâm sàng sau đây.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 56 tuổi, nghề nghiệp kiểm lâm, không tiền căn nội ngoại khoa, được chẩn đoán mắc ung thư trực tràng thấp carcinôm dạng tuyến cT3N0M0 được phẫu thuật Miles, hậu môn nhân tạo vĩnh viễn tại một bệnh viện ở TPHCM vào tháng 5/2022. Sau phẫu thuật, kết quả giải phẫu bệnh cho thấy bướu xâm nhập đến lớp cơ trực tràng, CRM-, 5 hạch được nạo âm tính, diện cắt trên dưới âm tính, không có thông tin về tình trạng xâm lấn khoang mạch bạch huyết. Do đó, chẩn đoán sau phẫu thuật là ung thư trực tràng đoạn thấp pT3NxM0 (số lượng hạch khảo sát không đủ).

Sau đó, BN được chuyển đến bệnh viện chúng tôi để tiếp tục điều trị hỗ trợ với hóa xạ trị (HXT) đồng thời bằng kỹ thuật VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) liều 50Gy vào nền mạc treo trực tràng và 45Gy vào hạch chậu hai bên trong 25 tia cùng với Capecitabine uống từ ngày 11/7/2022 đến ngày 12/8/2022. Trong quá trình HXT, không có tác dụng phụ mức độ nặng xảy ra.

Đối với giai đoạn của BN này, tại thời điểm 2022, bằng chứng điều trị hỗ trợ với hóa trị không quá rõ ràng, tuy nhiên khuyến cáo có thể xem xét tiến hành hóa trị hỗ trợ sau khi thảo luận với bệnh nhân. Sau khi thảo luận, làm rõ mục đích điều trị, cân bằng giữa lợi ích và các tác dụng phụ có thể có, bệnh nhân mong muốn điều trị hỗ trợ với hóa trị. 3 chu kỳ XELOX được thực hiện từ 6/9/2022 đến 18/10/2022. Từ chu kỳ XELOX thứ 2, BN bắt đầu có triệu chứng hội chứng bàn tay bàn chân và sau chu kỳ thứ 3, các triệu chứng này nặng lên và tương đương mức độ 2 theo bảng phân loại CTCAE bản 5.0 và mong muốn ngưng hóa trị. Do đó, hóa trị được ngừng và BN được chuyển qua theo dõi định kỳ mỗi 4 tháng từ tháng 10/2022.

Đến đầu 2/2023, chưa ghi nhận dấu hiệu bệnh tái phát, tiến triển trên các xét nghiệm và hình ảnh học.

19/2/2023, BN có các cơn đau bụng kèm nôn ói, khảo sát cắt lớp vi tính (CT scan) gợi ý hình ảnh tắc ruột do dính ruột non (Hình 3). Bệnh nhân được chẩn đoán bán tắc ruột do dính ruột non sau phẫu thuật Miles, nhập viện tại khoa Ngoại tổng quát và được điều trị nội khoa. BN được xuất viện sau 5 ngày.

23/5/2024, BN tái khám bệnh lý ung thư trực tràng tại khoa Ung Bướu, CT scan ngực bụng chậu với thuốc cản quang được thực hiện và cho thấy không có tổn thương tái phát hay tiến triển, ngoại trừ 5 vi nốt mới

xuất hiện ở cả 2 phổi, kích thước 1-2mm, chưa loại trừ tổn thương di căn phổi. Tại thời điểm này, bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng, CEA và CA 19.9 trong giới hạn bình thường. Do không có dữ liệu về tình trạng chỉ dấu sinh học trước khi điều trị nên tình trạng chỉ dấu trước tại thời điểm này có thể không đáng tin cậy để đưa ra quyết định, do vậy, BN được giải thích và chỉ định làm thêm ctDNA để có thêm dữ kiện về diễn tiến của bệnh lý ung thư trực tràng và từ đó có thể đưa ra quyết định về khởi động lại điều trị hay theo dõi thêm.

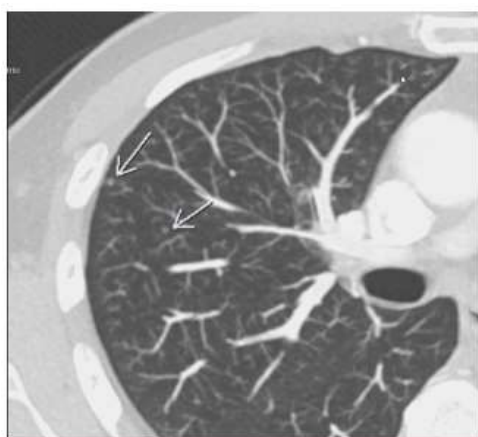
20/6/2024, kết quả ctDNA âm tính (VAF <0.05%), do vậy, BN được theo dõi thêm và chụp lại CT scan ngực 1 tháng sau đó, tức 2 tháng kể từ lần CT scan trước. CT scan lần này (26/7/2023) cho thấy sự thay đổi hình thái của các nốt ở phổi từ dạng đặc, chuyển sang bán đặc và tạo hang, đồng thời tăng thêm số lượng các nốt với kích thước vài milimet. Các khả năng chẩn đoán đưa ra: (1) nhiễm trùng phổi mạn tính (từ tác nhân lao không điển hình hay nhiễm cryptococcus phổi); (2) bướu di căn phổi dạng hang (Ít nghĩ)..

BN được chuyển qua thăm khám với bác sĩ hô hấp, được nội soi phế quản, chải rửa lấy dịch phế quản để làm xét nghiệm cũng như xét nghiệm đàm và huyết thanh. Đầu 8/2023, kết quả không tìm thấy tế bào ác tính trong dịch chải rửa phế quản, xét nghiệm lao điển hình và không điển hình âm tính. Tuy nhiên, xét nghiệm ELISA huyết thanh cho thấy dương tính với Strongyloides Steracolis IgG (0.83 OD). Và tại thời điểm 5/2023 và 8/2023, BN có tăng số lượng bạch cầu ái toan lần lượt là $1.13 \times 10^3/\text{mm}^3$ và $0.91 \times 10^3/\text{mm}^3$ (Bảng 1), kèm theo có ngứa ở da, ngoài ra không có triệu chứng gì khác.

Do đó, BN được chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng giun lươn gây hội chứng Löfller với đặc trưng các tổn thương kính mờ thoáng qua ở phổi, tăng bạch cầu ái toan máu, chẩn đoán phân biệt với di căn phổi từ ung thư trực tràng. BN được điều trị với Abendazole 200mg x 2 viên, uống 1 lần duy nhất và tiếp tục theo dõi. Sau điều trị, triệu chứng ngứa ở da giảm rõ rệt và số lượng bạch cầu ái toan trong máu cũng giảm dần về bình thường.

BN được chụp phim CT scan kiểm tra vào tháng 9/2023, cho thấy các tổn thương

tạo hang ở các CT scan trước đó đều mất đi, các nốt nhỏ mới xuất hiện sau thì cũng diễn tiến thành tạo hang (Hình 1,2). Diễn tiến các nốt phổi càng củng cố thêm chẩn đoán nhiễm ký sinh trùng. Do đó, bệnh nhân được tiếp tục theo dõi định kỳ, đến lần tái khám gần nhất vào tháng 3/2024, các nốt-vi nốt ở phổi đều không còn, các tổn thương tạo hang cũ cũng gần như biến mất, chỉ còn 2 tổn thương tạo hang nhỏ, kích thước 3mm ở đỉnh phổi, ngoài ra không ghi nhận bất thường ở các cơ quan khác.



23/05/2023



26/07/2023



27/09/2023

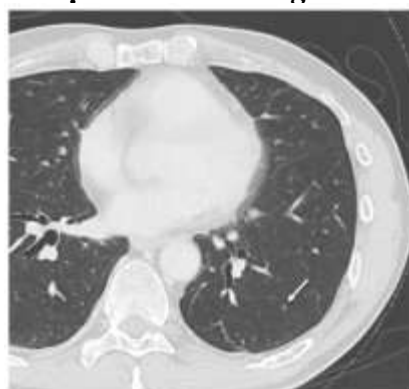


21/11/2023

Hình 1. Diễn tiến của 1 nốt phổi ở thùy trên (P) theo thời gian: từ nốt đặc – bán đặc, tạo hang rồi biến mất hoàn toàn trên CT scan 11/2023.



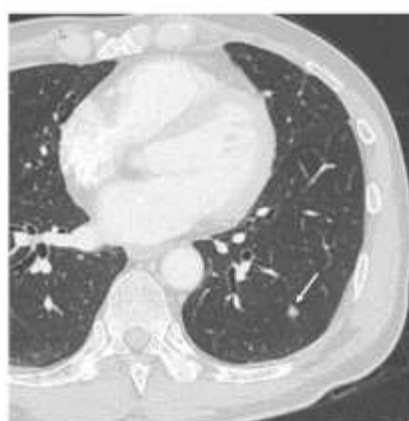
Hình 3: Hình ảnh viêm ruột non gây đau bụng, nôn ói vào 2/2023 nghĩ nhiều có liên quan đến bệnh cảnh nhiễm giun lươn gây triệu chứng đường tiêu hóa



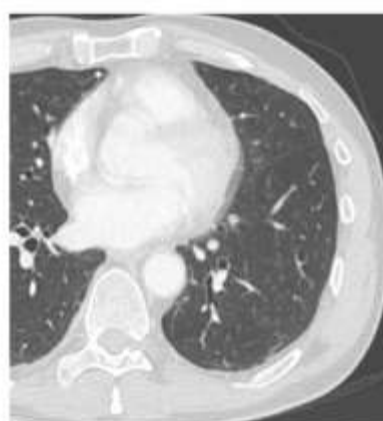
26/07/2023



27/09/2023



21/11/2023



21/03/2024

Hình 2: Diễn tiến của 1 nốt phổi ở thùy dưới (T) theo thời gian: từ nốt đặc, tạo hang, rồi nhỏ dần và gần như mất hẳn trên CT scan 3/2024.

Bảng 1: Diễn tiến số lượng bạch cầu ái toan theo thời gian

Ngày	Giới hạn bình thường	19/02/23	21/02/23	22/02/23	23/05/23	01/08/23	28/11/23	21/03/24
Eosinophil count ($10^3/\text{mm}^3$)	0.00 – 0.60	0.03	0.23	0.54	1.13	0.9	0.31	0.21

IV. BÀN LUẬN

Theo khuyến cáo của Hiệp hội Giải phẫu bệnh Hoa Kỳ (College of American Pathologists – CAP), ít nhất 12 hạch vùng cần được thu thập thông qua phẫu thuật để có thể xác định chính xác giai đoạn đối với ung thư đại trực tràng[11].

Trong trường hợp BN này, với bướu T3 và không có di căn xa, yếu tố di căn hạch sẽ quyết định giai đoạn II (nếu không có di căn hạch) hoặc giai đoạn III (nếu có di căn hạch). Tuy nhiên, chỉ có 5 hạch được khảo sát sau phẫu thuật do đó không thể xác định được chính xác giai đoạn bệnh của BN. Nghiên cứu cho thấy ở các trường hợp ung thư trực tràng giai đoạn II và III, tỉ lệ tái phát 5 năm tối thiểu lần lượt là 18.4% và 28.8% và thời gian trung vị sau phẫu thuật đến khi tái phát lần lượt là 18.2 và 15.9 tháng[6] và phổi là vị trí di căn thường gặp đối với ung thư trực tràng[7].

Để theo dõi bệnh lý tái phát sau điều trị triệt căn, động học của chỉ dấu sinh học bướu là một trong những phương tiện được sử dụng để có thể gợi ý diễn tiến của bướu. Tuy nhiên, một phân tích gộp của tác giả Tan et al cho thấy, độ nhạy của CEA để phát hiện ung thư đại trực tràng tái phát chỉ khoảng 64% và độ nhạy của CA 19.9 trong hoàn cảnh này thậm chí còn thấp hơn độ nhạy của CEA[4].

Bởi vì độ nhạy thấp của các chỉ dấu sinh học truyền thống, khó có thể gợi ý phát hiện các tổn thương tái phát/di căn từ khi còn sớm và các phương tiện hình ảnh học hay sinh thiết cũng không thể xác định được khi kích thước bướu quá nhỏ nên ctDNA được phát triển và ứng dụng vào lâm sàng để đánh giá đáp ứng cũng như theo dõi bệnh ung thư tái phát nhờ vào những tiến bộ của kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới. Có thể nói, ung thư đại trực tràng là một trong những loại ung thư được nghiên cứu ứng dụng ctDNA nhiều nhất. Với việc đo lường mức độ đột biến của các gen trong máu sau khi đã được đối chiếu và cá thể hóa với các gen đột biến từ mẫu mô u của người bệnh, động năng tần suất đột biến (Variant Allele Frequency - VAF) có thể giúp phản ánh sự tái hoạt hóa của tế bào bướu từ những thời điểm sớm hơn các biện pháp theo dõi truyền thống. Nghiên cứu của Reinert et al về vai trò của ctDNA trong mối tương quan với bệnh lý ung thư đại trực tràng từ giai đoạn I đến III cho thấy rằng, ctDNA có thể dự đoán bệnh tái phát/tiến triển trước những dấu hiệu trên hình ảnh học với thời gian trung vị là 8.7 tháng[8]. Không những vậy, các nghiên cứu được thực hiện trong những năm qua cho thấy độ nhạy của ctDNA trong việc phát hiện bệnh ung thư đại trực tràng tái phát có thể lên đến 90% và có

thể tiếp tục tăng cao hơn với những tiến bộ mới trong kỹ thuật giải trình tự gen[2].

Do vậy trong bệnh cảnh của BN này, với những nốt nhỏ mới xuất hiện tại phổi tại thời điểm gần 1 năm sau điều trị, chưa thể xác định được bản chất và không thể loại trừ khả năng bệnh di căn phổi. Xét nghiệm ctDNA được thực hiện để có thể phân nào gợi ý có phải ung thư trực tràng tiến triển hay không. Và với kết quả ctDNA âm tính, có thể cho phép trì hoãn thêm chẩn đoán bệnh tiến triển cũng như tái điều trị ung thư cho BN.

Giun lươn (*Strongyloides stercoralis*) là một loại ký sinh trùng thuộc họ giun kim, phân bố nhiều ở vùng Đông Nam Á, trong đó có Việt Nam, chúng phát triển mạnh ở những nơi có thời tiết nóng ẩm, điều kiện vệ sinh kém. Giun lươn xâm nhập qua cơ thể qua da và niêm mạc và gây ảnh hưởng trực tiếp đến các cơ quan mà chúng đi qua như da, hệ tiêu hóa, phổi, hạch bạch huyết... Khi nhiễm giun lươn, triệu chứng biểu hiện khá đa dạng, có thể sẽ không có triệu chứng gì, nhưng có thể có triệu chứng nhiễm giun lươn cấp ở các cơ quan mà chúng đi qua như ngứa da, đau bụng, rối loạn tiêu hóa, nôn ói, tiêu chảy, ho khan, hội chứng Löffler hoặc thậm chí có thể gặp triệu chứng nhiễm giun lươn lan toả, phản ứng nhiễm trùng quá mức gây tử vong nhất là ở các cá nhân bị suy giảm miễn dịch[3].

Để chẩn đoán nhiễm giun lươn, có thể thực hiện soi phân tìm ấu trùng giun lươn hoặc cấy phân trong môi trường thạch. Tuy nhiên, độ nhạy của các phương pháp này chỉ khoảng 21%. Do đó, huyết thanh chẩn đoán

(ELISA) tìm kháng thể kháng *Strongyloides stercoralis* có thể giúp chẩn đoán[1].

Với hoàn cảnh nghề nghiệp là một kiểm lâm, hay làm việc trong rừng nhiệt đới và mang hậu môn nhân tạo, BN này có đủ điều kiện thuận lợi cho sự xâm nhập của các ký sinh trùng nói chung và giun lươn nói riêng.

Toàn bộ quá trình bệnh và các triệu chứng BN từng trải qua: viêm ruột non, nôn ói, đau bụng, sau đó là sự xuất hiện của các nốt diến tiến tạo hang thoáng qua ở phổi, tăng bạch cầu ái toan máu ngoại vi kèm ngứa da và kết quả huyết thanh ELISA dương tính với kháng thể *Strongyloides stercoralis* IgG, các triệu chứng và bạch cầu ái toan máu giảm dần về bình thường sau khi điều trị với Abendazole phù hợp với bệnh cảnh nhiễm giun lươn ở một bệnh nhân có tiền căn ung thư trực tràng pT3NxM0 đã điều trị triệt căn – vốn luôn có nguy cơ bệnh tái phát di căn xa. Tuy rằng, các nốt ở phổi cũng như các dấu hiệu khác của bệnh ung thư trực tràng của bệnh nhân vẫn cần theo dõi định kỳ theo khuyến cáo điều trị.

Việc chẩn đoán xác định giữa bệnh cảnh nhiễm giun lươn hay bệnh ung thư tiến triển có ý nghĩa quan trọng đối với bệnh nhân vì mô thức điều trị cũng như tiên lượng bệnh của hai chẩn đoán này hoàn toàn khác nhau. Nếu là bệnh ung thư di căn khuyến cáo điều trị bằng liệu pháp toàn thân như hóa trị, có thể kết hợp với các liệu pháp khác như miễn dịch, nhắm trúng đích nếu có chỉ định. Trong khi đó, bệnh cảnh nhiễm giun lươn có không phải là một tình huống lâm sàng hay gặp, dễ bị bỏ sót và trong trường hợp của BN này, dễ

chẩn đoán nhầm với ung thư trực tràng di căn phổi và bệnh nhân có thể phải hóa trị, chịu ảnh hưởng của tác dụng phụ lên sức khỏe cũng như ảnh hưởng lên công việc, tài chính.

V. KẾT LUẬN

Nhờ sự ứng dụng kỹ thuật mới, nhất là lĩnh vực sinh học phân tử như ctDNA trong chẩn đoán và theo dõi bệnh kết hợp với các phương tiện truyền thống cũng như sự phối hợp đa chuyên khoa giữa bác sĩ Ung Bướu, Hình ảnh học và Hô hấp đã giúp chẩn đoán một bệnh cảnh ít gặp, cụ thể là nhiễm giun lươn gây ra các nốt ở phổi – rất dễ nhầm lẫn với các nốt phổi di căn xa, đặc biệt ở bệnh nhân có tiền căn ung thư trực tràng. Việc chẩn đoán chính xác bệnh cảnh trong trường hợp bệnh nhân này đã giúp bệnh nhân tránh được hóa trị không cần thiết, bảo đảm được sức khỏe cũng như tiết kiệm các nguồn lực cá nhân và xã hội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Carpio, A.L.M. and M. Meseeha,** Strongyloides stercoralis Infection, in StatPearls [Internet]. 2023, StatPearls Publishing.
2. **Dasari, A., et al.,** ctDNA applications and integration in colorectal cancer: an NCI Colon and Rectal–Anal Task Forces whitepaper. 2020. 17(12): p. 757-770.
3. **Gordon, C.A., et al.,** Strongyloidiasis. 2024. 10(1): p. 6.
4. **Jelski, W., B.J.C.m. Mroczko,** and research, Biochemical markers of colorectal cancer–present and future. 2020: p. 4789-4797.
5. **Kasi, P.M., et al.,** BESPOKE study protocol: a multicentre, prospective observational study to evaluate the impact of circulating tumour DNA guided therapy on patients with colorectal cancer. BMJ open, 2021. 11(9): p. e047831.
6. **Nors, J., et al.,** Incidence of recurrence and time to recurrence in stage I to III colorectal cancer: a nationwide Danish cohort study. 2024. 10(1): p. 54-62.
7. **Qiu, M., et al.,** Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. 2015. 6(36): p. 38658.
8. **Reinert, T., et al.,** Analysis of plasma cell-free DNA by ultradeep sequencing in patients with stages I to III colorectal cancer. 2019. 5(8): p. 1124-1131.
9. **Sung, H., et al.,** Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. 71(3): p. 209-249.
10. **Tie, J., et al.,** Circulating tumor DNA analysis informing adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer: The randomized AGITG DYNAMIC-Rectal study. 2024, American Society of Clinical Oncology.
11. **Washington, M.K., et al.,** Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. 2009. 133(10): p. 1539-1551.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN CỦA IMATINIB TRONG ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT ĐỐI VỚI BƯỚU MÔ ĐỆM ĐƯỜNG TIÊU HÓA DI CĂN

Phan Thị Hồng Đức¹, Võ Ngọc Huân¹,
Nguyễn Hoàng Quý¹, Hồ Ngọc Quỳnh Như¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống còn bệnh không tiến triển, sống còn toàn bộ và một số độc tính của Imatinib trong điều trị bước một trên bệnh nhân bướu mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn di căn tại khoa Nội Tuyến vú, Tiêu hóa, Gan niệu Bệnh viện Ung Bướu TP HCM.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả trên nhóm bệnh nhân chẩn đoán bướu mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn di căn, có chỉ định điều trị Imatinib tại khoa Nội Tuyến vú, Tiêu hóa, Gan niệu Bệnh viện Ung Bướu TP HCM từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2022

Kết quả: Tỉ lệ đáp ứng: 10,3%, tỉ lệ kiểm soát bệnh: 72,4%, chưa ghi nhận thời gian trung vị PFS và OS nhưng tỉ lệ sống còn bệnh không tiến triển 2 năm: 70%, tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm: 92%. Các độc tính ghi nhận bao gồm: phù ngoại vi (13,7%), mệt mỏi (10,3%), tiêu chảy (3,4%) và các độc tính này chủ yếu là độ 1.

Kết luận: Imatinib trong điều trị bước 1 đối với nhóm bệnh nhân bướu mô đệm đường tiêu

hóa giai đoạn di căn có tỉ lệ kiểm soát bệnh tốt, độc tính dung nạp được.

Từ khóa: Bướu mô đệm đường tiêu hóa di căn, điều trị bước một, Imatinib trong bướu mô đệm đường tiêu hóa di căn.

SUMMARY

ASSESSMENT OF EFFICACY AND SAFETY OF IMATINIB IN THE FIRST LINE TREATMENT OF METASTATIC GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR

Objective: To assess the effects of imatinib in first line treatment of metastatic gastrointestinal stromal tumor by response rate, disease control rate, progression free survival, overall survival and side effect of drug at Medical Oncology of Breast, Gastroenterology, Hepatology and Urology Department of Oncology Hospital

Subject and method: Retrospective case-series study on patients diagnosed with metastatic gastrointestinal stromal tumor at Medical Oncology of Breast, Gastroenterology, Hepatology and Urology Department of Oncology Hospital from 01/2021 to 12/2022.

Results: The response rate is 10.3%, the disease control rate is 72.4%, the median time of PFS and OS was not recorded but the 2-year progression-free survival rate is 70%, the 2-year overall survival rate is 92%. The toxicities are edema (13.7%), fatigue (10.3%), diarrhea (3.4%), but all are in grade 1.

¹Khoa Nội Tuyến vú, Tiêu hóa, Gan niệu, Bệnh viện Ung Bướu

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Ngọc Quỳnh Như
SĐT: 0903848469

Email: nhuho1101@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 20/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

Conclusion: Imatinib in the first-line treatment of patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors has good disease control rates and tolerable toxicity.

Keywords: Metastatic gastrointestinal stromal tumor (GISTs), first line treatment, Imatinib and Metastatic gastrointestinal stromal tumor,

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu mô đệm đường tiêu hóa (BMĐĐTH) là loại bướu trung mô thường gặp ở đường tiêu hóa [3]. Xuất độ mắc bệnh tại Hoa Kỳ hàng năm là 4000-6000 ca [4]. Vị trí thường gặp của bướu gồm dạ dày, ruột non, đại trực tràng, thực quản. Vị trí di căn thường gặp là gan và phúc mạc, các cơ quan ít gặp hơn là xương, phổi, hạch ổ bụng [3].

Trước năm 2000, bệnh nhân bướu mô đệm đường tiêu hóa giai đoạn tiến xa hoặc di căn không thể phẫu thuật có tiên lượng xấu do BMĐĐTH thường không đáp ứng với hóa trị hoặc xạ trị. Với sự phát triển của sinh học phân tử, ghi nhận đa số BMĐĐTH có chứa đột biến gen KIT chiếm hơn 80%, PDGFRA (15%) và mở ra hướng điều trị với các thuốc nhắm trúng đích.

Imatinib là thuốc ức chế tyrosin kinase thông qua thụ thể KIT đã ngăn chặn quá trình tăng trưởng của bướu và được Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt trong điều trị bước 1 cho BMĐĐTH giai đoạn tiến xa di căn từ năm 2002. Theo nghiên cứu của tác giả Blanke và cộng sự (năm 2008) trên nhóm bệnh nhân BMĐĐTH giai đoạn tiến xa, di căn với 2 mức phân liều 400mg/ngày và 600mg/ngày cho thấy tỉ lệ đáp ứng là 45% và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 75% [2]. Với nghiên cứu trong

nước của tác giả Đỗ Hùng Kiên (2016) với mức liều 400mg/ngày, tỉ lệ đáp ứng và tỉ lệ kiểm soát bệnh trên 50% [1]. Các nghiên cứu trong và ngoài nước đều đánh giá hiệu quả trên nhóm bệnh nhân BMĐĐTH giai đoạn tiến xa; bao gồm bệnh nhân tiến triển tại chỗ tại vùng hoặc bệnh nhân đã di căn. Nay chúng tôi thực hiện đề tài này với mục đích muốn tìm hiểu hiệu quả đối với chỉ riêng nhóm BMĐĐTH di căn hiệu quả điều trị có đạt được như các nghiên cứu trên không. Nghiên cứu được thực hiện tại khoa Nội Tuyến vú, tiêu hóa, gan niệu bệnh viện Ung bướu TPHCM với các mục tiêu bao gồm:

- Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, tỉ lệ kiểm soát bệnh, sống còn bệnh không tiến triển, sống còn toàn bộ của imatinib trên bệnh nhân BMĐĐTH giai đoạn di căn
- Đánh giá tác dụng phụ của imatinib.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả bệnh nhân BMĐĐTH có di căn được chỉ định điều trị với Imatinib tại khoa Nội Tuyến vú, Tiêu hóa, Gan niệu bệnh viện Ung Bướu TPHCM từ tháng 01/2021 đến tháng 12/2022

Tiêu chí chọn bệnh:

- Bệnh nhân BMĐĐTH di căn ngay từ lúc chẩn đoán hoặc tái phát có di căn mà không thể điều trị bằng phương pháp phẫu thuật hay xạ trị.
- Giải phẫu bệnh: Bướu mô đệm đường tiêu hóa có xét nghiệm CD117 dương tính.
- Chỉ số toàn tổng trạng theo ECOG ≤ 3
- Có kết quả xét nghiệm máu, chức năng gan, thận, tim mạch bình thường trước hóa trị
- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ đầy đủ

Tiêu chí loại trừ:

- Có tiền căn hoặc đồng mắc ung thư khác

Quy trình nghiên cứu

Bệnh nhân được chẩn đoán xác định BMĐĐTH giai đoạn di căn thông qua khám lâm sàng, cận lâm sàng hình ảnh học xác định bướu nguyên phát và cơ quan di căn, có kết quả giải phẫu bệnh.

Bệnh nhân xác định hiện các tổn thương không thể can thiệp khác và chỉ định điều trị Imatinib:

- Liều điều trị 400 mg/ngày đối với bệnh nhân di căn mà chưa từng sử dụng imatinib.

- Liều điều trị 600mg/ngày đối với bệnh nhân mới xuất hiện di căn khi đang điều trị 400mg/ngày với mục đích bổ túc hoặc do bệnh tiến triển tại chỗ mà không thể phẫu thuật hoặc bệnh nhân đã hoàn tất điều trị bổ túc dưới 6 tháng đã xuất hiện di căn.

Bệnh nhân được theo dõi thăm khám mỗi tháng, thực hiện các cận lâm sàng hình ảnh

học (cộng hưởng từ hoặc cắt lớp vi tính) mỗi 3-6 tháng để đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

Bệnh nhân được đánh giá tác dụng phụ thông qua khám lâm sàng, xét nghiệm sinh hóa máu mỗi tháng theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Các thông tin về đáp ứng điều trị và tác dụng phụ của bệnh nhân đều được ghi nhận vào hồ sơ bệnh án và được thu thập theo tiêu chuẩn chọn bệnh nêu trên. Các số liệu được tổng kết và phân tích vào ngày 01/01/2024.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp thu thập số liệu là hồi cứu các trường hợp thỏa tiêu chí chọn mẫu từ thời gian tháng 01/2021 đến tháng 12/2022 tại khoa Nội tuyến vú, tiêu hóa, gan niệu

Phân tích dữ liệu: Bằng phần mềm SPSS phiên bản 25.0, so sánh tỉ lệ bằng phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher, biểu hiện sống còn bằng biểu đồ Kaplan Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm		N = 29	Tỉ lệ (%)
Tuổi	Khoảng tuổi	30-79	
	Trung bình	54,64 ± 10,51	
Giới	Nam	18	62,1
	Nữ	11	37,9
Tổng trạng	ECOG= 0	24	82
	ECOG= 1	5	17
Vị trí u nguyên phát	Dạ dày	4	13,8
	Tá tràng	6	20,7
	Ruột non	16	48,3
	Mạc treo	4	13,8
	Gan	1	3,4

Số cơ quan di căn	Đơn ổ	14	48,3
	Đa ổ	15	51,7
Vị trí di căn	Gan	18	62,1
	Phúc mạc	20	69
	Phổi	1	3,4
	Xương	2	6,9
	Khác	5	17,2
	Gan	18	62,1
	Gan	18	62,1
Chỉ số nhân chia	< 5/50 quang trường	8	27,6
	>5/50 quang trường	21	72,4
Liều điều trị	400mg/ngày	25	86,2
	600mg/ngày	4	13,8

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $54,64 \pm 10,51$ (tuổi). Giới tính Nam/Nữ tỉ lệ 1,63:1. Tổng trạng nhóm nghiên cứu ECOG 0 chiếm 82,1%, ECOG 1 chiếm 17%.

Vị trí u nguyên phát thường gặp trong nhóm nghiên cứu là ruột non (48,3%), tá tràng (20,7%). Vị trí di căn thường gặp là phúc mạc (69%), gan (62,1), các vị trí khác

(17,2%), xương (6,9%), phổi (3,4%). Di căn đơn ổ và đa ổ cũng tương đương nhau.

Chỉ số nhân chia >5/50 quang trường chiếm 72,4%, chỉ số nhân chia <5/50 quang trường chiếm 27,6%.

Liều điều trị thông thường 400mg/ngày chiếm 86,2%, liều trị điều trị 600mg.ngày chiếm 13,8%

Bảng 2: Đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	N=29	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	0	0
Đáp ứng một phần (PR)	3	10,3
Bệnh ổn định (SD)	18	62,1
Bệnh tiến triển (PD)	8	27,6
Tỉ lệ kiểm soát bệnh	21	72,4

Nhận xét: Tỉ lệ đáp ứng bệnh là 10,3% (chỉ có đáp ứng PR, không có đáp ứng CR)Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 72,4%.

Bảng 3: Liên quan tỉ lệ kiểm soát bệnh và liều Imatinib

		Kiểm soát bệnh			P
		Có (CR+PR+SD)	Không (PD)	Tổng	
Liều Imtinib	400mg/ ngày	19 (76%)	6 (24%)	25 (100%)	0,3
	600mg/ngày	2 (50%)	2 (50%)	4 (100%)	
Tổng		21	8	29	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa 2 mức liều điều trị 400 mg/ngày và 600mg/ngày với $p>0,05$ (kiểm định Fisher)

Bảng 4: Liên quan tỉ lệ kiểm soát bệnh và vị trí bướu nguyên phát

		Kiểm soát bệnh			P
		Có (CR+PR+SD)	Không (PD)	Tổng	
Vị trí	Dạ dày	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (100%)	0,6
	Ngoài dạ dày	18 (72,0%)	7 (28,0%)	25 (100%)	
Tổng		21	8	29	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa vị trí bướu nguyên phát dạ dày hoặc không phải dạ dày với $p > 0,05$ (kiểm định Fisher)

Bảng 5: Liên quan tỉ lệ kiểm soát bệnh và liều Imatinib

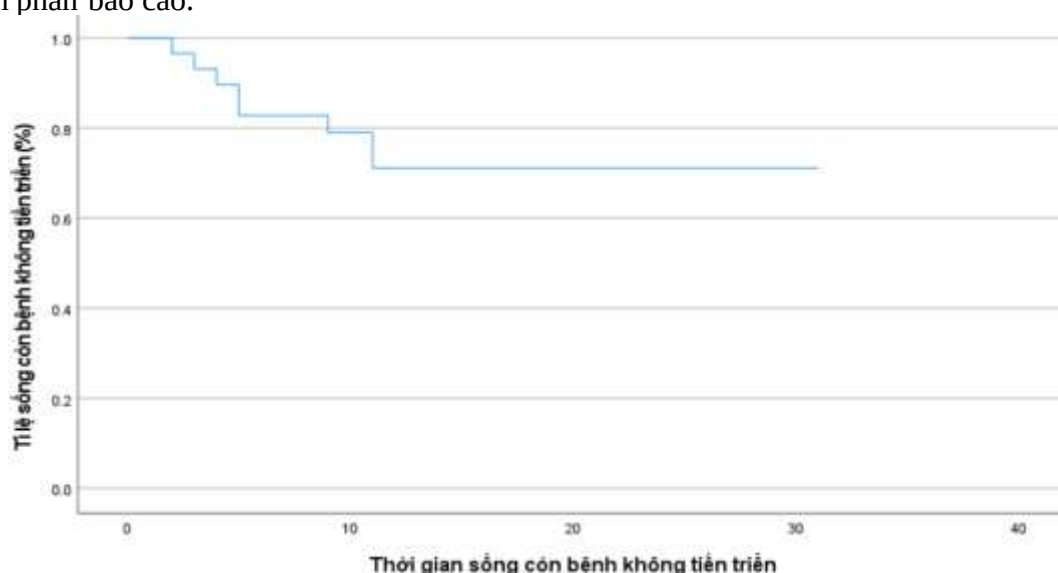
		Kiểm soát bệnh			P
		Có (CR+PR+SD)	Không (PD)	Tổng	
Di căn	Một cơ quan	10 (71,4%)	4 (28,6%)	14 (100%)	1.0
	Nhiều cơ quan	11 (73,3%)	4 (26,7%)	15 (100%)	
Tổng		21	8	29	

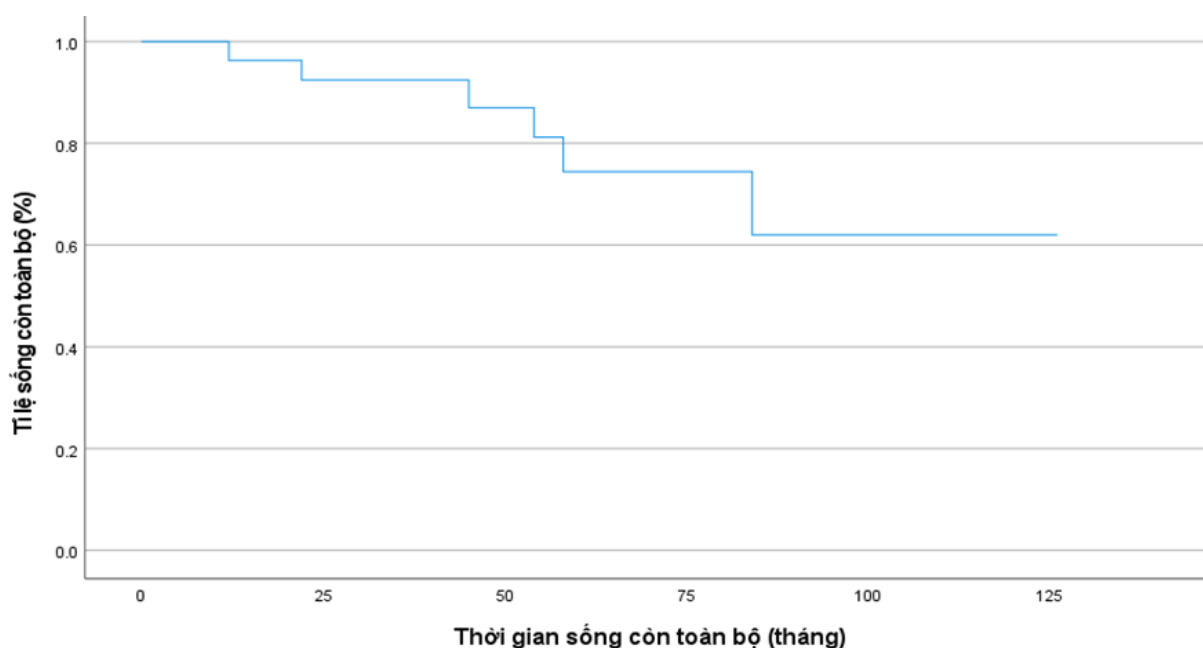
Nhận xét: Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa nhóm di căn một cơ quan và di căn nhiều cơ quan với $p > 0,05$ (kiểm định Fisher)

Bảng 6: Liên quan tỉ lệ đáp ứng và độ phân bào

		Kiểm soát bệnh			P
		Có (CR+PR+SD)	Không (PD)	Tổng	
Độ phân bào	< 5/50 quang trường	6 (75%)	2 (25%)	8 (100%)	0.9
	>5/50 quang trường	15 (71,4%)	6 (28,6%)	21 (100%)	
Tổng		21	8	29	

Nhận xét: Không có sự khác biệt về đáp ứng điều trị giữa nhóm độ phân bào thấp và nhóm phân bào cao.

**Biểu đồ 1: Sống còn bệnh không tiến triển**



Biểu đồ 2: Sống còn toàn bộ

Bảng 7: Tỷ lệ độc tính khi sử dụng Imatinib

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Huyết học	0	0	0	0
Phù ngoại vi	4 (13,7%)	0	0	0
Tiêu chảy	1 (3,4%)	0	0	0
Mệt mỏi	3 (10,3%)	0	0	0

Nhận xét: Độc tính xảy ra chủ yếu là độ 1, không ghi nhận trường hợp độc tính độ 2, độ 3, độ 4

Bảng 8: Tỷ lệ độc tính và liều điều trị

		Kiểm soát bệnh			P
		Có	Không	Tổng	
Liều Imtinib	400mg/ ngày	5 (20%)	20 (80%)	25 (100%)	0,6
	600mg/ngày	1 (25%)	3 (75%)	4 (100%)	
Tổng		6	23	29	

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có độc tính không khác nhau giữa 2 mức phân liều 400mg/ngày và 600mg/ngày

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình lúc chẩn đoán là $54,64 \pm 10,51$ (tuổi) tương đương với tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Hùng Kiên

là $55,3 \pm 11,3$. (tuổi) ^[1], hơi thấp hơn so với tuổi trung bình trong nghiên cứu của tác giả Parab TM là 65 tuổi ^[6]. Tỷ lệ phân bố nam:nữ trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,63:1 cũng gần giống với tác giả Đỗ Hùng Kiên là 1,85:1 ^[1] và so với tỷ lệ nghiên cứu của tác giả Parab TM là 1:1 ^[6].

Theo y văn trên thế giới vị trí thường gặp của BMĐĐTH là dạ dày (chiếm 56%), ruột

non (chiếm 32%), đại-trực tràng chiếm (6%), thực quản (0,7%), vị trí khác (5,5%) [6], và theo nghiên cứu trong nước vị trí thường gặp nhất vẫn là dạ dày (chiếm 43,1%), hồi hổng tràng (chiếm 26,1%), mạc treo (13,8%), đại trực tràng (12,8%), tá tràng, thực quản (<5%) [1]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi vị trí gặp nhiều nhất là ruột non (48,3%) tiếp đến là: tá tràng (20,7%), dạ dày (13,8%), mạc treo (13,8%), gan (3,4%); sự khác biệt như thế là do chúng tôi chỉ khảo sát những bệnh nhân đã di căn và thông thường bướu nguyên phát ngoài dạ dày thường có tiên lượng không tốt so với bướu nguyên phát tại dạ dày.

Nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ di căn đơn cơ quan là 48,3% và đa cơ quan là 51,7%, với vị trí cơ quan di căn nhiều nhất là phúc mạc (69%) và gan (62,1) khác với tác giả Đỗ Hùng Kiên có tỉ lệ di căn đơn cơ quan là 69,1% và đa cơ quan là 30,8% trong đó nhiều nhất vẫn là di căn gan (57,1%), phúc mạc (36,8%) [1]. Nghiên cứu của chúng tôi giống với các số liệu trong y văn về vị trí cơ quan di căn nhiều nhất là phúc mạc và gan [3]. Chỉ số nhân chia là một trong những yếu tố tiên lượng bệnh, trong nghiên cứu này chúng

tôi ghi nhận có 72,4% bệnh nhân BMĐĐTH di căn có chỉ số nhân chia của bướu >5/50 quang trường và 27,6% bệnh nhân có chỉ số nhân chia của bướu <5/50 quang trường điều này cũng gần giống với nghiên cứu của Miettinen và cộng sự ghi nhận tỉ lệ di căn chiếm 86% ở bệnh nhân có chỉ số nhân chia của bướu >5/50 quang trường [5]. Nhìn chung, so với các nghiên cứu khác, bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có vị trí bướu nguyên phát ngoài dạ dày nhiều hơn, tỉ lệ di căn đa cơ quan cũng cao hơn, cơ quan di căn nhiều nhất là phúc mạc, và giải phẫu bệnh có chỉ số nhân chia >5/50 quang trường chiếm tỉ lệ cao hơn, có thể thấy nhóm bệnh nhân này có nhiều yếu tố tiên lượng không thuận lợi hơn so với các nghiên cứu khác trước đây.

Trước kia, khi chưa có điều trị bằng Imatinib, kết quả điều trị của BMĐĐTH là rất thấp. tỷ lệ đáp ứng dưới 10% kể cả việc sử dụng phác đồ kết hợp 3-4 hóa chất do BMĐĐTH không nhạy với hóa trị và xạ trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, dù các bệnh nhân đã di căn, nhưng kết quả cũng tương đối khả quan, với tỉ lệ kiểm soát bệnh chiếm 72,4% với 10,3% đạt PR và 62,1% đạt SD.

Bảng 9: Đáp ứng điều trị trong một số nghiên cứu

Tác giả	N	Tỉ lệ đáp ứng	Tỉ lệ kiểm soát bệnh
Blanke và CS (2008) [2]	345	45%	75%
Chun-Nan Yeh và CS (2011) [7]	171	57,3%	87,1%
Đỗ Hùng Kiên (2016) [1]	188	58,5%	86,7%
Nghiên cứu này	29	10,3%	72,4%

So với nghiên cứu trong và ngoài nước, tỉ lệ đáp ứng bệnh của nghiên cứu chúng tôi thấp hơn, có thể do nhóm bệnh nhân của chúng tôi là nhóm bệnh nhân đã di căn có nhiều yếu tố tiên lượng không thuận lợi (đa số là bệnh nhân có bướu nguyên phát ngoài

dạ dày, độ phân bào cao); nhưng tỉ lệ kiểm soát bệnh không thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu khác, nên có thể thấy rằng Imatinib có khả năng kiểm soát bệnh tương đối tốt trên nhóm bệnh nhân đã di căn tương tự như với các nhóm bệnh nhân tiên xa – di

cần của các nghiên cứu khác. Tỷ lệ kiểm soát bệnh cũng không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh di căn đơn cơ quan và đa cơ quan, điều này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Đỗ Hùng Kiên^[1]. Đối với một số yếu tố khác như vị trí bướu nguyên phát ngoài dạ dày, hoặc phân bào >5/50 quang trường là yếu tố không thuận lợi, nhưng tỷ lệ kiểm soát bệnh không có sự khác biệt giữa các nhóm trên. Theo nghiên cứu của tác giả Đỗ Hùng Kiên thì yếu tố bướu nguyên phát dạ dày có tỷ lệ kiểm soát cao hơn bướu ngoài dạ dày và bướu có độ phân bào thấp cũng có tỷ lệ kiểm soát cao hơn bướu ngoài dạ dày. Thiết nghĩ điều này trong nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế về cỡ mẫu khảo sát để kết luận về tương quan giữa tỷ lệ kiểm soát và các yếu tố tiên lượng đã nêu.

Chỉ định điều trị với Imatinib với 2 mức phân liều 400 mg/ngày (chiếm 86,2%) và liều 600 mg/ngày (chiếm 13,8%). Trong đó, những bệnh nhân được chỉ định liều 600 mg/ngày đều là các bệnh nhân đang điều trị hỗ trợ với imatinib 400mg/ngày thì phát hiện có di căn mới. So sánh tỷ lệ kiểm soát bệnh giữa các nhóm liều 400mg/ngày và 600mg/ngày cũng không thấy có sự khác biệt, điều này phù hợp với kết quả trong các nghiên cứu Blanke và CS^[2].

Theo nghiên cứu S0033 đa trung tâm, thời gian sống còn bệnh không tiến triển trung vị (PFS) là khoảng 18 tháng và thời gian sống còn toàn bộ (OS) trung vị khoảng 55 tháng^[2]. Còn nghiên cứu của tác giả trong nước với thời gian PFS là 45,8 tháng, thời gian OS là 62,2 tháng^[1]. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận được trung vị PFS và OS sau 31 tháng theo

đổi, điều này có thể cho thấy Imatinib có khả năng kiểm soát bệnh di căn tốt với tỷ lệ sống còn bệnh không tiến triển trong 2 năm là 70% và tỷ lệ sống còn toàn bộ 1 năm là 96%, 2 năm là 92%. Tuy nhiên cỡ mẫu còn nhỏ và thời gian theo dõi chưa đủ dài.

Về tính an toàn của Imatinib trong nghiên cứu của chúng tôi thì không có bệnh nhân hoãn điều trị do độc tính, tỷ lệ độc tính ghi nhận chỉ ở grad 1 bao gồm phù ngoại vi (13,7%), tiêu chảy (3,4%), mệt mỏi (10,3%); số liệu độc tính ít hơn so với nghiên cứu của tác giả trong nước trên 188 bệnh nhân ghi nhận gồm phù ngoại vi (52,1%), tiêu chảy (45,2%), tăng men gan (9,6%)^[1]. Do số lượng bệnh nhân ít nên trong nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận được nhiều độc tính khác như các y văn nhưng nhìn chung thì bệnh nhân đều dung nạp tốt với Imatinib.

So sánh tỷ lệ độc tính giữa 2 mức liều 400mg/ngày và 600 mg/ngày cũng không thấy khác biệt, còn nghiên cứu pha II của tác giả Blanke cho thấy nhóm 600mg/ngày có tỷ lệ độc tính cao hơn (thường gặp là phù ngoại vi, mệt mỏi), trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm 400mg/ngày và 600mg/ngày không phân bố đều với nhau, trong đó nhóm bệnh nhân liều 600mg/ngày cũng không nhiều nên có thể chưa ghi nhận được sự khác biệt này. Về ảnh hưởng độc tính lên nhóm tuổi, thì trong nhóm dân số của chúng tôi có 10% bệnh nhân >70 tuổi được điều trị với imatinib nhưng không có bệnh nhân nào hoãn điều trị. Từ đó cho thấy Imatinib là thuốc điều trị có hiệu quả đối với BMDĐTH di căn, nhưng độc tính không nhiều và có thể dung nạp được kể cả với người lớn tuổi.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ khảo sát nhóm bệnh nhân BMĐĐTH đã di căn, qua đó cho thấy Imatinib vẫn kiểm soát bệnh tốt gần giống như các nhóm bệnh nhân BMĐĐTH giai đoạn tiến xa, với tỉ lệ kiểm soát bệnh là 72,4%, tỉ lệ sống còn bệnh không tiến triển 2 năm là 70%, tỉ lệ sống còn toàn bộ 2 năm là 92%. Tuy nhiên, tỉ lệ đáp ứng còn thấp do nhóm bệnh đã di căn; Hầu hết các bệnh nhân đều dung nạp tốt với thuốc, không có bệnh nhân trì hoãn điều trị do độc tính thuốc. Hạn chế của nghiên cứu là cỡ mẫu về bệnh nhân di căn còn ít nên cần thời gian thu thập và theo dõi thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đỗ Hùng Kiên** (2016), "Nghiên cứu kết quả điều trị u mô đệm đường tiêu hóa (GISTs) giai đoạn muộn bằng imatinib tại bệnh viện K", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 4 năm 2016, pp. 346-351.
2. **Blanke C. D., Demetri G. D., von Mehren M., et al.** (2008), "Long-term results from a randomized phase II trial of standard- versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT", J Clin Oncol, 26 (4), pp. 620-5.
3. **Kelly C. M., Gutierrez Sainz L., Chi P.** (2021), "The management of metastatic GIST: current standard and investigational therapeutics", J Hematol Oncol, 14 (1), pp. 2.
4. **Khan Jaffar, Ullah Asad, Waheed Abdul, et al.** Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): A Population-Based Study Using the SEER Database, including Management and Recent Advances in Targeted Therapy. Cancers, 2022. 14, 3689 DOI: 10.3390/cancers14153689.
5. **Miettinen M., Sobin L. H., Lasota J.** (2005), "Gastrointestinal stromal tumors of the stomach: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 1765 cases with long-term follow-up", Am J Surg Pathol, 29 (1), pp. 52-68.
6. **Parab T. M., DeRogatis M. J., Boaz A. M., et al.** (2019), "Gastrointestinal stromal tumors: a comprehensive review", J Gastrointest Oncol, 10 (1), pp. 144-154.
7. **Yeh C. N., Chen Y. Y., Tseng J. H., et al.** (2011), "Imatinib Mesylate for Patients with Recurrent or Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors Expressing KIT: A Decade Experience from Taiwan", Transl Oncol, 4 (6), pp. 328-35.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ SỚM SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG KHI ÁP DỤNG CHƯƠNG TRÌNH PHỤC HỒI SỚM SAU PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC CẦN THƠ

Mai Hoàng Anh¹, Nguyễn Văn Hai¹, Nguyễn Minh Hiệp²,
Nguyễn Văn Tuấn¹, Mai Văn Đợi¹, Nguyễn Văn Hiên¹,
Đặng Hồng Quân¹, Phạm Văn Năng¹, Đỗ Kim Quế³

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư đại trực tràng là bệnh lý ác tính thường gặp của đường tiêu hóa. Phương pháp điều trị hiện nay chủ yếu vẫn là phẫu thuật. Chương trình phục hồi sớm sau phẫu thuật (ERAS) đã được ứng dụng và thực hiện rộng rãi trên thế giới với nhiều giá trị và lợi ích đã được chứng minh. Nghiên cứu nhằm mục đích đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả sớm sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng khi áp dụng chương trình ERAS.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang mô tả, tiến cứu trên 54 bệnh nhân được phẫu thuật ung thư đại trực tràng có áp dụng chương trình ERAS tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ 2022 – 2024.

Kết quả: Tuổi trung bình $59,4 \pm 11,4$ (31 – 84) tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Có 39/54 (72,2%) trường hợp đến khám trước 3 tháng từ khi phát hiện triệu chứng. Đau bụng, tiêu máu và tiêu

phân đàm nhậy là các triệu chứng thường gặp nhất, lần lượt 87%, 72,2% và 70,4%. Có 33,3% trường hợp thiếu máu và 55,6% trường hợp có sụt cân trước mổ. Thời gian phẫu thuật trung bình $224,72 \pm 52,75$ phút. Lượng máu mất trong mổ trung bình $120,74 \pm 64,16$ ml. Có 76% trường hợp sử dụng giảm đau ngoài màng cứng và 24% sử dụng morphine tùy sống giảm đau sau mổ. VAS trung bình trong 4 ngày đầu $2,20 \pm 0,34$. Thời gian trung tiện lần đầu trung bình là $1,85 \pm 0,66$ ngày, đại tiện là $2,98 \pm 0,71$ ngày. Tỷ lệ nôn, buồn nôn sau mổ là 7,5%. Biến chứng sau phẫu thuật 9,3%. Thời gian nằm viện hậu phẫu trung bình là $7,07 \pm 0,89$ ngày.

Kết luận: Thực hiện chương trình hồi phục sớm sau phẫu thuật đã mang lại nhiều kết quả khả quan, việc áp dụng chương trình một cách rộng rãi là hoàn toàn khả thi.

Từ khóa: Phẫu thuật ung thư đại trực tràng; Hồi phục sớm; ERAS

SUMMARY

CLINICAL CHARACTERISTICS AND
EARLY SURGICAL OUTCOMES OF
COLORECTAL CANCER WHEN
IMPLEMENTING ENHANCE
RECOVERY AFTER SURGERY
PROGRAM AT CAN THO
UNIVERSITY OF MEDICINE AND
PHARMACY HOSPITAL

¹Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

²Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

³Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Chịu trách nhiệm chính: Mai Hoàng Anh

SĐT: 0763963969

Email: maihoanganha2@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

Background: Colorectal cancer is a common malignant disease of gastrointestinal tract. Surgical intervention remains the primary treatment modality. The Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Program has been widely implemented worldwide, demonstrating significant proven benefits. Our study aims to evaluate the clinical characteristics and early surgical outcomes of colorectal cancer when utilizing the ERAS program.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive, prospective study on 54 patients undergoing colorectal cancer surgery with the use of elements of the ERAS program at Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital from 2022 to 2024.

Results: The average age was $59,4 \pm 11,4$ (31 – 84). The male-to-female ratio was 2/1. 39/54 cases (72,2%) came for examination within 3 months after symptoms were detected. Abdominal pain, hematochezia and mucorrhea were the most common symptoms, occurring in 87%, 72,2% and 70,4% of cases, respectively. Anemia was observed in 33,3% and 55,6% experienced preoperative weight loss. The average operating time was $224,72 \pm 52,75$ minutes. The average intraoperative blood loss was $120,74 \pm 64,16$ ml. 76% of cases used epidural analgesia, and 24% used intrathecal morphine for postoperative pain management. The average VAS score over the first 4 days was $2,20 \pm 0,34$. The average time to first bowel movement was $1,85 \pm 0,66$ days, defecation was $2,98 \pm 0,71$ days. Incidence of postoperative nausea and vomiting was 7,5%. The rate of postoperative complications occurred in 9,3% of cases. The average postoperative length of stay was $7,07 \pm 0,89$ days.

Conclusions: Implementing the enhanced recovery after surgery program has brought some

encouraging results, and it is feasible to apply the program widely.

Keywords: Colorectal cancer surgery; Enhanced recovery; ERAS

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại – trực tràng (UTĐTT) là bệnh lý thường gặp và cũng là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trong nhóm bệnh lý ung thư. Theo Globocan 2022, tại Việt Nam, tỷ lệ UTĐTT là ung thư đứng hàng đầu tiên trong số các nguyên nhân ung thư mắc phải từ đường tiêu hóa. Hàng năm, có khoảng 16.835 trường hợp mới mắc và chiếm hơn 7% trường hợp tử vong do ung thư [1]. Trong giai đoạn sớm, UTĐTT thường không có triệu chứng, phát hiện và chẩn đoán dựa vào các xét nghiệm sàng lọc thường quy. Triệu chứng UTĐTT phụ thuộc vào vị trí giải phẫu và mức độ tiến triển của khối u. Cho đến nay, phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị triệt căn chủ yếu cho bệnh lý này. Bên cạnh đảm bảo nguyên tắc về phẫu thuật, điều trị ngoại khoa hiện nay còn nhấn mạnh đến các khía cạnh hồi phục của người bệnh. Chuẩn bị người bệnh trước mổ một cách đầy đủ, có hệ thống giúp tối ưu hóa tình trạng người bệnh, qua đó có thể chịu được một stress lớn do phẫu thuật gây ra, góp phần mang lại thành công trong điều trị.

Hồi phục sớm sau phẫu thuật (Enhanced Recovery After Surgery - ERAS) là chương trình chăm sóc người bệnh toàn diện gồm nhiều giai đoạn, bắt đầu từ trước khi nhập viện đến sau khi ra viện. Chương trình được đề ra bởi giáo sư Henrik Kehlet và áp dụng lần đầu tiên trong phẫu thuật cắt đại tràng vào năm 1995 tại Copenhagen, Đan Mạch [2]. Cho đến nay, chương trình gồm 25 thành tố và gần như đã trở thành phương pháp thực hành tiêu chuẩn tại nhiều nước trên thế giới,

không chỉ trong phẫu thuật đại trực tràng mà còn trong nhiều chuyên ngành ngoại khoa khác [3]. Với những lợi ích mang lại, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã tiến hành áp dụng chương trình ERAS vào phẫu thuật đại trực tràng, nhưng chưa có nghiên cứu đánh giá về kết quả điều trị. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu đánh giá đặc điểm lâm sàng và kết quả sớm sau phẫu thuật ung thư đại trực tràng khi áp dụng chương trình ERAS.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư đại trực tràng được phẫu thuật cắt đại trực tràng theo chương trình và tuân thủ quy trình của ERAS tại khoa Ngoại Tổng hợp Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ từ tháng 7/2022 đến tháng 5/2024.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng đã được xác định bằng giải phẫu bệnh, được tiến hành phẫu thuật cắt đại trực tràng kèm

nạo hạch theo tiêu chuẩn và được áp dụng quy trình ERAS.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân mô cấp cứu, suy giảm chức năng gan thận nặng, bệnh lý hô hấp, tim mạch nặng.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

- **Cỡ mẫu:** 54 bệnh nhân tính theo công thức cỡ mẫu cho ước lượng một tỉ lệ.

- **Nội dung nghiên cứu:** Đặc điểm chung: tuổi, giới tính, chỉ số khối cơ thể (BMI), tiền sử mắc bệnh nội khoa kèm theo. Đặc điểm lâm sàng: thời gian khởi phát, triệu chứng cơ năng, thực thể, toàn thân. Các biến số khảo sát quá trình thực hiện ERAS chia thành 3 giai đoạn: trước, trong và sau mổ (Bảng 1). Kết quả sớm: phương pháp phẫu thuật, thời gian phẫu thuật trung bình, lượng máu mất trung bình, lượng dịch truyền trong mổ, thời gian rút thông tiểu, thông mũi dạ dày, cho ăn sớm, thời gian trung tiện, đại tiện, nôn và buồn nôn sau mổ, biến chứng sau mổ, thời gian nằm viện hậu phẫu.

Bảng 1. Nội dung can thiệp ERAS có thể thực hiện

Giai đoạn	TT	Các thành tố ERAS	Can thiệp cụ thể
Trước phẫu thuật	1	Tư vấn trước phẫu thuật	Tư vấn về tình trạng, phương pháp, nguy cơ phẫu thuật và quy trình chăm sóc hồi phục sau phẫu thuật.
	2	Can thiệp dinh dưỡng	Dinh dưỡng tĩnh mạch hỗ trợ phù hợp tình trạng dinh dưỡng và bệnh lý.
	3	Tối ưu hóa trước mổ	Đường huyết trong giới hạn 6.67-10 mmol/L. Hb tốt nhất > 10.0 g/dL
	4	Nhịn ăn và uống	Nhịn ăn tối thiểu 6 giờ trước phẫu thuật. Uống 300–400ml dịch nước trong đến 2 giờ trước phẫu thuật
	5	Chuẩn bị ruột	Fortrans 2 gói pha 2 lít nước uống sau 20 giờ tối ngày trước phẫu thuật
Trong phẫu thuật	6	Kháng sinh trước rạch da	Cepemid 1g 2 lọ truyền tĩnh mạch trước rạch da 30 phút
	7	Giảm đau đa mô thức	Giảm đau ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy kết hợp với giảm đau cơ bản.

	8	Phẫu thuật xâm lấn tối thiểu	Phẫu thuật nội soi cắt đại trực tràng.
	9	Theo dõi và duy trì thân nhiệt trong mổ	Duy trì thân nhiệt > 36°C và theo dõi trong suốt quá trình phẫu thuật.
	10	Cân bằng dịch truyền trong mổ	Hạn chế dịch truyền trong mổ, duy trì huyết áp trung bình > 60 mmHg.
	11	Dự phòng nôn, buồn nôn	Ondansetron 8mg tiêm mạch chậm 30 phút trước khi kết thúc phẫu thuật
	12	Không đặt ống thông mũi dạ dày thường quy/ rút sớm	Chỉ đặt khi có chỉ định và rút sau phẫu thuật tốt nhất trong 24 giờ đầu.
	13	Hạn chế đặt dẫn lưu ổ bụng	Đánh giá đặt dẫn lưu ổ bụng.
Sau phẫu thuật	14	Rút ống thông tiểu sớm	Tốt nhất trong 72 giờ sau phẫu thuật, nếu không có chỉ định lưu thông tiểu.
	15	Dinh dưỡng đường miệng sớm	Bắt đầu uống dịch nước trong 50 – 100ml vào ngày hậu phẫu 1. Tiếp tục thay bằng súp, cháo vào các ngày hậu phẫu kế tiếp nếu dung nạp tốt
	16	Vận động sớm	Xoay trở tại giường vào ngày hậu phẫu 1. Đi lại vận động ra khỏi giường từ ngày hậu phẫu 2 ít nhất 6 giờ mỗi ngày.
	17	Kiểm soát nôn, buồn nôn	Ondansetron đường tĩnh mạch
	18	Ngưng dịch truyền sớm/hạn chế dịch truyền	Giảm dịch truyền khi bệnh nhân ăn uống bằng miệng được. Nếu không ăn được bằng đường miệng, thực hiện tư vấn của chuyên gia dinh dưỡng.
	19	Dự phòng liệt ruột sau mổ	Hạn chế sử dụng opioid, điều chỉnh điện giải, nhai gum.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung

Bảng 2. Đặc điểm chung bệnh nhân nghiên cứu

Các thông số		Kết quả
Độ tuổi trung bình		59,4 ± 11,4 (31 – 84) tuổi
Giới (Nam/Nữ)		2/1
BMI (kg/m ²)		22,2 ± 2 kg/m ²
Tiền sử bệnh nội khoa kèm theo	Bệnh tim mạch	27/54 (50%)
	Đái tháo đường	8/54 (14,8%)
	Bệnh hô hấp	1/54 (1,9%)
Vị trí u	Đại tràng	37 (68,5%)
	Trực tràng	17 (31,5%)

Nhận xét: Tuổi trung bình là 59,4 ± 11,4 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 2/1. Chỉ số khối cơ thể trung bình 22,2 ± 2 kg/m². Bệnh tim mạch chiếm chủ yếu với 50%, đái tháo đường chiếm 14,8% và 1,9% là bệnh hô hấp. Vị trí u đại tràng là 68,5% và trực tràng là 31,5%.

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

Triệu chứng	Số bệnh nhân (n=54)	Tỉ lệ (%)
Đau bụng	47	87
Tiêu phân đàm nhầy	38	70,4
Tiêu máu	39	72,2
Tiêu lỏng	22	40,7
Mót rặn	13	24,1
Ấn đau bụng	31	57,4
Thiếu máu	18	33,3
Sụt cân	30	55,6

Nhận xét: Đau bụng là triệu chứng cơ năng chiếm tỷ lệ cao nhất với 47/54 trường hợp (87%), tiếp theo là tiêu phân lẫn đàm nhầy và máu lần lượt là 70,4% và 72,2%. 31/54 (57,4%) ấn đau bụng. Có 33,3%

trường hợp thiếu máu và 55,6% sụt cân trước mổ.

3.3. Kết quả sớm sau phẫu thuật cắt đại trực tràng khi áp dụng chương trình chăm sóc hồi phục sớm sau phẫu thuật

Bảng 4. Các thông số đánh giá kết quả trong phẫu thuật

Các thông số		Kết quả
Thời gian phẫu thuật		224,72 ± 52,75 (100 – 355) phút
Lượng máu mất		120,74 ± 64,16 (20 – 400) ml
Phương pháp giảm đau thực hiện	Giảm đau ngoài màng cứng	41/54 (76%)
	Morphine tùy sống	13/54 (24%)

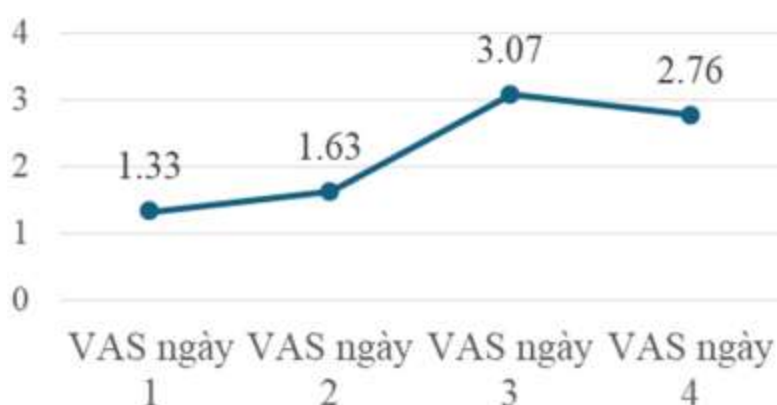
Nhận xét: Tất cả bệnh nhân đều được áp dụng phẫu thuật nội soi cắt đại trực tràng với thời gian phẫu thuật trung bình 224,72 ± 52,75 phút. Lượng máu mất trong mổ trung bình 120,74 ± 64,16 ml. Giảm đau ngoài màng cứng chiếm 76% và tê tùy sống là 24%.

Bảng 5. Liên quan giữa thời gian trung tiện với đặt dẫn lưu bụng và cho ăn sớm

Thành tố	Số bệnh nhân	Thời gian trung tiện (ngày)	p
Đặt ống dẫn lưu bụng sau mổ	Có	1,93 ± 0,65	0,04
	Không	1,44 ± 0,53	
Thời gian rút ống dẫn lưu bụng (ngày)	HP1	1,00	0,008
	HP2	1,50 ± 0,54	
	HP3	1,93 ± 0,53	
	HP4	2,57 ± 0,79	
Thời gian bắt đầu ăn đường miệng	Hậu phẫu 1	1,73 ± 0,58	0,005
	Hậu phẫu 2	2,44 ± 0,73	

Nhận xét: Thời gian trung tiện trung bình 1,85 ± 0,66 ngày, đại tiện là 2,98 ± 0,71 ngày. Bệnh nhân có nhu động ruột sớm hơn ở nhóm không đặt ống dẫn lưu, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,04). Thời gian rút

ống dẫn lưu sớm có ảnh hưởng đến thời gian bắt đầu có nhu động (p = 0,008). Thời gian trung tiện có sự khác nhau giữa 2 nhóm ăn đường miệng vào ngày 1 và ngày 2, khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0,005).



Biểu đồ 1. Điểm VAS trung bình 4 ngày đầu hậu phẫu

Nhận xét: Điểm VAS trung bình trong 4 ngày đầu là $2,20 \pm 0,34$. Trong 2 ngày đầu tiên bệnh nhân có giảm đau ngoài màng cứng hoặc tê tủy sống nên hiệu quả giảm đau tốt. Ngày hậu phẫu 3 chỉ còn giảm đau tĩnh mạch nên đa số các bệnh nhân đau tăng, nhưng tất cả đều đáp ứng với giảm đau tĩnh mạch, không cần sử dụng opioid.

Bảng 6. Các kết quả sau phẫu thuật

Các thông số		Số bệnh nhân (n=54)	Tỉ lệ (%)
Buồn nôn, nôn sau mổ		4	7,5
Biến chứng sau mổ	Nhiễm trùng vết mổ	1	1,9
	Viêm phổi	1	1,9
	Xì rò miệng nối	0	0
	Khác	3	5,6
Thời gian nằm viện sau mổ		$7,07 \pm 0,89$ (5 – 10)_ngày	

Nhận xét: Tỉ lệ nôn và buồn nôn chung là 7,5%. Tỉ lệ biến chứng sau phẫu thuật khi có áp dụng ERAS là 9,3%. Trong đó ghi nhận 1 trường hợp nhiễm trùng vết mổ chiếm 1,9%, 1 trường hợp viêm phổi kèm tràn dịch màng phổi phải chiếm 1,9%. Có 3 biến chứng khác bao gồm: 1 BN sa trực tràng sau phẫu thuật cắt trước cực thấp nối đại tràng - ống hậu môn, 1 BN rối loạn điện giải nặng và 1 BN bí tiểu sau phẫu thuật. Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là $7,07 \pm 0,89$ ngày.

IV. BÀN LUẬN

ERAS là một phương pháp chăm sóc phẫu thuật đa phương thức được thiết kế dựa trên các bằng chứng, được thiết kế để chuẩn hóa quy trình chăm sóc y tế, cải thiện sức

khỏe và giảm chi phí chăm sóc sức khỏe. Việc áp dụng ERAS vào phẫu thuật UTĐTT đã được chứng minh mang nhiều kết quả khả quan. Chúng tôi tiến hành đánh giá kết quả sau phẫu thuật đại trực tràng (ĐTT) khi có áp dụng chương trình ERAS trên 54 bệnh nhân ghi nhận độ tuổi mắc bệnh trung bình là $59,4 \pm 11,4$ (31 – 84) tuổi, tỉ lệ nam giới mắc bệnh nhiều hơn nữ giới (nam/nữ = 2/1). Kết quả của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu của Vũ Ngọc Anh Tuấn (2020) [4], Yarrman Mazni (2024) [5]. Các nghiên cứu về UTĐTT đều cho thấy tỷ lệ bệnh mạn tính kèm theo khá cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 53,7% bệnh nhân mắc các bệnh lý nội khoa kèm theo trong đó bệnh tim mạch chiếm tỷ lệ cao nhất là 50%, tiếp theo là bệnh lý đái tháo đường chiếm 14,8%.

Trên thực tế lâm sàng, triệu chứng của UTĐTT tương đối đa dạng tùy thuộc vào nhiều yếu tố trong đó có vị trí u, giai đoạn bệnh. Đau bụng triệu chứng thường gặp nhất chiếm 87%. Vị trí đau thường tại vị trí u, tính chất đau thường đa dạng, có thể đau âm ỉ hoặc đau quặn từng cơn khi bệnh nhân đến muộn. Đại tiện phân đàm nhầy và phân lẫn máu là cũng các triệu chứng cơ năng thường gặp nhất trong các triệu chứng rối loạn đại tiện, trong nghiên cứu chúng tôi chiếm tỷ lệ tương ứng là 70,4% và 72,2%. Theo Nguyễn Thành Trung, triệu chứng đau bụng và đại tiện ra máu là 2 triệu chứng thường gặp nhất lần lượt là 87% và 63,41% [6]. Theo Ewing thì 5 triệu chứng liên quan với UTĐTT trước khi chẩn đoán là: chảy máu, thiếu máu, thay đổi trong thói quen đại tiện, đau bụng và giảm cân [7]. Vấn đề thiếu máu qua thăm khám lâm sàng ghi nhận 18/54 bệnh nhân chiếm 33,3%. Sụt cân là một triệu chứng thường gặp nhưng không đặc hiệu ở bệnh lý UTĐTT. Do thói quen của người Việt Nam ít có ý thức về sàng lọc phát hiện sớm, hơn nữa các triệu chứng bệnh không đặc hiệu nên tỉ lệ người bệnh UTĐTT tới khám và điều trị khi đã sụt cân là tương đối cao. Kết quả ghi nhận có 30/54 (55,6%) trường hợp sụt cân.

Thời gian phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng, thời gian ngắn giúp giảm lượng thuốc mê và giãn cơ dùng trong mổ làm giảm các tai biến về gây mê và hồi sức, cải thiện phục hồi sức khỏe tốt hơn sau phẫu thuật. Do phẫu thuật đại trực tràng là một phẫu thuật khó, đặc biệt là phẫu thuật nội soi, thời gian phẫu thuật phụ thuộc vào vị trí u, tình trạng xâm lấn, di căn cùng với tay nghề của phẫu thuật viên. Do đó, thời gian phẫu thuật trung bình trong nghiên cứu là $224,72 \pm 52,75$ phút, kết quả này dài hơn so với các tác giả khác như Vũ Ngọc Anh Tuấn (2020)

[4] là 180 phút, Tan Ji Huei (2022) là 171 phút [8]. Đau là vấn đề được quan tâm nhiều trong ngoại khoa và hồi sức sau mổ, bất kỳ một can thiệp ngoại khoa nào cũng gây đau đớn cho người bệnh. Trong nghiên cứu chúng tôi các bệnh nhân đều được thực hiện giảm đau ngoài màng cứng hoặc morphine tùy sống trong và sau mổ. Đánh giá đau theo thang điểm VAS ghi nhận điểm VAS trung bình trong 4 ngày đầu hậu phẫu là $2,20 \pm 0,34$. Phục hồi nhu động ruột là một trong những vấn đề cần được đánh giá liên tục sau các phẫu thuật đường tiêu hóa, sự chậm trễ trong phục hồi nhu động ruột là một yếu tố chính làm kéo dài thời gian nằm viện, tăng chi phí chăm sóc sức khỏe. Trong nghiên cứu, thời gian trung tiện trung bình $1,85 \pm 0,66$ ngày. Chúng tôi cũng đánh giá một số yếu tố ảnh hưởng đến phục hồi nhu động ruột như nhóm các BN không đặt ống dẫn lưu ổ bụng sẽ bắt đầu có nhu động ruột sớm hơn ($p = 0,04$), thời gian cho ăn đường miệng sớm vào hậu phẫu 1 sẽ kích thích nhu động ruột và có trung tiện sớm hơn so với nhóm bắt đầu ăn vào hậu phẫu 2 (1,73 ngày so với 2,44 ngày, $p = 0,005$). Thời gian nằm viện sau mổ trung bình là $7,07 \pm 0,89$ ngày. Các bệnh nhân chủ yếu xuất viện vào ngày hậu phẫu thứ 7 chiếm 53,7%. Khi so sánh với các nghiên cứu khác thực hiện ERAS trong phẫu thuật ĐTT ghi nhận có sự khác biệt giữa chúng tôi so với các tác giả khác như Vũ Ngọc Anh Tuấn (2020) 6 ngày [4], Yarman Mazni (2024) 6 ngày [5], Xuemei Zhao (2024) 5,4 ngày [9]. Sở dĩ có sự khác biệt trên là do khác biệt về mô hình chăm sóc sức khỏe, trong đó các nước phát triển có hệ thống y tế tương đối toàn diện, bệnh nhân có thể theo dõi và phát hiện ra những biểu hiện bất thường ngay tại nhà, từ đó thể được xuất viện sớm hơn. Ngoài ra, do quan điểm của

các phẫu thuật viên chưa mạnh dạng cho bệnh nhân ra viện sớm mặc dù đã đủ tiêu chuẩn ra viện, cơ sở của chúng chưa thực hiện đầy đủ các thành tố của ERAS, thiếu sự đồng nhất giữa các chuyên khoa cũng như sự hợp tác giữa BN và nhân viên y tế trong việc theo dõi và chăm sóc. Tỷ lệ biến chứng trong nghiên cứu là 9,3%. Kết quả này thấp hơn Vũ Ngọc Anh Tuấn (2020) 16,67% [4], Yarman Mazni (2024) 10% [5]. So sánh nghiên cứu của tác giả Mai Văn Đợi (2021) kết quả PTNS UTĐTT tại bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ giai đoạn 2012 – 2021 khi chưa tiến hành ERAS với NC của chúng tôi thì tỷ lệ biến chứng sau mổ đã giảm đi 29,4% (từ 38,7% xuống còn 9,3%) và giảm thời gian nằm viện đi 4,43 ngày (từ 11,5 ngày xuống còn 7,07 ngày) [10].

V. KẾT LUẬN

Chương trình Chăm sóc hồi phục sớm sau phẫu thuật được tiến hành tại Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ bước đầu cho thấy giảm tỷ lệ biến chứng đi 29,4% và giảm thời gian nằm viện sau phẫu thuật khoảng 4,43 ngày. Việc áp dụng chương trình một cách rộng rãi là hoàn toàn khả thi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Freddie Bray et al.** (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", *CA: a cancer journal for clinicians*. 74(3), 229-263.
2. **Henrik Kehlet** (1997), Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation, *British journal of anaesthesia*. 78(5), 606-617.
3. **UO Gustafsson và các cộng sự.** (2019), Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations: 2018, *World journal of surgery*. 43, 659-695.
4. **Vũ Ngọc Anh Tuấn, Nguyễn Đại Thanh Sang, Vương Thừa Đức và các cộng sự.** (2020), "Đánh giá bước đầu hiệu quả của ERAS trong phẫu thuật nội soi ung thư đại trực tràng", *Bệnh viện Bình Dân*, tr. 1-8.
5. **Yarman Mazni và các cộng sự.** (2024), The enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol implementation in a national tertiary-level hospital: a prospective cohort study, *Annals of Medicine and Surgery*. 86(1), 85-91.
6. **Nguyễn Thành Trung, Nguyễn Văn Xứng và Đoàn Hiếu Trung** (2018), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội soi và mô bệnh học của ung thư đại trực tràng tại bệnh viện Đà Nẵng trong 02 năm (2016-2017)", *Tạp chí Y Dược học Huế*. 8(8), tr. 7-12.
7. **Marcela Ewing, Peter Naredi, Chenyang Zhang và Jörgen Månsson** (2016), "Identification of patients with non-metastatic colorectal cancer in primary care: a case-control study", *British Journal of General Practice*. 66(653), tr. e880-e886.
8. **Tan Jih Huei, Novinth Kumar, Henry Tan Chor Lip và các cộng sự.** (2022), "Outcome of ERAS in colorectal cancer surgery", *Surgical Chronicles*. 27(2).
9. **Xuemei Zhao, Siyu Jin, Mingxiu Peng và Jingjing Wang** (2024), A retrospective study on the efficacy of the ERAS protocol in patients who underwent laparoscopic left and right colectomy surgeries, *Frontiers in Surgery*. 11, 1395271.
10. **Mai Văn Đợi** (2021), Đánh giá tình hình phẫu thuật nội soi điều trị ung thư đại trực tràng tại bệnh viện trường đại học y dược Cần Thơ giai đoạn 2012 - 2021, *Đề tài nghiên cứu khoa học công nghệ cấp bệnh viện*, Trường Đại học Y Dược Cần Thơ.

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH U NỘI MẠCH MÁU DẠNG BIỂU MÔ TẠI GAN (HEHE): BÁO CÁO CA BỆNH VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Nguyễn Thu Yến¹, Đỗ Huy Hoàng², Dương Hoàng Hảo¹

TÓM TẮT.

U nội mô mạch máu dạng biểu mô (Epithelioid Hemangioendothelioma - EHE) là loại u mạch ác tính hiếm gặp, có thể xuất hiện ở nhiều cơ quan, u tạo bởi các tế bào nội mô mạch máu dạng biểu mô, trên nền mô đệm xơ nhầy, kính hóa. Tại gan, khối u này thường có triệu chứng lâm sàng không đặc hiệu hoặc được phát hiện tình cờ trên chẩn đoán hình ảnh với u đa ổ, ngấm thuốc, dễ nhầm lẫn với tổn thương di căn gan hoặc ung thư biểu mô đường mật trong gan. Về mô bệnh học, EHE có thể gây nhầm lẫn với ung thư biểu mô di căn, ung thư biểu mô tế bào gan, ung thư biểu mô đường mật và sarcom mạch. Do đó, mô u dương tính với các dấu ấn hóa mô miễn dịch của mạch máu như CD31, CD34, FLI-1, yếu tố VIII giúp hỗ trợ chẩn đoán. Trong trường hợp chúng tôi báo cáo sau đây, bệnh nhân nam 50 tuổi, khám sức khỏe tình cờ phát hiện u gan, siêu âm ổ bụng thấy nhu mô gan phải và trái có nhiều khối giảm âm ranh giới rõ, đường kính lớn nhất 21mm. Bệnh nhân được làm

bilan xét nghiệm, chụp cộng hưởng từ vùng gan, sinh thiết khối u gan làm giải phẫu bệnh. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch đã xác định chẩn đoán “U nội mô mạch máu dạng biểu mô tại gan”.

Từ khóa: U nội mô mạch máu dạng biểu mô tại gan, u nội mô mạch máu dạng biểu mô

SUMMARY

HEPATIC EPITHELIOID HEMANGIOENDOTHELIOMA: LITERATURE REVIEW AND A CASE REPORT

Epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a rare malignant vascular tumor, composed of epithelioid vascular endothelial cells in myxoid or hyalinized fibrotic stroma, which can arise in multiple location throughout the body. In the liver, this tumor often has non-specific clinical symptoms or is discovered incidentally on imaging as a multifocal, enhancing tumor, easily confused with metastatic liver lesions or cholangiocarcinoma. Histologically, the tumor has been mistaken for metastatic carcinoma, hepatocellular carcinoma, cholangiocarcinoma, and angiosarcoma. Therefore, using vascular markers such as CD31, CD34, FLI-1, Factor VIII supports the EHE diagnosis. We report a case of 50-year-old man, who discovered liver tumor incidentally on abdominal ultrasound with multiple hypoechoic nodules in both right and left lobes (the largest diameter of was 21mm). The patient was given blood tests, magnetic

¹Khoa Giải Phẫu Bệnh - Tế Bào, Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Khoa Chẩn Đoán Hình Ảnh, Bệnh viện Hồng Ngọc - Phúc Trường Minh

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thu Yến

ĐT: 0388357458

Email: nguyenyen.path.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 1/8/2024

resonance imaging of the liver, and biopsy of the liver tumor for pathology. The results of immunohistochemical staining confirmed the diagnosis of “Hepatic epithelioid hemangioendothelioma”.

Keywords: hepatic epithelioid hemangioendothelioma, epithelioid hemangioendothelioma

I. GIỚI THIỆU

U nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE) là loại u mạch ác tính độ thấp hoặc trung gian, rất hiếm gặp, tạo bởi hai loại tế bào: tế bào tua gai (hình thoi) và tế bào nội mô mạch (dạng biểu mô). EHE được mô tả lần đầu bởi Dail và Liebow năm 1975 như một tổn thương biểu mô của phổi với tên gọi u tiểu phế quản phế nang nội mạch[1]. Sau đó, nhờ sự trợ giúp của kính hiển vi điện tử và nhuộm hóa mô miễn dịch, bản chất nội mô mạch máu của EHE đã được khẳng định, và tên gọi hiện tại được đặt bởi tác giả Weiss và

Enzinger khi tìm hiểu về các u mạch có biểu hiện lâm sàng không lành tính hoàn toàn[2].

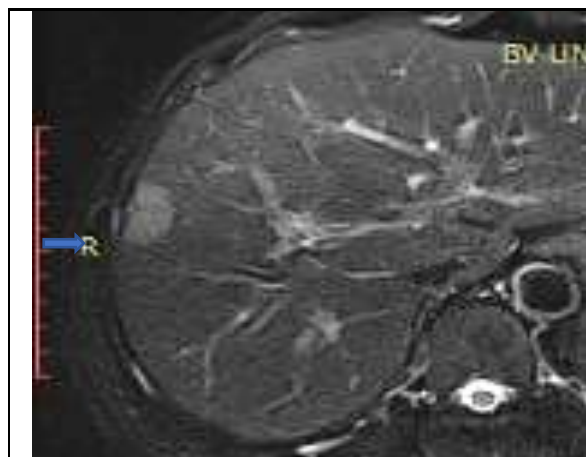
II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 50 tuổi, tiền sử xuất huyết não không rõ nguyên nhân, không để lại di chứng năm 2019.

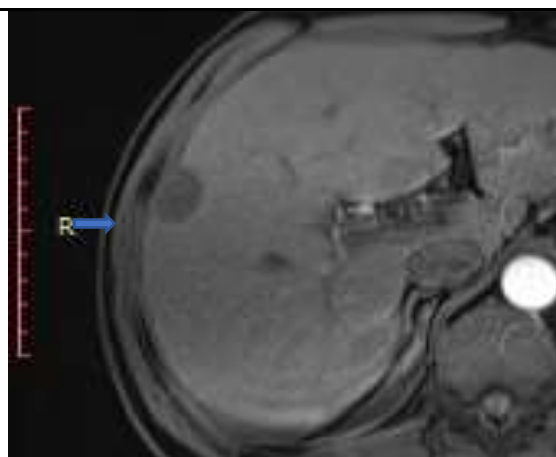
Bệnh nhân không đau bụng, không nôn, không gây sút, không vàng da, đi khám do mệt mỏi, chán ăn trong 1 tháng, phát hiện nhiều khối u gan trên siêu âm, CT ngực và nội soi ống tiêu hóa không phát hiện bất thường.

Siêu âm ổ bụng: gan không to, bờ gan phẳng, thùy gan gan trái và phải có các nốt đặc giảm âm, ranh giới khá rõ, kích thước từ 16mm đến 21mm, nghi ngờ di căn gan. Các cơ quan khác không phát hiện bất thường. Không thấy hạch to dọc các mạch máu lớn.

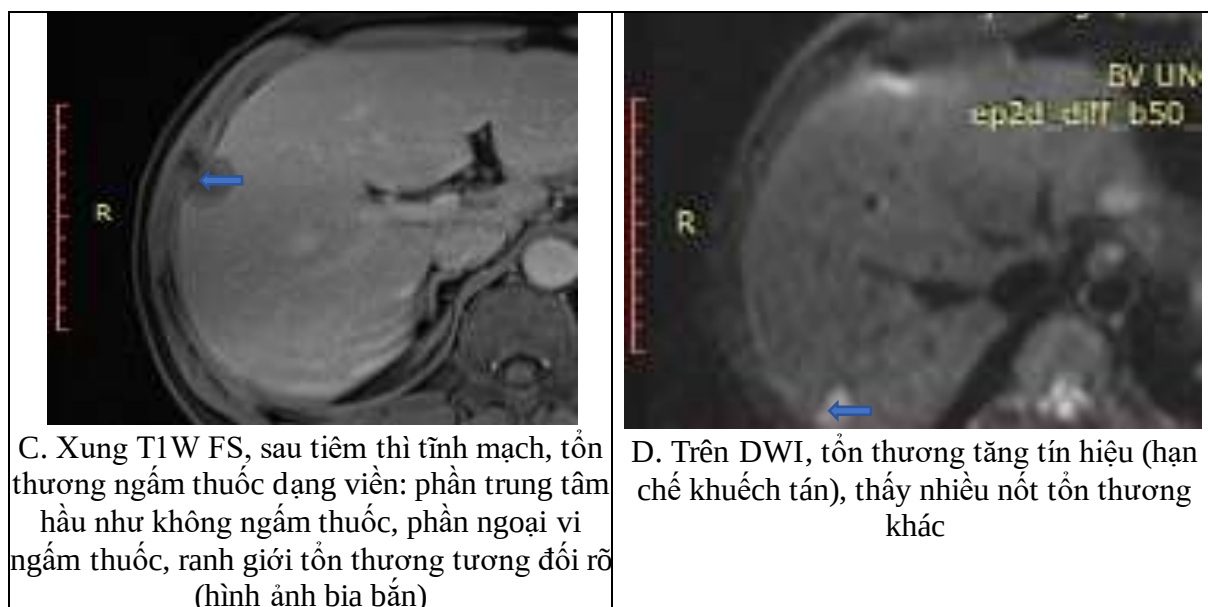
Chụp cộng hưởng từ gan: thấy các nốt giảm tín hiệu trên T1, tăng tín hiệu trên T2, sau tiêm ngấm thuốc viên (hình 1).



A. Xung T2W FS, thấy tổn thương sít bao gan, tăng tín hiệu, nghi ngờ có co kéo nhẹ bờ gan



B. Xung T1W FS, Sau tiêm thì động mạch, tổn thương rất ít ngấm thuốc

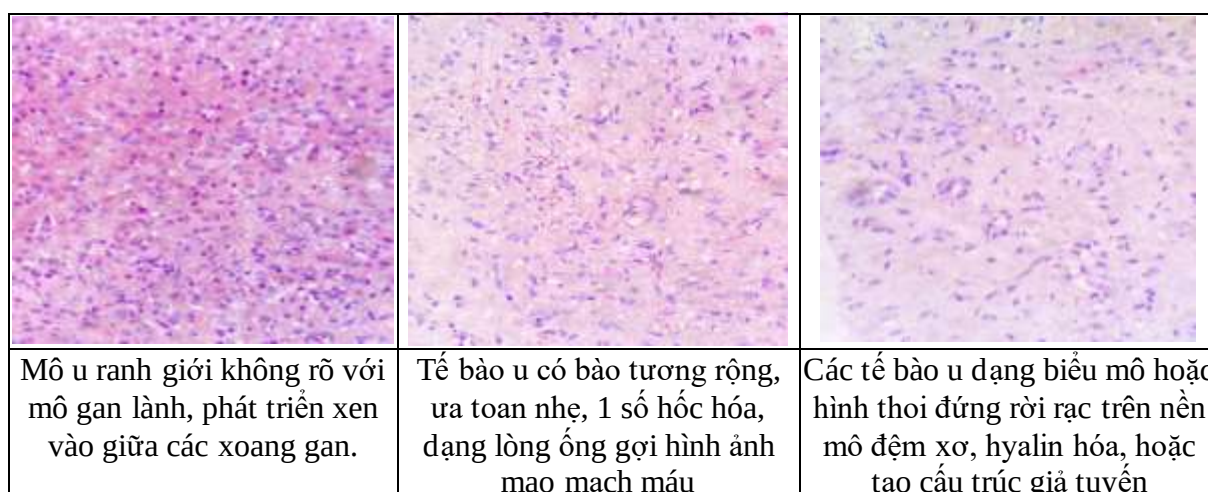


Hình 1: Hình ảnh MRI gan có tiêm thuốc đối quang từ ở các chuỗi xung khác nhau

Xét nghiệm máu: men gan AST (35.2 U/L) và ALT (35.2 U/L) bình thường; GGT (143 U/L) tăng; Các dấu ấn ung thư tế bào gan và ung thư đường mật trong giới hạn bình thường AFP 7.32 ng/ml; CA 19-9 0.6 U/ml; CEA 4.6 ng/ml. Xét nghiệm virus viêm gan B, C đều âm tính.

Giải phẫu bệnh sinh thiết u gan: Mô u phía ngoại vi ranh giới kém rõ với mô gan lành, tế bào u phát triển xen vào các xoang gan, chèn ép gây teo các bề gan lành. Tế bào

u gồm thành phần dạng biểu mô với nhân tăng sắc, đa hình nhẹ, bào tương rộng nhạt màu/ura toan, sắp xếp tạo dây/ ổ, và thành phần tế bào hình thoi, bào tương ranh giới không rõ. Một số tế bào dạng biểu mô có bào tương hốc hóa, tạo lòng chứa hồng cầu (gọi hình ảnh mao mạch máu). Mô đệm u dạng nhầy xơ, kính hóa. Tăng sinh các mao mạch, một số có nội mô phát triển tạo nhú lồi vào lòng mạch. Hiếm thấy nhân chia và hoại tử (hình 2).



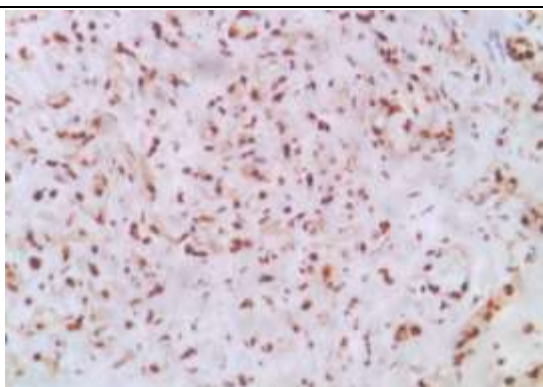
Hình 2: Hình ảnh mô bệnh học mô u trên nhuộm Haematoxylin & Eosin (kính hiển vi quang học, vật kính x40)

Nhuộm hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết (hình 3):

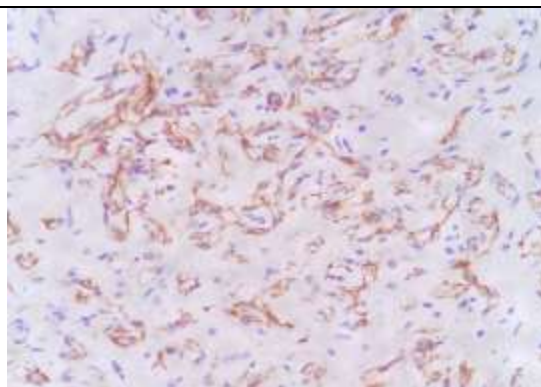
- Tế bào u dương tính mạnh, lan tỏa với các dấu ấn mạch máu: CD31, CD34, D2-40,

FLI-1 => Xác nhận nguồn gốc mạch máu của mô u.

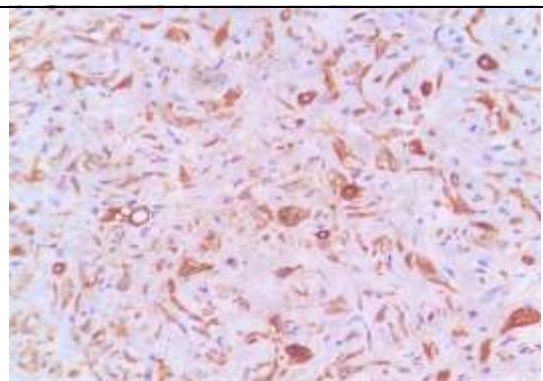
- Tế bào u dương tính nhân với TFE3
- Tế bào u dương tính yếu với CK, âm tính CK19



ERG dương tính mạnh, lan tỏa nhân tế bào u, thể hiện nguồn gốc nội mô mạch máu của tế bào u



CD31 dương tính lan tỏa màng bào tương tế bào u, thể hiện nguồn gốc nội mô mạch máu của tế bào u



CD34 dương tính mạnh, lan tỏa màng bào tương tế bào u, làm nổi bật cấu trúc u đứng dây dải, rời rạc, 1 số tạo lòng mạch



CK19 âm tính tế bào u, với nội chứng dương tính là ống mật lành còn sót lại

Kết luận giải phẫu bệnh và HMMD: U nội mô mạch máu dạng biểu mô tại gan.

Điều trị: theo phác đồ Bevacizumab-Capecitabine, sau 1 năm bệnh nhân ổn định, u giảm kích thước một phần:

- Triệu chứng: bệnh nhân tăng 5kg, không đau bụng

- CT ổ bụng (T2/2023): nhiều khối ở cả

hai thùy gan, khối lớn nhất 28x25mm, ngấm thuốc kém sau tiêm => CT ổ bụng (T2/2024): nhiều khối nhu mô gan tính chất tương tự, kích thước giảm còn 14x19mm khối lớn nhất.

- Các xét nghiệm khác trong giới hạn bình thường, bệnh nhân không xuất hiện các dấu hiệu độc tính thuốc sau điều trị.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng:

U nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE) là khối tân sản nội mô mạch máu ác tính, nằm trung gian giữa u mạch (hemangioma) và sarcom mạch về khả năng tái phát và di căn. Tại gan, EHE hay gặp hơn ở nữ (tỷ lệ nam: nữ =2:3), thường ở người trung tuổi (trung bình 41,7 tuổi)[3], như trường hợp của chúng tôi (Bệnh nhân 50 tuổi). Nguyên nhân phát sinh bệnh hiện chưa rõ ràng. Đau bụng hạ sườn phải là triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất, theo Maklout và cộng sự, 42% bệnh nhân được chẩn đoán EHE phát hiện bệnh tình cờ trên chẩn đoán hình ảnh mà không có dấu hiệu khó chịu nào [4]. Men gan ALT, AST, GGT bình thường hoặc tăng nhẹ, các dấu ấn ung thư gan và đường mật như AFP, CA19-9, CEA không tăng.

Chẩn đoán hình ảnh:

EHE nguyên phát tại gan thường biểu hiện nhiều nốt u rải rác khắp hai thùy gan, có xu hướng phát triển phía ngoại vi, sát vỏ bao gan (hình 1). Ở giai đoạn muộn, các u tăng kích thước và sáp nhập với nhau tạo thành khối lớn phức tạp. Do đó EHE còn được phân thành dạng nốt và dạng lan tỏa, biểu hiện của giai đoạn phát triển sớm hay muộn của mô u. Khoảng 27%-37% EHE đã có di căn xa ngoài gan tại thời điểm chẩn đoán.

Trên siêu âm, EHE là các nốt giảm âm hoặc đồng âm với viên giảm âm, và dễ bị nhầm với UTBM di căn.

Trên chụp cắt lớp vi tính không tiêm thuốc, khối u giảm tỉ trọng so với mô gan lành. Sau tiêm thuốc, các nốt u < 2cm ngấm thuốc đồng nhất, trong khi các tổn thương u lớn hơn (>2cm) ngấm thuốc viền hoặc không đồng đều, với dấu hiệu bia bắn hoặc dấu hiệu kẹo mút. Dấu hiệu que kẹo mút “lollipop sign” (do sự kết hợp của hai cấu trúc: khối u

ranh giới rõ (như “kẹo”) trên phim tiêm thuốc và ngấm thuốc tĩnh mạch tận phía ngoại vi của nốt giảm tỉ trọng (như “que”).

Cộng hưởng từ gan là phương pháp tốt nhất để đánh giá các đặc điểm của tổn thương gan trong các phương pháp chẩn đoán hình ảnh, do nhiều chuỗi xung khác nhau. Các đặc điểm điển hình nhất của khối u là: tổn thương sát bao gan và co kéo bao gan (hình 1A), dấu hiệu lollipop, hình ảnh bia bắn (hình 1C). Trong các dấu hiệu trên, dấu hiệu bia bắn đồng thời trên cả hai thì: thì T2W và thì tĩnh mạch sau tiêm thuốc, tạo bởi các vòng tròn đồng tâm là đặc hiệu nhất của tổn thương trên MRI (xuất hiện trong 30% các trường hợp, thường quan sát được ở các u có kích thước lớn), được tạo nên bởi phần trung tâm là tổ chức xơ, tiếp theo là lớp tế bào tăng sinh và lớp vô mạch giữa tổn thương u và nhu mô gan lành. Ngoài ra còn hình ảnh vòng nhẫn sáng tối bao gồm tăng tín hiệu viền u trên T1, và giảm tín hiệu viền u trên T2 (Hình 1b) [5]. Cần chú ý UTBM di căn gan cũng hay gặp tổn thương đa ổ, sát vỏ bao gan, và hình ảnh bia bắn có thể gặp trên 1 chuỗi xung (khác với gặp trên cả hai chuỗi xung trong EHE). Đặc điểm MRI của EHE liên quan tới kích thước u. Các u lớn >5cm thường gặp co kéo bao gan và dấu hiệu lollipop, trong khi dấu hiệu bia bắn thường gặp ở các tổn thương u kích thước trung bình (2-5cm).

Đại thể: Các nốt u màu trắng, vàng xám, ranh giới kém rõ, mật độ chắc hoặc đàn hồi, đôi khi có canxi loạn dưỡng. U có thể đơn độc nhưng hay gặp u đa ổ, kích thước các nốt dao động từ 0.2 đến 18cm. Hình thái đại thể này có thể khó phân biệt với UTBM đường mật trong gan[6].

Mô bệnh học: EHE đặc trưng bởi sự phân bố mật độ tế bào u theo vùng. Phía

ngoại vi u (tiếp xúc với mô gan lành) có mật độ tế bào cao hơn trung tâm, thường quan sát thấy tế bào u dạng biểu mô xâm lấn xoang gan, len lỏi trong tiểu thùy gan và làm teo các bè gan lành kế cận, tuy nhiên khoảng cửa của tiểu thùy gan vẫn còn bảo tồn (khác với UTBM tế bào gan và UTBM di căn). Khi tổn thương lớn hơn, mô đệm u ngày càng nhiều và lắng đọng nhiều acid hyaluronic, tạo hình thái mô đệm dạng nhầy xơ. Trung tâm của u có thể bị thoái hóa, trở thành vùng không có tế bào, xơ hóa, thậm chí canxi hóa. Các cấu trúc khoảng cửa vẫn được bảo tồn trong vùng mô u. Tế bào u thường tạo thành các nhú lồi vào lòng xoang mạch, tĩnh mạch cửa, hoặc tĩnh mạch gan, có thể giống với UTBM xâm nhập mạch.

EHE bao gồm 2 loại tế bào u: tế bào dạng biểu mô và tế bào tua gai. Tế bào tua gai có hình thoi hoặc hình sao, với hạt nhân nhỏ, nhiễm sắc mịn. Tế bào dạng biểu mô có nhân tròn/oval nhiễm sắc thô, có thể có hạt nhân rõ, bào tương rộng, ưa toan nhẹ, thường có hốc hóa trong bào tương, đôi khi chứa hồng cầu trong lòng hốc, gợi hình ảnh mao mạch máu (hình 2). Tế bào u đứng rời rạc hoặc tạo dây trên nền mô đệm dạng nhầy xơ, kính hóa. Đôi khi tế bào u dạng biểu mô tạo cấu trúc giả tuyến dễ gây nhầm lẫn UTBM tuyến đường mật hoặc di căn đến. Nhân chia thường ít <3 nhân chia/10 vi trường, mức độ không điển hình của nhân chỉ từ nhẹ đến vừa.

Hóa mô miễn dịch: Bản chất nội mô của tế bào u được thể hiện bằng sự dương tính với các dấu ấn mạch máu như: CD31, CD34, yếu tố VIII, ERG, D2-40. Trong đó CD31 là dấu ấn nhạy và đặc hiệu nhất cho tế bào nội mô. D2-40 dương tính trong EHE tại gan nhưng âm tính với các u mạch khác của gan. Tế bào u có thể dương tính ỏ với CK, thành phần dương tính mạnh CK trong mô u chủ

yếu là ống mật lành và tế bào gan lành tính bị vùi trong mô u [7]. Trường hợp chúng tôi báo cáo, bên cạnh hình ảnh mô học điển hình của EHE, nhuộm HMMD thấy tế bào u dương tính mạnh CD31, D2-40, FLI-1, âm tính yếu tố VIII, dương tính yếu với CK, đã giúp khẳng định bản chất nội mô mạch máu của khối u.

Sinh học phân tử: Tái tổ hợp gen WWTR1-CAMTA1 do đột biến chuyển đoạn t(1;3)p36;q25) là đặc trưng phân tử của EHE, chiếm 90% các trường hợp được báo cáo. Đa nốt tổn thương của một bệnh nhân đều có chung dòng đột biến. Tái tổ hợp gen YAP1-TFE3 do chuyển đoạn t(11X)(q13;p11) là đột biến hay gặp thứ hai của u EHE, liên quan đến bộc lộ nhân TFE3 trên hóa mô miễn dịch. Ca bệnh của chúng tôi cho thấy các tế bào u dương tính mạnh lan tỏa nhân với TFE3 [hình 3], gián tiếp thể hiện bản chất phân tử chứa đột biến gen YAP1-TFE3 của mô u.

Chẩn đoán phân biệt: sinh thiết lõi kim lấy vào vùng nghèo tế bào của u EHE thường gây khó khăn trong chẩn đoán, có thể nhầm lẫn với xơ gan hoặc các tổn thương xơ hóa lành tính khác. Chẩn đoán phân biệt với các u ác tính khác tại gan bao gồm:

- Ung thư biểu mô tuyến, bao gồm UTBM tuyến di căn đến gan và đặc biệt là UTBM tuyến đường mật trong gan: cấu trúc giả lòng tuyến do hốc hóa trong bào tương, tế bào u dạng biểu mô, dương tính ỏ với CK, có bào tương rộng, hốc hóa, trên nền mô đệm xơ có thể gây nhầm lẫn với UTBM tuyến. Đặc biệt khi kết hợp với hình ảnh u gan đa ổ không điển hình, dễ nhầm lẫn di căn UTBM tuyến hoặc UTBM tuyến đường mật tại gan. Nhuộm HMMD dương tính với các dấu ấn mạch ERG, CD31, CD34, yếu tố VIII giúp chẩn đoán xác định.

- Sarcom mạch: sarcom mạch có đặc điểm tế bào bất thường rõ rệt hơn nhiều so với EHE, thường có nhân méo mó, đa hình, tăng sắc mạnh, nhiều nhân chia, mật độ tế bào cao, có vùng hoại tử. Mô u giàu mạch máu méo mó chia nhánh bất thường, tế bào u lồi vào lòng mạch dạng đinh mũ. Trong trường hợp khó, nhuộm HMMD CAMTA1 âm tính giúp phân biệt với EHE (dương tính nhân).

- Ung thư biểu mô tế bào gan thể xơ hóa: Mô u dạng biểu mô với bào tương rộng ưa toan cũng phát triển trên nền mô đệm xơ, dễ gây nhầm lẫn với EHE. Khi đó nhuộm HMMD âm tính với các dấu ấn mạch và dương tính với dấu ấn biểu mô gan (arginase1, heppar1), dương tính glypican 3, CK7 giúp khẳng định chẩn đoán.

- Các u mạch lành tính khác tại gan (hemangioma): mô bệnh học là các xoang mạch nối nhau với tế bào nội mô phẳng, nhưng không có đặc điểm nhân không điển hình hay sắp xếp giả tầng, không có mô đệm dạng xơ nhầy, hyaline hóa như trong EHE. HMMD dương tính với FOSB và âm tính CAMTA1 trong trường hợp khó.

V. KẾT LUẬN

U nội mô mạch máu dạng biểu mô tại gan là loại u mạch ác tính độ thấp hoặc độ trung gian hiếm gặp, tuy nhiên lại rất dễ nhầm lẫn với các u ác tính độ cao hay gặp tại gan khác, đặc biệt là ung thư biểu mô (UTBM đường mật, UTBM tế bào gan, UTBM di căn đến gan). Do hiếm gặp và không có triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm đặc trưng, nên việc nhận biết và phân tích kỹ trên hình ảnh chẩn đoán hình ảnh (đặc biệt là phim chụp MRI gan tiêm thuốc đối quang từ) và nhất là mô bệnh học đóng vai trò quan trọng để định hướng chẩn đoán u, kết hợp sử dụng HMMD với các dấu ấn mạch (ERG, CD31, CD34, yếu tố VIII) và

các dấu ấn biểu mô khác để đưa ra chẩn đoán xác định chính xác.

Chúng tôi báo cáo một trường hợp điển hình về u nội mô mạch máu dạng biểu mô (EHE) tại gan nhằm góp phần làm phong phú thêm tổng số trường hợp EHE trong nước và trên thế giới, đồng thời cung cấp thêm các dữ liệu về lâm sàng và mô bệnh học cho thể bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ishak KG, Sesterhenn IA, Goodman ZD, Rabin L, Stromeyer FW.** Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic and followup study of 32 cases. *Hum Pathol.* 1984;15(9):839–852.
2. **Weiss SW and Enzinger FM.** Epithelioid hemangioendothelioma: a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer.* 1982;50:970–981.
3. **Mehrabi A, Kashfi A, Fonouni H, Schemmer P, Schmied BM, Halls-cheidt P, et al.** Primary malignant hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a comprehensive review of the literature with emphasis on the surgical therapy. *Cancer* 2006;107:2108-2121.
4. **Makhlouf HR, Ishak KG, Goodman ZD.** Epithelioid hemangioendothelioma of the liver: a clinicopathologic study of 137 cases. *Cancer.* 1999;85(3):562–582.
5. **Xiaolei Liu et al (2022).** MRI appearances of hepatic epithelioid hemangioendothelioma: a retrospective study of 57 patients. *Insights Imaging* 13, 65 (2022).
6. **Remiszewski P, Szczerba E, Kalinowski P, et al.** Epithelioid hemangioendothelioma of the liver as a rare indication for liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2014;20(32):11333–11339.
7. **Romil S.** Practical Hepatic Pathology: A diagnostic approach; Pattern recognition series. *Elsevier*; 2018: 585-587

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TRASTUZUMAB KẾT HỢP HÓA CHẤT TRONG UNG THƯ DẠ DÀY GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT DI CĂN

Phạm Tuấn Anh¹, Chan Thi Thuy Linh², Nguyễn Hữu Thắng²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trên bệnh nhân ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu, tiến hành trên 41 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư dạ dày tái phát di căn, điều trị với phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong khoảng thời gian từ tháng 9/2022 đến tháng 11/2023 tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Kết quả: Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 61,0%, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 6,3 tháng. Đa phần các tác dụng không mong muốn chỉ gặp ở độ 1,2; không có trường hợp nào giảm phân suất tổng máu thất trái.

Kết luận: Phác đồ cho tỷ lệ đáp ứng cao, thời gian sống thêm PFS khả quan, bệnh nhân dung nạp điều trị tốt.

Từ khóa: Trastuzumab kết hợp hóa chất, ung thư dạ dày giai đoạn tái phát di căn.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF TRASTUZUMAB COMBINED WITH CHEMOTHERAPY

IN RECURRENT/METASTATIC GASTRIC CANCER

Aim: To evaluate the effectiveness of trastuzumab combined with chemotherapy in recurrent/metastatic gastric cancer.

Subjects and methods: This is a retrospective and prospective descriptive study on 41 patients diagnosed with recurrent/metastatic gastric cancer, who were treated with trastuzumab combined with chemotherapy from September 2022 to November 2023 at K Hospital and Hanoi Oncology Hospital.

Results: Objective response rate was 61.0%, median progression-free survival (PFS) was 6.3 months. The majority of adverse events were seen at grade 1-2; there were no cases of reduced left ventricular ejection fraction.

Conclusion: Trastuzumab combined with chemotherapy resulted in high objective response rate, promising PFS, and was well tolerated by patients.

Keywords: Trastuzumab combined with chemotherapy, recurrent/metastatic gastric cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư dạ dày (UTDD) là bệnh ung thư phổ biến trên thế giới với hơn 90% là ung thư biểu mô. Theo thống kê của GLOBOCAN 2020, tại Việt Nam, UTDD đứng hàng thứ 4 về tỷ lệ mới mắc và tử vong¹, phản ánh sự phổ biến cũng như mức độ nghiêm trọng của UTDD. Ở hầu hết các quốc gia (ngoại trừ Nhật Bản và Hàn Quốc

¹Bệnh viện K

²Bộ môn ung thư

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Tuấn Anh

SĐT: 0984809008

Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 20/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 1/8/2024

có chương trình khám sàng lọc), còn một tỷ lệ rất cao các trường hợp UTDD được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn. Ở giai đoạn này, các liệu pháp điều trị toàn thân đóng vai trò chủ đạo. Hóa trị đã được chứng minh giúp cải thiện thời gian sống thêm và chất lượng sống cho người bệnh, nhưng tiên lượng bệnh còn xấu, thời gian sống thêm trung vị chỉ khoảng 10-12 tháng và sống thêm 5 năm chỉ đạt 5-20%². Trong thời gian qua, với sự hiểu biết ngày càng sâu rộng về sinh học phân tử, các liệu pháp điều trị đích và miễn dịch đã và đang được ứng dụng, phần nào cải thiện tiên lượng bệnh nhân. Trong đó, việc kết hợp Trastuzumab với hóa chất đã chứng minh được lợi ích trong điều trị UTDD giai đoạn muộn. Hiện nay trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ này; tuy nhiên, tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu được thực hiện. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong UTDD giai đoạn tái phát di căn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô của dạ dày.
- Chẩn đoán ở giai đoạn tái phát-di căn, không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.
- Có khuếch đại gen HER2 (mẫu bệnh phẩm nguyên phát hoặc di căn có HER2 dương tính qua hóa mô miễn dịch (HER2 3+) hoặc (HER2 2+) có xét nghiệm FISH dương tính (HER2:CEP17 ratio ≥ 2).
- Được điều trị ít nhất từ 3 chu kỳ trở lên với phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất.

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

- Siêu âm tim kết quả phân suất tống máu thất trái (LVEF) $\geq 50\%$, và không có các bệnh lý tim mạch cấp tính.

- ECOG 0-2.

- Có hồ sơ lưu trữ và thông tin sau điều trị đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Bệnh nhân vi phạm một trong những tiêu chuẩn lựa chọn ở trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiền cứu

2.2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ T9/2022 đến T11/2023.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K và Bệnh viện ung bướu Hà Nội

2.2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho ước tính tỷ lệ:

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{p(1-p)}{d^2}$$

Trong đó:

- n: là cỡ mẫu nghiên cứu
- p: tỷ lệ đáp ứng với phác đồ có Trastuzumab, theo nghiên cứu ToGA p=0,47³.

- $1-\alpha/2 = 1,96$ (= 0,05 độ tin cậy là 95%)

- d: tỷ lệ sai số cho phép (lấy d=0,16)

Cỡ mẫu cần có trong nghiên cứu là 37 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên 41 bệnh nhân.

2.2.4. Cách thức tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.
- Bước 2: Ghi nhận các thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.
- Bước 3: Đánh giá đáp ứng điều trị theo

lâm sàng và RECIST 1.1 sau mỗi 03 chu kỳ.

- Bước 4: Đánh giá độc tính của phác đồ sau mỗi chu kỳ theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.2.5. Phân tích và xử lý số liệu

Số liệu nghiên cứu được xử lý và phân tích trên máy tính, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Các phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

- Mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn, giá trị max, min.

- Kiểm định so sánh:

+ So sánh tỷ lệ: sử dụng test so sánh 2, các so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 thì sử dụng test 2 có hiệu chỉnh Fisher.

+ So sánh các giá trị trung bình trước và sau điều trị bằng test t ghép cặp với kiểm định Wilcoxon.

- Tính các giá trị sống thêm bằng phương pháp ước lượng thời gian theo sự kiện của Kaplan - Meier.

- Phân tích đa biến: Sử dụng mô hình hồi quy Cox với độ tin cậy 95%. Kết quả kiểm định được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Trung bình tuổi là 55,9 tuổi (khoảng tuổi từ 34-71); 70% là nam; phần lớn (70,7%) vào viện vì đau bụng; hàng vị là vị trí nguyên phát thường gặp nhất (56,1%); hầu hết (90,3%) có thể trạng tốt, PS = 0-1; 36,6% tái phát di căn, còn lại là nhóm di căn tại thời điểm mới chẩn đoán; các vị trí di căn thường gặp nhất là phúc mạc (34,1%), gan (31,7%) và phổi (24,4%) (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N=50
Tuổi (năm): Trung bình (khoảng)	55,9 (34-71)
Giới: n (%)	
Nam	35 (70)
Nữ	15 (30)
Lí do vào viện: n (%)	
Đau bụng	29 (70,7)
Chướng bụng	14 (34,1)
Buồn nôn, nôn	5 (12,2)
Gầy sút cân	23 (56,1)
Chán ăn	18 (43,9)
Thể trạng: n (%)	
PS 0	7 (17,1)
PS 1	30 (73,2)
PS 2	4 (9,7)
Vị trí u nguyên phát: n (%)	
Hàng vị	23 (56,1)
Thân vị	14 (34,1)
Tâm vị	4 (9,8)

Giai đoạn: n (%)	
Tái phát di căn	15 (36,6)
Di căn mới chẩn đoán	26 (63,4)
Vị trí di căn: n (%)	
Phúc mạc	14 (34,1)
Gan	13 (31,7)
Phổi	10 (24,4)
Hạch cạnh ĐMC bụng	8 (19,5)
Khác	8 (19,5)
Số cơ quan di căn: n (%)	
1	25 (61,0)
2	13 (31,7)
>2	3 (7,3)
Tình trạng bộc lộ HER2: n (%)	
HER2 (2+)/FISH(+)	2 (4,9)
HER2 (3+)	39 (95,1)

3.2. Phác đồ điều trị

Phác đồ hóa chất phổ biến nhất phối hợp với Trastuzumab là Cisplatin-Capecitabine chiếm 34,1%, sau đó đến XELOX chiếm 24,5% (Bảng 2).

Bảng 2: Phác đồ hóa chất phối hợp Trastuzumab

Hóa chất phối hợp	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Cisplatin-Capecitabine	14	34,1
XELOX	10	24,5
SOX	7	17,1
Paclitaxel	4	9,7
FOLFIRI	2	4,9
Paclitaxel-Carboplatin	3	7,3
CF	1	2,4
Tổng	41	100

3.3. Kết quả điều trị

3.3.1. Đáp ứng điều trị

Các triệu chứng cơ năng đều cải thiện sau điều trị (Bảng 3).

Bảng 3: Đánh giá triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị

Triệu chứng cơ năng	Trước ĐT		Sau ĐT	
	Số BN	%	Số BN	%
Đau bụng thượng vị	29	70,7	17	41,4
Buồn nôn, nôn	5	12,2	2	4,9
Gầy sút cân	23	56,0	5	12,2
Chán ăn	18	43,9	10	24,4
Chướng bụng	14	34,1	8	19,5

Tỷ lệ đáp ứng đạt 61,0%. Trong đó 7,3% (n=3) đáp ứng hoàn toàn và 53,7% (n=22) đáp ứng một phần. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 90,3% (Bảng 4).

Bảng 4: Đánh giá đáp ứng theo RECIST 1.1

Đáp ứng điều trị		Số BN	Tỷ lệ (%)	Tổng (%)
Có đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	3	7,3	61,0
	Đáp ứng một phần	22	53,7	
Không đáp ứng	Bệnh ổn định	12	29,3	39,0
	Bệnh tiến triển	4	9,7	

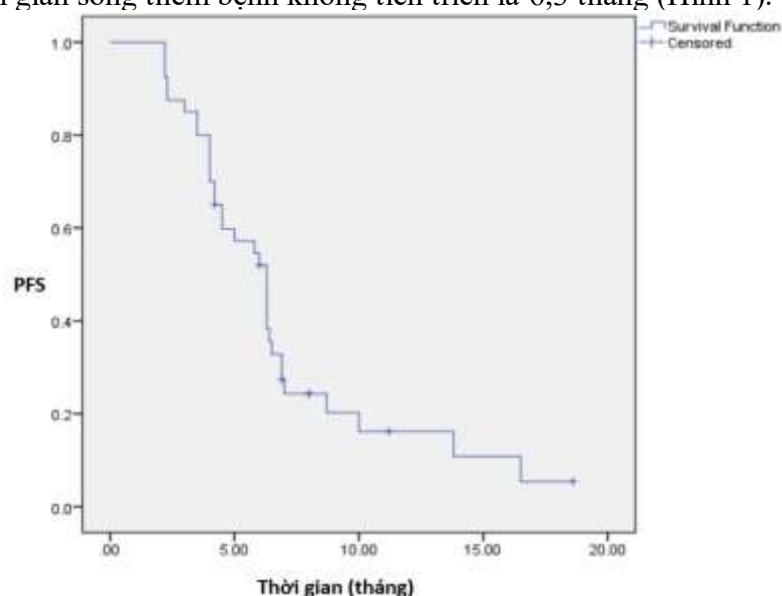
Di căn phúc mạc có tỷ lệ đáp ứng kém hơn có ý nghĩa thống kê ($p=0,04$), các yếu tố khác như tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, tình trạng bệnh mới chẩn đoán hay tái phát, số lượng vị trí di căn không ảnh hưởng tới tỷ lệ đáp ứng với $p > 0,05$ (Bảng 5).

Bảng 5: Một số yếu tố liên quan đáp ứng điều trị

Yếu tố	Đáp ứng	Không đáp ứng	Tổng	p
Tuổi	<60 tuổi	13 (65,0%)	7 (35,0%)	0,57
	≥60 tuổi	12 (57,1%)	9 (42,9%)	
Giới	Nam	14 (66,7%)	7 (33,3%)	0,61
	Nữ	11 (55,0%)	9 (45,0%)	
Chỉ số toàn trạng	0	4 (57,1%)	3 (42,9%)	0,41
	1	19 (63,3%)	11 (36,7%)	
	2	2 (50,0%)	2 (50,0%)	
Tình trạng bệnh	Mới chẩn đoán	15 (57,7%)	11 (42,3%)	0,34
	Tái phát	10 (66,7%)	5 (33,3%)	
Số lượng vị trí di căn	1	17 (68,0%)	8 (32,0%)	0,15
	≥2	8 (50,0%)	8 (50,0%)	
Di căn phúc mạc	Có	6 (42,9%)	8 (57,1%)	0,04
	Không	19 (70,4%)	8 (29,6%)	

3.3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 6,3 tháng (Hình 1).

**Hình 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**

3.3.3. Tác dụng không mong muốn

Đa phần các tác dụng phụ chỉ gặp ở độ 1,2. Độc tính nghiêm trọng (độ 3,4) chỉ gặp nôn, buồn nôn (2,4%), hội chứng bàn tay-chân (2,4%) và giảm bạch cầu trung tính (4,9%). Không có trường hợp nào giảm phân suất tổng máu thất trái (Bảng 6).

Bảng 6: Tác dụng không mong muốn

	Độ 1 (%)	Độ 2 (%)	Độ 3-4 (%)
Nôn, buồn nôn	12,2	31,7	2,4
Tiêu chảy	29,2	4,9	0
Hội chứng bàn tay-chân	9,8	26,8	2,4
Triệu chứng thần kinh ngoại vi	2,4	39,0	0
Giảm phân suất tổng máu thất trái	0	0	0
Tăng AST và/hoặc ALT	61,0	9,7	0
Tăng creatinine	12,2	4,9	0
Tăng bilirubin	7,3	0	0
Thiếu máu	51,2	14,6	0
Hạ bạch cầu	36,6	17,1	0
Hạ bạch cầu trung tính	34,1	9,8	4,9
Hạ tiểu cầu	14,6	4,9	0

IV. BÀN LUẬN*** Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 55,9 tuổi (khoảng tuổi 34-71 tuổi). Kết quả này tương đồng với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Vượng (2013) (56,36±8,37 tuổi), Vũ Văn Thế (2015) (57 tuổi) hay Ajani (59 tuổi) ^{3,4,5}. Về đặc điểm giới, trong nghiên cứu của chúng tôi số bệnh nhân nam và nữ gần tương đương nhau với tỷ lệ nam/nữ là 1,1/1. Nhìn chung hầu hết các nghiên cứu trên thế giới về UTDD nói chung đều cho kết quả tỷ lệ mắc của nam nhiều hơn nữ, với tỷ lệ dao động từ 1,5/1 đến 2,5/1.

Các khối u nguyên phát thường gặp hơn ở vùng hang vị, chiếm tỷ lệ 56,1%. Đặc điểm này phù hợp với dịch tễ tại các nước phương Đông, u thường gặp nhiều hơn ở cực dưới (hang môn vị), trong khi ở phương Tây có xu hướng gặp ở cực trên dạ dày (thân vị, tâm phình vị và chỗ nối dạ dày thực quản) ⁶.

Trong số các BN có di căn xa trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí di căn hay gặp nhất là di căn phúc mạc và di căn gan, chiếm tỷ lệ lần lượt là 34,1% và 31,7%. Tương tự, nghiên cứu của Koizumi và cộng sự cũng cho thấy phúc mạc (60,4%) và gan (36,2%) là những vị trí di căn xa thường gặp nhất ⁷.

*** Kết quả điều trị**

Các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân đều cải thiện sau điều trị. Đau bụng là triệu chứng cơ năng hay gặp nhất (70,7%), có cải thiện đáng kể sau khi điều trị (còn 41,4%). Các triệu chứng khác như chướng bụng, gầy sút cân, nôn, buồn nôn, chán ăn cũng có cải thiện.

Trung vị thời gian sống thêm không tiến triển trong nghiên cứu là 6,3 tháng. Nghiên cứu ToGA (nghiên cứu pha III ngẫu nhiên) cho kết quả tương tự với trung vị PFS là 6,7 tháng, cao hơn so với nhóm hóa trị đơn thuần là 5,5 tháng (p<0,05) ³. Nghiên cứu đời thực

của tác giả Kim trên 47 bệnh nhân UTDD giai đoạn muộn điều trị Trastuzumab phối hợp hóa chất, trung vị PFS là 6,9 tháng⁸.

Một số nghiên cứu về UTDD giai đoạn muộn được điều trị hóa chất đơn thuần ở Việt Nam cho kết quả PFS thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi: tác giả Trần Mai Phương báo cáo kết quả điều trị phác đồ XELOX với trung vị PFS là 5,6 tháng⁹, nghiên cứu của Nguyễn Văn Hùng với phác đồ FOLFIRI cho kết quả trung vị PFS là 5,1 tháng¹⁰. UTDD là bệnh ung thư có tiên lượng xấu, thể hiện qua thời gian PFS ngắn trong các nghiên cứu. Do đó, việc hợp thêm thuốc đích Trastuzumab với hóa chất đã cải thiện chất lượng cuộc sống, đồng thời kéo dài thời gian sống thêm cho người bệnh.

* Tác dụng không mong muốn

Đa phần các tác dụng không mong muốn chỉ gặp ở độ 1,2. Độc tính nghiêm trọng (độ 3,4) chỉ gặp nôn, buồn nôn (2,4%), hội chứng bàn tay-chân (2,4%) và giảm bạch cầu trung tính (4,9%). Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp nào giảm phân suất tổng máu thất trái. Kết quả này cũng tương tự với các tác giả nghiên cứu về phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong UTDD giai đoạn tái phát di căn.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ Trastuzumab kết hợp hóa chất trong điều trị bệnh nhân UTDD giai đoạn tái phát di căn có tỷ lệ đáp ứng cao (61,0%), trung vị thời gian sống thêm không tiến triển đạt 6,3 tháng; khả năng dung nạp với phác đồ tương đối tốt, các độc tính chủ yếu là độ 1-2 và có thể quản lý được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN

Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.

2. **Nagini S.** Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World J Gastrointest Oncol.* 2012;4(7):156.
3. **Nguyễn Thị Vượng.** Đánh giá hiệu quả phác đồ XELOX trong điều trị hỗ trợ ung thư dạ dày. Đại Học Y Hà Nội; 2013.
4. **Vũ Văn Thế.** Đánh giá kết quả phác đồ hóa trị Docetaxel-Cisplatin bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn tại Bệnh Viện K. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.; 2015.
5. **Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al.** Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2010;28(9):1547-1553.
6. **Yamamoto M, Rashid OM, Wong J.** Surgical management of gastric cancer: the East vs . West perspective. *J Gastrointest Oncol.* 2015;6(1).
7. **Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al.** S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol.* 2008;9(3):215-221.
8. **Kim TH, Do Cho H, Choi YW, et al.** Trastuzumab-based palliative chemotherapy for HER2-positive gastric cancer: a single-center real-world data. *BMC Cancer.* 2021;21(1):325.
9. **Trần Mai Phương.** Đánh giá kết quả điều trị bệnh ung thư dạ dày giai đoạn muộn bằng phác đồ XELOX tại bệnh viện K. Đại học Y Hà Nội; 2020.
10. **Nguyễn Văn Hùng.** Đánh Giá Kết Quả Điều Trị Ung Thư Dạ Dày Tái Phát, Di Căn Bằng Phác Đồ FOLFIRI. Luận Văn Thạc Sĩ Y Học, Trường Đại Học Y Hà Nội.; 2017.

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỬ DỤNG LIỆU PHÁP MIỄN DỊCH TRÊN UNG THƯ THỰC QUẢN TÁI PHÁT DI CĂN - THỰC TẾ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Hồ Hoàng Ngân Tâm¹, Phan Thị Hồng Đức¹, Lê Hoàng Đình Nguyên¹

TÓM TẮT.

Thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab phối hợp hoá trị kéo dài thời gian sống sót và tỷ lệ sống không bệnh tiến triển ở nhóm bệnh nhân ung thư thực quản, tiến triển không thể cắt bỏ hoặc di căn.

Mục tiêu:

Nghiên cứu hiệu quả và an toàn của phác đồ Pembrolizumab phối hợp hoá trị trên nhóm bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng không thể phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Báo cáo hồi cứu được thực hiện từ tháng 03/2023 đến tháng 03/2024 tại Bệnh Viện Ung Bướu TP HCM. Nghiên cứu chúng tôi thu nhận những bệnh nhân được chẩn đoán Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng không thể phẫu thuật và có kết quả mô học là Carcinôm tế bào gai hoặc tuyến, có sử dụng thuốc Pembrolizumab.

Kết quả:

Độ tuổi trung bình của 15 bệnh nhân là 64; ECOG 0-1, 73,3% bệnh nhân có thể trạng khá, BMI ≥ 18.5 .

Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,3%, trên 50% bệnh nhân sử dụng phác đồ hoá trị có Pembrolizumab chưa tiến triển tại thời điểm 5 tháng, ngoài ra trung vị sống còn không bệnh tiến triển của nghiên cứu vẫn chưa đạt được.

Kết luận:

Pembrolizumab kết hợp hoá trị liệu cho thấy hiệu quả đáng ghi nhận, độc tính thấp, chấp nhận được mang lại lợi ích lâu dài cho nhóm bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng không thể phẫu thuật.

Từ khóa: ung thư thực quản, liệu pháp miễn dịch, tỷ lệ kiểm soát bệnh, độc tính

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE RESULTS OF USING IMMUNOTHERAPY ON LOCALLY ADVANCED OR METASTATIC ESOPHAGEAL CANCER AT ONCOLOGY HOSPITAL OF HO CHI MINH CITY

Background:

The immune checkpoint inhibitor drug Pembrolizumab combined with chemotherapy prolongs survival and progression-free survival in unresectable progression or metastatic esophageal cancer patients.

Objection:

Study the effectiveness and safety of Pembrolizumab combined with chemotherapy on a group of patients with locally advanced or metastatic esophageal cancer.

Methods and objects:

¹Khoa Nội tuyến vú, tiêu hoá, gan, niệu, Bệnh viện Ung Bướu TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Hồ Hoàng Ngân Tâm
SĐT: 0792239035

Email: tamho2316b@gmail.com

Ngày nhận bài: 24/7/2024

Ngày phản biện: 29/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 1/8/2024

Retrospective report was conducted from March 2023 to March 2024 at Ho Chi Minh City Oncology Hospital. Our study enrolled patients diagnosed with metastatic or locally advanced recurrent esophageal cancer and with histological results of squamous or adenocarcinoma, using Pembrolizumab. .

Results:

The average age of 15 patients was 64; ECOG 0-1, 73.3% of patients are in good physical condition, BMI ≥ 18.5 . The disease control rate was 73.3%, over 50% of patients using chemotherapy plus Pembrolizumab had not progressed at the time 5 months, in addition, the study's median progression-free survival had not yet been reached.

Conclusions:

Pembrolizumab combined with chemotherapy shows remarkable effectiveness, low toxicity, and acceptable long-term benefits for patients with locally advanced or metastatic esophageal cancer in inoperable areas.

Keywords: esophageal cancer, immunotherapy, disease control rate, adverse effects

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản, bao gồm ung thư biểu mô tế bào gai thực quản và ung thư biểu mô tuyến thực quản, có tính xâm lấn cao, tiên lượng xấu và tỷ lệ sống sót sau 5 năm thấp, là một trong những loại ung thư gây tử vong cao nhất trên thế giới. Ung thư biểu mô tế bào gai thực quản, phổ biến hơn ở khu vực Đông Nam Á và Châu Phi, có đặc điểm bệnh tiến triển nhanh và xảy ra ở 1/3 giữa hoặc trên của thực quản. Ung thư biểu mô tuyến thực quản, phổ biến hơn ở các khu vực Châu Âu và Bắc Mỹ, thường xảy ra ở phần dưới của thực quản và bắt nguồn từ lớp lót tuyến gần dạ dày. Thông thường, hóa trị liệu toàn

thân là phương pháp điều trị chính trong những trường hợp bệnh di căn hoặc tiến triển tại chỗ tại vùng quá chỉ định điều trị tại chỗ, mang lại thời gian sống còn trung bình chỉ khoảng 12 tháng. Gần đây, với sự ra đời của nhóm thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã được nghiên cứu rộng rãi và đã được phê duyệt trong chỉ định điều trị đơn trị và/ hoặc phối hợp với hoá trị liệu. Một số thử nghiệm pha III đã chứng minh lợi ích về đáp ứng và khả năng sống sót so với hoá trị liệu cùng với hồ sơ an toàn tác dụng phụ có thể quản lý được. Nghiên cứu KEYNOTE-590 (NCT03189719) giai đoạn 3 cho thấy Pembrolizumab đầu tiên kết hợp với hóa trị liệu kéo dài đáng kể tỷ lệ sống sót tổng thể và tỷ lệ sống không tiến triển so với giả được kết hợp với hóa trị liệu ở những bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến tiến triển không thể cắt bỏ hoặc di căn hoặc ung thư biểu mô tế bào vảy của thực quản hoặc Siewert tiến triển/di căn Ung thư biểu mô tuyến loại I ở chỗ nối thực quản dạ dày.

Pembrolizumab là thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch đã được Bộ Y tế Việt Nam cấp phép lưu hành vào năm 2017 trên nhiều chỉ định và nhiều nhóm bệnh ung thư, giai đoạn hỗ trợ, tân hỗ trợ cũng như giai đoạn tiến triển di căn. Tháng 3 năm 2023, Bộ y tế chính thức phê duyệt Pembrolizumab trong điều trị Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa. Chúng tôi nhận thấy sự cấp thiết nhằm đánh giá hiệu quả điều trị cũng như độc tính, các tác dụng phụ ngoại ý trên nhóm bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng được điều trị toàn thân có sử dụng thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch Pembrolizumab tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh.

Mục tiêu nghiên cứu:

Mô tả đặc điểm dịch tễ, các độc tính, đáp ứng, thất bại (bệnh tiến triển) của nhóm bệnh nhân điều trị toàn thân có Pembrolizumab trong Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh (01/03/2023 – 31/03/2024).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Cách chọn bệnh

Bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh (01/03/2023 – 31/03/2024) có chỉ định

Pembrolizumab và/ hoặc hoá trị liệu phối hợp ECOG 0-1.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu cắt ngang theo dõi dọc

Cỡ mẫu

Từ 01/03/2023 – 31/03/2024 chúng tôi thu nhận được 15 bệnh nhân thỏa tiêu chuẩn và tiến hành ghi nhận dữ liệu của bệnh nhân bao gồm tuổi, giới tính, ECOG, cân nặng, BMI, TNM, vị trí di căn, thời gian điều trị đến khi bệnh tiến triển, các biến chứng của điều trị.

Các số liệu thu thập và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS phiên bản 16.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Giới tính	Nam 100%	
Tuổi	Trung bình 63 Nhỏ nhất 42, lớn nhất 87	
ECOG	0	60%
	1	40%
Cân nặng	Trung bình 51kg Thấp nhất 42, cao nhất 67	
BMI	<18.5	4 (26,7%)
	≥ 18.5	11 (73,3%)
Giai đoạn bệnh		
Bướu	cT2	1 (6,7%)
	cT3	10 (66,7%)
	cT4	4 (26,6%)
Hạch	cN1	6 (40%)
	cN2	7 (46,7%)
	cN3	2 (13,3%)
Di căn xa	M0	4 (26,7%)
	M1	11 (73,3%)
Vị trí di căn	Hạch cổ - trên đòn	14 (93,3%)
	Phổi – màng phổi	5 (33,3%)
	Gan	9 (60%)

Tình trạng bệnh	Tái phát	4 (26,6%)
	Di căn de novo	11 (73,3%)
Giải phẫu bệnh	100% Carcinôm tế bào gai	
PD-L1 - CPS	>10	3 (20%)
	<10	2 (13,3%)
	Không thực hiện	10 (66,7%)
Hoá xạ đồng thời trước đó	4 (26,7%)	
Mở dạ dày	9 (60%)	

Trong nghiên cứu của chúng tôi thu nhận 15 bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh. Các bệnh nhân từ 42 tuổi trở lên, có độ tuổi trung bình là 63 tuổi, lớn nhất là 87 tuổi. Kết quả này tương tự với nhóm bệnh nhân của nghiên cứu Keynote-590 (2021) có độ tuổi trung bình là 64 tuổi. Tỷ lệ giới tính 100% là nam giới, khác biệt so với nghiên cứu Keynote-590 (2021) 82%.

Chúng tôi thu nhận nhóm bệnh nhân có ECOG = 0-1 để đưa vào nghiên cứu, tương tự như nhóm bệnh nhân Keynote-590, cân nặng trung bình 51 kg. Nghiên cứu của chúng tôi có đến 73,3% bệnh nhân có BMI ≥ 18.5 , tình trạng dinh dưỡng khá, dung nạp hoá trị tốt.

Đánh giá tình trạng bướu theo TNM, 14 bệnh nhân (93,3%) có tình trạng bướu T3-4 lúc chẩn đoán, 73,3% bệnh nhân ở nhóm di

căn ngay từ đầu. Tất cả 15 bệnh nhân đều được đánh giá vị trí di căn xa, trong đó có 6 bệnh nhân di căn hai vị trí, 2 bệnh nhân di căn 3 vị trí, thường gặp nhất là di căn hạch cổ - trên đòn chiếm tỷ lệ 93,3%, tiếp theo là di căn gan với tỷ lệ 60%, phổi – màng phổi 33,3%. Loại mô học trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi 100% là Carcinôm tế bào gai. Chúng tôi cũng tiến hành đánh giá tình trạng PD-L1, ghi nhận 3 trường hợp có CPS >10 (20%), 2 trường hợp có CPS <10 (13,3%), và 10 trường hợp (66,7%) không được đánh giá tình trạng PD-L1.

Có 4 trường hợp (26,7%) bệnh nhân được hoá xạ đồng thời trước đó ở giai đoạn tại chỗ, các bệnh nhân này tái phát di căn và đưa vào nghiên cứu của chúng tôi. Mở dạ dày nuôi ăn cũng là một đặc điểm quan trọng của nhóm nghiên cứu chúng tôi ghi nhận, 9 trường hợp (60%).

Đánh giá đáp ứng và một số độc tính

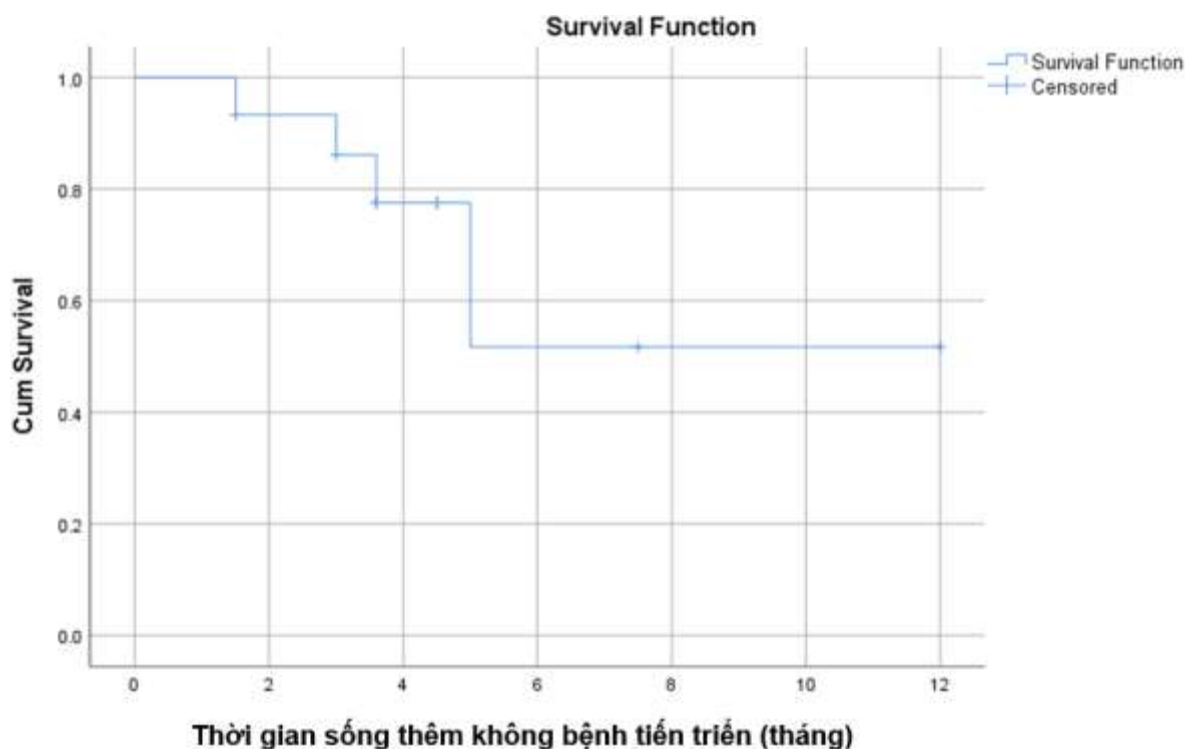
Bảng 2. Đặc điểm điều trị và đáp ứng

Đặc điểm điều trị và đánh giá đáp ứng		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Số chu kì điều trị	< 3 tháng	02	13,3%
	$\geq 3 - <6$ tháng	06	40%
	$\geq 6 - 12$ tháng	07	46,7%
Đánh giá đáp ứng	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	05	33,3%
	Bệnh ổn định	06	40%
	Bệnh tiến triển	04	26,7%

Thời gian theo dõi là 12 tháng (01/03/2023 – 31/03/2024), phác đồ được lựa chọn là 5FU – Cisplatin phối hợp Pembrolizumab, với số chu kỳ hoá trị ít nhất

là 2 chu kỳ, dài nhất là 18 chu kỳ, trung bình mỗi bệnh nhân được điều trị 5 tháng.

Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 73,3%; tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng 33,3%, kết quả này thấp hơn trong nghiên cứu Keynote-590 là 45%.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển

Nghiên cứu cho thấy trên 50% bệnh nhân sử dụng phác đồ hoá trị có Pembrolizumab chưa tiến triển tại thời điểm 5 tháng, ngoài ra trung vị sống còn không bệnh tiến triển của nghiên cứu vẫn chưa đạt được.

Bảng 3. Độc tính và tác dụng ngoại ý không mong muốn

	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
Độc tính				
Giảm bạch cầu hạt	2 (13,3%)	5 (33,3%)	-	-
Thiếu máu	4 (26,6%)	-	7 (46,6%)	-
Giảm tiểu cầu	2 (13,3%)	-	1 (6,7%)	-
Giảm độ lọc cầu thận eGFR	3 (20%)	-	-	-
AST	4 (26,6%)	-	-	-
ALT	3 (20%)	1 (6,7%)	-	-
Tác dụng phụ không mong muốn				
Nôn ói	8 (53,3%)	2 (13,3%)	-	-
Phát ban	-	-	-	-

Tiêu chảy	2 (13,3%)	4 (26,6%)	-	-
Chán ăn	9 (60%)	-	-	-
Viêm niêm mạc	7 (46,6%)	-	-	-
Rụng tóc	11 (73,3%)	-	-	-
Độc tính thần kinh ngoại biên	2 (13,3%)	5 (33,3%)	-	-
Nấc cục	1 (6,7%)	-	-	-
Viêm phổi	-	1 (6,7%)	3 (20%)	-
Dò - Thủng thực quản	-	-	2 (13,3%)	-

Kết quả của chúng tôi cho thấy độc tính chỉ gặp ở mức độ nhẹ grad 1 và 2, trong đó thường gặp là thiếu máu 26,6%, giảm bạch cầu hạt 46,6%, giảm tiểu cầu 13,3%. Tác dụng phụ không mong muốn được ghi nhận trên 100% bệnh nhân nhóm nghiên cứu, hay gặp trên da và niêm mạc nhưng chủ yếu ở mức độ nhẹ, không có bệnh nhân mức độ nặng và nặng. Tuy nhiên đáng quan ngại có đến 4 bệnh nhân (26,7%) gặp biến chứng viêm phổi, 3 bệnh nhân mức độ nặng cần phải can thiệp y khoa, trong 3 bệnh nhân này có 2 bệnh nhân dò và thủng thực quản gây nên viêm phổi nặng.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu trên 15 bệnh nhân Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng điều trị tại Bệnh viện Ung Bướu TP. Hồ Chí Minh được điều trị bằng hoá trị phối hợp Pembrolizumab, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- Tuổi mắc Ung thư thực quản tái phát di căn hoặc tiến xa tại chỗ tại vùng trong nghiên cứu của chúng tôi cao, tuổi trung vị là 64 (42 – 87); ECOG trong khoảng 0-1, 73,3% bệnh nhân có thể trạng khá, BMI $\geq$ 18.5.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 73,3%, trên 50% bệnh nhân sử dụng phác đồ hoá trị có Pembrolizumab chưa tiến triển tại thời điểm 5 tháng, ngoài ra trung vị sống còn không bệnh tiến triển của nghiên cứu vẫn chưa đạt được. Điều này cũng phù hợp với dữ liệu từ

nghiên cứu KN-590 cho trung vị sống còn không bệnh tiến triển là 6.3 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi có đặc điểm dân số tương đồng về chỉ số ECOG và độ tuổi trung bình với nghiên cứu KN-590, tuy nhiên, đây là nghiên cứu đời thực, bệnh nhân được lựa chọn thường sẽ không phù hợp hoàn toàn với tiêu chuẩn nhận bệnh của KN-590. Do đó, việc đạt được tỉ lệ PFS tại thời điểm 5 tháng là trên 50% cho thấy Pembrolizumab có vẻ có hiệu quả đồng nhất ở các nhóm dân số bất kể các đặc điểm về dịch tễ học.

- Độc tính và tác dụng phụ không mong muốn chủ yếu ở mức độ nhẹ, tuy nhiên cần chú ý đến tác dụng phụ viêm phổi và dò – thủng thực quản trên nhóm bệnh nhân này.

V. KẾT LUẬN

Liệu pháp miễn dịch nói chung và Pembrolizumab nói riêng là một điều trị phù hợp cho ung thư thực quản giai đoạn tiến xa di căn. Ngoài ra, cần lưu ý đến các yếu tố dinh dưỡng, bệnh lý đi kèm của bệnh nhân cũng như quản lý độc tính để tăng hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global cancer statistics 2020:** GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71: 209-249

2. **National Comprehensive Cancer Network.** NCCN Guidelines in Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers. Version 3. <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1433>
3. **Shirata K, Van Cutsem E. et al.** Efficacy and safety of pembrolizumab or pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the KEYNOTE-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2020; 6: 1571-1580.
4. **Shah MA, Kojima T, et al.** Efficacy and safety of pembrolizumab for heavily pretreated patients with advanced, metastatic adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus: the phase 2 KEYNOTE-180 study. *JAMA Oncol.* 2019; 5: 546-550
5. **Kojima T, Shah MA et al.** Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *J Clin Oncol.* 2020; 38: 4138-4148
6. **Shitara K, Özgüroğlu M et al.** Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018; 392: 123-133
7. **Jong-Mu Sun MD, Lin Shen MD et al.** Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet.* 2021. Volume 398 Number 10302p725-816, e11.
8. **Bang YJ, Kang YK et al.** Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer.* 2019; 22: 828-837
9. **Fuchs CS, Doi T et al.** Safety and efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol.* 2018; 4e180013
10. **Mansoor W, Kulkarni AS et al.** Health-related quality of life (HRQoL) of pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: the phase III KEYNOTE-590 study. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2021; 39 (abstr).: 168

VÚ - PHỤ KHOA

PHÂN NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Phan Ngọc Trà My¹, Hứa Thị Ngọc Hà²

TÓM TẮT

Phân loại ung thư biểu mô nội mạc tử cung hiện nay đã vượt qua giới hạn mô học truyền thống để tích hợp các đặc điểm phân tử. Mô hình phân loại phân tử hiện hành chia ung thư nội mạc tử cung thành bốn phân nhóm chính: đột biến POLE, thiếu hụt sửa lỗi bắt cặp (dMMR), bất thường p53 và nhóm đặc điểm phân tử không đặc hiệu (NSMP). Việc kết hợp đánh giá mô học và phân tử đã tạo ra một cách tiếp cận toàn diện hơn, giúp cá nhân hóa quá trình quản lý bệnh nhân. Nhờ đó, khả năng dự đoán tiên lượng bệnh và lựa chọn phác đồ điều trị hiệu quả đã được nâng cao đáng kể. Các dấu ấn sinh học phân tử ngày càng đóng vai trò trung tâm trong việc thiết lập chiến lược điều trị cả đối với bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung nguyên phát và bệnh nhân tái phát. Bài viết này sẽ tập trung phân tích chi tiết đặc điểm của từng phân nhóm phân tử, nhằm làm rõ hơn sự đa dạng sinh học của bệnh ung thư này.

Từ khóa: carcinôm nội mạc tử cung, phân loại phân tử

SUMMARY

MOLECULAR CLASSIFICATION OF ENDOMETRIAL CARCINOMA

The classification of endometrial carcinoma has evolved beyond traditional histopathological evaluation to incorporate molecular profiling. The current molecular subtyping system categorizes endometrial cancers into four primary groups: POLE mutations, mismatch repair deficiency (dMMR), p53 aberrations, and the non-specific molecular profile (NSMP) group. This integrated approach, combining histological and molecular features, provides a more comprehensive understanding of endometrial cancer, enabling personalized management of patients. Consequently, prognostic prediction and treatment planning have been significantly enhanced. Molecular biomarkers now play a pivotal role in guiding therapeutic strategies for both primary and recurrent endometrial cancer. This review will delve into the specific characteristics of each molecular subgroup to illuminate the biological heterogeneity of this disease.

Keywords: endometrial carcinoma, molecular classification

I. TỔNG QUAN VỀ UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG

Ung thư biểu mô nội mạc tử cung, một trong những loại ung thư phụ khoa phổ biến nhất, ghi nhận khoảng 417.000 ca mới được chẩn đoán và 97.000 ca tử vong trên toàn cầu vào năm 2020 [1]. Tần suất mắc bệnh này

¹Bệnh viện Từ Dũ²Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM

Chịu trách nhiệm chính: Phan Ngọc Trà My

SĐT: 0366670463

Email: pntramy1603@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

biểu hiện sự chênh lệch đáng kể giữa các khu vực địa lý, với tỷ lệ cao nhất tập trung ở Bắc Mỹ và Châu Âu, trong khi các khu vực như Châu Phi và Nam Trung Á có tỷ lệ thấp hơn đáng kể. Mặc dù thường gặp ở phụ nữ trong giai đoạn mãn kinh, bệnh cũng có thể xảy ra ở những người trẻ tuổi có các yếu tố nguy cơ như béo phì và ít vận động [1].

Chẩn đoán xác định chủ yếu dựa trên các đặc điểm mô bệnh học. Theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) phiên bản thứ 5 năm 2020 [2], phân loại mô bệnh học ung thư nội mạc tử cung gồm một số loại sau:

(1) Ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung: Có 3 độ mô học theo FIGO: độ 1, 2 và 3 với tỉ lệ thành phần đặc không tuyến và không biệt hóa gai chiếm lần lượt là 5%, >5-50% và >50%. Nếu hiện diện tế bào học không điển hình >50% thì có thể nâng thêm một độ mô học. Độ mô học 1 và 2 có thể được xếp vào nhóm độ mô học thấp và độ mô học 3 được xếp vào nhóm độ mô học cao.

(2) Ung thư biểu mô dịch trong: Luôn luôn có độ mô học cao

(3) Ung thư biểu mô tế bào sáng: Luôn luôn có độ mô học cao

(4) Ung thư biểu mô không biệt hóa và hồi biệt hóa: Luôn luôn có độ mô học cao

(5) Ung thư biểu mô hỗn hợp: Luôn luôn có độ mô học cao, gồm 2 loại mô học hoàn toàn khác nhau trong đó phải có ít nhất loại dịch trong hoặc tế bào sáng, loại trừ ung thư biểu mô không biệt hóa và hồi biệt hóa.

(6) Các loại ung thư biểu mô nội mạc tử cung khác: Luôn luôn có độ mô học cao, gồm: Ung thư biểu mô tuyến trung thận, ung thư biểu mô tuyến dạng trung thận, ung thư biểu mô tế bào gai, ung thư biểu mô dịch nhầy. Cần loại trừ khả năng ung thư thứ phát di căn đến và ung thư từ cổ tử cung.

Từ trước đến nay, các yếu tố tiên lượng cho khả năng sống sót và tái phát cũng như quyết định chiến lược điều trị gồm: độ mô học, độ sâu xâm lấn, tình trạng xâm nhập mạch (mạch máu hoặc mạch lymphô), kích thước khối u và sự liên quan đến đoạn dưới tử cung [3]. Những bệnh nhân có nguy cơ thấp được khuyến nghị chỉ theo dõi trong khi những bệnh nhân có nguy cơ trung bình cao và nguy cơ cao được khuyến nghị điều trị bổ trợ tích cực hơn. Theo Hiệp hội Ung bướu Y học Châu Âu (ESMO), các yếu tố nguy cơ tái phát cao bao gồm: mô bệnh học loại dịch trong hoặc tế bào sáng, độ mô học 3, xâm nhập sâu $\geq 50\%$ vách cơ, xâm nhập mạch, giai đoạn tiến triển, di căn hạch, kích thước u >2cm [3].

II. ĐẶC ĐIỂM CÁC NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ BIỂU MÔ NỘI MẠC TỬ CUNG

Atlas bộ gen ung thư (The Cancer Genome Atlas – TCGA) đã đánh giá một số lượng lớn bệnh ung thư thông qua giải trình tự bộ gen, bao gồm cả ung thư nội mạc tử cung [4] và đưa ra hệ thống phân loại phân tử của ung thư nội mạc tử cung. Có 4 nhóm phân tử được đề xuất dựa trên đặc điểm di truyền khác nhau:

(1) Polymerase ϵ (đột biến POLE, siêu đột biến),

(2) Bất ổn định vi vệ tinh (MSI, tăng đột biến),

(3) Đột biến gen TP53, (bất thường protein p53) số copy cao.

(4) Hồ sơ phân tử không đặc hiệu: số copy thấp

Phân loại phân tử khối u có thể thực hiện trên mẫu mô bệnh đã cố định trong formalin và vùi trong paraffin dựa vào sự kết hợp của hóa mô miễn dịch (HMMD) và giải trình tự gen.

- HMMD dùng để kiểm tra các protein sửa chữa lỗi bắt cặp sai (MMR: Mismatch repair) được mã hóa bởi các gen MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6.

- HMMD dùng để kiểm tra protein p53 (loại hoang dã hay bất thường).

- Giải trình tự gen POLE để tìm đột biến.

Điều này đã được chứng minh là đặc biệt hữu ích trong việc đánh giá tiên lượng ở ung thư nội mạc tử cung dạng nội mạc tử cung độ 3 [(2)] và có thể hữu dụng với những dạng mô học khác của ung thư nội mạc tử cung.

Nhóm đột biến POLE

POLE hay còn gọi là DNA polymerase epsilon là enzyme quan trọng trong việc sửa lỗi và sao chép DNA. Đột biến POLE gây gánh nặng đột biến bản thể (somatic) cao, >100 đột biến mỗi megabase [4], làm tăng kháng nguyên mới và cải thiện khả năng giám sát miễn dịch. Đặc điểm này có thể giúp giải thích các kết cục tốt của bệnh nhân. Phân nhóm phân tử này còn khá mới và chiếm tỉ lệ tương đối thấp, khoảng 5 - 10% ung thư nội mạc tử cung [4,5] và thường gặp ở loại ung thư dạng nội mạc tử cung và gặp ở phụ nữ trẻ tuổi. Đặc điểm mô bệnh học ở các u mang đột biến POLE thường khá ác tính với độ mô học cao, đặc điểm hình thái mơ hồ, thỉnh thoảng có các tế bào khổng lồ, những tế bào miễn dịch thâm nhập quanh u (TILs) rõ ràng, xâm nhập sâu và xâm nhập mạch.

Kết cục bệnh nhân tương đối tốt, có thể do đáp ứng tốt với điều trị hoặc do cải thiện khả năng giám sát hệ miễn dịch. Việc điều trị xuống thang kết hợp với các yếu tố nguy cơ nhất là ở các bệnh nhân có đột biến POLE đang được đánh giá trong nhiều thử nghiệm lâm sàng [6].

Xét nghiệm đột biến POLE chỉ có thể được đánh giá qua giải trình tự gen và tương đối ít phổ biến. Chỉ một vài loại đột biến POLE liên quan đến kiểu hình siêu đột biến. Bên cạnh đó, đột biến POLE có thể đi kèm với các đột biến khác như đột biến TP53, hoặc thiếu hụt sửa sai bắt cặp gen.

Nhóm bất ổn định vi vệ tinh

Con đường sửa lỗi bắt cặp DNA (Mismatch repair – MMR) gồm nhiều protein có nhiệm vụ nhận diện và sửa lỗi bắt cặp DNA. Hệ thống này gồm 4 gen chính: MLH1, PMS2, MSH2 và MSH6. Đột biến bất kì gen nào có thể do di truyền hoặc mắc phải, ngoài ra, sự mất biểu hiện protein có thể do sự im lặng biểu sinh. Sự thiếu hụt trong con đường bắt cặp sửa lỗi (MMR deficiency - dMMR) gây tích lũy hàng trăm đến hàng ngàn đột biến dẫn đến kiểu hình tăng đột biến, hay bất ổn định vi vệ tinh mức độ cao (MSI-H).

Nhóm đột biến này có tiên lượng trung bình. Về mặt hình thái thường có xâm nhập mạch, độ mô học cao hơn có thể có độ mô học 2 và 3 nhưng cũng có thể gặp ở bất kì độ mô học nào, TILs rõ, có thể có hình thái cấu trúc vi thể u kiểu vi nang, sợi dài hoặc phân mảnh (hình thái xâm nhập dạng MELF), biệt hóa nhầy. Khoảng 20-30% ung thư nội mạc có đột biến này, trong đó 3-5% liên quan đến di truyền (Hội chứng Lynch). Theo khuyến cáo của Nhóm Đồng thuận Quốc tế Manchester về quản lý các ung thư phụ khoa trong hội chứng Lynch [7], nên sàng lọc hội chứng Lynch ở ung thư nội mạc tử cung khi bệnh nhân được chẩn đoán ở độ tuổi dưới 60 tuổi (mức độ khuyến nghị B) hoặc bệnh nhân được chẩn đoán ở bất kỳ độ tuổi nào nhưng

có thêm một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ sau: (1) tiền sử cá nhân mắc nhiều ung thư liên quan đến hội chứng Lynch, (2) có thành viên trong gia đình có quan hệ huyết thống mắc ung thư liên quan đến hội chứng Lynch ở độ tuổi dưới 60, (3) đặc điểm bệnh lý gợi ý mạnh về ung thư liên quan đến hội chứng Lynch (mức độ khuyến cáo B). Có thể xác định tình trạng suy giảm sửa chữa lỗi bắt cặp (dMMR) dựa vào sự mất biểu hiện HMMD của một trong bốn loại protein MLH1, MSH2, MSH6 và PMS2. Bên cạnh HMMD còn có thể sử dụng các xét nghiệm phân tử PCR hoặc giải trình tự gen để xác định tình trạng bất ổn định vi vệ tinh (MSI) từ đó lọc được đối tượng tiếp tục thực hiện xét nghiệm dòng mầm cho đột biến liên quan hội chứng Lynch. Độ tương hợp của HMMD và các xét nghiệm phân tử trong việc xác định tình trạng dMMR/MSI khá cao. Trong trường hợp mất biểu hiện MLH1 (có thể kèm hoặc không kèm mất biểu hiện PMS2) cần thực hiện thêm xét nghiệm methyl hóa promoter MLH1 để loại các trường hợp mất biểu hiện do methyl hóa.

Tình trạng MMR liên quan đến tiên lượng và điều trị [6]. Thiếu hụt MMR có thể gây ung thư cũng như tạo được các kháng nguyên khiến u nhạy cảm với liệu pháp miễn dịch đặc biệt là thuốc ức chế PD-1. Theo Le DT et al., tỉ lệ đáp ứng điều trị là 52% và tỉ lệ bệnh chứng là 73% [8]. FDA đã thông qua pembrolizumab cho điều trị u đặc có dMMR mà không thể cắt bỏ hoặc di căn sau điều trị hoặc không có điều trị thay thế [6]. Ung thư nội mạc với ổn định vi vệ tinh hoặc sửa lỗi bắt cặp nguyên vẹn (MMR proficient - pMMR) cho thấy đáp ứng kém với ức chế

PD-1. Tuy nhiên, một số trường hợp có đáp ứng với sự kết hợp giữa lenvatinib và pembrolizumab.

Nhóm đột biến TP53 - p53 bất thường, “Số copy cao”

Việc phân loại phân tử của phân nhóm “số copy cao” được xác định bằng cách xác định đặc tính phân tử mở rộng, bao gồm đánh giá hơn 1,3 triệu nucleotide đơn đa hình để xác định trạng thái số lượng copy. Phần lớn đều có đột biến TP53 và có thể được xác định qua NGS hoặc hóa mô miễn dịch p53 với độ tương hợp lên đến 88% và có thể lên đến 92% khi loại bỏ các trường hợp có kèm theo đột biến POLE và dMMR [9].

Phân nhóm này chiếm khoảng 13-18% các loại ung thư biểu mô nội mạc tử cung. Đặc điểm mô học ở phân nhóm này thường là có xâm nhập mạch, nhân tế bào không điển hình, thường gặp ở loại mô học dịch trong, nhưng cũng có thể gặp ở dạng nội mạc tử cung độ cao. Bệnh nhân lớn tuổi hơn, gây hơn và thường ở giai đoạn tiến xa. Phân nhóm này có tiên lượng xấu nhất và có được lợi ích từ hóa – xạ trị hỗ trợ, nhất là ở giai đoạn sớm [9].

Bên cạnh đó, khuếch đại HER-2-neu thường đi kèm với đột biến TP53 do vậy nhóm bệnh nhân này có thể hưởng lợi khi thêm trastuzumab vào điều trị bất kể loại mô học [10].

Nhóm đặc điểm phân tử không đặc hiệu (NSMP- No Specific Molecular Profile); “Số copy thấp”

Đây là nhóm thường gặp nhất, chiếm khoảng 50% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung với tiên lượng trung bình, có đặc điểm phân tử không có đột biến POLE,

không bất thường TP53, hay dMMR, do vậy nhóm này còn được gọi là nhóm đặc điểm phân tử không đặc hiệu. Ở phân nhóm này, hầu hết là ung thư có dạng nội mạc tử cung, độ mô học thấp hơn, biểu hiện với ER, PR và gánh nặng đột biến thấp khi so với phân nhóm đột biến POLE và dMMR, thường có các đột biến PTEN, CTNNB1, PIK3CA, ARID1A, và KRAS. Đặc điểm lâm sàng thường gặp ở phụ nữ trẻ tuổi hơn với chỉ số khối cơ thể BMI lớn hơn, sử dụng estrogen ngoại sinh. Phân nhóm này rất đa dạng, phần lớn gặp ở ung thư biểu mô dạng nội mạc tử cung độ mô học thấp, có thể có biệt hóa gai, TILs thấp, giai đoạn sớm chỉ cần phẫu thuật và theo dõi, số ít còn lại với các đặc điểm giải phẫu bệnh ác tính hơn có thể cần điều trị tích cực hơn. Do vậy, việc cải thiện hiểu biết về các đặc điểm giải phẫu bệnh và phân tử với mục đích điều trị là lĩnh vực đáng được quan tâm [6].

Phần lớn các trường hợp ung thư nội mạc tử cung có thể được phân loại vào một trong bốn phân nhóm phân tử. Tuy nhiên, ở một nhóm nhỏ bệnh nhân (3-5%), phân tích phân tử sẽ cho thấy nhiều hơn một loại biến đổi phân tử (ví dụ: ung thư nội mạc tử cung có đột biến POLE kèm dMMR, đột biến POLE kèm bất thường p53, ...), các trường hợp này được gọi là ung thư nội mạc tử cung "phân loại đa". Trái ngược với tiên lượng tốt của ung thư nội mạc tử cung có đột biến POLE, phân nhóm bất thường p53 có liên quan đến kết quả điều trị kém. Ở những trường hợp này thì câu hỏi luôn được đặt ra là liệu đặc

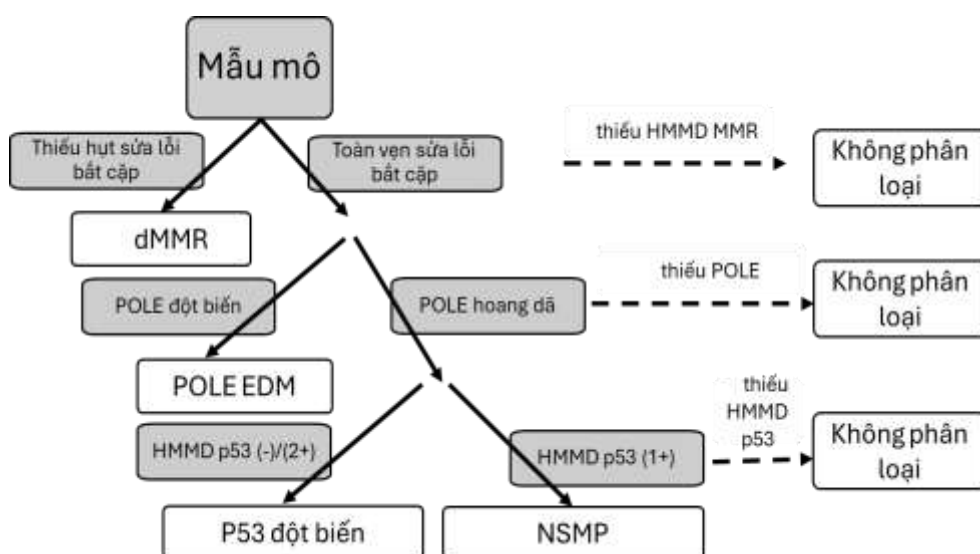
điểm lâm sàng của u sẽ đi theo hướng của nhóm phân tử nào. Dữ liệu sống sót hiện có cho thấy các trường hợp có đột biến POLE kèm với bất thường p53 có kết quả điều trị tương đương với các trường hợp có đột biến POLE nhưng không có biểu hiện bất thường của p53. Những phát hiện này cho thấy các đột biến TP53 trong các "phân loại đa" này có thể là đột biến "hành khách" (không ảnh hưởng đến diễn tiến lâm sàng), chỉ ra rằng các trường hợp này nên được phân loại và điều trị như các trường hợp có đột biến POLE [11].

III. TRÌNH TỰ XÉT NGHIỆM ĐỂ PHÂN NHÓM PHÂN TỬ UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Phân loại phân tử đã được chứng minh là có tác dụng làm rõ tiên lượng ở ung thư biểu mô nội mạc tử cung có nguy cơ thấp, trung bình và cao.

Theo ProMisE

Dựa trên nền tảng các phân nhóm phân tử của TCGA (The Cancer Genome Atlas), hệ thống phân loại nguy cơ phân tử ProMisE (Hình 1) được xây dựng năm 2017 theo trình tự như sau: (1) nhuộm hóa mô miễn dịch để xác định tình trạng sửa chữa lỗi bắt cặp (MMR), (2) tiếp theo là xét nghiệm gen POLE để xác định tình trạng đột biến, (3) và cuối cùng là nhuộm hóa mô miễn dịch protein 53 (p53). Từ đó phân ra 4 nhóm phụ: dMMR, đột biến POLE, p53 đột biến (bất thường) và nhóm hồ sơ phân tử không đặc hiệu [5].

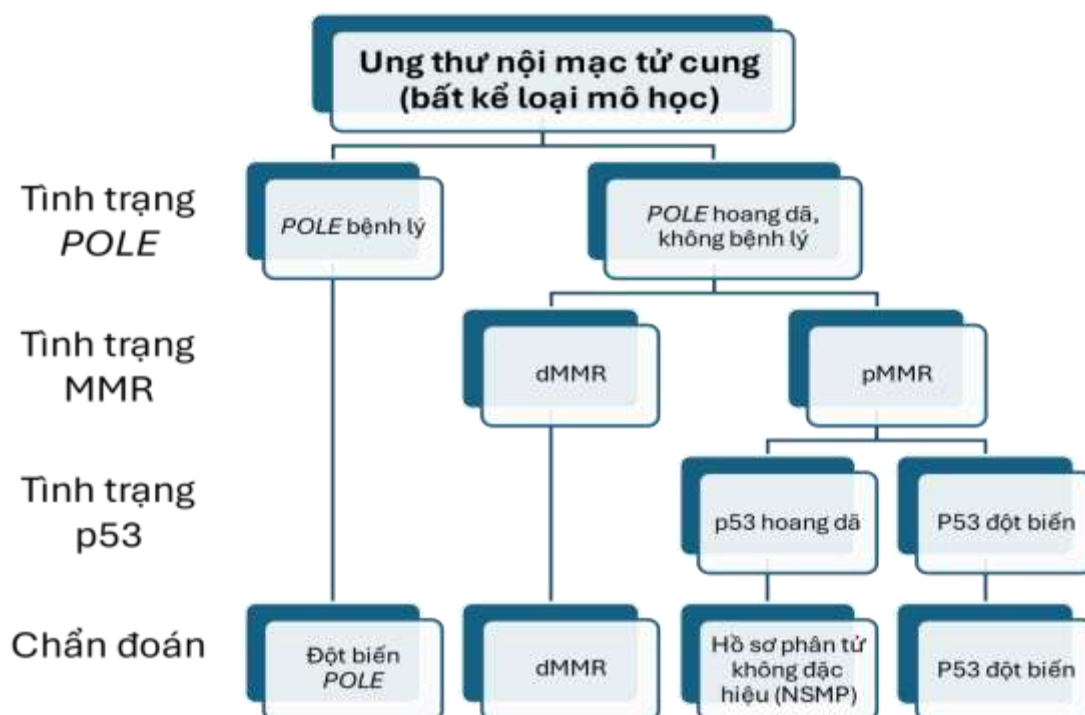


Hình 1: Sơ đồ phân loại phân nhóm phân tử ung thư nội mạc tử cung theo ProMisE [6]

Theo ESMO

Sau đó, vào năm 2022, ESMO có đề cập đến trình tự các xét nghiệm thực hiện để phân nhóm phân tử ung thư nội mạc tử cung với vài sự khác biệt (Hình 2). (1) Bắt đầu

bằng xét nghiệm gen POLE, (2) tiếp theo là dùng phương pháp hóa mô miễn dịch để xác định trình trạng p53 và tình trạng sửa chữa lỗi bất cập [3].



Hình 2: Trình tự các xét nghiệm để phân nhóm phân tử ung thư nội mạc tử cung theo ESMO [3]

Việc xác định đột biến POLE chỉ có thể được thực hiện dựa vào các xét nghiệm phân tử như PCR, giải trình tự gen Sanger, giải trình tự gen thế hệ kế tiếp (Next generation sequencing: NGS).

Kỹ thuật nhuộm HMMD đã được thiết lập tốt đối với protein p53 và MMR (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) hiện được khuyến cáo là phương pháp thực hành tiêu chuẩn cho tất cả các mẫu bệnh phẩm ung thư biểu mô nội mạc tử cung bất kể loại mô học nào và để hoàn thành phân loại phân tử theo thuật toán chẩn đoán (Hình 1), bằng cách giải trình tự miền exonuclease của POLE.

Vì hiện tại không phải tất cả các phòng xét nghiệm đều có thể thực hiện phân loại phân tử trên tất cả các ung thư biểu mô nội mạc tử cung, nên ưu tiên phân loại phân tử đối với các trường hợp mà kết quả có liên quan đến hướng dẫn khuyến nghị điều trị hỗ trợ. Điều này đặc biệt áp dụng cho những trường hợp ung thư biểu mô nội mạc tử cung độ cao hay ở giai đoạn cao (giai đoạn FIGO II), vì hiệu quả lâm sàng đối với những bệnh nhân này sẽ rõ rệt nhất.

Đề nghị trình tự xét nghiệm ở các nơi trang thiết bị còn hạn chế

Tại những cơ sở y tế có hạn chế về trang thiết bị, việc tiếp cận các xét nghiệm phân tử, đặc biệt là xét nghiệm đột biến POLE gặp nhiều khó khăn. Tuy nhiên, xét đến tỷ lệ thấp của đột biến POLE và tiên lượng tương đối tốt của nhóm bệnh nhân này, việc đánh giá dựa trên các yếu tố hình thái và đánh giá hóa mô miễn dịch (HMMD) các protein p53 và MMR vẫn đảm bảo độ chính xác cần thiết trong việc tiên lượng và đưa ra quyết định điều trị cho phần lớn (khoảng 90%) bệnh nhân.

IV. Ý NGHĨA CỦA PHÂN NHÓM PHÂN TỬ CỦA UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Ý nghĩa tiên lượng

Các phân nhóm phân tử tương ứng với một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và tiên lượng được trình bày trong Bảng 1. Nhóm có tiên lượng tốt nhất là nhóm đột biến POLE, nhóm tiên lượng xấu nhất là nhóm đột biến TP53.

Bảng 1: Phân nhóm phân tử và tiên lượng [3]

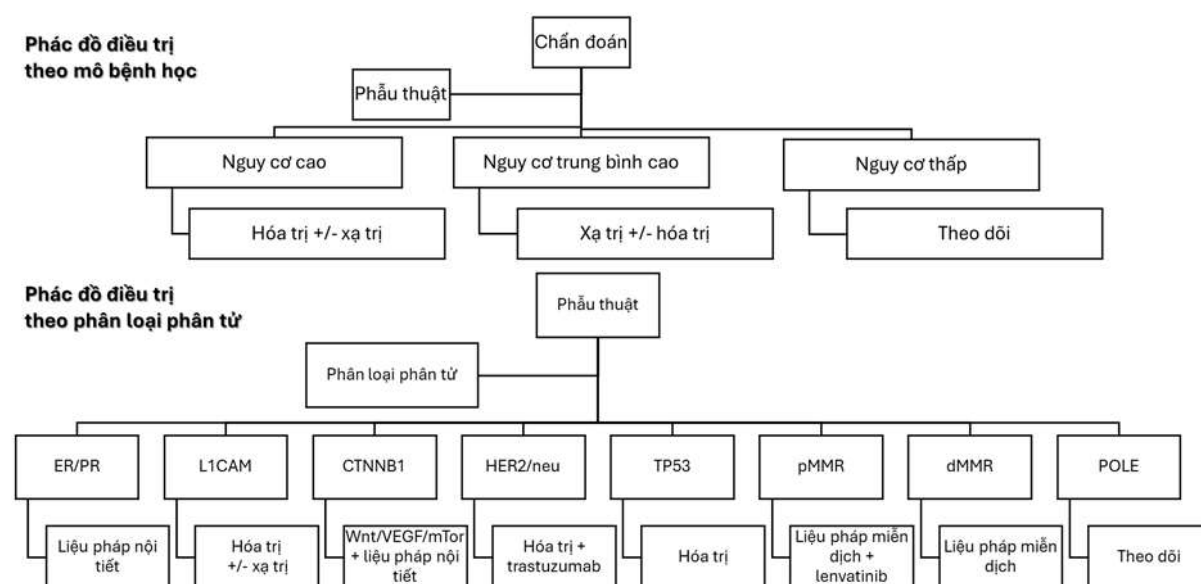
Nhóm phân tử Đặc điểm	Đột biến POLE	dMMR	Đột biến TP53	Hồ sơ phân tử không đặc hiệu
Đặc điểm mô bệnh học	Dạng nội mạc tử cung	Dạng nội mạc tử cung	Tất cả loại mô học	Hầu hết là độ thấp
	Thường là độ cao	Thường là độ cao	Hầu hết là độ cao	Thường là độ thấp
	Hình thái học không rõ ràng	Xâm nhập mạch	Nhiều nhân không điển hình	Biệt hóa tế bào gai
	TILs và TLSs chiếm ưu thế	TILs chiếm ưu thế Xâm nhập kiểu MELF	TILS thấp	ER/PgR lan tỏa, Không có

				TILs
Đặc điểm lâm sàng	BMI thấp	BMI cao	BMI thấp	BMI cao
	Giai đoạn sớm (IA-IB)	Hội chứng Lynch	Giai đoạn tiến xa	
	Khởi phát sớm		Khởi phát muộn	
Xét nghiệm chẩn đoán	NGS/Sanger/Hotspot: P286R, V411L, S297F, A456P, S459F	+ HMMD MMR: MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 + Xét nghiệm MSI	HMMD p53	
Tiền lượng	Tốt	Trung bình	Xấu	Trung bình tùy giai đoạn

Thay đổi hướng điều trị

Hình 3 minh họa sự thay đổi từ thuật toán điều trị dựa trên mô bệnh học truyền thống sang thuật toán điều trị theo phân loại phân tử. Mô hình này được xây dựng dựa trên tổng hợp dữ liệu hiện có và các kết quả tiềm năng từ các thử nghiệm trong tương lai, nhưng

không phải là một thuật toán điều trị được xác nhận. Các thử nghiệm lâm sàng trong tương lai sẽ giúp làm sáng tỏ liệu các phương pháp điều trị dựa trên phân tử có nên thay thế các phương pháp điều trị dựa trên mô bệnh học, hay liệu hai mô hình này có nên được kết hợp [6].



Hình 3: Phác đồ điều trị tiềm năng ung thư nội mạc tử cung [6]

V. KẾT LUẬN

Các yếu tố nguy cơ ở ung thư biểu mô nội mạc tử cung đã được sử dụng trong nhiều thập kỷ để phân tầng nguy cơ và quyết định phác đồ điều trị. Tuy nhiên, ngày nay, các đặc điểm phân tử đang dần được quan tâm nhiều hơn, đóng góp vào hiểu biết về u từ đó

có thể bổ sung các yếu tố nguy cơ kinh điển. Các phương pháp điều trị trong tương lai cho ung thư nội mạc tử cung rất hứa hẹn. Tuy nhiên, vẫn còn cần thêm nhiều bằng chứng để khẳng định chính xác vai trò của các đột biến phân tử cũng như các phương pháp điều trị mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F:** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Cancer Journal for Clinicians*. Volume 71, Issue 3 p. 209-249.
2. **Kim K-R.** Tumours of the uterine corpus. In: Lokuhetty D, White V A, Watanabe R, eds. *Female genital Tumours*. 5th ed. Lyon: Internal Agency for Research on Cancer (IARC); 2020: 245-308.
3. **Colombo N, Preti E, Landoni F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C,** ESMO Guidelines Working Group Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi33–8.
4. **Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, et al.** Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67–73. 10.1038/nature12113
5. **Talhok A, McConechy MK, Leung S, et al.** Confirmation of ProMisE: a simple, genomics-based clinical classifier for endometrial cancer. *Cancer* 2017;123:802–13.
6. **Corr B, Cosgrove C, Spinoso D, Guntupalli S.** Endometrial cancer: molecular classification and future treatments. *BMJ Med*. 2022 Oct 31;1(1):e000152.
7. **Crosbie EJ, Ryan NAJ, Arends MJ et al.** The Manchester International Consensus Group recommendations for the management of gynecological cancers in Lynch syndrome. *Genet Med*. 2019 Oct;21(10):2390-2400.
8. **Le DT, Uram JN, Wang H, et al.** Pd-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509–20.
9. **León-Castillo A, de Boer SM, Powell ME, et al.** Molecular classification of the PORTEC-3 trial for high-risk endometrial cancer: impact on prognosis and benefit from adjuvant therapy.
10. **Vermij L, Horeweg N, Leon-Castillo A, et al.** Her2 status in high-risk endometrial cancers (PORTEC-3): relationship with Histotype, molecular classification, and clinical outcomes. *Cancers* 2020;13:44. 10.
11. **Vermij L, Smit V, Nout R, Bosse T.** Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management. *Histopathology*. 2020 Jan;76(1):52-63.

VAI TRÒ CỦA CHỤP CỘNG HƯỞNG TỪ VÙNG CHẬU TRONG XẾP HẠNG BƯỚU UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG TRƯỚC PHẪU THUẬT

Đoàn Trọng Nghĩa^{1,2}, Trần Đặng Ngọc Linh^{2,3}, Nguyễn Văn Tiến,
Tạ Thanh Liêu¹, Võ Tiến Tân Nhi¹, Trần Thị Kim Liên¹,
Nguyễn Thị Cẩm Tú¹, Nguyễn Phạm Ngọc Châu⁴

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Tiên lượng của ung thư nội mạc phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm: giai đoạn bệnh, độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm kênh cổ tử cung, xâm lấn khoang lympho – mạch máu (LVSI), grad mô học và tình trạng di căn hạch. Chụp cộng hưởng từ (MRI) bụng chậu có tương phản từ là phương tiện có thể giúp chẩn đoán giai đoạn ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật vì giúp đánh giá độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung và di căn hạch chậu. chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá độ chính xác của MRI trong việc xếp hạng bướu ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Chúng tôi nghiên cứu 95 trường hợp ung thư nội mạc tử cung được điều trị tại khoa Ngoại phụ khoa – Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 12/2019 đến tháng 9/2022.

Kết quả: Trường hợp có tuổi trung bình là 55,5 tuổi (27-85). Cộng hưởng từ có độ chính xác và giá trị tiên đoán dương cao trong xác định bướu đã xâm lấn cơ hay không, lần lượt là 91,6% và 94,2%. Giá trị tiên đoán dương trong xâm lấn cơ sâu ở bệnh nhân chưa mãn kinh khá cao, lên đến 81,8%. Tuy nhiên, cộng hưởng từ có giá trị tiên đoán dương trong xâm lấn cơ sâu ở bệnh nhân đã mãn kinh khá thấp, chỉ khoảng 50%. Đa phần bệnh nhân bị chẩn đoán quá mức. Trong chẩn đoán xâm lấn thanh mạc, cộng hưởng từ có giá trị tiên đoán âm rất cao (94,4%) nhưng giá trị tiên đoán dương khá thấp (chỉ khoảng 40%). Tương tự, cộng hưởng từ có giá trị tiên đoán âm trong xâm lấn mô đệm cổ tử cung cao (lên đến 89,2%) nhưng độ nhạy thấp (chỉ khoảng 47,1%).

Kết luận: Nghiên cứu của chúng tôi có độ chính xác trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu thấp hơn so với các nghiên cứu khác do kết quả chụp cộng hưởng từ của nhiều nơi và chưa áp dụng việc đánh giá trọn bệnh phẩm một cách thường quy. Tuy nhiên, nghiên cứu cho thấy MRI có thể dùng để loại trừ trước mổ các trường hợp cần cắt tử cung tận gốc di bướu lan mô đệm cổ tử cung do MRI có giá trị tiên đoán âm rất tốt.

Từ khóa: ung thư nội mạc tử cung, cộng hưởng từ, xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung.

SUMMARY

THE ROLE OF PELVIC MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN STAGING ENDOMETRIAL CANCER BEFORE SURGERY

¹Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

²Bộ môn Ung thư, Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh

³Khoa Xạ 1, Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh

⁴Khoa khám bệnh, Bệnh viện Đại học Y dược TP. Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Đoàn Trọng Nghĩa

SĐT: 0382600823

Email: dtngnhia@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 28/7/2024

Objectives: The prognosis of endometrial cancer depends on many factors, including: stage of disease, depth of myometrial invasion, parametrial invasion, lymphovascular space invasion (LVSI), histological grade and nodal status. Contrast-enhanced abdominal-pelvic magnetic resonance imaging (MRI) is a modality that can help diagnose the stage of endometrial cancer before surgery because it helps assess the depth of myometrial invasion, parametrial invasion and pelvic nodal metastasis. We conducted this study to evaluate the accuracy of MRI in staging endometrial cancer before surgery.

Materials and methods: We studied 95 cases of endometrial cancer treated at the Department of Surgery 2 - Ho Chi Minh City Oncology Hospital from December 2019 to September 2022.

Results: The mean age of the 95 cases was 55.5 years (27-85). MRI had high accuracy and positive predictive value in determining whether the tumor had invaded the myometrium or not, which were 91.6% and 94.2%, respectively. The positive predictive value in deep myometrial invasion in premenopausal patients was quite high, up to 81.8%. However, MRI had low positive predictive value in deep myometrial invasion in postmenopausal patients, only about 50%. Most patients were overdiagnosed. In diagnosing parametrial invasion, MRI had very high negative predictive value (94.4%) but low positive predictive value (only about 40%). Similarly, MRI had high negative predictive value in parametrial invasion (up to 89.2%) but low sensitivity (only about 47.1%).

Conclusions: Our study had lower accuracy in diagnosing deep myometrial invasion than other studies due to the results of MRI from different hospitals and not applying the routine evaluation of the whole specimen. However, the

study showed that MRI can be used to exclude preoperatively the cases that need radical hysterectomy due to cervical stromal invasion because MRI had very good negative predictive value.

Keywords: endometrial carcinoma, MRI, myometrial invasion, cervical stromal invasion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư nội mạc tử cung là ung thư thường gặp đứng hàng thứ sáu trong các bệnh lý ung thư của phụ nữ trên thế giới, sau ung thư vú, đại trực tràng, phổi, cổ tử cung và tuyến giáp[6]. Năm 2018, trên thế giới có khoảng 383.069 phụ nữ được chẩn đoán ung thư nội mạc tử cung với tần suất là 8,4/100.000 dân[6]. Tử suất của bệnh là 1,8/100.000 dân[6].

Tại Việt Nam, theo số liệu ghi nhận ung thư toàn cầu (GLOBOCAN 2018) của Cơ quan Quốc tế nghiên cứu Ung thư (IARC) thì ung thư nội mạc đứng hàng thứ hai về mặt bệnh suất và thứ ba về tử suất trong số các loại ung thư phụ khoa. Theo đó, tần suất và tử suất của bệnh lần lượt là 7,1/100.000 và 2/100.000 phụ nữ[6].

Tiên lượng của ung thư nội mạc phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm: giai đoạn bệnh, độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm kênh cổ tử cung, xâm lấn khoang lympho – mạch máu (LVSI), grad mô học và tình trạng di căn hạch. Chụp cộng hưởng từ (MRI) bụng chậu có tương phản từ là phương tiện có thể giúp chẩn đoán giai đoạn ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật vì giúp đánh giá độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung và di căn hạch chậu[9]. Tỷ lệ di căn hạch sau phúc mạc tăng từ 3% ở những người bệnh xâm lấn cơ nông lên đến 46% ở những người bệnh xâm lấn cơ sâu[1]. Do đó, việc đánh giá chính xác tình trạng bướu trước

phẫu thuật kết hợp với loại mô học khi nạo sinh thiết lòng tử cung sẽ giúp phẫu thuật viên lên kế hoạch chính xác cho cuộc mổ, trong đó quan trọng nhất là quyết định có cần nạo hạch sau phúc mạc hay không.

Hiện nay, tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Hồ Chí Minh vẫn chưa có nghiên cứu đánh giá độ chính xác của MRI trong việc xếp hạng bướu ung thư nội mạc tử cung trước phẫu thuật. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm trả lời cho câu hỏi nghiên cứu: “Chụp cộng hưởng từ vùng chậu có tương phản từ đánh giá xếp hạng bướu trong ung thư nội mạc tử cung trước mổ có độ chính xác như thế nào?”. Nghiên cứu của chúng tôi có hai mục tiêu sau, bao gồm:

1. Xác định tỉ lệ đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ tử cung trước phẫu thuật của MRI trong ung thư nội mạc tử cung.
2. Xác định tỉ lệ đánh giá chính xác xâm lấn mô đệm cổ tử cung trước phẫu thuật của MRI trong ung thư nội mạc tử cung.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

- Chẩn đoán xác định bằng giải phẫu bệnh trước và/hoặc sau mổ là carcinôm nội mạc tử cung.
- Được chụp MRI vùng chậu có tương phản từ tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM hoặc đã được chụp tại bệnh viện khác.
- Được phẫu thuật xếp giai đoạn tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân đã được điều trị ung thư trước đó hoặc bệnh tái phát.
- Bệnh nhân không được phẫu thuật cắt tử cung.
- Bệnh nhân không còn hình ảnh sang thương trên MRI.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện từ 12/2019 đến 9/2022, tại Khoa Ngoại 2, Bệnh viện Ung Bướu Tp.HCM.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: cắt ngang mô tả.

Cỡ mẫu:

Công thức tính cỡ mẫu cho việc ước lượng một tỉ lệ với khoảng tin cậy 95% và sai số 0,05 là

$$N \geq \frac{1,96^2 \times p \times (1-p)}{0,05^2}$$

Trong đó:

- N: Cỡ mẫu
- p: Tỉ lệ theo y văn

Cỡ mẫu theo mục tiêu đánh giá xâm lấn cơ tử cung chính xác trên MRI theo nghiên cứu của Peungjesada S. là 98%[8]. Cỡ mẫu là $n \geq 31$

Cỡ mẫu theo mục tiêu đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung chính xác trên MRI theo nghiên cứu của Haldorsen I.S. là 96%[4]. Cỡ mẫu là $n \geq 60$

Vậy cỡ mẫu tổng cộng cho cả hai mục tiêu là $n \geq 60$

Phương pháp chọn mẫu:

- Chọn tất cả bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung được chẩn đoán dựa trên kết quả giải phẫu bệnh qua nạo sinh thiết lòng tử cung, nhập khoa ngoại Phụ khoa.
- Các bệnh nhân này được làm các xét nghiệm:
 - + Xét nghiệm tiền phẫu
 - + MRI chậu hoặc MRI bụng chậu có tương phản từ
- Từ kết quả xét nghiệm trên, các bệnh nhân được chia thành 2 nhóm:
 - + Bệnh nhân không có chỉ định phẫu thuật: tổng trạng suy kiệt, di căn xa không thể cắt bỏ được, carcinomatosis sẽ được loại ra khỏi nghiên cứu

+ Bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật sẽ được nhận vào để tiếp tục đánh giá.

+ Trong nhóm bệnh nhân có chỉ định phẫu thuật thì chia làm 2 nhóm tùy theo loại phẫu thuật:

+ Cắt tử cung có/hoặc không có nạo hạch sau phúc mạc: nhận vào mẫu nghiên cứu.

+ Không thể cắt tử cung do bướu lan tràn, quá chỉ định phẫu thuật: Loại khỏi nghiên cứu

- Các mẫu bệnh phẩm cắt tử cung có/hoặc không có mẫu hạch chậu sẽ được phẫu tích tại phòng mổ hoặc gửi toàn bộ bệnh phẩm. Sau đó được đưa đến khoa giải phẫu bệnh nhuộm H&E thường qui để xác định độ sâu xâm lấn cơ, xâm lấn mô đệm cổ tử cung và độ biệt hóa mô học.

Nội dung nghiên cứu:

- Tỷ lệ đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ tử cung trước phẫu thuật của MRI trong ung thư nội mạc tử cung dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật:

$$a1 = \frac{b1}{c1}$$

Trong đó:

a1: Tỷ lệ đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ trước phẫu thuật của MRI

b1: Số người bệnh có kết quả MRI đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ

c1: Tổng số bệnh nhân được cắt tử cung

- Tỷ lệ đánh giá chính xác xâm lấn mô đệm cổ tử cung trước phẫu thuật của MRI trong ung thư nội mạc tử cung dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật:

$$a2 = \frac{b2}{c2}$$

Trong đó:

a2: Tỷ lệ đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ trước phẫu thuật của MRI

b2: Số người bệnh có kết quả MRI đánh giá chính xác độ sâu xâm lấn cơ

c2: Tổng số bệnh nhân được cắt tử cung

Phương pháp thu thập số liệu:

- Các số liệu thu thập được sẽ được xử lý trên phần mềm STATA 10, EXCEL.

- Các phân tích đơn biến được sử dụng để mô tả đặc điểm các biến và tần suất của chúng

- Chúng tôi sử dụng phép kiểm chi bình phương (χ^2) và phép kiểm chính xác Fisher cho các biến định tính; phép kiểm t-Student cho các biến định lượng. Giá trị $p < 0,05$ là có ý nghĩa thống kê.

- Kết quả nghiên cứu được trình bày dưới dạng bảng, biểu đồ, hình ảnh và mô tả.

Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu được dựa trên thiết kế cắt ngang mô tả, không can thiệp vào quá trình điều trị của bệnh nhân. Tất cả bệnh nhân đều điều trị theo phác đồ điều trị hiện tại của khoa. Do đó, nghiên cứu không vi phạm y đức.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 12/2020 đến 09/2022, chúng tôi nghiên cứu 95 trường hợp ung thư nội mạc tử cung được điều trị tại khoa Ngoại 2 – Bệnh viện Ung bướu Thành phố Hồ Chí Minh với những kết quả như sau.

Trong 95 bệnh nhân được nghiên cứu, tuổi thấp nhất là 27 tuổi, cao nhất là 85 tuổi, tuổi trung bình là 55,5 tuổi $\pm$ 9,77 tuổi. Nhóm tuổi lớn nhất là 60 tuổi, chiếm tỷ lệ 40%. Đa số tất cả các trường hợp đều là loại carcinôm tuyến dạng nội mạc tử cung chiếm tỷ lệ 88,4%. Các trường hợp còn lại là carcinôm tuyến.

Bảng 1. Đối chiếu tình trạng xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	Có xâm lấn cơ	
MRI	Không xâm lấn cơ	5	3	8
	Có xâm lấn cơ	5	82	87
	Tổng	10	85	95

Nhận xét: Trong chẩn đoán tình trạng xâm lấn cơ, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương lần lượt là 96,5%; 50%; 91,6%; 62,5% và 94,2%.

Bảng 2. Đối chiếu tình trạng xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân chưa mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	Có xâm lấn cơ	
MRI	Không xâm lấn cơ	2	1	3
	Có xâm lấn cơ	1	21	22
	Tổng	3	22	25

Nhận xét: Ở bệnh nhân chưa mãn kinh, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương trong chẩn đoán xâm lấn cơ lần lượt là 95,4%; 66,7%; 92%; 66,7% và 95,4%.

Bảng 3. Đối chiếu tình trạng xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	Có xâm lấn cơ	
MRI	Không xâm lấn cơ	3	2	5
	Có xâm lấn cơ	4	61	65
	Tổng	7	63	70

Nhận xét: Ở bệnh nhân mãn kinh, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương trong chẩn đoán xâm lấn cơ lần lượt là 96,8%; 42,8%; 91,4%; 60,0% và 93,8%.

Bảng 4. Đối chiếu độ sâu xâm lấn cơ trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ

		Giải phẫu bệnh			Tổng
		Không	< 50% lớp cơ	≥ 50% lớp cơ	
MRI n (%)	Không xâm lấn cơ	5 (62,5)	1 (12,5)	2 (25)	8
	< 50% lớp cơ	5 (13,9)	22 (61,1)	9 (25)	36
	≥ 50% lớp cơ	0	22 (43,1)	29 (56,9)	51
	Tổng	10	45	40	95

Nhận xét: Độ chính xác trong chẩn đoán độ sâu xâm lấn cơ dựa trên MRI khi đối chiếu với giải phẫu bệnh là 59,9%. Trong đó, độ chính xác trong các trường hợp chưa xâm lấn cơ và xâm lấn < 50% lớp cơ là cao nhất với tỉ lệ chính xác lần lượt là 62,5% và 61,1%. Trong khi đó, độ chính xác trong những trường hợp xâm lấn ≥ 50% lớp cơ chỉ đạt 56,9%.

Bảng 5. Đối chiếu đánh giá xâm lấn cơ sâu trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân chưa mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	Có xâm lấn cơ	
MRI	Không xâm lấn cơ	10	4	14
	Có xâm lấn cơ	2	9	11
	Tổng	12	13	25

Nhận xét: Ở những bệnh nhân chưa mãn kinh, độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương của MRI trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu lần lượt là 69,2%; 83,3%; 76%; 71,4% và 81,8%.

Bảng 6. Đối chiếu đánh giá xâm lấn cơ sâu trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ ở bệnh nhân mãn kinh

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn cơ	Có xâm lấn cơ	
MRI	Không xâm lấn cơ	23	7	30
	Có xâm lấn cơ	20	20	40
	Tổng	43	27	70

Nhận xét: Ở những bệnh nhân mãn kinh, độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương của MRI trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu lần lượt là 74,1%; 53,5%; 61,4%; 76,7% và 50%.

Bảng 7. Đối chiếu tình trạng xâm lấn mô đệm cổ tử cung trên MRI và giải phẫu bệnh sau mổ

		Giải phẫu bệnh		Tổng
		Không xâm lấn	Có xâm lấn	
MRI	Không xâm lấn	74	9	83
	Có xâm lấn	4	8	12
	Tổng	78	17	95

Nhận xét: Trong chẩn đoán tình trạng xâm lấn mô đệm cổ tử cung, MRI có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương lần lượt là 47,1%; 94,9%; 86,3%; 89,2% và 66,7%.

MRI trước mổ hiện nay được xem là phương tiện tốt nhất để đánh giá độ sâu xâm lấn cơ dựa vào độ phân giải và nhiều chuỗi xung khác nhau giúp phân biệt rõ niêm mạc, cơ và thanh mạc. Ngoài ra, MRI còn có thể tái tạo được hình ảnh theo nhiều mặt phẳng khác nhau.

Tác giả Manfredi và cộng sự ghi nhận MRI quy ước kết hợp với MRI tương phản từ

IV. BÀN LUẬN

4.1. Độ chính xác của cộng hưởng từ trong đánh giá độ sâu xâm lấn cơ

trong chẩn đoán độ sâu xâm lấn cơ có độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 87%, 91%, 87% và 91%[7]. Tác giả Hwang và cộng sự đã tổng kết các nghiên cứu MRI trước mổ đánh giá ung thư nội mạc tử cung và độ sâu xâm lấn cơ. Kết quả cho thấy trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu thì MRI có độ nhạy khá thấp, chỉ khoảng 50 – 84%; trong khi đó thì độ đặc hiệu khá cao, khoảng 50 – 100%[5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, MRI có độ chính xác khá cao trong chẩn đoán có hay không có xâm lấn cơ trong ung thư nội mạc tử cung, bất kể tình trạng kinh nguyệt của bệnh nhân. Giá trị tiên đoán dương cũng rất cao, lên đến 93,8 – 95,4%. Tuy nhiên, giá trị tiên đoán âm lại khá thấp chỉ khoảng 60 – 66,7%.

Nhìn chung, trong việc xác định có xâm lấn cơ hay không thì MRI có giá trị tiên đoán âm khá thấp. Nguyên nhân của tình trạng này là do tất cả bệnh nhân đều được nạo lòng tử cung sinh thiết, sau khi có kết quả giải phẫu bệnh là ung thư nội mạc tử cung thì mới được chỉ định chụp MRI. Việc nạo sinh thiết trước khi chụp làm mất lớp tiếp nối giữa nội mạc tử cung và cơ tử cung làm chẩn đoán bướu khu trú trong lớp nội mạc khó khăn và thường dẫn đến âm tính giả. Ngoài ra, trong những trường hợp bướu nhỏ, việc nạo sinh thiết sẽ làm mất bướu trên MRI hoặc những trường hợp bướu xuất huyết nhiều, trên hình ảnh chỉ còn máu cũ cũng làm khó khăn trong chẩn đoán tình trạng xâm lấn cơ.

Trong các nghiên cứu cho thấy MRI trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu có giá trị tiên

đoán âm cao hơn nhiều so với giá trị tiên đoán dương. Mặc dù MRI đánh giá mô mềm rất tốt và hiện nay được xem là phương tiện chẩn đoán hình ảnh tốt nhất trong đánh giá độ sâu xâm lấn cơ nhưng có nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến độ chính xác của MRI trên lâm sàng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, bệnh nhân mãn kinh, độ nhạy tốt hơn so với độ đặc hiệu (74,1% so với 53,5%). Giá trị tiên đoán dương ở bệnh nhân mãn kinh cũng thấp hơn nhiều so với bệnh nhân chưa mãn kinh (50% so với 81,8%). Nguyên nhân của tình trạng này là do lớp cơ ở phụ nữ mãn kinh mỏng nên thường độ sâu xâm lấn cơ thường bị ước lượng quá mức.

Trong nghiên cứu của tác giả Wu và cộng sự cũng ghi nhận MRI ở bệnh nhân mãn kinh có độ chính xác và giá trị tiên đoán dương thấp hơn so với bệnh nhân chưa mãn kinh[10]. Đa số bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung là bệnh nhân đã mãn kinh nên đây chính là hạn chế của MRI trong đánh giá giai đoạn ung thư nội mạc tử cung trước mổ.

Do nguy cơ di căn hạch phụ thuộc vào độ sâu xâm lấn cơ nên quyết định có cần nạo hạch chậu và / hoặc cạnh động mạch chủ trong lúc mổ có thể dựa vào kết quả MRI trước mổ. Tuy nhiên, MRI vẫn có những giới hạn trong việc đánh giá độ sâu xâm lấn cơ như đã đề cập ở trên, đặc biệt ở những bệnh nhân đã mãn kinh. Để cải thiện tính chính xác của cộng hưởng từ nên thực hiện tại những trung tâm chuyên ngành ung thư và thực hiện đủ các xung theo đúng khuyến cáo. Ngoài ra, để hạn chế những sai sót nên thực

hiện gửi trọn bệnh phẩm khi cắt lọc giải phẫu bệnh thay cho việc phẫu thuật viên tự cắt lọc như hiện nay.

4.2. Độ chính xác của cộng hưởng từ trong đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung

Xâm lấn mô đệm cổ tử cung là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng nhất trong ung thư nội mạc tử cung và liên quan đến nguy cơ di căn hạch. Cộng hưởng từ được sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán xâm lấn mô đệm cổ tử cung và được xem là có độ chính xác cao hơn so với nội soi tử cung[11] và nạo kênh cổ tử cung[3]. Chụp cộng hưởng từ không sử dụng tia X và đánh giá mô mềm tử cung và cổ tử cung rất tốt. Do đó, so sánh với CT scan và siêu âm qua ngã âm đạo thì cộng hưởng từ được xem là phương tiện tối ưu nhất trong đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Cùng với sự phát triển của các kỹ thuật chụp cộng hưởng từ, các chuỗi xung DWI và DCE đã tăng độ chính xác trong việc đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá độ chính xác của cộng hưởng từ trong đánh giá xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Các nghiên cứu này khác biệt về các xung MRI được sử dụng, độ mạnh của từ trường và số bệnh nhân nên kết quả cũng rất khác biệt[2].

Các nghiên cứu trên cho thấy trong chẩn đoán xâm lấn mô đệm cổ tử cung thì cộng hưởng từ có độ đặc hiệu, độ chính xác và giá trị tiên đoán âm rất cao, đều > 85%. Do đó có thể dùng MRI loại trừ xâm lấn mô đệm cổ tử cung trước mổ. Nếu trên MRI không ghi nhận xâm lấn mô đệm cổ tử cung thì có thể

thực hiện cắt tử cung đơn giản thay vì phải xem xét cắt tử cung tận gốc cho bệnh nhân. Nhờ đó có thể tránh những trường hợp phải phẫu thuật cắt tử cung tận gốc không cần thiết, từ đó giúp giảm biến chứng liên quan đến việc cắt tử cung rộng.

Tuy nhiên, cộng hưởng từ chỉ có thể phát hiện các xâm lấn trên đại thể và bỏ sót các xâm lấn vi thể. Do đó, cộng hưởng từ thường có độ nhạy thấp trong chẩn đoán xâm lấn mô đệm cổ tử cung. Điều này đã được các phân tích hậu kiểm chứng minh.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi có độ chính xác trong chẩn đoán xâm lấn cơ sâu thấp hơn so với các nghiên cứu khác do kết quả chụp cộng hưởng từ của nhiều nơi và chưa áp dụng việc đánh giá trọn bệnh phẩm một cách thường quy. Tuy nhiên, cộng hưởng từ có giá trị khá cao trong việc loại trừ xâm lấn mô đệm cổ tử cung trước mổ. Từ đó, giảm tỉ lệ cắt tử cung tận gốc không cần thiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Beddy P, Moyle P, Kataoka M, et al** (2012), "Evaluation of depth of myometrial invasion and overall staging in endometrial cancer: comparison of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging". 262 (2), pp. 530-537.
2. **Bi Q, Bi G, Wang J, et al** (2021), "Diagnostic Accuracy of MRI for Detecting Cervical Invasion in Patients with Endometrial Carcinoma: A Meta-Analysis". J Cancer, 12 (3), pp. 754-764.

3. **Haldorsen IS, Berg A, Werner HM, et al** (2012), "Magnetic resonance imaging performs better than endocervical curettage for preoperative prediction of cervical stromal invasion in endometrial carcinomas". *Gynecol Oncol*, 126, pp. 413-418.
4. **Haldorsen IS, Husby JA, Werner HM, et al** (2012), "Standard 1.5-T MRI of endometrial carcinomas: Modest agreement between radiologists". *Eur Radiol*, 22, pp. 1601-1611.
5. **Hwang JH, Lee NW, Lee KW, Lee JK** (2009), "Magnetic resonance imaging for assessment of deep endometrial invasion for patients with endometrial carcinoma". *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 49 (5), pp. 537-541.
6. **IARC** (International Agency for Research on Cancer). 2020; Available from: Globocan: www.gco.iarc.fr.
7. **Manfredi R, Mirk P, Maresca G** (2004), "Local-regional staging of endometrial carcinoma: role of MR imaging in surgical planning". *Radiology*, 231, pp. 372-378.
8. **Peungjesada S., Bhosale P.R., Balachandran A., Iyer R.B.** (2009), "Magnetic resonance imaging of endometrial carcinoma". *J Comput Assist Tomogr*, 33, pp. 601-608.
9. **Sala E, Rockall A, Kubik-Huch RA** (2011), "Advances in magnetic resonance imaging of endometrial cancer". *Eur Radiol*, 21 (3), pp. 468-473.
10. **Wu WJ, Yu MS, Su HY, et al** (2013), "The accuracy of magnetic resonance imaging for preoperative deep myometrium assessment in endometrial cancer". *Taiwan J Obstet Gynecol*, 52, pp. 210-214.
11. **Xu G, Wang D, Ling X, et al** (2018), "Diagnostic value of assessment of cervical involvement in early-stage endometrial adenocarcinoma: comparison of magnetic resonance imaging (MRI) versus hysteroscopy". *Med Sci Monitor*, 24, pp. 7952-7957.

ĐÁNH GIÁ BAN ĐẦU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT DI CĂN CÓ THỤ THỂ NỘI TIẾT DƯƠNG TÍNH HER-2 ÂM TÍNH BẰNG FULVESTRANT TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA ĐỒNG NAI

Lê Đức Nhân¹, Ngô Văn Hoà¹

TÓM TẮT.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, Her-2 âm tính được điều trị nội tiết bằng fulvestrant từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 10 năm 2023 tại Bệnh viện đa khoa Đồng Nai.

Mục tiêu: Đánh giá ban đầu điều trị ung thư vú di căn hoặc tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính Her-2 âm tính bằng fulvestrant.

Kết quả: Thời gian điều trị trung bình 7,1 tháng. Bệnh nhân điều trị ít nhất 3 tháng, dài nhất là 25 tháng. Bệnh ổn định đạt tỷ lệ cao nhất 60%. Có 2 bệnh tiến triển trong quá trình điều trị, một bệnh nhân tử vong do suy gan cấp. Không có bệnh đáp ứng hoàn toàn. 3/15 bệnh nhân đáp ứng một phần. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nhóm bệnh nghiên cứu của chúng tôi là $7 \pm 1,54$ tháng.

Kết luận: Fulvestrant là thuốc nội tiết có hiệu quả, nên cân nhắc điều trị sớm ở bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn, thụ thể nội tiết dương tính, gánh nặng khối u không lớn, điều trị bước đầu hiệu quả sẽ cao hơn các bước điều trị tiếp theo.

Từ khóa: Fulvestrant, ung thư vú.

SUMMARY

INITIAL EVALUATION OF THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF FULVETRAST IN RECURRENT OR METASTASIS BREAST CANCER WITH HR(+), HER2(-) AT DONG NAI GENERAL HOSPITAL

Objective and methods: Patients with metastatic or recurrent metastatic breast cancer with hormone receptor-positive, receiving endocrine therapy with fulvestrant from January 2021 to October 2023 at Dong Nai General Hospital.

Purpose: Results of initial treatment of metastatic or recurrent metastatic breast cancer that is hormone receptor-positive and Her2-negative with fulvestrant.

Results: The average treatment time is 7.1 months. Patients are treated for at least 3 months, the longest is 25 months. Stable disease reaching the highest rate of 60%. There were 2 disease progression during treatment, one patient died due to acute liver failure. No case complete response. 3/15 patients partially respond. The progression-free survival time of our study group is 7 ± 1.54 months.

Conclusions: Fulvestrant is an effective endocrine drug, early treatment should be considered in patients with breast cancer with metastatic recurrence, positive hormone receptors, low tumor burden. First-line treatment will be more effective than subsequent treatment steps.

Keywords: Fulvestrant, breast cancer.

¹Bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Hoà

SĐT: 0355029331

Email: ngohoa94@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 26/7/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh phổ biến nhất và cũng là nguyên nhân chính gây tử vong do ung thư ở nữ. Tại Việt Nam theo thống kê năm 2020, UTV đứng đầu ở nữ giới với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 34,2/100.000 dân, có khoảng 21555 trường hợp mới mắc và 9345 trường hợp tử vong mỗi năm [1]. Có nhiều phương pháp điều trị UTV di căn như hóa trị, điều trị nội tiết, điều trị đích, điều trị miễn dịch. Việc lựa chọn phương pháp nào phụ thuộc vào tình trạng thụ thể nội tiết (ER, PR), yếu tố phát triển biểu bì người số 2 (HER-2), mức độ trầm trọng của bệnh và chỉ số toàn trạng. Những bệnh nhân UTV di căn hoặc tái phát di căn, có thụ thể nội tiết dương tính, có 2 phương pháp điều trị cơ bản là điều trị nội tiết và hóa trị; mặc dù hóa trị cho tỷ lệ đáp ứng cao, song điều trị nội tiết vẫn mang lại hiệu quả và ít tác dụng phụ [2].

Fulvestrant là một chất đối vận, thoái triển thụ thể nội tiết estrogen có chọn lọc (SERDs- selective estrogen receptor degradation). Hiệu quả điều trị của fulvestrant trên bệnh nhân ung thư vú mãn kinh tái phát di căn đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu [3]. Tại Việt Nam, phác đồ fulvestrant đang được áp dụng điều trị cho bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, tuy nhiên chưa có nhiều nghiên cứu về vấn đề này. Vì thế chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu:

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá ban đầu điều trị ung thư vú di căn hoặc tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính Her-2 âm tính bằng fulvestrant.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, được điều trị nội tiết bằng fulvestrant từ tháng 1 năm 2021 đến tháng 10 năm 2023 tại Bệnh viện đa khoa Đồng Nai.

Tiêu chuẩn chọn

- BN được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến vú nguyên phát bằng mô bệnh học.

- Tình trạng thụ thể nội tiết ER và/hoặc PR dương tính, Her-2/neu âm tính được xác định.

- Bệnh di căn ngay từ ban đầu hoặc tiến triển di căn:

+ Có chỉ định điều trị nội tiết (di căn xương, hạch, di căn tạng không triệu chứng hoặc triệu chứng không rõ rệt).

+ Có ít nhất một tổn thương (có và/hoặc không đo lường được), có thể đánh giá, phù hợp để đánh giá qua các đợt điều trị.

- Chỉ số toàn trạng từ 0-2 theo thang điểm ECOG.

- Chức năng tủy xương, chức năng gan thận bình thường.

- BN không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN di căn các cơ quan (gan, phổi, não...) gây nguy hiểm tính mạng

- BN có bệnh mạn tính nặng (suy tim, suy thận) có nguy cơ tử vong sớm

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp mô tả kết hợp nghiên cứu hồi cứu và tiến cứu.

- BN được điều trị với fulvestrant liều 500mg vào ngày 1, 14, 28 chu kỳ đầu tiên, sau đó chu kỳ 28 ngày, điều trị tối thiểu 3 chu kỳ. Bệnh nhân được đánh giá đáp ứng mỗi 3 chu kỳ. Những bệnh nhân không đến

khám sẽ theo dõi và thu thập thông tin qua điện thoại (phiếu điều tra).

Thời điểm kết thúc nghiên cứu: kết thúc nghiên cứu khi có một trong các lý do sau:

- + Chết hoặc mất theo dõi
- + Do hết thời gian nghiên cứu

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Mẫu thuận tiện, trong nghiên cứu chọn được 15 bệnh nhân

Nội dung và các biến số nghiên cứu

- Tuổi

- Thời gian tái phát di căn: thời gian từ lúc chẩn đoán ung thư vú nguyên phát đến khi tái phát, di căn hoặc bệnh tiến triển (tính bằng tháng).

- Đặc điểm cận lâm sàng:

+ Thể mô bệnh học, độ mô học: loại mô bệnh học theo phân loại WHO.

+ Tình trạng thụ thể nội tiết, thụ thể estrogen và progesteron được phát hiện bằng nhuộm hóa mô miễn dịch trên bệnh phẩm sinh thiết khối u.

- Các xét nghiệm đánh giá đặc điểm tái phát, di căn:

+ Xét nghiệm tế bào học: chẩn đoán di căn hạch, vị trí di căn.

+ Xạ hình xương: xác định di căn xương.

+ Chụp cắt lớp vi tính (CT) ngực, bụng: đánh giá di căn phổi, di căn gan, hạch hoặc kết hợp chẩn đoán di căn xương.

+ Chụp cộng hưởng từ (magnetic resonance imaging – MRI) sọ não: chẩn đoán di căn não; MRI cột sống: chẩn đoán di căn xương.

+ Công thức máu: số lượng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

+ Sinh hóa máu: đánh giá chức năng gan thận, điện giải.

+ Xét nghiệm chỉ điểm u CA15.3: bình thường ≤ 28 U/mL

Theo dõi trong và sau điều trị

- Theo dõi các độc tính: Vào các tuần của liệu trình điều trị bằng khám lâm sàng, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ để so sánh trước và sau điều trị tại thời điểm 3 chu kỳ, 6 chu kỳ.

- Theo dõi đáp ứng ngay sau kết thúc liệu trình điều trị bằng khám lâm sàng, siêu âm, chụp cắt lớp vi tính, chụp cộng hưởng từ để so sánh trước và sau điều trị tại thời điểm 3 chu kỳ, 6 chu kỳ.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

Số liệu được tính tỷ lệ. Sống còn toàn bộ không bệnh (PFS) được tính theo phép kiểm Kaplan-Meier.

Đạo đức nghiên cứu

Thuốc điều trị này đã được Bộ y tế phê duyệt, các bệnh viện chuyên ngành ung bướu đầu ngành trong nước sử dụng. Bệnh nhân được giải thích kỹ càng về lợi ích và nguy cơ trước, trong và sau quá trình điều trị. Nghiên cứu này là hoàn toàn nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân, không nhằm mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 2/2021 đến 10/2023 chúng tôi tiến hành chọn được 15 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện nghiên cứu.

Một số đặc điểm nhóm nghiên cứu

Tuổi trung bình $59 \pm 3,36$; tuổi cao nhất: 83; tuổi thấp nhất: 39. Nhóm tuổi hay gặp trên 60 tuổi chiếm tỉ lệ 46,7%.

Bảng 1. Giai đoạn bệnh tại thời điểm chẩn đoán ban đầu

Giai đoạn bệnh	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
I	0	0
II	5	33,3
III	3	20
IV	7	46,7
Tổng	15	100

Nhận xét: Bệnh nhân giai đoạn IV chiếm tỉ lệ cao nhất (46,7%). Tỷ lệ bệnh nhân tái phát sau điều trị ban đầu trong khoảng thời gian ≤ 60 tháng chiếm tỷ lệ cao nhất 7/11 bệnh nhân (63,6%). > 60 tháng 4/11 bệnh nhân (36,4%).

Bảng 2. Đặc điểm mô bệnh học

	Đặc điểm mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Loại mô bệnh học	Ống tuyến vú xâm nhiễm	13	86,7
	Tiểu thủy xâm nhiễm	2	13,3
Độ mô bệnh học	Độ 2	9	60
	Độ 3	4	26,7
	Không xếp độ	2	13,3

Nhận xét: 86,7% bệnh nhân có thể mô bệnh học là ống tuyến vú xâm nhiễm. 2/15 bệnh nhân mô học là tiểu thủy xâm nhiễm. Độ mô học grad 2 chiếm tỉ lệ cao nhất (60%). 4/15 bệnh nhân có độ mô học grad 3. 2 bệnh nhân không xếp độ mô học.

Bảng 3. Đặc điểm hoá mô miễn dịch

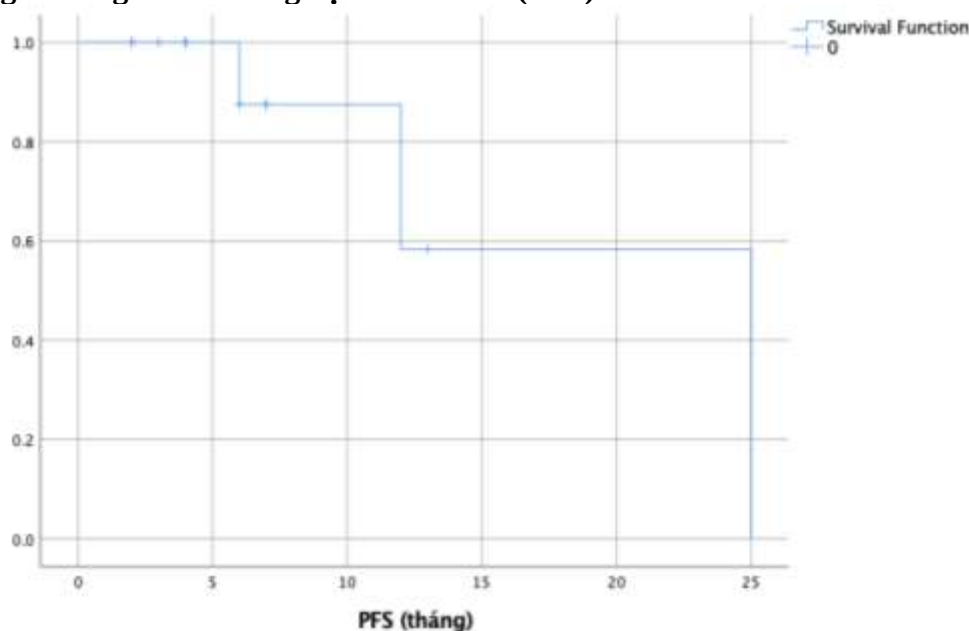
Tình trạng HMMD	ER		PR	
	Âm tính	Dương tính	Âm tính	Dương tính
Số bệnh nhân	0	15	5	10
Tỷ lệ (%)	0	100	33,3	66,7

Nhận xét: Tất cả bệnh nhân có thụ thể ER dương tính, 33,3 % bệnh nhân có thụ thể PR âm tính. Thời gian điều trị trung bình 7,1 tháng. Bệnh nhân điều trị ít nhất 3 tháng, dài nhất là 25 tháng.

Kết quả điều trị**Đáp ứng điều trị****Bảng 4. Tỷ lệ đáp ứng điều trị**

Tình trạng	Đáp ứng hoàn toàn	Đáp ứng một phần	Bệnh ổn định	Bệnh tiến triển	Bệnh tử vong
Số bệnh nhân	0	3	9	2	1
Tỷ lệ (%)	0	20	60	13,3	6,7

Nhận xét: Bệnh ổn định đạt tỷ lệ cao nhất 60%. Có 2 bệnh tiến triển trong quá trình điều trị, một bệnh nhân tử vong do suy gan cấp. Không có bệnh đáp ứng hoàn toàn. 3/15 bệnh nhân đáp ứng một phần.

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS)**Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS) theo phép kiểm Kaplan-Meier**

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nhóm bệnh nghiên cứu của chúng tôi là $7 \pm 1,54$ tháng.

Tác dụng phụ

Trong nghiên cứu không ghi nhận tác dụng phụ nào đáng kể, không bệnh nhân nào ngừng điều trị do tác dụng phụ.

IV. BÀN LUẬN**Về đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân**

Trong nghiên cứu này số bệnh nhân tái phát trong vòng 60 tháng sau điều trị nội tiết bước 1 chiếm tỉ lệ 63,6%. Điều này cũng phù hợp với y văn về thời điểm tái phát của các bệnh nhân ung thư vú đa số trong 5 năm đầu tiên. Hơn nữa các bệnh nhân trong nghiên cứu đa số ở giai đoạn IV (chiếm tỉ lệ 46,7% bệnh nhân tái phát dưới 60 tháng) nên thời gian tái phát sớm hơn các bệnh nhân giai đoạn I,II [4].

Đa số các bệnh nhân trong nghiên cứu được chẩn đoán ở giai đoạn IV, 7 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 46,7% Theo Nguyễn Thị Hòa (2021) phần lớn bệnh nhân ở giai đoạn II chiếm 41,9%, giai đoạn III chiếm 29% [5]. Theo Đồng Chí Kiên và cộng sự (2018) bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn II, III là 43,3% và 36,7% [6]. Các kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Thụ thể nội tiết ER là yếu tố quan trọng khi lựa chọn điều trị nội tiết hay hóa trị ở các bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân có thụ thể nội tiết ER dương tính, 66,7 % bệnh nhân có thụ thể nội tiết PR dương tính. Theo John Robertson tỷ lệ bệnh nhân có ER dương tính và PR dương tính là 76%, ER dương tính và PR âm tính là 19%, ER dương tính, PR không xác định được chiếm 4%, ER âm tính và PR dương tính chiếm tỷ lệ 1% [7].

Trong nghiên cứu Blancas (2018) tỉ lệ ER dương tính và PR dương tính là 76,1%, ER dương tính và PR âm tính là 23,6%, ER âm tính và PR dương tính chiếm 0,4% [8]. Trong nghiên cứu của Đồng Chí Kiên và cộng sự (2018) là 86,7%, Nguyễn Thị Hòa (2021) là 83,9% [5, 6]. Như vậy tỷ lệ cả thụ thể nội tiết ER và PR dương tính của nghiên cứu chúng tôi tương đương với tác giả Việt Nam và nước ngoài, có thể dự đoán tiên lượng đáp ứng với điều trị tốt hơn ở phân nhóm thụ thể nội tiết PR dương tính so với thụ thể PR nội tiết âm tính.

Ung thư biểu mô ống tuyến vú xâm nhiễm chiếm tỷ lệ cao nhất 65%-80% các thể giải phẫu bệnh của ung thư vú và là yếu tố tiên lượng xấu hơn so với ung thư tiểu thùy xâm nhiễm. Trong nghiên cứu của chúng tôi ung thư thể ống xâm nhiễm chiếm tỷ lệ 86,7% và ung thư thể tiểu thùy xâm nhiễm 13,3%. Về độ mô học, hiện nay phân độ mô học theo Scarff-Bloom-Richardson được áp dụng rộng rãi nhất. Theo đó độ mô học được xếp từ I đến III dựa vào 3 yếu tố: sự hình thành ống nhỏ, mức đa hình thái nhân và hoạt động nhân chia. Độ mô học có vai trò quan trọng trong tiên lượng bệnh. Theo Tạ Văn Tờ tỷ lệ sống 5 năm của bệnh nhân UTV giảm dần theo độ mô học, độ I là 82,52%, độ II là 66,5%, độ III là 19,23% ($p < 0,0001$) [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ độ mô học II là 60% và độ mô học III là 26,7%, kết quả này không khác biệt so với nghiên cứu của Tạ Văn Tờ nghiên cứu trên 2.207 ca UTV được điều trị tại Bệnh viện K cho thấy độ mô học II chiếm 71,4%, độ mô

học III chiếm 16,4% và độ mô học I chỉ chiếm 12,2%.

Kết quả điều trị

Thời gian điều trị: Thời gian điều trị bệnh nhân điều trị ngắn nhất là 3 tháng, bệnh nhân điều trị dài nhất là 25 tháng, trung bình là 7,1 tháng. Thời gian điều trị trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như nghiên cứu của Đồng Chí Kiên (7,1 tháng), thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Hòa (10,2 tháng) [5, 6].

Kết quả đáp ứng: Fulvestrant đã khẳng định vai trò về hiệu quả điều trị, lợi ích lâm sàng, sống thêm trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân đạt đáp ứng một phần là 20%, Bệnh ổn định là 60%, bệnh tiến triển là 13,3%, có 1 bệnh nhân tử vong do suy gan cấp, không bệnh nhân nào đáp ứng hoàn toàn. Lợi ích lâm sàng bao gồm các bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh ổn định, trong nghiên cứu của chúng tôi lợi ích lâm sàng là 80%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự trong nghiên cứu của Đồng Chí Kiên (80%), Nguyễn Thị Hòa (80,6%) [5,6]. Trong nghiên cứu FALCON trên các bệnh nhân điều trị fulvestrant bước một đánh giá sau 24 tuần cho tỉ lệ đáp ứng chung đạt 46%, lợi ích lâm sàng đạt 78% bệnh nhân [7]. Trong nghiên cứu của Kei Kimizuka và cs, tỷ lệ đáp ứng chung đạt 45,5%, lợi ích lâm sàng đạt 58,4% [9]. Như vậy hầu hết các bệnh nhân đều nhận được lợi ích từ việc điều trị thuốc fulvestrant dù là liều 500 mg hay 250mg. Đây là một tiêu chí rất quan trọng bởi ung

thư vú giai đoạn tái phát di căn mục đích điều trị là việc cải thiện chất lượng sống cho người bệnh bên cạnh tăng thời gian sống thêm. Kết quả nghiên cứu này thấp hơn của chúng tôi và một số nghiên cứu khác khi sử dụng fulvestrant trong điều trị bước một nội tiết. Điều này càng khẳng định nếu được tiếp cận sớm hơn như điều trị ở bước một thì thuốc nghiên cứu sẽ có hiệu quả cao hơn rất nhiều.

Về sống thêm không tiến triển (PFS):

Nghiên cứu của chúng tôi sống thêm không tiến triển đạt được $7 \pm 1,54$ tháng. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Đồng Chí Kiên (2018) nghiên cứu trên các bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn điều trị fulvestrant liều 500 sau kháng điều trị với các thuốc ức chế men aromatase, PFS trung bình đạt được là 7,0 tháng [6].

Trong các nghiên cứu vai trò điều trị fulvestrant bước một, nghiên cứu FALCON được tiến hành trên các bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn mãn kinh điều trị bước một bằng fulvestrant (n=228) hoặc điều trị anastrozole (n=232) [7]. Kết quả nghiên cứu cho thấy nhóm điều trị bằng fulvestrant cho PFS trung bình 16,6 tháng. Thời gian sống thêm không tiến triển theo tác giả John Robertson (2017) là 16,6 tháng [7]. Theo tác giả Blancas (2018) nghiên cứu kết quả điều trị fulvestrant bước một trong điều trị ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính, PFS trung bình đạt được là 10,6 tháng, lợi ích cao nhất khi dùng fulvestrant ở bước 1, PFS giảm dần khi dùng ở bước 2, bước 3 [8]. Các kết quả này cao hơn nghiên

cứu của chúng tôi, điều này được giải thích là bệnh nhân trong các nghiên cứu này là điều trị bước một, trước đó chưa được điều trị nội tiết cho giai đoạn tái phát di căn, gánh nặng khối u không lớn, bởi vậy tỷ lệ đáp ứng, thời gian đáp ứng, và lợi ích lâm sàng tăng lên rõ rệt. Điều này giải thích về thời gian sống còn không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số tác giả. Tuy nhiên chủ yếu bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi số lượng ít, đa số giai đoạn IV và chỉ được điều trị bước 2 nên kết quả thấp hơn. Nếu dùng fulvestrant kết hợp với các thuốc nội tiết khác (như thuốc ức chế CDK 4/6, thuốc ức chế men aromatase thì cải thiện về đáp ứng, lợi ích lâm sàng, PFS hơn dùng fulvestrant đơn thuần).

Về tác dụng phụ: Thuốc Fulvestrant được chấp thuận trong điều trị ung thư vú tái phát di căn trong những năm gần đây và đã mang lại hiệu quả đáng khích lệ với tác dụng phụ có thể kiểm soát tốt. Tuy nhiên, mẫu nghiên cứu của chúng tôi khá nhỏ để có thể đánh giá chính xác về tác dụng phụ cũng như độc tính của thuốc.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này, bệnh nhân đạt đáp ứng một phần là 20%, Bệnh ổn định là 60%, bệnh tiến triển là 13,3%, có 1 bệnh nhân tử vong vì suy gan cấp.

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là $7 \pm 1,54$ tháng.

Fulvestrant đã khẳng định vai trò về hiệu quả điều trị, lợi ích lâm sàng, sống thêm trên

bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc tái phát di căn.

Fulvestrant nên được dùng ngay từ bước một bệnh nhân ung thư vú di căn hoặc bước 2 với trường hợp tiến triển di căn, không khủng hoảng tạng bởi các tác dụng rõ rệt về đáp ứng, PFS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, H., et al.**, Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. **Jacquet, E., et al.**, Endocrine therapy or chemotherapy as first-line therapy in hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer patients. European journal of cancer, 2018. 95: p. 93-101.
3. **Ozawa, H., et al.**, A single-centre, retrospective, observational analysis of fulvestrant for recurrent/metastatic breast cancer according to metastatic site. Anticancer Research, 2019. 39(10): p. 5653-5662.
4. **Di Leo, A., et al.**, First-line vs second-line fulvestrant for hormone receptor-positive advanced breast cancer: a post-hoc analysis of the CONFIRM study. The Breast, 2018. 38: p. 144-149.
5. **Nguyễn Thị Hoà.**, Kết quả điều trị Fulvestrant bước một trên bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính, Luận văn thạc sĩ Trường Đại học Y Hà Nội. 2021.
6. **Đồng Chí Kiên**, Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư vú tái phát di căn đã mãn kinh thất bại với liệu pháp nội tiết ức chế aromatase bằng fulvestrant. . Tạp Chí Học Thực Hành, 2018(1107): p. 225-228.
7. **Robertson, J.F., et al.**, Fulvestrant 500 mg versus anastrozole 1 mg for hormone receptor-positive advanced breast cancer (FALCON): an international, randomised, double-blind, phase 3 trial. The Lancet, 2016. 388(10063): p. 2997-3005.
8. **Blancas, I., et al.**, Efficacy of fulvestrant in the treatment of postmenopausal women with endocrine-resistant advanced breast cancer in routine clinical practice. Clinical and Translational Oncology, 2018. 20: p. 862-869.
9. **Kimizuka, K., et al.**, Multicenter Observational Study of Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Japanese Women with Estrogen Receptor-Positive Advanced or Recurrent Breast Cancer after Prior Endocrine Treatment (SBCCSG29 Study). Journal of Nippon Medical School, 2019. 86(3): p. 165-171.
10. **Tạ Văn Tờ**, Nghiên cứu hình thái học, hóa mô miễn dịch và giá trị tiên lượng của chúng trong ung thư biểu mô tuyến vú. Luận án tiến sĩ y học, Trường đại học Y Hà Nội, 2004.

ĐẶC ĐIỂM ĐỘT BIẾN GEN BRCA1/2 Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ THỂ TAM ÂM TẠI BỆNH VIỆN K

Vương Diệu Linh¹, Nguyễn Ngọc Quang²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư vú (UTV) thể tam âm ít lựa chọn điều trị và tiên lượng xấu. Xác định tỷ lệ đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm và sự liên quan giữa biến đổi các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 60 mẫu máu UTV thể tam âm, thu thập tại Bệnh viện K. Giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) trên hệ thống MiseqDx và phần mềm SPSS 20.0 được sử dụng để xác định tỷ lệ và phân tích liên quan giữa đột biến gen và một số đặc điểm bệnh nhân.

Kết quả: Tỷ lệ đột biến BRCA1, BRCA2 và BRCA1/2 trong nghiên cứu lần lượt là 18,3%; 8,3% và 26,7%. Đột biến BRCA1/2 ở cao hơn đáng kể ở bệnh nhân trẻ tuổi (≤ 40 tuổi), với $p < 0,05$. Ngoài ra, đột biến BRCA1 có xu hướng xảy ra ở bệnh nhân UTV thể tam âm có độ mô học cao (độ III) (25,7% so với 8,0%). Tuy nhiên, đột biến BRCA1/2 không có liên quan với các đặc điểm phân tích mô bệnh học, kích thước u, tình trạng di căn hạch Lymph và chỉ số Ki67 ($p > 0,05$).

Kết luận: Kết quả nghiên cứu xác định đặc

điểm đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam, đưa ra lựa chọn điều trị thuốc ức chế PARP cho bệnh nhân cũng như cung cấp thông tin về tư vấn di truyền cho các thành viên trong gia đình.

Từ khóa: BRCA1/2, ung thư vú (UTV), thể tam âm, đặc điểm bệnh học lâm sàng.

SUMMARY

DETECTION OF BRCA1/2 MUTATIONS IN TRIPLE-NEGATIVE BREAST CANCER OF VIETNAMESE PATIENTS AT K HOSPITAL

Background: Triple-negative breast cancer has few treatment options and a poor prognosis. This study identified the prevalence of BRCA1/2 molecular modifications; and clarified their correlation with clinicopathological parameters of Vietnamese patients with triple-negative breast cancer.

Methods: The mutational rates of BRCA1 and BRCA2 were analyzed by Next-generation sequencing (NGS) in 60 specimens of peripheral blood. SPSS 20.0 software was used to the correlation between genetic abnormalities and clinicopathological characteristics.

Results: The rate of BRCA1, BRCA2 and BRCA1/2 mutations were 18.3%; 8.3% and 26.7%, respectively. A significant association between BRCA1/2 mutations together with younger patients (≤ 40) was determined, $p < 0.05$. In addition, BRCA1 mutations tend to be common in high-grade (25.7% compared to 8.0%). However, BRCA1/2 alterations were not found to correlate with other clinicopathologic

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Đa Khoa Đồng Nai

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Văn Hoà

SĐT: 0355029331

Email: ngohoa94@gmail.com

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 21/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

characteristics such as subtype histology, tumor size, Lymph node metastasis and Ki67 index ($p>0.05$).

Conclusions: Our results determine BRCA1/2 in triple-negative breast cancer of Vietnamese patients which offers treatment of PARP inhibitors, as well as provides genetic counseling to members of the breast cancer patient's family.

Keywords: BRCA1/2, breast cancer, triple-negative, clinicopathological characteristics

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến nhất ở nữ giới trên toàn cầu. Dữ liệu Globocall năm 2020 cho thấy tỷ lệ mắc UTV của phụ nữ ở các nước phát triển cao hơn 80% so với các nước đang phát triển [1-2]. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong do UTV ở nhóm nước đang phát triển lại cao hơn gần 20% so với bệnh nhân các nước phát triển. Nguyên nhân chủ yếu liên quan đến khả năng tiếp cận các chương trình sàng lọc cũng như điều trị phù hợp cho từng bệnh nhân. UTV thể tam âm chiếm 10-20% các trường hợp UTV, thường xuất hiện ở bệnh nhân trẻ tuổi và là phân nhóm không biểu hiện đồng thời các dấu ấn estrogen (ER), progesterone (PR) và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì ở người (HER2) [1, 3]. Đặc biệt, UTV thể tam âm có xu hướng phát triển và lan rộng nhanh hơn, ít lựa chọn điều trị hơn và tiên lượng xấu hơn [3]. Khoảng 10% các trường hợp UTV liên quan đến yếu tố di truyền, trong đó đa số đột biến gen ức chế ung thư BRCA1 và BRCA2 dẫn tới làm giảm khả năng sửa chữa DNA [4]. BRCA1 là gen ức chế khối u nằm trên cánh dài của nhiễm sắc thể 17 (17q21), chứa 24 exon, trong đó 22 exon mã hóa dài khoảng 100kb [5]. Gen BRCA2 nằm trên nhánh dài nhiễm sắc thể 13, vị trí 13q12.3 và

chứa 27 exon [5]. Các protein được mã hóa bởi gen BRCA1 và BRCA2 đều có cùng một số chức năng như cùng điều hòa phiên mã, sửa chữa những tổn thương nội sinh hay ngoại sinh của DNA làm ổn định cấu trúc bộ gen [5]. Khi một trong hai gen này bị đột biến, DNA bị tổn thương có thể không được sửa chữa đúng cách, tế bào có thể phát triển bất thường, tăng nguy cơ hình thành tế bào ung thư [1, 5].

UTV thể tam âm là nhóm không đồng nhất, chủ yếu được điều trị dựa hóa trị gây độc tế bào. Do đó, việc xác định các dấu ấn phân tử bổ sung dự đoán đáp ứng và đưa ra chiến lược điều trị mới được đặc biệt quan tâm. Tùy thuộc vào độ tuổi chẩn đoán và tiền sử gia đình, phụ nữ có thể được tư vấn, xét nghiệm di truyền, trong đó UTV thể tam âm thường được khuyến cáo. Một số nghiên cứu đã báo cáo rằng có tới 20% phụ nữ UTV thể tam âm có thể mang đột biến BRCA1 hoặc BRCA2 [3]. Đột biến gây bệnh ở cả hai gen dẫn đến nguy cơ cao mắc UTV và ung thư buồng trứng [1-3]. Nguy cơ mắc ung thư vú và/hoặc ung thư buồng trứng của phụ nữ tăng lên rõ rệt nếu người đó thừa hưởng đột biến gen BRCA1 hoặc BRCA2 và nguy cơ tiến triển thành ung thư sẽ nhanh hơn so với nhóm không có đột biến [3]. Cụ thể, tỷ lệ mắc UTV ở phụ nữ do mang đột biến BRCA1 và BRCA2 lần lượt là 57-65% và 45-49% [1]. Vì vậy, xác định các đột biến gây bệnh đặc biệt quan trọng đối với những bệnh nhân nguy cơ cao giúp hạn chế các biện pháp can thiệp như phẫu thuật cắt bỏ vú/buồng trứng ở bệnh nhân trẻ tuổi, đồng thời đưa ra hướng điều trị đích tích cực cho bệnh nhân. Dữ liệu lâm sàng cho thấy những bệnh nhân UTV thể tam âm giai đoạn tiến triển liên quan đến đột biến BRCA1/2 có thể được hưởng lợi từ các loại thuốc ức chế PARP

(poly ADP ribose polymerase), như Olaparib và Talazoparib [1, 4]. Ngoài ra, các trường hợp mang đột biến BRCA1/2 có xu hướng đáp ứng tốt hơn với hóa trị liệu hỗ trợ (hóa trị trước phẫu thuật) so với những phụ nữ không có đột biến này [3]. Nhiều nghiên cứu khảo sát tần suất đột biến BRCA1/2 trên bệnh nhân UTV nói chung và bệnh nhân UTV thể tam âm nói riêng đã được thực hiện trên thế giới; nhưng dữ liệu trên bệnh nhân người Việt Nam còn hạn chế, chưa được triển khai rộng rãi. Do đó, nhóm nghiên cứu bước đầu thực hiện đề tài với mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm; (2) Phân tích mối liên quan giữa biến đổi BRCA1/2 với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân người Việt Nam mắc UTV thể tam âm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

- Mẫu máu của 60 bệnh nhân UTV thể tam âm được chẩn đoán và thu thập tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2023 đến tháng 12 năm 2023.

- Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân nữ UTV ≤ 40 tuổi hoặc trên 40 tuổi thuộc phân típ thể tam âm; Có đủ tiêu bản, khối nén để làm xét nghiệm mô bệnh học và hóa mô miễn dịch; Được làm xét nghiệm BRCA1/2 và có đủ hồ sơ bệnh án.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Những bệnh phẩm không đủ chất lượng cho nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang với phương pháp chọn mẫu thuận tiện được tiến hành tại Bệnh viện K từ tháng 1 năm 2023 đến hết năm 2023.

- Tách chiết DNA: DNA tổng số được tách chiết từ 2 ml máu ngoại vi (được thu và bảo quản trong ống nghiệm EDTA), sử dụng

kit tách chiết QIAamp DSP DNA Blood Mini Kit (Qiagen, Germany). Chất lượng và nồng độ DNA sau tách chiết được đánh giá thông qua phương pháp đo quang phổ Biodrop uLite (Spectrophotometer, England) và Qubit dsDNA BR Assay Kits (ThermoFisher Scientific).

- Xác định đột biến BRCA1/2: Đột biến BRCA1/2 được xác định bằng phương pháp NGS sử dụng BRCAaccuTest™ Plus (NGeneBio, Korea) trên hệ thống Illumina MiseqDx. Các bước thực hiện theo đúng hướng dẫn của nhà sản xuất. Kết quả được phân tích và đánh giá trên phần mềm NgeneAnalySys™ (CE-IVD) theo hướng dẫn của Hiệp hội bệnh học phân tử và di truyền y học Hoa Kỳ.

- Xử lý số liệu: Phân tích thống kê được thực hiện trên phần mềm SPSS 20.0 nhằm xác định tỷ lệ đột biến BRCA1, BRCA2 và BRCA1/2 trên mẫu máu; đồng thời đánh giá tương quan giữa đột biến các gen này với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng của bệnh nhân UTV thể tam âm thông qua kiểm định Chi-square và Fisher.

Đạo đức nghiên cứu: Đề tài được thực hiện tại Bệnh viện K tuân theo các vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Các đặc điểm bệnh học lâm sàng của 60 bệnh nhân UTV thể tam âm bao gồm độ tuổi, phân típ mô bệnh học, kích thước khối u, độ mô học, tình trạng di căn hạch Lymph và đặc điểm chỉ số Ki67. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là 51,1 tuổi (27 đến 89 tuổi). Tỷ lệ khối u có kích thước $>1\text{cm}$ (38 trường hợp) gấp 1,7 lần khối u có kích thước nhỏ $\leq 1\text{cm}$ (22 trường hợp). Phân típ UTBM xâm nhập típ không đặc biệt (NST) chiếm ưu thế

(81,7%) với 49/60 bệnh nhân. Trong nghiên cứu, bệnh nhân có độ mô học II và III lần lượt là 25/60 (41,7%) và 35/60 (58,3%) trường hợp. Đa số các trường hợp không có

tình trạng di căn hạch Lymph (63,3%) và chỉ số Ki67 biểu hiện cao ($\geq 20\%$) (81,7%).

3.2. Tỷ lệ đột biến BRCA1/2 và liên quan với một số đặc điểm bệnh học lâm sàng bệnh nhân UTV thể tam âm

Bảng 1. Tỷ lệ đột biến BRCA1 và BRCA2; và liên quan giữa đột biến với một số đặc điểm bệnh nhân UTV thể tam âm

Đặc điểm	Số lượng	Gen BRCA1		Gen BRCA2		Gen BRCA1/2	
		Đột biến (%)	Giá trị p	Đột biến (%)	Giá trị p	Đột biến (%)	Giá trị p
	60	11 (18,3)		5 (8,3)		16 (26,7)	
Tuổi							
≤ 40	17	5 (29,4)	0,163	3 (17,6)	0,132	8 (47,1)	0,025
> 40	43	6 (14,0)		2 (4,7)		8 (18,6)	
Phân típ							
UTBM xâm nhập NST	49	10 (20,4)	0,670	4 (8,2)	1,000	14 (28,6)	0,481
Loại khác	11	1 (9,1)		1 (9,1)		2 (18,2)	
Kích thước u (cm)							
≤ 1	22	6 (27,3)	0,173	2 (9,1)	1,000	8 (36,4)	0,196
> 1	38	5 (13,2)		3 (7,9)		8 (21,1)	
Độ mô học							
Độ II	25	2 (8,0)	0,101	2 (8,0)	1,000	4 (16,0)	0,114
Độ III	35	9 (25,7)		3 (8,6)		12 (34,3)	
Di căn hạch Lymph							
Có	22	5 (22,7)	0,511	1 (4,5)	0,643	6 (27,3)	0,936
Không	38	6 (15,8)		4 (10,5)		10 (26,3)	
Chỉ số Ki67							
< 20%	11	0 (0)	0,189	1 (9,1)	1,000	1 (9,1)	0,259
≥ 20%	49	11 (22,4)		4 (8,2)		15 (30,6)	

Đột biến BRCA1 và BRCA2 được xác định ở 11/60 (18,3%) và 5/60 (8,3%) trường hợp. Như vậy, 16/60 (26,7%) trường hợp mang biến đổi gây bệnh BRCA1/2 (Bảng 1). Kết quả phân tích liên quan giữa đột biến BRCA1/2 với đặc điểm bệnh nhân UTV thể tam âm cho thấy không có mối liên hệ giữa biến đổi độc lập hai gen này với độ tuổi, phân típ, kích thước u, độ mô học, tình trạng di căn hạch Lymph và chỉ số Ki67. Tuy

nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa đột biến BRCA1/2 (có mang đột biến BRCA1 hoặc BRCA2) với độ tuổi bệnh nhân ($p=0,025$). Ngoài ra, đột biến BRCA1/2 có xu hướng xảy ra trên bệnh nhân có độ mô học cao (độ III) so với độ mô học thấp hơn (độ II) (34,3% so với 16,0%), tuy nhiên nghiên cứu chưa có ý nghĩa thống kê do số lượng mẫu còn tương đối nhỏ.

Đột biến BRCA1 được phát hiện trên các exon 1, 11, 15 và 18 với tỷ lệ lần lượt là 3/11, 4/11, 1/11 và 3/11 bệnh nhân. Đột biến BRCA2 được xác định ở các exon 10, 11 và 14, trong đó vị trí đột biến trên exon 10

chiếm ưu thế với 3/5 trường hợp, chiếm 60% các đột biến BRCA2 phát hiện được. Danh sách các đột biến BRCA1/2 trong nghiên cứu được liệt kê chi tiết trong Bảng 2.

Bảng 2. Các đột biến BRCA1 và BRCA2 phát hiện được trong nghiên cứu

STT	Gen	Exon	Đột biến	Số lượng
1	BRCA1	1	c.66dup (p.E23RfsTer18)	3
2	BRCA1	11	c.1673-1674delAA (p.K558FS)	1
3	BRCA1	11	c.1953dup (p.K652EfsTer21)	1
4	BRCA1	11	c.3181del (p.I1061fs)	1
5	BRCA1	11	c.4088C>G (p.Ser1363Ter)	1
6	BRCA1	15	c.4997dup (p.Tyr1666Ter)	1
7	BRCA1	18	c.5251C>T (p.R1751Ter)	3
8	BRCA2	10	c.2590C>T (p.Glu864Ter)	1
9	BRCA2	10	c.3445A>G (p.M1149V)	1
10	BRCA2	10	c.5453C>A (p.Ser1818Ter)	1
11	BRCA2	11	c.4867C>T (p.Gln1623Ter)	1
12	BRCA2	14	c.7558C>T (p.Arg2520Ter)	1

IV. BÀN LUẬN

Ung thư vú là loại ung thư thường gặp và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ trên toàn cầu, trong đó UTV thể tam âm là phân típ có tiên lượng xấu và chiếm khoảng 10-20% các trường hợp UTV [1-3, 5]. BRCA1/2 là hai gen ức chế khối u, đóng vai trò quan trọng trong con đường sửa chữa đứt gãy mạch đôi DNA. Các trường hợp mang đột biến dòng mầm ở 2 gen này thường có nguy cơ cao mắc UTV và một số loại ung thư khác, có ý nghĩa về mặt sàng lọc đối với người thân của các bệnh nhân UTV [2, 5]. Đặc biệt, bệnh nhân UTV trong đó có UTV thể tam âm mang đột biến BRCA1/2 cho thấy đáp ứng hiệu quả khi điều trị với liệu pháp nhắm đích PARPi [2-4].

Nghiên cứu sử dụng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới NGS xác định tỷ lệ đột biến

BRCA1/2 trên 60 bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam. Phân tích phát hiện 16 trường hợp mang đột biến BRCA1/2, đạt tỷ lệ 26,7%. Trong số 16 bệnh nhân mang đột biến, 11 bệnh nhân có đột biến BRCA1 (chiếm 68,8% tổng số đột biến) và 6 bệnh nhân có đột biến BRCA2 (31,2%). Như vậy, tỷ lệ đột biến BRCA1 và BRCA2 trong nghiên cứu lần lượt là 18,3% và 8,3%. Theo dữ liệu y văn, tỷ lệ đột biến gây bệnh BRCA1/2 thay đổi tùy theo chủng tộc [2-3, 5]. Trong đó, nghiên cứu tổng hợp về biến đổi BRCA1/2 ở bệnh nhân UTV thể tam âm cho thấy tỷ lệ đột biến cao nhất ở người Do Thái có thể lên đến 50%, tuy nhiên ở người Châu Á, cụ thể trên bệnh nhân người Hàn Quốc chỉ đạt khoảng 13,1% [3]. Tương tự các nước có thu nhập thấp và trung bình, độ

tuổi trung bình khi chẩn đoán UTV ở Việt Nam trong nghiên cứu của chúng tôi là xấp xỉ 51 tuổi, trẻ hơn hầu hết các nước phương Tây [4]. Do đó, tầm soát UTV bước đầu trên BRCA1/2, sau đó mở rộng trên các gen có nguy cơ cao hoặc trung bình đối với UTV có vai trò thiết yếu và ngày càng được quan tâm [4]. Ở Việt Nam, nghiên cứu về đột biến gen BRCA được báo cáo từ trước năm 2010 với tỷ lệ dao động rộng. Hoàng Anh Vũ và cs. (2010) phát hiện 2/50 (4%) trường hợp UTV nguy cơ cao có biến đổi gây bệnh BRCA1, trong khi đó Phạm Duy Hiền và cs. (2010) nghiên cứu 150 bệnh nhân UTV ngẫu nhiên cho thấy 3 trường hợp mang đột biến BRCA1/2, đạt tỷ lệ 1,3% [6-7]. Ngoài ra, nghiên cứu của tác giả Phạm Hồng Khoa và cs. (2022) trên 41 bệnh nhân UTV nguy cơ cao, phát hiện 4 trường hợp có đột biến BRCA1/2, đạt 9,8% trong đó đột biến BRCA1 chiếm ưu thế [8]. Tỷ lệ đột biến BRCA1/2 trong nghiên cứu của chúng tôi (26,7%) khác biệt so với các báo cáo trước đây ở bệnh nhân Việt Nam có thể giải thích do loại mẫu và kỹ thuật sử dụng để phát hiện các thay đổi này, tuy vậy kết quả hoàn toàn tương đồng với tỷ lệ đột biến trên phân nhóm UTV thể tam âm nói chung (30-40%) [3, 6-8]. Đột biến phát hiện ở BRCA1 cao hơn đáng kể so với BRCA2 (11/16 so với 5/16 trường hợp), tương đồng với hầu hết nghiên cứu [2, 6-8], khác biệt so với báo cáo tổng hợp trên bệnh nhân UTV nguy cơ cao người Hồng Kông (11/28 bệnh nhân có đột biến BRCA1 và 17/28 bệnh nhân mang đột biến BRCA2) [1].

Phân tích mối liên quan giữa đột biến BRCA1/2 với một số đặc điểm bệnh học lâm

sàng của bệnh nhân UTV thể tam âm, cho thấy không có mối liên quan giữa đột biến BRCA1 và BRCA2 với các đặc điểm độ tuổi, phân típ mô bệnh học, kích thước u, độ mô học, tình trạng di căn hạch Lymph và chỉ số Ki67 ($p>0,05$). Tuy nhiên, có sự khác biệt có ý nghĩa giữa đột biến BRCA1/2 với yếu tố độ tuổi. Cụ thể, đột biến BRCA1/2 ở bệnh nhân trẻ tuổi (dưới 40 tuổi) cao hơn đáng kể ở bệnh nhân lớn tuổi (trên 40 tuổi) (41,7% so với 18,6%, $p=0,025$). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với các công bố trong nước và quốc tế [1, 8]

Hiện nay, theo hướng dẫn của các tổ chức y tế uy tín trong nước cũng như quốc tế, những bệnh nhân có đột biến BRCA1/2 dòng mầm, thuộc nhóm bộ ba âm tính đã tiến triển sau điều trị nội tiết, đã hóa trị anthracycline có hoặc không taxane (bổ trợ hoặc cho bệnh di căn) có thể ưu tiên sử dụng các thuốc ức chế PARP (Olaparib, Talazoparib) [2-4, 8]. Do đó, xét nghiệm phát hiện đột biến BRCA1/2 được chỉ định đối với các trường hợp UTV thể tam âm có dự định sử dụng thuốc ức chế PARP, đặt nền tảng cho việc điều trị nhắm đích ung thư theo hướng cá thể hóa, mang lại hiệu quả về chất lượng cũng như thời gian sống cho bệnh nhân. Các trường hợp khác cũng có thể làm xét nghiệm này, đặc biệt những người có tiền sử gia đình bị UTV, có vai trò sàng lọc đánh giá nguy cơ UTV cho các thành viên trong gia đình bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ đột biến BRCA1 và BRCA2 trong nghiên cứu lần lượt là 18,3% và 8,3%. Tỷ lệ đột biến BRCA1/2 nói chung trong nhóm

bệnh nhân UTV thể tam âm là 26,7%. Đột biến BRCA1/2 ở cao hơn đáng kể ở bệnh nhân trẻ tuổi (≤ 40 tuổi), với $p < 0,05$. Nghiên cứu trạng thái phân tử gen BRCA1/2 cung cấp định hướng điều trị nhắm đích cho bệnh nhân UTV thể tam âm Việt Nam, đồng thời có vai trò đánh giá nguy cơ UTV cho các thành viên trong gia đình bệnh nhân UTV. Tuy nhiên, cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, cần bổ sung thêm các nghiên cứu tiếp theo để thể hiện tính đại diện cho bệnh nhân UTV thể tam âm người Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kim EK, Park SY, Kim SW. Clinicopathological characteristics of BRCA-associated breast cancer in Asian patients. *Journal of Pathology and Translational Medicine* 2020, 54: 265-275
2. Armstrong N, Ryder S, Forbes C, Ross J, Quek RGW. A systematic review of the international prevalence of BRCA mutation in breast cancer. *Clinical Epidemiology* 2019,11: 543–561
3. Abdel-Razeq H, Tamimi F, Abujamous L, Edaily S, Abunasser M, Bater R, Salama O. Patterns and Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations Among Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Regional Perspectives. *Cancer Management and Research* 2021, 13: 4597–4604
4. Abdel-Razeq H, Abujamous L, Abunasser M, Edaily S & Bater R. Prevalence and predictors of germline BRCA1 and BRCA2 mutations among young patients with breast cancer in Jordan. *Scientific Report* 2021, 11: 14906
5. Sadeghi F, Asgari M, Matloubi M, Ranjbar M, Yousefi NK, Azari T and Zaki-Dizaji M. Molecular contribution of BRCA1 and BRCA2 to genome instability in breast cancer patients: review of radiosensitivity assays. *Biological Procedures Online* 2020, 22: 23
6. Hoàng Anh Vũ, Lê Phương Thảo, Phan Thị Xinh, Đoàn Thị Phương Thảo. Phát hiện đột biến gen BRCA1 trên phụ nữ Việt Nam thuộc nhóm nguy cơ cao bị ung thư vú. *Tạp chí Y học Thành Phố Hồ Chí Minh* 2010, 4(14): 674-681
7. Phạm Duy Hiên, Tạ Văn Tờ, Nguyễn Văn Định. Nghiên cứu xác định đột biến gen BRCA1 và BRCA2 trong ung thư vú ở phụ nữ Việt Nam. *Đề tài khoa học cấp nhà nước KC10.06. 67; 2010*
8. Phạm Hồng Khoa, Mai Tiến Đạt, Dương Minh Long. Đánh giá đột biến gen BRCA1, BRCA2 trên bệnh nhân ung thư vú có nguy cơ cao tại Bệnh viện K. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2022, 2(519): 320-325

SO SÁNH GIÁ TRỊ CHẨN ĐOÁN CỦA XÉT NGHIỆM CA125, HE4 VÀ ROMA TEST TRONG UNG THƯ BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN QUỐC TẾ PHƯƠNG CHÂU

Lê Trung Tín¹, Nguyễn Minh Hiệp¹, Trần Thị Trúc Linh¹,
Nguyễn Duy Linh¹, Nguyễn Hồng Phong², Võ Thành Trí¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư buồng trứng là một trong những loại ung thư phổ biến và nguy hiểm nhất ở phụ nữ. Ứng dụng đường cong ROC để phân tích giá trị của xét nghiệm CA125, HE4 và ROMA test (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Test) trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Quốc tế Phương Châu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 244 phụ nữ được chẩn đoán khối u buồng trứng thực thể từ 03/2019 đến 09/2023 tại Bệnh viện Quốc tế Phương Châu.

Kết quả: Xét nghiệm CA125 có diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,683 thì độ nhạy đạt 61,5%, độ đặc hiệu đạt 71,0%, giá trị tiên đoán dương là 68,0%, giá trị tiên đoán âm là 64,8% với điểm cắt tối ưu là 43,24 U/ml. Xét nghiệm HE4 có diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,773 thì độ nhạy đạt 53,8%, độ đặc hiệu đạt 99,1%, giá trị tiên đoán dương là 98,4%, giá trị tiên đoán âm là 68,2% với điểm cắt tối ưu là 88,7 pmol/l. ROMA test có diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,794 thì độ nhạy đạt 69,2%, độ đặc hiệu đạt 92,6%, giá trị tiên đoán dương là 90,3%,

giá trị tiên đoán âm là 75,0% với điểm cắt tối ưu là 14,67%.

Kết luận: Trong xét nghiệm CA125, HE4 và chỉ số ROMA test thì xét nghiệm HE4 có giá trị độ đặc hiệu tối ưu nhất. Do đó, trong một số trường hợp khi không thể thực hiện các xét nghiệm kết hợp HE4 và CA125, việc sử dụng xét nghiệm HE4 độc lập có thể được cân nhắc, giúp đảm bảo khả năng dự đoán ung thư buồng trứng ở phụ nữ một cách hiệu quả và giảm bớt khó khăn trong việc thực hiện nhiều xét nghiệm cùng một lúc.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, CA125, HE4, ROMA test.

SUMMARY

COMPARISON OF DIAGNOSTIC VALUE OF CA125, HE4 AND ROMA TEST IN OVARIAN CANCER AT PHUONG CHAU INTERNATIONAL HOSPITAL

Background: Ovarian cancer is one of the most common and dangerous types of cancer in women. Applying the ROC curve to analyze the value of CA125, HE4, and ROMA test (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Test) in the diagnosis of ovarian cancer at Phuong Chau International Hospital.

Materials and methods: a cross-sectional descriptive study on 244 women diagnosed with organic ovarian tumors from 03/2019 to 09/2023 at Phuong Chau International Hospital.

¹Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

²Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Lê Trung Tín
SĐT: 0965785251

Ngày nhận bài: 15/7/2024

Ngày phản biện: 20/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

Results: The CA125 test with an area under the ROC curve of 0.683 achieved a sensitivity of 61.5%, specificity of 71.0%, positive predictive value of 68.0%, negative predictive value of 64.8%, with an optimal cutoff point of 43.24 U/ml. The HE4 test with an area under the ROC curve of 0.773 achieved a sensitivity of 53.8%, specificity of 99.1%, positive predictive value of 98.4%, negative predictive value of 68.2%, with an optimal cutoff point of 88.7 pmol/l. ROMA test with an area under the ROC curve of 0.794 achieved a sensitivity of 69.2%, specificity of 92.6%, positive predictive value of 90.3%, negative predictive value of 75.0%, with an optimal cutoff point of 14.67%.

Conclusions: Among the CA125, HE4, and ROMA test, the HE4 test had the best specificity. Therefore, in some cases where combined testing of HE4 and CA125 is not feasible, consideration may be given to using HE4 testing alone, which can effectively predict ovarian cancer in women and reduce the difficulty of performing multiple tests simultaneously.

Keywords: ovarian cancer, CA125, HE4, ROMA test.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng là một trong những loại ung thư phổ biến và nguy hiểm nhất ở phụ nữ. Theo số liệu từ GLOBOCAN, mỗi năm có khoảng 313.959 trường hợp mới mắc và 207.252 ca tử vong do ung thư buồng trứng trên toàn cầu [1]. Tại Việt Nam, con số này là 1.404 ca mắc mới và 923 ca tử vong mỗi năm [1]. Tỷ lệ tử vong do ung thư buồng trứng rất cao và tỷ lệ sống sót thấp, chủ yếu do bệnh thường được phát hiện ở giai đoạn muộn, với chỉ khoảng 15% số trường hợp

được chẩn đoán sớm [2].

Phát hiện sớm ung thư buồng trứng là yếu tố then chốt để cải thiện tiên lượng và chất lượng sống của bệnh nhân. Hiện nay, các xét nghiệm dấu ấn sinh học như CA125, HE4 và ROMA test được sử dụng để hỗ trợ chẩn đoán ung thư buồng trứng. Tuy nhiên, CA125 có những hạn chế về độ nhạy và độ đặc hiệu, do mức CA125 có thể tăng cao trong nhiều bệnh lành tính phổ biến như lạc nội mạc tử cung và viêm nhiễm vùng chậu [3]. Ngược lại, HE4 có thể được tìm thấy trong hơn một nửa số khối u buồng trứng mà không có sự gia tăng của CA125 [3]. Sự kết hợp giữa HE4 và CA125 đã cho thấy tiềm năng lớn, đem lại độ nhạy và độ đặc hiệu cao hơn trong việc phát hiện sớm ung thư buồng trứng. Phương pháp kết hợp này được thực hiện thông qua thuật toán ROMA test (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Test) [4]. Tại Việt Nam, nghiên cứu về các dấu ấn sinh học này vẫn còn khá hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu xác định giá trị của hai xét nghiệm CA125, HE4 và chỉ số ROMA test trong chẩn đoán ung thư buồng trứng tại Bệnh viện Quốc tế Phương Châu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân chẩn đoán khối u buồng trứng thực thể khi đến khám và điều trị tại Bệnh viện Quốc tế Phương Châu từ tháng 03/2019 đến 09/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân chẩn đoán khối u buồng trứng thực thể có đủ thông tin cá nhân, có kết quả xét nghiệm nồng độ CA125, HE4 huyết thanh và kết quả

giải phẫu bệnh sau mổ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân đang mang thai; có tiền sử ung thư buồng trứng hoặc ung thư phúc mạc tiên phát hoặc có bất kỳ bệnh ung thư nào kèm theo; đã được chẩn đoán và điều trị, phẫu thuật ung thư buồng trứng trước đó tại cơ sở điều trị khác.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Cỡ mẫu: Trong thời gian nghiên cứu chúng tôi thu thập được 244 mẫu thỏa tiêu chuẩn chọn và loại trừ mẫu bằng phương pháp chọn có chủ đích.

Nội dung nghiên cứu:

- *Ung thư buồng trứng và u lành buồng trứng:* Xác định dựa vào kết luận kết quả giải phẫu bệnh được thực hiện tại Khoa Xét Nghiệm/

- *Xét nghiệm CA125 và HE4:* Định lượng trên máy xét nghiệm miễn dịch Cobas E411 (Roche Diagnostics, Thụy Sĩ) tại Khoa Xét

Nghiệm - BV Quốc tế Phương Châu.

+ Kết quả CA125: Ngưỡng xét nghiệm dương tính còn kinh và mãn kinh khi >35 U/mL.

+ Kết quả HE4: Ngưỡng xét nghiệm dương tính khi còn kinh là >70 pmol/L, mãn kinh là >140 pmol/L.

- *Chỉ số ROMA test:* Tính toán dựa vào kết quả định lượng CA125 và HE4 bằng phần mềm của Roche Diagnostics.

+ Phụ nữ trước mãn kinh: Nguy cơ cao khi $ROMA \geq 11,4\%$

$$PI = -12,0 + 2,38 * \ln[HE4] + 0,0626 * \ln[CA125]$$

$$ROMA = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] * 100$$

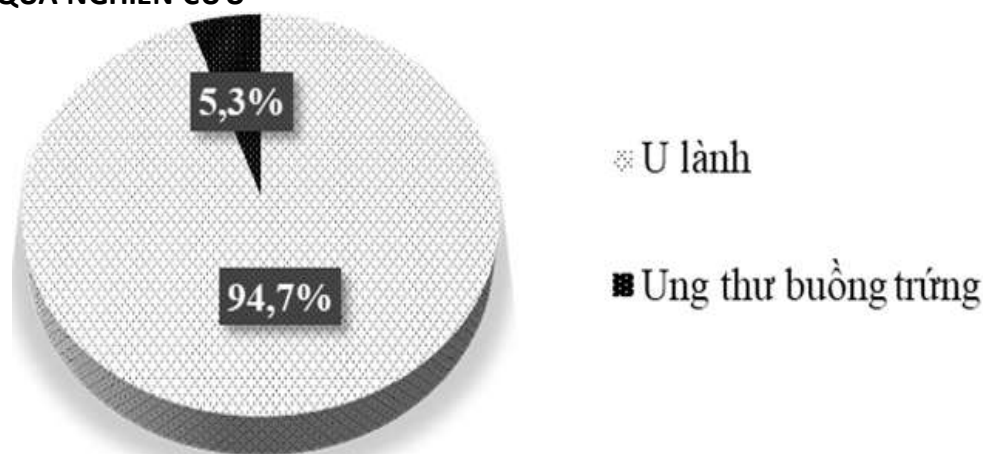
+ Phụ nữ sau mãn kinh: Nguy cơ cao khi $ROMA \geq 29,9\%$

$$PI = -8,09 + 1,04 * \ln[HE4] + 0,732 * \ln[CA125]$$

$$ROMA = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] * 100$$

Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý trên phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU



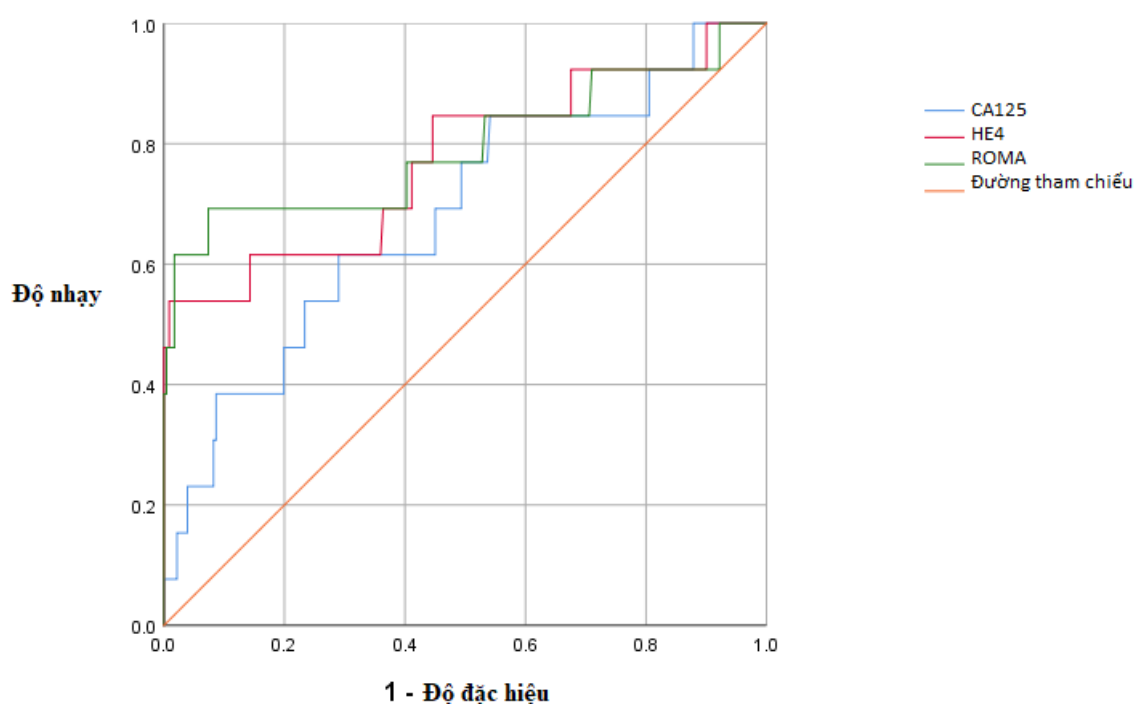
Biểu đồ 1. Tỷ lệ ung thư buồng trứng ở phụ nữ chẩn đoán u buồng trứng

Nhận xét: Trong 244 đối tượng được chẩn đoán khối u buồng trứng thực thể, dựa vào kết quả giải phẫu bệnh xác định được 13 đối tượng là ung thư buồng trứng chiếm 5,3%.

Bảng 1. Đặc điểm của xét nghiệm CA125, HE4 và ROMA test

Xét nghiệm	N	Trung bình	Trung vị	Đánh giá bất thường (%)
CA125 (U/mL)	244	61,0±157,0	21,9	34,43%
HE4 (pmol/L)	244	49,2±27,2	44,4	4,92%
ROMA (%)	244	9,1±10,9	6,2	5,33%

Nhận xét: CA125 có tỷ lệ phát hiện bất thường cao nhất (34,43%) nhưng độ lệch chuẩn lớn. HE4 ổn định hơn với tỷ lệ bất thường thấp (4,92%), trong khi ROMA kết hợp cả hai, cung cấp một phương pháp chẩn đoán cân bằng với tỷ lệ bất thường là 5,33%.

**Biểu đồ 2. Đường cong ROC của CA125, HE4 và ROMA**

Nhận xét: Các đường biểu diễn của các xét nghiệm CA125, HE4 và ROMA test đều nằm trên đường tham chiếu kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh.

Bảng 2. Diện tích dưới đường cong ROC của CA125, HE4, ROMA

Chỉ số	Diện tích dưới đường cong ROC	KTC 95%	p
CA125	0,683	0,525-0,841	0,026
HE4	0,773	0,612-0,934	0,010
ROMA	0,794	0,625-0,964	<0,01

Nhận xét: Qua kết quả đường cong ROC thì các giá trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Diện tích dưới đường cong ROC của CA125 là thấp nhất, còn HE4 và ROMA đều cho kết quả cao hơn lần lượt là 0,773 và 0,794.

Bảng 3. Giá trị của CA125, HE4, ROMA theo đường cong ROC

Giá trị	Điểm cắt	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán dương	Giá trị tiên đoán âm
CA125	43,24 (U/ml)	61,5%	71,0%	68,0%	64,8%
HE4	88,7 (pmol/l)	53,8%	99,1%	98,4%	68,2%
ROMA	14,67 (%)	69,2%	92,6%	90,3%	75,0%

Nhận xét: Với các điểm cắt tối ưu thì độ nhạy của ROMA cao nhất là 69,2%, tiếp theo là CA125 là 61,5%, thấp nhất là HE4 là 53,8%. Độ đặc hiệu của HE4 cao nhất là 99,1%, thấp nhất là CA125 là 71%.

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu của chúng tôi trên 244 đối tượng được chẩn đoán khối u buồng trứng thực thể thì xác định được 13 đối tượng bị ung thư buồng trứng chiếm tỷ lệ là 5,3%. Theo nghiên cứu của Vũ Bá Quyết (2014) tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương với cỡ mẫu 126 thì tỷ lệ ung thư buồng trứng ở phụ nữ là 11,1% [5]. Võ Văn Khoa (2018) nghiên cứu tại Bệnh viện Trung Ương Huế với 277 trường hợp xác định tỷ lệ 10,8% phụ nữ có ung thư buồng trứng [6]. Nguyễn Thị Nga (2021) với 240 bệnh nhân được nghiên cứu tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương thì xác định 25,4% tỷ lệ ung thư buồng trứng [7]. Giảng Thị Mộng Huyền (2022) thực hiện nghiên cứu trên 574 bệnh nhân tại Bệnh viện Từ Dũ nhận định được 35,5% ung thư buồng trứng [8]. Tác giả Young-Jae Lee (2020) thực hiện nghiên cứu tại Trung tâm Y tế Asan (Seoul, Hàn Quốc) trên 1207 phụ nữ có chẩn đoán u buồng trứng xác định 16,8% phụ nữ mắc ung thư buồng trứng [9]. Chloe E. Barr và cộng sự (2022) thực hiện nghiên cứu tại Đại học Manchester NHS Foundation Trust – Vương Quốc Anh với 1229 đối tượng

tham gia nghiên cứu xác định được 6,67% bị ung thư buồng trứng [10]. Nhìn chung tỷ lệ ung thư buồng trứng được phát hiện trong nghiên cứu của chúng tôi thấp so với các nghiên cứu khác, có thể do đặc điểm đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu không tương đồng dẫn đến sự khác biệt này. Ngoài ra trong nghiên cứu, chúng tôi phân tích kết quả của các xét nghiệm CA125, HE4 và ROMA test cho thấy sự biến động đáng kể trong các chỉ số này. CA125 có giá trị trung bình cao hơn (61,0 U/mL) so với HE4 (49,2 pmol/L) và ROMA (9,1%). Tuy nhiên, tỷ lệ bất thường của CA125 (34,43%) lại cao hơn HE4 (4,92%) và ROMA (5,33%). Điều này cho thấy sự đa dạng và biến động trong kết quả xét nghiệm, đồng thời cung cấp thông tin quan trọng cho việc đánh giá khả năng chẩn đoán ung thư buồng trứng.

Xét nghiệm CA125 có diện tích dưới đường cong ROC là 0,683. Tại điểm cắt 43,24 U/ml thì giá trị độ nhạy là 61,5%; giá trị độ đặc hiệu là 71,0%; giá trị tiên đoán dương là 68,0%; giá trị tiên đoán âm là 64,8%. Võ Văn Khoa (2018) ghi nhận, nếu tính theo tiêu chuẩn điểm cắt 35 U/ml thì độ nhạy của CA 125 là 83,3% và độ đặc hiệu là 78,14%. Diện tích dưới đường cong ROC của CA 125 là 0,872 với điểm cắt tối ưu là 48,5U/ml thì độ nhạy là 83,3% và độ đặc hiệu là 86,64% [6]. Nguyễn Thị Nga (2021) xác định CA 125 với giá trị tốt nhất là

38UI/ml có độ nhạy và độ đặc hiệu trong chẩn đoán phân biệt u buồng trứng lành và ác tính là 60,0% và 81,9% với diện tích dưới đường cong là 0,751 [7]. Giảng Thị Mộng Huyền (2022) có diện tích dưới đường cong là 0,71 với giá trị độ nhạy là 66,67%; giá trị độ đặc hiệu là 66,76%; giá trị tiên đoán dương là 21,6%; giá trị tiên đoán âm là 47,5% với điểm cắt tối ưu là 49,60 U/ml [8]. Tác giả Young-Jae Lee (2020) cho rằng CA125 trong nhóm còn kinh nguyệt có độ nhạy là 58,4%; độ đặc hiệu là 55,6%; giá trị tiên đoán dương là 17,5% và giá trị tiên đoán âm là 89,3% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,602. Trong nhóm mãn kinh thì xét nghiệm CA125 có độ nhạy là 57,8%; độ đặc hiệu là 88,3%; giá trị tiên đoán dương là 62,7% và giá trị tiên đoán âm là 86,0% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,81 [9]. Chloe E. Barr và cộng sự (2022) xác định được CA125 có diện tích dưới đường cong ROC ở nhóm chung là 0,927 với độ nhạy là 80,5% và độ đặc hiệu là 92,2% với điểm cắt tối ưu là 35U/ml [10].

Xét nghiệm HE4 có diện tích dưới đường cong là 0,773. Tại điểm cắt 88,7 pmol/l thì giá trị độ nhạy là 53,8%; giá trị độ đặc hiệu là 99,1%; giá trị tiên đoán dương là 98,4%; giá trị tiên đoán âm là 68,2%. Theo tác giả Võ Văn Khoa (2018) kết quả ghi nhận độ nhạy của HE4 trong nghiên cứu của chúng tôi là 50% và độ đặc hiệu là 98,38%. Có diện tích dưới đường cong ROC là 0,894 với điểm cắt tối ưu là 55,3 pmol/l [6]. Nguyễn Thị Nga (2021) nghiên cứu với điểm cắt 68,35 pmol/l HE4 có độ nhạy 36,7% và độ đặc hiệu 91,5%, diện tích dưới đường cong là 0,650 [7]. Giảng Thị Mộng Huyền (2022) phân tích

trên đường cong ROC nhận định HE4 diện tích dưới đường cong là 0,77 với giá trị độ nhạy là 40,2%; giá trị độ đặc hiệu là 95,95%; giá trị tiên đoán dương là 90,1%; giá trị tiên đoán âm là 74,74% với điểm cắt tối ưu là 57,48 pmol/l [8]. Chloe E. Barr và cộng sự (2022) xác định HE4 có diện tích dưới đường cong ROC ở nhóm chung là 0,927 với độ nhạy là 90,2% và độ đặc hiệu là 75,6% với điểm cắt tối ưu là 77 pmol/l [10].

Chỉ số ROMA test có diện tích dưới đường cong là 0,794. Tại điểm cắt 14,67% thì giá trị độ nhạy là 69,2%; giá trị độ đặc hiệu là 92,6%; giá trị tiên đoán dương là 90,3%; giá trị tiên đoán âm là 75,0%. Võ Văn Khoa (2018) ghi nhận diện tích dưới đường cong ROC là 0,912, độ nhạy đạt 80,0% và độ đặc hiệu đạt 84,62% với điểm cắt tối ưu là 9,35% [6]. Giảng Thị Mộng Huyền (2022) phân tích trên đường cong ROC nhận định ROMA diện tích dưới đường cong là 0,82 với giá trị độ nhạy là 73,04%; giá trị độ đặc hiệu là 61,62%; giá trị tiên đoán dương là 53,02%; giá trị tiên đoán âm là 81,2% với điểm cắt tối ưu là 15,36% [8]. Tác giả Young-Jae Lee (2020) cho rằng ROMA test trong nhóm còn kinh nguyệt có độ nhạy là 45,5%; độ đặc hiệu là 81,8%; giá trị tiên đoán dương là 28,8% và giá trị tiên đoán âm là 90,3% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,667. Trong nhóm mãn kinh thì xét nghiệm ROMA test có độ nhạy là 50,0%; độ đặc hiệu là 88,8%; giá trị tiên đoán dương là 60,4% và giá trị tiên đoán âm là 83,9% với diện tích dưới đường cong ROC là 0,772 [9]. Chloe E. Barr và cộng sự (2022) xác định ROMA test có diện tích dưới đường cong ROC ở nhóm chung là 0,959 với

độ nhạy là 87,8% và độ đặc hiệu là 80,8% với điểm cắt tối ưu là 13,1% và 27,7% cho ngưỡng kinh nguyệt [10].

Trong cuộc nghiên cứu của chúng tôi, các xét nghiệm CA125, HE4 và ROMA test đã cho thấy khả năng loại trừ các trường hợp không phải ung thư buồng trứng một cách hiệu quả, với giá trị tiên đoán âm vượt qua mức 90%. Mặc dù độ nhạy không cao, nhưng giá trị độ đặc hiệu lại rất ấn tượng, đặc biệt là với xét nghiệm HE4. Điều này ngụ ý rằng các xét nghiệm này có khả năng phân biệt tốt giữa các trường hợp ung thư buồng trứng và không phải ung thư buồng trứng. Do đó, trong một số trường hợp khi không thể thực hiện các xét nghiệm kết hợp HE4 và CA125, việc sử dụng xét nghiệm HE4 độc lập có thể được cân nhắc, giúp đảm bảo khả năng dự đoán ung thư buồng trứng ở phụ nữ một cách hiệu quả và giảm bớt khó khăn trong việc thực hiện nhiều xét nghiệm cùng một lúc.

V. KẾT LUẬN

Xét nghiệm CA125 có diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,683 thì độ nhạy đạt 61,5%, độ đặc hiệu đạt 71,0%, giá trị tiên đoán dương là 68,0%, giá trị tiên đoán âm là 64,8% với điểm cắt tối ưu là 43,24 U/ml. Xét nghiệm HE4 có diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,773 thì độ nhạy đạt 53,8%, độ đặc hiệu đạt 99,1%, giá trị tiên đoán dương là 98,4%, giá trị tiên đoán âm là 68,2% với điểm cắt tối ưu là 88,7 pmol/l. ROMA test có diện tích dưới đường cong ROC đạt 0,794 thì độ nhạy đạt 69,2%, độ đặc hiệu đạt 92,6%, giá trị tiên đoán dương là 90,3%, giá trị tiên đoán âm là 75,0% với điểm cắt tối ưu là 14,67%. Trong việc chẩn đoán ung thư

buồng trứng ở phụ nữ, sự chọn lựa giữa các xét nghiệm là rất quan trọng để đảm bảo độ chính xác và hiệu suất cao. Dựa trên các thông số đánh giá hiệu suất, xét nghiệm HE4 nổi bật như một lựa chọn tối ưu. Với độ đặc hiệu cao lên đến 99,1%, HE4 có khả năng loại trừ các trường hợp không phải ung thư buồng trứng một cách hiệu quả. Không chỉ vậy, tỷ lệ giá trị tiên đoán dương lên đến 98,4% của HE4 cũng là một chỉ số ấn tượng, cho thấy khả năng chẩn đoán ung thư buồng trứng là rất cao khi kết quả xét nghiệm là dương tính. Điều này càng được củng cố bởi diện tích dưới đường cong ROC lớn của HE4, cho thấy khả năng phân biệt tốt giữa các trường hợp ung thư buồng trứng và không phải ung thư buồng trứng. Vì vậy, trong trường hợp không đủ điều kiện để thực hiện các xét nghiệm kết hợp, xét nghiệm HE4 có thể là lựa chọn độc lập và hiệu quả nhất trong việc chẩn đoán ung thư buồng trứng ở phụ nữ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **World Health Organization.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA CANCER J CLIN. 2021. 71(3), 209-49.
2. **Li K, Hüsing A, Fortner RT, Tjønneland A, Hansen L, Dossus L, et al.** An epidemiologic risk prediction model for ovarian cancer in Europe: the EPIC study. British journal of cancer. 2015. 112(7), 1257-65.
3. **Montagnana M, Danese E, Giudici S, Franchi M, Guidi GC, Plebani M, et al.** HE4 in ovarian cancer: from discovery to

- clinical application. *Advances in clinical chemistry*. 2011. 55, 1-20.
4. **Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al.** A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*. 2009. 112(1), 40-6.
 5. **Vũ Bá Quyết, Đặng Quang Hùng.** Nghiên cứu giá trị của nồng độ He 4 huyết thanh trong chẩn đoán u buồng trứng. *Tạp chí Phụ sản*. 2014. 12(2), 35-9.
 6. **Võ Văn Khoa, Nguyễn Vũ Quốc Huy.** Nghiên cứu giá trị của HE4, CA-125, thuật toán nguy cơ ác tính buồng trứng (ROMA) trong chẩn đoán trước mổ ung thư buồng trứng. *Tạp chí Phụ sản*. 2018. 16, 79-85.
 7. **Nguyễn Thị Nga, Nguyễn Quốc Tuấn, Nguyễn Thị Hồng, Nông Thị Hồng Lê.** Nghiên cứu giá trị của CA125, HBE4 trong chẩn đoán u nhầy buồng trứng tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương trong 5 năm từ 2016 đến 2020. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021. 504(2).
 8. **Giảng Thị Mộng Huyền.** Khảo sát giá trị của xét nghiệm HE4 và CA125 trong chẩn đoán và tiên lượng ung thư biểu mô buồng trứng: Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh; 2022.
 9. **Lee YJ, Kim YM, Kang JS, Nam SH, Kim DY, Kim YT.** Comparison of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm and cancer antigen 125 to discriminate between benign ovarian tumor and early-stage ovarian cancer according to imaging tumor subtypes. *Oncol Lett*. 2020. 20(1), 931-8.
 10. **Barr CE, Funston G, Jeevan D, Sundar S, Mounce LTA, Crosbie EJ.** The Performance of HE4 Alone and in Combination with CA125 for the Detection of Ovarian Cancer in an Enriched Primary Care Population. *Cancers*. 2022. 14(9), 2124.

KHẢO SÁT MỐI LIÊN QUAN GIỮA NỒNG ĐỘ FERRITIN, SẮT HUYẾT THANH VỚI MỘT SỐ YẾU TỐ NGUY CƠ UNG THƯ VÚ

Nguyễn Thị Hồng Nhung¹, Huỳnh Lê^{1,2}, Nguyễn Hoàng Quý¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến ở phụ nữ, với tỷ lệ mắc mới và tử vong đang gia tăng tại Việt Nam. Sắt có vai trò quan trọng trong nhiều quá trình sinh học, nhưng cũng có thể góp phần vào bệnh sinh UTV thông qua stress oxy hóa. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin, sắt huyết thanh và các yếu tố nguy cơ UTV chưa được nghiên cứu đầy đủ tại Việt Nam. Nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát nồng độ ferritin, sắt huyết thanh ở phụ nữ mắc UTV và đánh giá mối liên quan của chúng với các yếu tố nguy cơ UTV.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 66 phụ nữ mắc UTV và 66 phụ nữ khỏe mạnh làm nhóm chứng tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ, từ tháng 10/2023 đến tháng 06/2024. Định lượng nồng độ ferritin, sắt huyết thanh, phân tích số liệu và rút ra kết luận.

Kết quả: Phụ nữ mắc UTV có trung vị nồng độ ferritin là 164,5 ng/mL (101,0-239,0) tăng cao so với nhóm chứng là 91,2 ng/mL (48,2-153,0), $p < 0,001$; nồng độ sắt huyết thanh là $14,1 \pm 4,3$ $\mu\text{mol/L}$ thấp hơn so với nhóm chứng là $15,7 \pm 5,8$ $\mu\text{mol/L}$, $p = 0,081$. Có mối tương quan thuận có ý

nghĩa thống kê giữa nồng độ ferritin và tuổi ở nhóm bệnh ($r=0,5$), ở nhóm chứng thì không có sự tương quan này ($p > 0,05$). Giữa nồng độ ferritin và BMI, số lần sinh con theo từng nhóm cũng không tìm thấy mối tương quan ($p > 0,05$). Không có mối tương quan giữa nồng độ sắt huyết thanh và tuổi, BMI, số lần sinh theo từng nhóm nghiên cứu ($p > 0,05$). Ở phụ nữ chưa mãn kinh và phụ nữ đã từng mang thai có mối liên quan về nồng độ ferritin giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

Kết luận: Nồng độ ferritin ở phụ nữ mắc UTV cao hơn phụ nữ khỏe mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) nhưng không có sự khác biệt về nồng độ sắt huyết thanh giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Có mối liên quan giữa nồng độ ferritin với tuổi, tiền sử mãn kinh, tiền sử mang thai và không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ sắt huyết thanh với tuổi, tiền sử mãn kinh, tiền sử mang thai.

Từ khóa: Ung thư vú, ferritin, sắt huyết thanh, yếu tố nguy cơ.

SUMMARY

ASSOCIATION BETWEEN FERRITIN, SERUM IRON LEVELS, AND BREAST CANCER RISK FACTORS

Background: Breast cancer (BC) is a common cancer among women, with increasing incidence and mortality rates in Vietnam. Iron plays an important role in many biological processes but may also contribute to BC pathogenesis through oxidative stress. The relationship between ferritin levels, serum iron, and BC risk factors has not been adequately studied in Vietnam. This study aims to

¹Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

²Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Nhung
SĐT: 0919530069

Email: nguyenthihongnhung@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 24/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

investigate ferritin and serum iron levels in women with BC and evaluate their relationship with BC risk factors.

Subjects and Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 66 women with BC and 66 healthy women as controls at Can Tho Oncology Hospital from October 2023 to June 2024. Ferritin and serum iron levels were quantified, data were analyzed, and conclusions were drawn.

Results: Women with BC had a median ferritin level of 164.5 ng/mL (101.0-239.0), significantly higher than the control group at 91.2 ng/mL (48.2-153.0), $p < 0.001$. Serum iron levels were 14.1 ± 4.3 $\mu\text{mol/L}$ in the BC group, lower than the control group at 15.7 ± 5.8 $\mu\text{mol/L}$, $p = 0.081$. There was a statistically significant positive correlation between ferritin levels and age in the BC group ($r = 0.5$), but not in the control group ($p > 0.05$). No correlation was found between ferritin levels and BMI, or the number of births within each group ($p > 0.05$). There was no correlation between serum iron levels and age, BMI, or the number of births within each group ($p > 0.05$). Among premenopausal women and those with a history of pregnancy, there was an association in ferritin levels between the BC and control groups.

Conclusion: Ferritin levels in women with BC were significantly higher than in healthy women ($p < 0.05$), but there was no difference in serum iron levels between the two groups ($p > 0.05$). Ferritin levels were associated with age, menopausal status, and pregnancy history, while serum iron levels were not associated with these factors.

Keywords: Breast cancer, ferritin, serum iron, risk factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến ở phụ nữ và đang trở thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng được các

quốc gia trên toàn thế giới ngày càng quan tâm. Theo thống kê của Globocan năm 2020, tại Việt Nam ước tính có 21 555 trường hợp mắc mới (chiếm 11,8 % trong tổng số bệnh ung thư) và có khoảng 9 345 trường hợp tử vong do UTV [1]. Các trường hợp UTV thường không xác định được nguyên nhân cụ thể, tuy nhiên có một số yếu tố làm tăng nguy cơ UTV đã được xác định bao gồm tuổi, giới tính, yếu tố di truyền, gen, tiền sử gia đình, chỉ số khối cơ thể (BMI), yếu tố nội tiết, chế độ dinh dưỡng, yếu tố môi trường, và các yếu tố liên quan đến sinh sản [2]. Mặt khác vai trò của các nguyên tố vi lượng trong sự phát triển của bệnh UTV cũng đang được tìm hiểu [3], trong đó vai trò của sắt vẫn còn đang gây tranh cãi [4]. Sắt có thể hoạt động như một con dao hai lưỡi: thiếu sắt gây thiếu máu và giảm cung cấp oxy đến mô, trong khi sự tích tụ của nó gây ra tình trạng quá tải sắt, tạo ra các loại oxy phản ứng (ROS) và làm tăng stress oxy hóa trong cơ thể [5]. Điều này chỉ ra vai trò kép của sắt đối với bệnh UTV [6].

Hiện nay, ở Việt Nam chưa có nghiên cứu nào khảo sát về nồng độ ferritin và sắt huyết thanh, cũng như mối liên quan giữa chúng với một số yếu tố nguy cơ UTV. Nghiên cứu “**Khảo sát mối liên quan giữa nồng độ ferritin, sắt huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ung thư vú**” được thực hiện giúp cung cấp thêm dữ liệu về nồng độ ferritin và sắt huyết thanh ở người bệnh UTV và bước đầu tìm hiểu mối liên quan giữa chúng với các yếu tố nguy cơ UTV như tuổi tác, chỉ số khối cơ thể (BMI) và một số yếu tố sinh sản.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Đối tượng nghiên cứu là phụ nữ mắc UTV đến khám tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Cần Thơ từ tháng 10/2023 đến 06/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Nhóm bệnh: phụ nữ từ 20 đến 65 tuổi, có kết quả giải phẫu bệnh chẩn đoán xác định UTV, chưa điều trị can thiệp.

- Nhóm chứng: phụ nữ từ 20 đến 65 tuổi khỏe mạnh không mắc UTV.

- Cả hai nhóm đều phải thỏa các điều kiện sau: có kết quả siêu âm tuyến vú và kết quả các xét nghiệm thường quy: công thức máu, AST, ALT, Creatinin, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Người đang mắc các bệnh viêm cấp tính, cường giáp, bệnh lý tán huyết, viêm gan, suy thận, truyền máu nhiều lần, ung thư khác. Người có tiền sử mắc bệnh đái tháo đường hoặc thấp khớp.

Sử dụng thuốc bổ sung sắt ≤ 2 tháng trước thời điểm tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Các biến số chính: tuổi, BMI, tiền sử mãn kinh, tiền sử mang thai, tuổi mang thai lần đầu, số lần sinh, nồng độ ferritin, nồng độ sắt huyết thanh.

Thu thập và xử lý số liệu: Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm STATA 17.0. Phương pháp thống kê mô tả được sử dụng để tính số lượng và tỷ lệ phần trăm cho từng biến số. Sử dụng các test kiểm định Mann Whitney, kiểm định T-test với sự khác biệt có ý nghĩa khi $p < 0,05$.

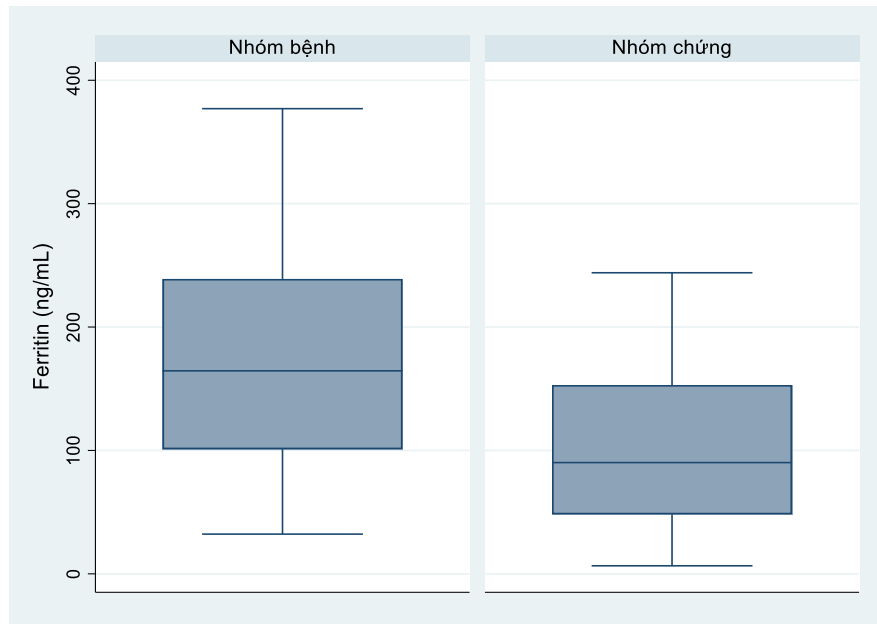
Giấy phép Y đức: Đề tài được thông qua bởi Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y được thành phố Hồ Chí Minh số 991/HĐĐĐ-ĐHYD ngày 20/10/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Nồng độ ferritin và sắt huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu**

Bảng 1. Đặc điểm nồng độ ferritin và sắt huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu (n=132)

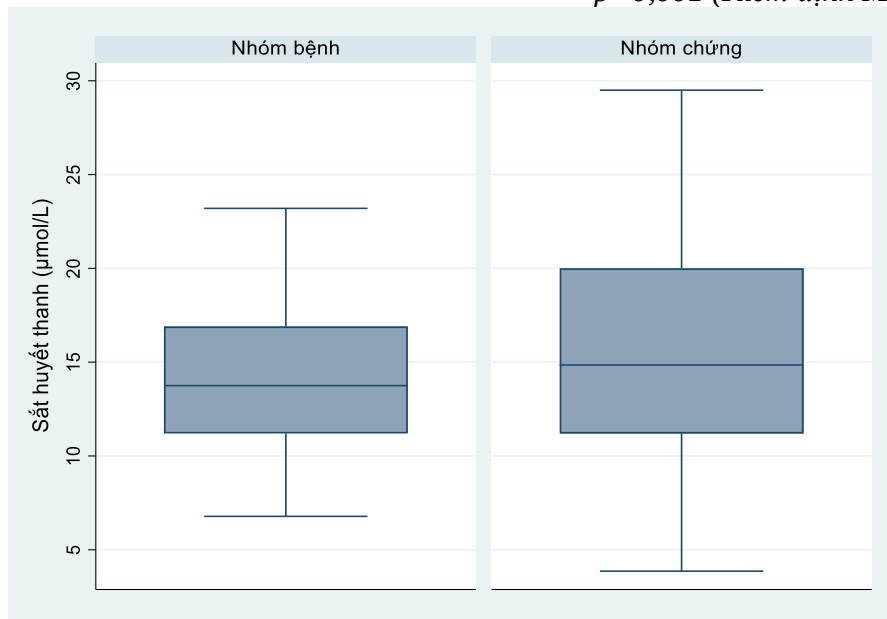
	Nhóm bệnh (n=66)	Nhóm chứng (n=66)
Ferritin (ng/mL)		
TB $\pm$ ĐLC*	174,8 $\pm$ 91,0	97,3 $\pm$ 60,8
TV (KTPV)**	164,5 (101,0-239,0)	91,2 (48,2-153,0)
Nhỏ nhất - lớn nhất	32,2-377,0	6,5-244,0
Sắt huyết thanh (μmol/L)		
TB $\pm$ ĐLC*	14,1 $\pm$ 4,3	15,7 $\pm$ 5,8
TV (KTPV)**	13,8 (11,2-16,9)	14,9 (11,2-20,0)
Nhỏ nhất - lớn nhất	6,8-23,2	3,9-29,5

*Trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn; ** Trung vị (khoảng tứ phân vị)



Biểu đồ 1. So sánh nồng độ ferritin giữa 2 nhóm nghiên cứu (n=132)

$p < 0,001$ (Kiểm định Mann Whitney)



Biểu đồ 2. So sánh nồng độ sắt huyết thanh giữa 2 nhóm nghiên cứu (n=132)

$p = 0,081$ (Kiểm định T-test)

Nhận xét:

Nồng độ ferritin ở nhóm mắc ung thư vú tăng cao đáng kể so với nhóm chứng, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Nồng độ sắt huyết thanh không có sự

khác biệt giữa hai nhóm trong nghiên cứu ($p = 0,081$).

3.2. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin, sắt huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ung thư vú

Bảng 2. Mối tương quan giữa Ferritin và sắt huyết thanh, tuổi, BMI, số lần sinh con theo từng nhóm nghiên cứu

Ferritin	Nhóm bệnh (n=66)		Nhóm chứng (n=66)	
	r	p*	r	p*
Sắt huyết thanh	0,2	0,193	0,04	0,720
Tuổi	0,5	<0,001	0,2	0,106
BMI	0,2	0,123	-0,1	0,401
Số lần sinh con	-0,1	0,377	-0,02	0,894

* Tương quan Spearman

Nhận xét: Có mối tương quan trung bình có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ ferritin và tuổi ở nhóm bệnh ($r=0,5$). Tuy nhiên, ở nhóm chứng thì không có sự tương quan này ($p>0,05$). Không có mối tương quan giữa nồng độ ferritin với sắt huyết thanh, BMI, số lần sinh theo từng nhóm nghiên cứu ($p>0,05$).

Bảng 3. Mối tương quan giữa sắt huyết thanh với tuổi, BMI, số lần sinh con theo từng nhóm nghiên cứu

Sắt huyết thanh	Nhóm bệnh (n=66)		Nhóm chứng (n=66)	
	r	p*	r	p
Tuổi	-0,1	0,508	-0,02	0,819
BMI	-0,1	0,349	-0,2	0,153
Số lần sinh	-0,1	0,419	0,1	0,422

* Tương quan Spearman

Nhận xét: Không có mối tương quan giữa nồng độ sắt huyết thanh và tuổi, BMI, số lần sinh theo từng nhóm nghiên cứu ($p>0,05$).

Bảng 4. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin với tiền sử mãn kinh và tiền sử mang thai

Các đặc điểm	Nồng độ ferritin (ng/mL)		Giá trị p*
	Nhóm bệnh TV (KTPV)	Nhóm chứng TV (KTPV)	
Tiền sử mãn kinh			
Chưa mãn kinh	137,0 (75,7; 180,5)	83,2 (41,8; 123)	0,002
Đã mãn kinh	249,0 (172,0; 316,0)	171,0 (150,0; 211,0)	0,091
Tiền sử mang thai			
Chưa từng mang thai	92,9 (47,6; 154,5)	87,9 (64,9; 141,0)	0,093
Đã từng mang thai	164,5 (100,2; 238,5)	92,9 (47,6; 154,5)	<0,001

*Kiểm định Mann Whitney

Nhận xét: Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ ferritin giữa nhóm UTV và nhóm chứng ở phụ nữ chưa mãn kinh và đã từng mang thai ($p<0,05$).

Bảng 5. Mối liên quan giữa nồng độ sắt huyết thanh với tiền sử mãn kinh và tiền sử mang thai

Các đặc điểm	Sắt huyết thanh (μmol/L)		Giá trị p*
	Nhóm bệnh TB ±ĐLC	Nhóm chứng TB ±ĐLC	
Tiền sử mãn kinh			
Chưa mãn kinh	14,4±4,4	15,7±5,9	0,404
Đã mãn kinh	13,6±4,1	15,2±4,4	0,243
Tiền sử mang thai			
Chưa từng mang thai	15,7±3,2	14,8±3,2	0,572
Đã từng mang thai	13,9±4,4	15,8±6,1	0,058

*Kiểm định T-test

Nhận xét: Không có sự khác biệt về nồng độ sắt huyết thanh theo tiền sử mãn kinh và tiền sử mang thai giữa nhóm UTV và nhóm chứng ($p > 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nồng độ ferritin và sắt huyết thanh ở các nhóm nghiên cứu

Nồng độ sắt huyết thanh trong nghiên cứu ở nhóm mắc UTV thấp hơn nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p = 0,081$). Điều này tương đồng với nghiên cứu của Afsaneh Rajizadeh và cộng sự (2017)[4] với nồng độ sắt huyết thanh ở nhóm bệnh là $78,12 \pm 15,58$ mg/dL thấp hơn nồng độ ở nhóm chứng là $80,82 \pm 12,61$ mg/dL, ($p > 0,05$) và có sự khác biệt so với nghiên cứu của Pavithra V và cộng sự (2015)[3] có nồng độ sắt huyết thanh ở nhóm bệnh là $85,5 \pm 47,5$ $\mu\text{g/L}$ cao hơn so với nồng độ ở nhóm chứng là $67,5 \pm 28,2$ $\mu\text{g/L}$ ($p = 0,019$). Sự khác biệt này có thể do sự khác biệt về đặc điểm đối tượng nghiên cứu, trong nghiên cứu chúng tôi tuổi trung bình nhóm chứng là $42,8 \pm 4,8$ tuổi tương đồng với nghiên cứu của Afsaneh Rajizadeh là $42,75 \pm 8,15$ tuổi và thấp hơn so với

nghiên cứu của Pavithra V là $46,8 \pm 8,4$ tuổi, phần lớn nhóm chứng tham gia với chúng tôi là công nhân viên, trong khi nhóm bệnh chủ yếu là những người phụ nữ nội trợ nên có thể có lối sống và sinh hoạt khác nhau dẫn đến lượng sắt hấp thụ khác nhau ở hai nhóm, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy nồng độ ferritin ở nhóm mắc UTV cao hơn đáng kể so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Nghiên cứu chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Mingjian Lian và cộng sự (2019)[7] có nồng độ ferritin ở nhóm UTV là $81,1$ ($35,0-157,1$) $\mu\text{g/L}$ cao hơn ở nhóm chứng là $45,5$ ($22,4-90,9$) $\mu\text{g/L}$ ($p < 0,05$). Nghiên cứu của tác giả Harshal P. Narkhede và cộng sự (2017)[8] ở Ấn Độ cũng tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi với nồng độ ferritin ở nhóm UTV là 235 ± 10 ng/mL so với 101 ± 7 ng/mL ở nhóm chứng ($p < 0,001$). Các nghiên cứu hầu hết cho thấy sự khác biệt về nồng độ ferritin giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, trong khi một số nghiên cứu khác không tìm thấy mối liên hệ rõ ràng. Điều này có thể do sự khác biệt trong thiết kế nghiên cứu, kích thước mẫu, phương pháp đo lường và các

yếu tố khác. Ferritin huyết thanh đóng vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa sắt, là một chỉ số phản ánh tình trạng dự trữ sắt trong cơ thể. Nồng độ ferritin huyết thanh ổn định, không bị ảnh hưởng bởi lượng sắt bổ sung trong thời gian ngắn, đồng thời phản ánh lượng sắt trong cơ thể chính xác và khách quan hơn. Nồng độ ferritin cao hơn mức bình thường ở nhóm mắc UTV có thể gợi ý của tình trạng dư thừa sắt ở phụ nữ mắc bệnh. Nghiên cứu của chúng tôi, với kết quả nồng độ ferritin cao hơn đáng kể ở nhóm bệnh so với nhóm chứng và mức ý nghĩa thống kê rất cao, góp phần khẳng định thêm mối liên quan giữa nồng độ ferritin cao và nguy cơ UTV. Tuy nhiên, cần thêm nhiều nghiên cứu với thiết kế và phương pháp đo lường đồng nhất để có thể xác định rõ hơn vai trò của ferritin trong nguy cơ UTV.

4.2. Mối liên quan giữa nồng độ ferritin, sắt huyết thanh với một số yếu tố nguy cơ ung thư vú

Chúng tôi nhận thấy có mối tương quan thuận mức độ trung bình có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ ferritin và tuổi ở nhóm bệnh ($r=0,5$). Tuy nhiên, ở nhóm chứng thì không có sự tương quan này ($p>0,05$). Đối với sắt huyết thanh chúng tôi cũng không phát hiện được mối tương quan giữa nồng độ sắt huyết thanh với tuổi ở cả nhóm bệnh và nhóm chứng. Sự tương quan giữa tình trạng dự trữ sắt với tuổi ở nhóm bệnh có thể được lý giải do trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình và tỷ lệ phụ nữ đã mãn kinh ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng, phù hợp với các kết quả của các nghiên cứu đã chỉ ra rằng phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có mức ferritin thấp hơn phụ nữ trung niên và

lớn tuổi [9].

Nghiên cứu của chúng tôi không tìm thấy mối tương quan giữa nồng độ ferritin, sắt huyết thanh với BMI và số lần sinh. Nguyên nhân có thể do cỡ mẫu chưa đủ lớn làm giảm khả năng phát hiện các mối tương quan. Mặt khác, nghiên cứu của chúng tôi thực hiện tại Việt Nam nơi có lối sống và thói quen sinh hoạt khác biệt so với các quần thể nghiên cứu khác trên thế giới.

Ở phụ nữ chưa mãn kinh và phụ nữ đã từng mang thai, có sự khác biệt giữa nồng độ ferritin ở nhóm mắc UTV và không mắc UTV, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p=0,002$). Đối với nồng độ sắt, chúng tôi chưa ghi nhận được bất kỳ mối liên quan nào giữa nồng độ sắt và tiền sử mãn kinh cũng như tiền sử mang thai ($p>0,05$). Trong quá trình phát triển cơ thể của phụ nữ, estrogen và sắt là hai yếu tố tăng trưởng quan trọng. Nồng độ estrogen, và đặc biệt là 17β -estradiol (E2) tăng cao ở phụ nữ chưa mãn kinh có mối tương quan tích cực với nhu cầu sắt và giải phóng sắt vào tuần hoàn toàn thân [10]. Nghiên cứu của chúng tôi có phụ nữ chưa mãn kinh chiếm đa số (73,8%) và trong số phụ nữ mắc UTV có 74,2% phụ nữ có ER+. Điều này có thể dẫn đến sự khác biệt về nồng độ ferritin ở phụ nữ chưa mãn kinh mắc và không mắc UTV trong nghiên cứu chúng tôi. Đồng thời, ở những phụ nữ đã từng mang thai thường đòi hỏi nhu cầu sắt cao hơn để hỗ trợ sự phát triển của thai nhi, dẫn đến sự khác biệt về tình trạng dinh dưỡng và dự trữ sắt trước, trong và sau khi mang thai, đây có thể là nguyên nhân dẫn đến sự khác biệt về nồng độ ferritin ở những phụ nữ đã từng mang thai trong nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

Nồng độ ferritin ở phụ nữ mắc UTV cao hơn phụ nữ khỏe mạnh, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) nhưng không có sự khác biệt về nồng độ sắt huyết thanh giữa hai nhóm ($p > 0,05$). Có mối liên quan giữa nồng độ ferritin với tuổi, tiền sử mãn kinh, tiền sử mang thai và không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ sắt huyết thanh với tuổi, tiền sử mãn kinh, tiền sử mang thai.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành đến Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh đã tài trợ hoàn toàn kinh phí cho nghiên cứu của chúng tôi. Đồng thời, chúng tôi cũng xin cảm ơn đến Bệnh viện Ung Bướu TP. Cần Thơ đã tạo điều kiện thuận lợi và hỗ trợ chúng tôi trong quá trình thực hiện nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **IARC.** Globocan. 2020 December, 2020 [cited 2023 May 9]; Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/20-Breast-fact-sheet.pdf>.
2. **Youn, H.J. and W. Han,** A Review of the Epidemiology of Breast Cancer in Asia: Focus on Risk Factors. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2020. 21(4): p. 867-880.
3. **Pavithra, V., et al.,** Serum levels of metal ions in female patients with breast cancer. *J Clin Diagn Res*, 2015. 9(1): p. BC25-c27.
4. **Rajizadeh, A., et al.,** Comparison of hematological parameters, iron levels, and oxidative stress in women with and without breast cancer: A case- control study. *Med J Islam Repub Iran*, 2017. 31: p. 114.
5. **Lawen, A. and D.J. Lane,** Mammalian iron homeostasis in health and disease: uptake, storage, transport, and molecular mechanisms of action. *Antioxid Redox Signal*, 2013. 18(18): p. 2473-507.
6. **Jian, J., et al.,** Effects of iron deficiency and iron overload on angiogenesis and oxidative stress-a potential dual role for iron in breast cancer. *Free Radic Biol Med*, 2011. 50(7): p. 841-7.
7. **Lian, M., et al.,** The association of five preoperative serum tumor markers and pathological features in patients with breast cancer. *J Clin Lab Anal*, 2019. 33(5): p. e22875.
8. **Narkhede, H.P., M.G. Muddeshwar, and V.V. Mahajan,** Breast cancer and serum ferritin - Menopausal status perspective: Menopause - A fickle determinant. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 2017. 2(1): p. 258-263.
9. **Merlo, F., et al.,** Changes in Iron Status Biomarkers with Advancing Age According to Sex and Menopause: A Population-Based Study. *J Clin Med*, 2023. 12(16).
10. **Hamad, M., K. Bajbouj, and J. Taneera,** The Case for an Estrogen-iron Axis in Health and Disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2020. 128(4): p. 270-277.

TỔNG QUÁT

LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ 3D-CRT VÀ ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG (QA) TRÊN MÁY COBALT-60 TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ CẦN THƠ

Lý Thế Hiển¹, Nguyễn Thị Nhò¹,
Dương Tấn Phúc¹, Trần Quang Khải¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Xạ trị sử dụng chùm tia photon vẫn là một phương pháp phổ biến hiện nay trong điều trị ung thư. Trong đó, kỹ thuật xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u (3D-CRT) được sử dụng nhiều tại các bệnh viện và trung tâm xạ trị hiện nay trong cả nước.

Đối tượng, phương pháp: Trong báo cáo này, chúng tôi trình bày tổng quan quy trình xạ trị, cụ thể là lập kế hoạch 3D-CRT bằng phần mềm Eclipse và kiểm tra đảm bảo chất lượng (QA) đo liều thực tế trên máy xạ Cobalt-60 bằng phantom nước so với liều điểm tham chiếu của kế hoạch xạ trị, độ chính xác của việc kiểm tra liều dưới $\pm 5\%$.

Kết quả: Đánh giá trường hợp ung thư vùng chậu và đầu cổ cho thấy liều vào bướu đạt liều chỉ định và cơ quan lành nằm trong giới hạn liều cho phép theo các tiêu chuẩn RTOG. Việc QA liều của 4 trường hợp dữ liệu bệnh nhân cho thấy việc tính toán liều thực tế so với liều trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị là gần tương đương

nhau với sai số trong khoảng 0-3%. Đảm bảo thông số đầu ra của máy xạ Cobalt-60 chính xác, tránh sai số hệ thống phần mềm có thể không phát hiện trong khi vận hành và thực hành lâm sàng.

Kết luận: Trong báo cáo này chúng tôi đã tìm hiểu tổng quan được quy trình xạ trị theo kỹ thuật 3D-CRT và cụ thể là quy trình lập kế hoạch xạ trị trên phần mềm Eclipse tại bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ. Việc QA liều xạ cho những trường chiếu được xem như một công cụ mạnh mẽ cho việc kiểm tra QA trong khi vận hành hệ thống lập kế hoạch điều trị.

Từ khóa: Xạ trị 3D-CRT, QA, phần mềm Eclipse.

SUMMARY

RADIOTHERAPY PLANNING 3D-CRT AND QUALITY ASSURANCE ON COBALT-60 MACHINE AT CAN THO ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Photon beam radiotherapy is still a popular method in cancer treatment today. Of which, three-dimensional conformal radiation therapy (3D-CRT) technique is widely used in hospitals and radiation center nationwide today.

Methods: In this report, we present an overview of the radiotherapy process, specifically 3D-CRT planning using Eclipse software and quality assurance (QA) checking of actual dose measurement on the Cobalt-60

¹Khoa Điều Trị Tia Xạ, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Dương Tấn Phúc

SĐT: 0357120045

Email: tanphuc1012@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/7/2024

Ngày phản biện: 29/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

radiotherapy machine using a water phantom compared with dose reference point of the radiotherapy plan, the accuracy of the dose QA is below $\pm 5\%$.

Results: Evaluation of the pelvic cancer; head and neck cancer showed that the dose to the tumor reached the prescribed dose; organs at risk satisfy the tolerance doses according to guidelines defined RTOG. Quality Assurance (QA) dose of four patients data showed that the actual dose calculation compared to the dose on the radiotherapy planning system was almost equivalent with an error of about 0-3%. This ensures that the output parameters of Cobalt-60 machine are accurate, avoiding errors that the software system may not detect during operation and clinical practice.

Conclusions: In this report, we have studied the overview of the radiotherapy process using 3D-CRT technique; specifically the radiotherapy planning process using Eclipse software at Can Tho Oncology Hospital. The QA dose for radiation fields is considered a powerful tool for QA while operating the treatment planning system.

Keywords: 3D-CRT radiotherapy, QA, Eclipse software.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Điều trị ung thư là điều trị đa mô thức gồm xạ trị, phẫu thuật, hóa trị... Mỗi ca bệnh đều được hội chẩn liên khoa để đưa ra phác đồ hiệu quả nhất. Với những tiến bộ trong lĩnh vực xạ trị (hệ thống máy móc đầy đủ) chất lượng điều trị vượt trội hơn nhiều. Cụ thể, tỷ lệ kiểm soát bệnh, kéo dài thời gian sống của bệnh nhân tăng lên. Với ung thư vòm họng, 20 năm trước, tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt 33% nhưng nay đã tăng lên 65%. Hay như ung thư phổi, trung bình trước đây

người bệnh chỉ sống thêm 1 năm, giờ đã lên 2 năm...[1].

Ngày nay, sự phát triển của các kỹ thuật hiện đại và hệ thống máy tính giúp lập kế hoạch xạ trị cho bệnh nhân trở nên chính xác và hiệu quả cao như từ kỹ thuật 2D lên 3D-CRT, IMRT, IGRT,... đã và đang ứng dụng rộng rãi trong nước và trên thế giới.

Kỹ thuật xạ trị ba chiều theo hình dạng khối u (3D-CRT) là một kỹ thuật được sử dụng phổ biến hiện nay tại các trung tâm xạ trị trong cả nước. Để hiểu rõ quy trình lập kế hoạch xạ trị thực tế tại bệnh viện, báo cáo này trình bày quy trình lập kế hoạch xạ trị theo kỹ thuật 3D-CRT được tích hợp trong phần mềm Eclipse phiên bản 8.9.21 (được hỗ trợ từ bệnh viện Ung Bướu TP.Hồ Chí Minh vào tháng 07 năm 2017) và được áp dụng cho máy xạ trị ngoài sử dụng nguồn Cobalt-60, hãng sản xuất Bhabhatron-II của Ấn Độ, dùng chùm photon 1,25MeV, các nêm tĩnh và tạo dạng trường chiếu với các khối chỉ để xạ trị tại Khoa Điều trị Tia xạ, Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Cần Thơ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

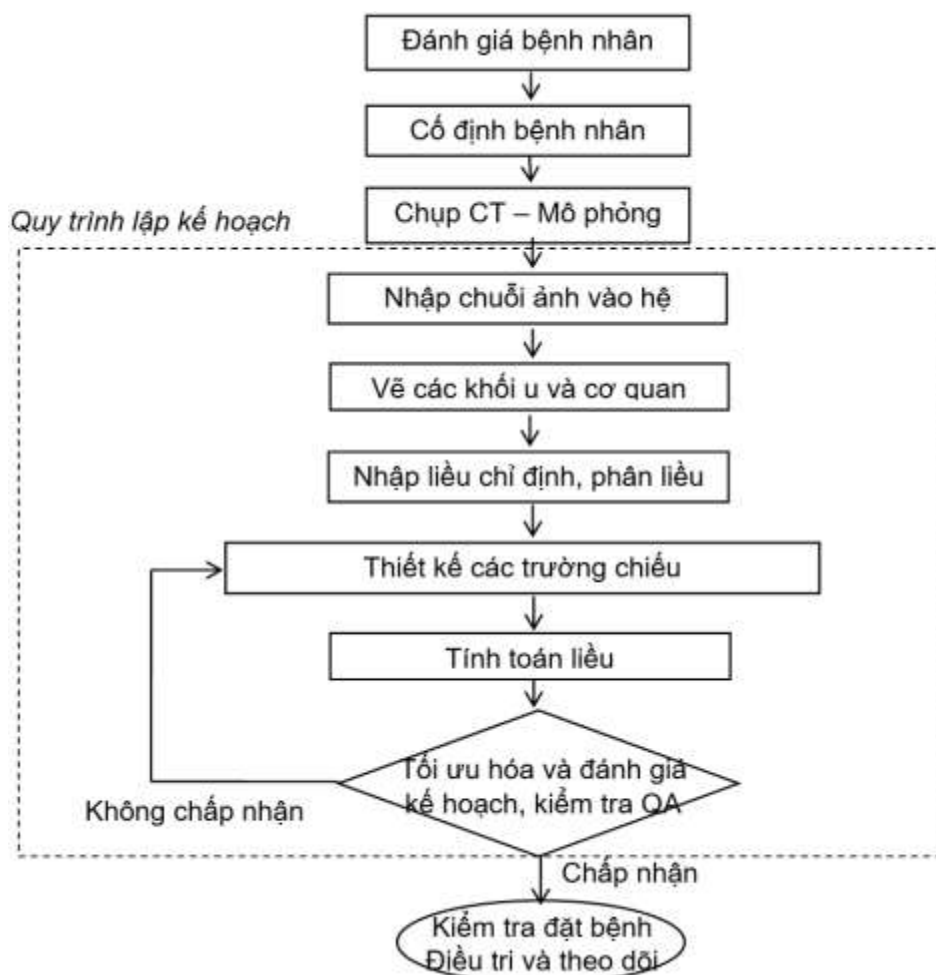
Sơ đồ tổng quát của quy trình xạ trị theo phương pháp 3D-CRT được trình bày trong Hình 1. Cụ thể, tìm hiểu quy trình lập kế hoạch 3D-CRT tại Bệnh viện Ung bướu Cần Thơ.

Sau khi đánh giá chỉ định liều xạ, bác sĩ và kỹ sư vật lý sẽ phải tự xác định một mô hình các trường chiếu phù hợp cho từng ca bệnh cụ thể rồi cố định và chụp CT – Mô phỏng bệnh nhân, toàn bộ dữ liệu hình ảnh từng lát cắt của phim CT được đưa vào hệ thống máy tính lập kế hoạch dựa trên phần mềm Eclipse. Ta tiến hành lập kế hoạch xạ trị, các bước của quy trình lập kế hoạch trên phần mềm Eclipse được trình bày trong Hình

1. Bác sĩ cần xác định các khối u và cơ quan lành, vẽ thể tích lập kế hoạch PTV là mở rộng từ CTV, vẽ các cơ quan lành gần đó để khảo sát liều. Kỹ sư vật lý tạo trường chiếu, chuẩn tâm chùm tia và đặt hay vẽ thiết bị phụ trợ như nệm, chì cá nhân. Tạo trường chiếu có thể sử dụng 2 chùm tia (đối song) thường dùng cho các trường hợp ung thư đầu cổ khối u nằm cạn. Sử dụng 3 chùm tia đối với khối u nằm một bên và các chùm tia có thể không đồng phẳng ở các hướng khác nhau để tránh chùm tia đi trực tiếp qua các cơ quan lành, hoặc 4 chùm tia đối với khối u nằm ở giữa và sâu bên trong như trường hợp ung thư phổi,

trực tràng,...tùy thuộc vào vị trí của khối u, hạch và yêu cầu của bác sĩ. Một số trường hợp, số lượng lớn các trường chiếu được sử dụng (lớn hơn 4) được tạo ra để đảm bảo cho việc tối ưu liều tốt hơn.

Kỹ sư vật lý tiến hành tính toán liều, thu được phân bố liều đến các cơ quan lành; khối u và hạch, tối ưu hóa kế hoạch dựa vào quan sát các đường đồng liều trên lát cắt, xem đường liều chỉ định (thường là đường 95%) có bao hết toàn bộ khối u chưa và đánh giá biểu đồ phân bố liều – thể tích (Dose Volume Histogram – DVH) có thỏa hai tiêu chí liều vào khối u và liều vào cơ quan lành chưa.



Hình 1. Quy trình xạ trị theo kỹ thuật 3D-CRT

Đánh giá liều vào khối u quan tâm đến bốn thông số sau: liều tối đa $D_{\max} \leq 107\%$ liều chỉ định, liều tối thiểu $D_{\min} \geq 95\%$ liều chỉ định, gần 100% thể tích khối u nhận được 95% liều chỉ định, yêu cầu đạt được 95% thể tích khối u (càng gần 100% càng tốt) nhận được 100% liều chỉ định [2]. Điều kiện đầu tiên, liều tối đa vào khối u $D_{\max} \leq 107\%$ liều chỉ định nếu đạt được là tốt nhất, tuy nhiên thông thường sau khi đặt các trường chiếu và tối ưu hóa kế hoạch $D_{\max}$ sẽ nằm vào khoảng 112% đến 117% liều chỉ định. Kỹ sư lập kế hoạch sẽ phải cố gắng hạ $D_{\max}$ xuống dưới 110% mà không làm ảnh hưởng quá lớn tới liều $D_{\min}$ của bướu và cơ quan lành xung quang.

Đánh giá liều vào cơ quan lành trong xạ trị là một phạm trù rộng lớn và các báo cáo về giới hạn liều của cơ quan là rất nhiều nhưng đề tài này sử dụng bảng giới hạn liều chịu đựng cho các cơ quan lành của RTOG [3]. Trong các cơ quan cần đánh giá, không phải cơ quan nào cũng có tiêu chí đánh giá như nhau mà tiêu chí đánh giá còn phụ thuộc vào cấu trúc của cơ quan đó, chính là phụ thuộc vào cách sắp xếp các FSU (Functional Subunits). Một FSU như một ngăn chứa các tế bào clonogenic của một cơ quan và thực hiện một phần chức năng của cơ quan đó. Trong một số mô, các FSU là rời rạc và cơ quan vẫn có thể thực hiện chức năng của mình khi một số FSU không thực hiện được chức năng được nữa nên được gọi là cơ quan

song song, khi đánh giá các cơ quan này ta quan tâm đến liều trung bình (mean dose) tới thể tích cơ quan. Trong một số mô khác, các FSU không có ranh giới rõ ràng và có mối quan hệ mật thiết với nhau, một phần nhỏ trong cơ quan mất chức năng thì toàn bộ cơ quan cũng không thực hiện chức năng mình nữa nên được gọi là cơ quan chuỗi, khi đánh giá cơ quan này ta quan tâm liều cực đại (max dose) tới thể tích cơ quan [4].

Sau khi kế hoạch xạ trị được chấp nhận, tiến hành lấy dấu kiểm tra các thông số xạ trị và khuôn chì cá nhân của mỗi bệnh nhân phù hợp thì tiến hành điều trị. Hệ thống máy tính và phần mềm điều khiển máy xạ trị Cobalt-60 phát tia điều trị mỗi ngày cho bệnh nhân.

Trong báo cáo này, chúng tôi thực hiện một công đoạn nhỏ của công tác đảm bảo chất lượng (QA) là tiến hành kiểm tra kết quả liều của lập kế hoạch xạ trị thông qua đo liều thực tế trên máy xạ Cobalt-60. Việc đánh giá và so sánh kết quả liều trên các phác đồ xạ trị được xem như là một phương tiện để xác định sai số hệ thống lập kế hoạch xạ trị (TPS). Nhằm loại trừ khả năng có xung đột trong phần mềm, dẫn đến kết quả tính của máy tính TPS bị sai lệch so với thực tế xạ trị cho bệnh nhân. Chúng tôi thực hiện kiểm tra lại kết quả liều lập kế hoạch thông qua đo đặc liều thực tế trên phantom nước bằng buồng ion hóa (PTW 30013-2321) và máy ghi đo nC (Electrometer CDX2000B) (Hình 2).



Hình 2. Bố trí thí nghiệm đo sử dụng phantom nước, buồng ion hóa và máy ghi đo nC

Dữ liệu chụp CT-scanner phantom nước được thiết lập trên phần mềm lập kế hoạch Eclipse. Dựa trên kế hoạch xạ trị bệnh nhân đã có sẵn, thực hiện chuyển đổi các kế hoạch này trên phantom nước, tính toán liều trên hệ thống lập kế hoạch điều trị xạ trị để có được các giá trị liều tại điểm tham chiếu và thu được thời gian (phút) mỗi trường chiếu xạ, thực hiện đo liều trực tiếp trên máy xạ Cobalt-60 để so sánh liều trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị, đo liều hiệu chuẩn (dựa trên

đơn vị điện tích nC) trong 2,94 phút/100cGy, cho kích thước trường chiếu chuẩn 10x10cm, nguồn da 75cm, độ sâu 5cm. Từ đó, tính toán độ lệch tương đối giữa giá trị liều:

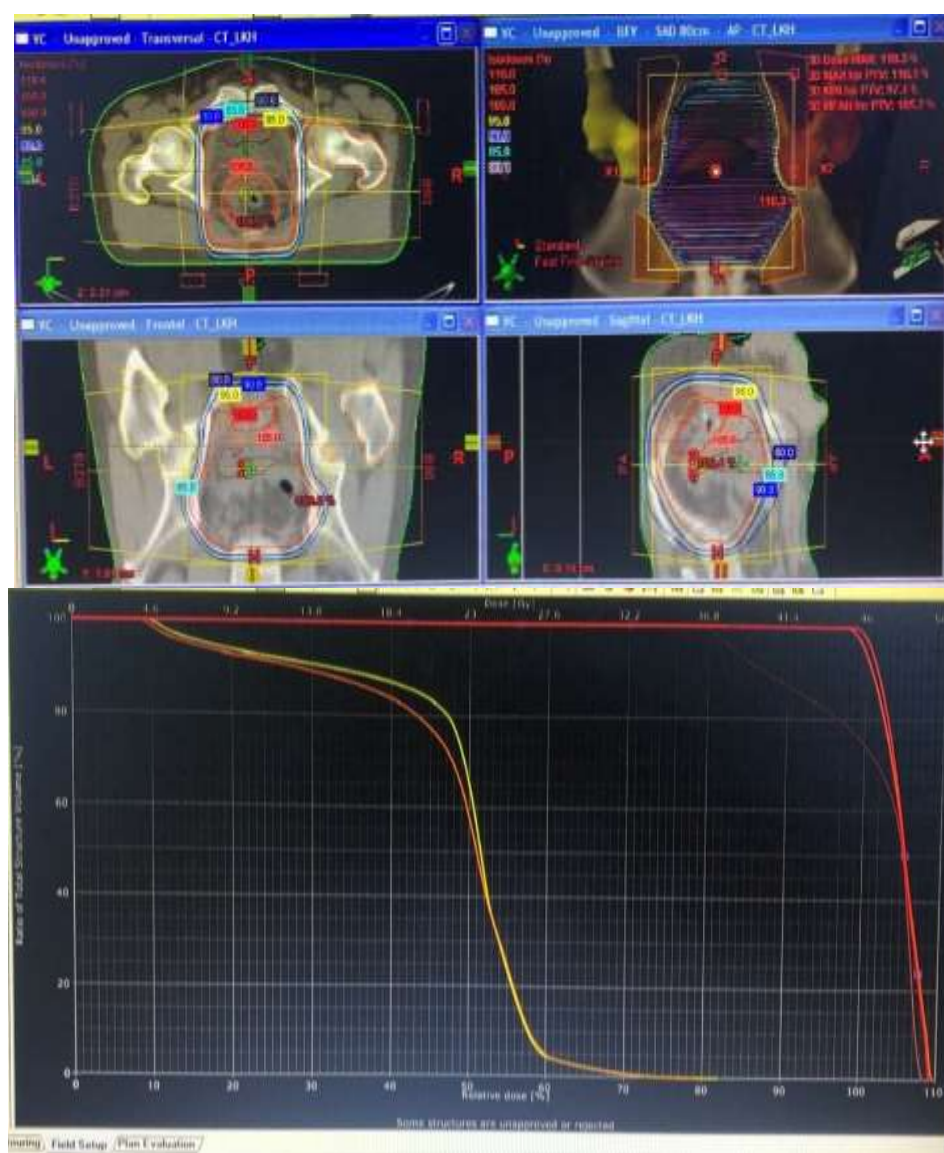
$$\Delta = \frac{|a - X|}{X} \times 100\%$$
 (1), trong đó X là giá trị liều theo đo thực tế và a là giá trị liều điểm tham chiếu bằng phần mềm Eclipse. ICRU khuyến nghị độ chính xác theo của việc kiểm tra liều vào bướu là $\pm 5\%$ [2],[6].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi tiến hành các bước của quy trình xạ trị theo kỹ thuật 3D-CRT như sơ đồ Hình 1 cho trường hợp ung thư vùng chậu và đầu cổ là loại ung thư phổ biến được chỉ định xạ trị tại Bệnh viện Ung bướu TP.Cần Thơ. Sau khi, tính liều toán liều lượng thu được kết quả phân bố liều trên từng lát cắt, biểu đồ DVH thì thực hiện tối ưu hóa và đánh giá kế

hoạch. Kiểm tra độ chính xác của tính liều bằng phần mềm Eclipse cho 4 dữ liệu bệnh nhân xạ trị để đảm bảo chất lượng điều trị bệnh nhân.

3.1. Trường hợp 1: Bệnh nhân Huỳnh Phương Đ, u ác trực tràng 1/3 giữa pT₃N₀M₀ (số hồ sơ: 8320, tổng liều chỉ định 50Gy, phân liều 2Gy/ngày, thu nhỏ trường chiếu sau 46Gy).



Hình 3. Đánh giá kế hoạch dựa vào phân bố đường đồng liều trên từng lát cắt và biểu đồ DVH liều theo thể tích trong kế hoạch xạ trị

Trong trường hợp này, chúng tôi đã sử dụng 4 trường chiếu: 0^0 , 180^0 , 270^0 , 90^0 và không sử dụng nêm do khối u nằm chính giữa, sử dụng tăng trọng số liều vào 2 trường chiếu trên dưới và giảm trọng số liều đối với 2 trường chiếu bên. Ta thấy liều cực đại $D_{\max} = 110,1\% (>107\%)$ liều chỉ định và đường đồng liều 95% bao hết khối u dựa vào lát cắt (Hình 2), tức là 100% thể tích PTV nhận được 95% liều chỉ định.

Dựa trên kết quả tính toán liều lượng của biểu đồ DVH (Hình 3) đánh giá:

- Liều CTV: 100% thể tích CTV nhận được 45,30Gy ($\geq 95\%$ liều chỉ định).

- Liều PTV của kế hoạch: liều cực đại $D_{\max}$ tại PTV là 50,64Gy không vượt quá 110% liều chỉ định. Còn xét về thể tích, 100% thể tích PTV nhận được 44,7Gy ($\geq 95\%$ liều chỉ định), 95% thể tích nhận được 45,96Gy ($\leq 100\%$ liều chỉ định).

- Liều hấp thụ ở các thể tích khác nhau của cơ quan lành vẫn nằm trong giới hạn liều cho phép (Bảng 1).

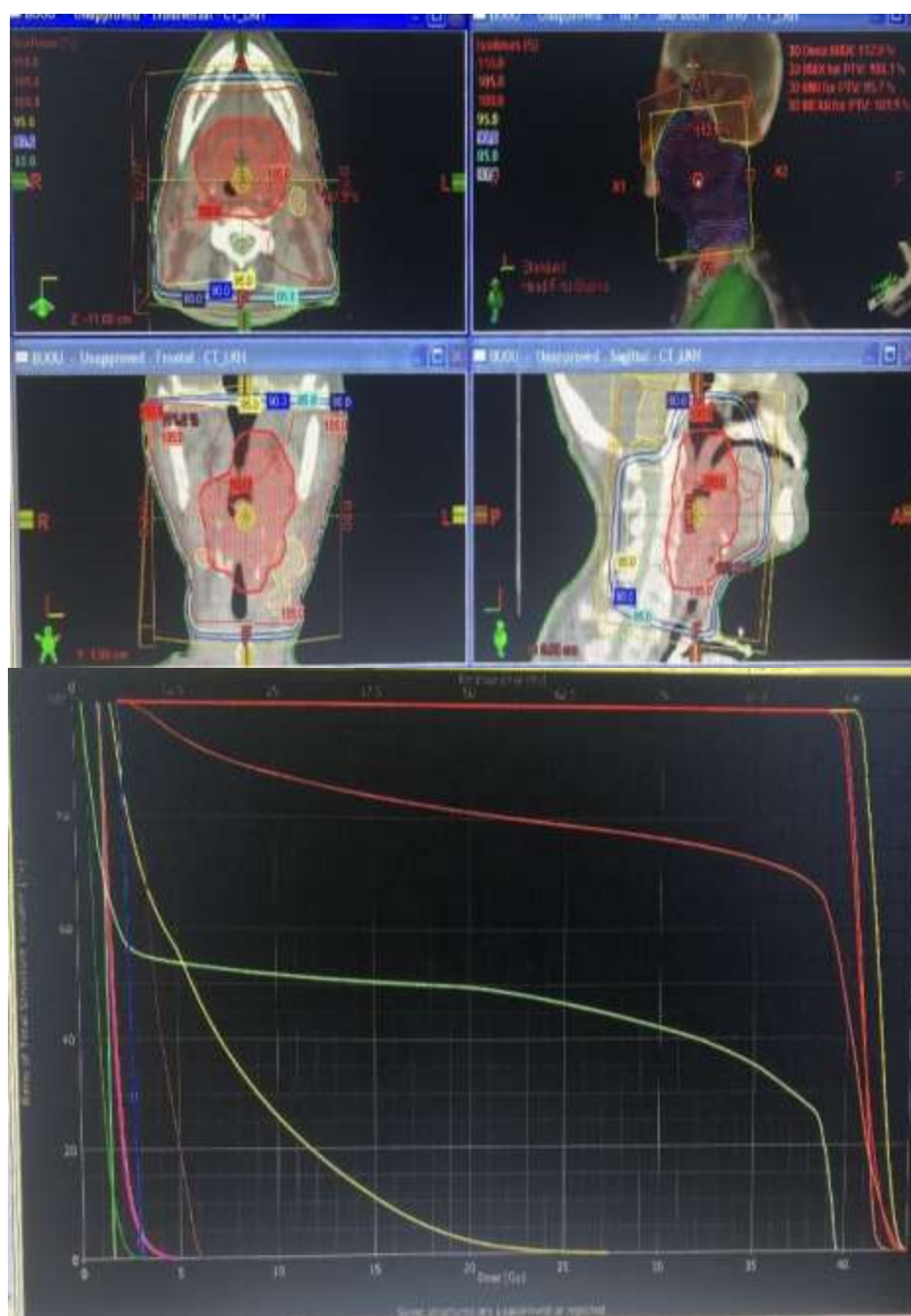
Bảng 1. Đánh giá giới hạn liều cho các thể tích khác nhau của cơ quan lành theo RTOG [3]

Tên cấu trúc	Loại	Thể tích	Liều kế hoạch (Gy)	Liều giới hạn (Gy)
Bàng Quang	Thể tích (%)	15%	49,2	< 80
	Thể tích (%)	25%	49,0	< 75
	Thể tích (%)	35%	48,8	< 70
	Thể tích (%)	50%	48,4	< 65
Cổ xương đùi trái	Liều cực đại	-	37,7	< 50
	Thể tích (%)	25%	25,0	< 45
	Thể tích (%)	40%	24,0	< 40
Cổ xương đùi phải	Liều cực đại	-	36,4	< 50
	Thể tích (%)	25%	25,0	< 45
	Thể tích (%)	40%	24,0	< 40

Nhận xét: Kết quả đánh giá của trường hợp ung thư trực tràng cho thấy liều vào bướu đạt liều chỉ định và cơ quan lành nằm trong giới hạn liều cho phép, vậy kế hoạch đạt yêu cầu của bác sĩ đưa ra. Kế hoạch được duyệt, tiến hành lấy dấu xác định tâm xạ, khung trường chiếu trên da bệnh nhân và đồ khuôn chì cá nhân cho các trường chiếu xạ.

Kiểm tra đặt bệnh tại phòng máy xạ Cobalt-60, thực hiện xạ trị và theo dõi bệnh nhân.

3.2. Trường hợp 2: Bệnh nhân Phan Anh Đ, u ác amidal (T) $T_{4a}N_{2b}M_0$ (số hồ sơ: 11360), xạ ngoài vùng hầu, hốc miệng tổng liều 70Gy, hạch cổ nhóm I,III 66Gy, hạch cổ 2 bên nhóm IV,V 50Gy, phân liều 2 Gy/ngày, thu nhỏ trường chiếu tránh tủy sau 40Gy.



Hình 4. Đánh giá kế hoạch dựa vào phân bố đường đồng liều trên từng lát cắt và biểu đồ DVH liều theo thể tích trong kế hoạch xạ trị

Trong trường hợp này, chúng tôi đã sử dụng 2 trường chiếu bên cho bướu: 90° , 270° do khối u nằm phía trên nên sử dụng thêm trường chiếu 270° , trọng số bằng nhau đối với 2 trường chiếu bên do khối u nằm ở trung tâm và 1 trường chiếu thẳng: 0° đối với hạch

cổ. Ta thấy liều tối đa $D_{\max} = 108,1\%$ ($\geq 107\%$ liều chỉ định) và đường đồng liều 95% bao hết khối u dựa vào lát cắt (Hình 3), tức là 100% thể tích PTV nhận được 95% liều chỉ định.

Dựa trên kết quả tính toán liều lượng của biểu đồ DVH (Hình 4) đánh giá:

- Liều CTV: 100% thể tích CTV nhận được 39,47% ($\geq 95\%$ liều chỉ định).

- Liều PTV của kế hoạch: liều cực đại D_{max} tại PTV là 43,24Gy không vượt quá 110% liều chỉ định. Còn xét về thể tích, 100% thể tích PTV nhận được 38,20Gy ($\geq 95\%$ liều chỉ định), 95% thể tích nhận được 39,50Gy ($\leq 100\%$ liều chỉ định).

- Liều hạch 66 của kế hoạch: 100% thể tích hạch 66 nhận được 41,70Gy ($\geq 95\%$ liều chỉ định), 95% thể tích nhận được 40,5Gy ($\geq 100\%$ liều chỉ định).

- Liều hạch cổ 50 của kế hoạch đánh giá qua đường đồng liều 95% trên từng lát cắt CT, do hạn chế của kế hoạch 3D nên trường chiếu bên và thẳng cổ hở tránh chồng liều.

- Liều hấp thụ ở các thể tích khác nhau của cơ quan lành vẫn nằm trong giới hạn liều cho phép (Bảng 2).

Bảng 2. Đánh giá giới hạn liều cho các thể tích khác nhau của cơ quan lành theo RTOG [3]

Tên cấu trúc	Loại	Thể tích	Liều kế hoạch (Gy)	Liều giới hạn (Gy)
Thân não	Liều cực đại	-	27,4	< 54
	Thể tích (%)	1%	22,1	< 60
Tủy sống	Liều cực đại	-	39,7	< 45
Mắt (trái)	Liều cực đại	-	4,9	< 50
	Liều trung bình	-	1,9	< 35
Mắt (phải)	Liều cực đại	-	4,7	< 50
	Liều trung bình	-	1,8	< 35
Thủy tinh thể (trái)	Liều cực đại	-	1,6	< 25
Thủy tinh thể (phải)	Liều cực đại	-	1,6	< 25
Thần kinh thị (trái)	Liều cực đại	-	3,0	< 54
	Thể tích (%)	1%	2,9	< 60
Thần kinh thị (phải)	Liều cực đại	-	3,1	< 54
	Thể tích (%)	1%	3,0	< 60

Nhận xét: Kết quả đánh giá của trường hợp ung thư vùng hầu, hốc miệng cho thấy liều vào bướu đạt liều chỉ định, 95% thể tích PTV chưa đạt 100% liều chỉ định do đảm bảo điểm nóng nằm trong giới hạn và cơ quan lành nằm trong giới hạn liều cho phép, vậy kế hoạch đạt yêu cầu của bác sĩ đưa ra. Kế hoạch được duyệt, tiến hành lấy dấu xác

định tâm xạ, khung trường chiếu trên da bệnh nhân và đồ khuôn chì cá nhân cho các trường chiếu xạ. Kiểm tra đặt bệnh tại phòng máy xạ Cobalt-60, thực hiện xạ trị và theo dõi bệnh nhân.

3.3. Kiểm tra độ chính xác của tính liều bằng phần mềm Eclipse

Thực hiện đo liều trực tiếp trên máy xạ Cobalt-60 bằng phantom nước để so sánh với liều trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị, đo liều hiệu chuẩn (dựa trên đơn vị điện tích nC) trong 2,94 phút/100cGy (27/07/2024), kích thước trường chiếu chuẩn 10x10cm, nguồn da 75cm, độ sâu 5cm, ghi nhận điện tích 20,90nC.

Đánh giá độ chính xác của tính liều bằng phần mềm Eclipse cho 4 dữ liệu bệnh nhân xạ trị để đảm bảo chất lượng điều trị bệnh nhân. Ta tiến hành đo điện tích nC của từng trường chiếu trên kế hoạch xạ trị đã duyệt, tính toán độ lệch tương đối giữa giá trị liều theo đo thực tế và giá trị liều điểm tham chiếu bằng phần mềm Eclipse (Bảng 3).

Bảng 3. Tính toán độ lệch tương đối của liều xạ trị cho 4 dữ liệu bệnh nhân

Họ và tên	Trường chiếu; Wedge (nêm); Weight (trọng số); thời gian (phút); diện tích M (nC)	Liều lập kế hoạch điều trị (a) (Gy)	Liều đo (X) (Gy)		Độ lệch (%) $\Delta = \frac{ a - X }{X} \times 100\%$
			nC	Gy	
Huỳnh Phương Đ (K TT)	-AP:0°;W=1,422;t=2,24;M=16,04 -PA:180°;W=1,501;t=2,37;M=17,04 -L:270°;W=1,237;t=1,98;M=13,96 -R:90°;W=1,202;t=1,93;M=13,18	2,934	60,222	881	1,83
Tào Bích M (K CTC)	-AP:0°;W=1,470;t=2,01;M=14,06 -PA:180°;W=1,548;t=2,11;M=15,31 -L:270°;W=1,200;t=1,65;M=11,83 -R:90°;W=1,217;t=1,67;M=12,10	2,615	53,842	576	1,51
Phan Anh Đ (K Amidal)	-R:90°;W=1,095;t=3,33;M=23,43 -L:270°;W=1,151;t=3,33;M=23,43 -M=21,89	2,158	45,322	168	0,48
Bùi Bảo Xuyên (K Vú trái)	-LT:310°;W=0,944;t=2,67;M=19,61 -LN:130°;W=1,219;t=3,45;M=25,41	2,199	45,022	154	2,08

Nhận xét: Kết quả tính liều của 4 trường hợp dữ liệu bệnh nhân cho thấy việc tính toán liều thực tế với liều trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị là gần tương đương nhau với sai số trong khoảng 0-3%, nằm trong sai số cho phép nhỏ hơn 5% (theo khuyến cáo của ICRU). Vậy đảm bảo thông số đầu ra của máy xạ Cobalt-60 sẽ chính xác, tránh sai số hệ thống phần mềm có thể không phát hiện trong khi vận hành và trong thực hành lâm sàng.

IV. KẾT LUẬN

Trong báo cáo này chúng tôi đã tìm hiểu tổng quan được quy trình xạ trị theo kỹ thuật 3D-CRT và cụ thể là quy trình lập kế hoạch xạ trị trên phần mềm Eclipse tại bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ, xác định được số trường chiếu, đánh giá và tối ưu hóa kế hoạch sao cho liều đến khối u tối đa và các cơ quan lành tối thiểu, phù hợp với liều giới hạn cho

phép, đo thực tế tính toán liều xạ để kiểm tra độc lập phần mềm Eclipse cho bốn trường hợp bệnh nhân xạ trị thường gặp và có tỉ lệ chỉ định xạ trị cao. Việc QA liều xạ cho những trường chiếu được xem như một công cụ mạnh mẽ cho việc kiểm tra QA trong khi vận hành hệ thống lập kế hoạch điều trị. Khảo sát phân phối liều và lập kế hoạch điều trị xạ trị trên phần mềm mô hình là rất cần thiết đối với bệnh nhân được chỉ định điều trị xạ trị. Tuy nhiên, việc xác minh độ chính xác của khảo sát liều bướu không được quan tâm vì nhiều lý do như thời gian, phương pháp, năng lực con người và thiết bị đo lường.

Kỹ thuật xạ trị 3D-CRT còn một số hạn chế là liều ở các cơ quan lành còn cao, khó đạt được yêu cầu cho khối u lõm hay hình dạng phức tạp, hạn chế do thiết bị máy xạ Cobalt có năng lượng thấp. Nhưng nhờ đó, đội ngũ nhân viên có nhiều kinh nghiệm trong xạ trị từ kỹ thuật xạ trị 2D dùng phim X-quang lên kỹ thuật xạ trị 3D dùng hình ảnh CT, hiện tại là kỹ thuật 3D-CRT để xạ trị theo hình dạng khối u, giúp cho quá trình điều trị đạt hiệu quả cao và chính xác. Cũng với đó, nâng cao kiến thức và trình độ chuyên môn để chuẩn

bị cho những thiết bị hiện đại và các kỹ thuật xạ trị cao trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cổng thông tin điện tử của Bộ Y Tế** (2020), Tiến bộ trong xạ trị: tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống của bệnh nhân tăng lên, https://moh.gov.vn/chuong-trinh-muc-tieu-quoc-gia/-/asset_publisher/7ng11fEWgASC/content/tien-bo-trong-xa-tri-ty-le-kiem-soat-benh-thoi-gian-song-cua-benh-nhan-tang-len.
2. **Faiz M. Khan** (2010), Physics of Radiation Therapy, the 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, University of Minnesota Medical School, Minneapolis, Minnesota.
3. **Mobius Medical Systems** (2013), Dose volume histogram limits, https://thisrtplan.weebly.com/uploads/4/5/7/2/45723995/dvh_limit_table.pdf
4. **Mai Trọng Khoa, Nguyễn Xuân Cử** (2012), Một số tiến bộ về kỹ thuật xạ trị ung thư và ứng dụng lâm sàng, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
5. **P. Andreo, J.P. Seuntjens, and E.B. Podgorsak** (2003), Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students, International Atomic Energy Agency, Vienna, Austria.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ CHĂM SÓC SAU MỔ U TUYẾN YÊN QUA ĐƯỜNG XOANG Bướm TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Đức Liên¹, Nguyễn Thị Thúy Hồng¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả chăm sóc sau mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm tại bệnh viện K.

Đối tượng, phương pháp: gồm 50 bệnh nhân u tuyến yên phẫu thuật qua đường xoang bướm từ tháng 2/2021 – 1/2023 tại khoa phẫu thuật thần kinh – Bệnh viện K.

Kết quả: Quy trình chăm sóc bệnh nhân u tuyến yên tại Bệnh viện K đã được thực hiện tốt (100%), nhưng quy trình hướng dẫn vệ sinh mũi miệng (88%), cũng như hướng dẫn bệnh nhân về nhà chưa được thực hiện (0%). Gần một nửa số bệnh nhân u tuyến yên chế tiết nội tiết không được hướng dẫn điều trị chuyên khoa nội tiết hoặc kê đơn nội tiết về nhà.

Kết luận: Cần phổ biến quy trình chăm sóc sau mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm cho điều dưỡng, và phát tài liệu hướng dẫn chăm sóc tại nhà cho bệnh nhân.

Từ khóa: chăm sóc sau mổ u tuyến yên.

Background: Evaluation of the result of treatment and nursing care after pituitary tumors surgery by transphenoidal approach in K national hospital.

Methods: 50 patients with pituitary tumors who underwent operation by transphenoidal surgery in the department of neurosurgery - K Hospital, from 2/2021 - 1/2023.

Results: The process of preparing pituitary tumor surgery has done well (96.6%), but the process of guiding the nose and mouth hygiene, as well as guiding the patient to go home (30%). Half of patients with pituitary tumor secretion of endocrine did not get the follow up by neuroendocrinologist.

Conclusions: We should have retraining course about the nursing care preoperative and postoperative pituitary tumor surgery by transphenoidal approach, and documentation for home care patients.

Keywords: Caring after pituitary tumors surgery.

SUMMARY

EVALUATION OF THE RESULTS OF TREATMENT AND NURSING CARE AFTER PITUITARY TUMORS SURGERY AT K HOSPITAL

¹Khoa ngoại thần kinh - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Liên

SĐT: 0912863359

Email: drduclien@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 30/7/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến yên là những khối u xuất phát từ các tế bào của thùy trước tuyến yên, phần lớn là lành tính. Đây là loại u thường gặp chiếm tỷ lệ 5-10% các loại khối u trong hộp sọ [1], [2]. Trước kia việc điều trị u tuyến chủ yếu phẫu thuật qua đường trán trước bằng cách mở nắp sọ nên có nhiều tai biến. Từ những năm 1960 chủ yếu phẫu thuật qua đường xoang bướm bằng kính vi phẫu đã làm giảm biến chứng và cho kết quả khả quan hơn. Gần đây, với sự phát triển của ứng dụng nội

soi trong phẫu thuật u tuyến yên cho kết quả tốt, đa số các u tuyến yên được phẫu thuật qua đường xoang bướm, việc phẫu thuật qua đường mở nắp sọ chỉ còn được áp dụng ở một vài trường hợp như u phát triển chủ yếu ra trước giao thoa thị giác hoặc u phát triển lên trên và sang hố sọ giữa. Việc điều trị phẫu thuật ngoài mục đích lấy bỏ khối u tuyến yên, còn mục đích điều trị các rối loạn nội tiết tuyến yên kèm theo do tuyến yên là một tuyến nội tiết trung ương có chức năng tiết nhiều loại hormon (TSH, FSH, GH, prolactin....) [3]. Do vậy việc chuẩn bị mổ cũng như chăm sóc sau mổ bệnh nhân u tuyến yên có tính chất đặc thù và chuyên biệt trong ngành ngoại khoa phẫu thuật thần kinh. Một ca phẫu thuật được coi là có thành công hay không, nó phụ thuộc vào rất nhiều yếu tố, kết quả không chỉ đánh giá dựa trên thời gian khi làm phẫu thuật xong mà nó còn

phụ thuộc vào cách chăm sóc người bệnh sau mổ, bởi vì sau khi mổ xong bệnh nhân có thể sẽ có những biểu hiện rối loạn tâm lý hay những biến chứng mà phải cần thời gian theo dõi. Do vậy chúng tôi làm đề tài này nhằm mục tiêu: đánh giá kết quả điều trị và chăm sóc sau mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm tại bệnh viện K.

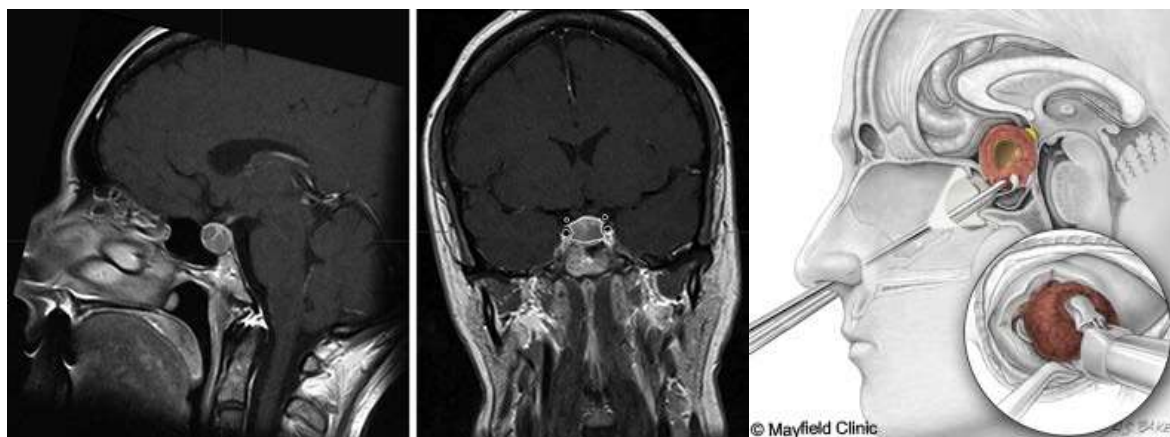
II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 50 bệnh nhân được phẫu thuật u tuyến yên qua đường xoang bướm tại khoa ngoại thần kinh, bệnh viện K từ 2/2021 đến 1/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu mô tả không đối chứng.



Hình 1: Hình minh họa mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm

Loại trừ tất cả các trường hợp không được chụp phim cộng hưởng từ sọ não, không có xét nghiệm nội tiết, không được khám mắt, và những bệnh nhân mắc bệnh nội khoa nặng ảnh hưởng đến cuộc mổ (suy tim, suy thận, suy gan...).

Các chỉ tiêu nghiên cứu:

(1) Tình trạng và thông tin người bệnh trước mổ

- Tuổi, giới tính. Triệu chứng trước mổ.

(2) Chuẩn bị mổ: Gội đầu, tắm. Vệ sinh mũi, xịt rửa mũi bằng nước muối sinh lý. Khí dung bằng thuốc kháng sinh.

(3) Phương pháp mổ: Nội soi qua đường xoang bướm.

(4) Chăm sóc sau mổ: Hướng dẫn tư thế nằm sau mổ, theo dõi tri giác, dùng thuốc hydrocortisol, theo dõi nước tiểu, điều trị đái nhạt bằng thuốc, xét nghiệm điện giải, hướng dẫn vệ sinh mũi sau mổ, các biến chứng.

(5) Tình trạng khi ra viện: đơn về, chuyển viện tỉnh, chuyển viện nội tiết.

(6) Hướng dẫn người bệnh khi ra viện.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

- Đặc điểm chung: Tổng số bệnh nhân: 50.

Tuổi: trung bình là $42,2 \pm 7,6$ tuổi (thấp nhất là 18 tuổi, cao nhất là 72 tuổi).

Giới: nam/nữ = 2/3. Số ngày nằm viện trung bình $10 \text{ ngày} \pm 2,3 \text{ ngày}$.

Bảng 1: Lý do đến viện

Triệu chứng	Đau đầu	Nhìn mờ	Tiết sữa	Vô kinh	Giảm sinh lý	Buồn nôn	To đầu chi	Cushing	Béo phì
Số lượng	40	40	16	6	30	6	16	12	2
Tỉ lệ %	80	80	32	12	60	12	32	24	4

Chuẩn bị mổ:

Gội đầu trước mổ: 50/50 (100%)

Khí dung kháng sinh trước mổ: 50/50 (100%)

Hướng dẫn vệ sinh mũi trước mổ: 50/50

(100%)

Phương pháp mổ: nội soi 50/50 (100%)

Bảng 2: Chăm sóc sau mổ

	N	%
Hướng dẫn nằm đầu cao	40	88
Điều trị hydrocortisol	50	100
Được theo dõi nước tiểu	50	100
Hướng dẫn vệ sinh mũi miệng	44	88
Hướng dẫn thở bằng miệng	30	60
Xét nghiệm điện giải hàng ngày	50	100

Bảng 3: Các biến chứng sau mổ

	N	%
Đái tháo nhạt sau mổ (nước tiểu > 200 ml/h)	24	48
Chảy máu mũi, phải nhét meche mũi sau 2 lần	6	12
Rò dịch não tủy sau mổ	16	32
Chọc thất lưng điều trị rò dịch não tủy	8	16
Sốt > 38,5 độ	6	12
Viêm màng não sau mổ	6	12
Tử vong	0	0
Hôn mê, giãn não thất sau mổ	0	0

Bảng 4: Hướng dẫn khi ra viện

	N	%
Vệ sinh mũi miệng	30	60
Khám chuyên khoa nội tiết sau mổ	36	72
Được kê đơn về nhà điều trị nội tiết sau mổ	16	32
Được hướng dẫn phát hiện các biến cố bất thường: chảy máu mũi, chảy dịch não tủy, sốt	6	12
Phát tài liệu hướng dẫn chăm sóc sau mổ	0	0

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung: Trong nghiên cứu này có 50 bệnh nhân được đưa vào trong nhóm nghiên cứu. Tất cả các bệnh nhân đều được phẫu thuật qua đường xoang bướm, trong đó có 100% được phẫu thuật nội soi. Tuổi trung bình là $42,2 \pm 7,6$ tuổi (thấp nhất là 18 tuổi, cao nhất là 72 tuổi). Bệnh nhân đồng đều ở cả hai giới nam và nữ (tỷ lệ nam/nữ = 2/3). Đa số bệnh nhân đến viện với các triệu chứng chính: đau đầu (80%), nhìn mờ (80%).

Trong nghiên cứu này: 40% là u tuyến yên tiết Prolactin (với các triệu chứng: đau đầu, vô kinh, yếu sinh lý, tiết sữa, xét nghiệm Prolactin máu tăng cao); 20% là u tuyến yên thể to đầu chi (Acromegaly); 8% bệnh nhân bị hội chứng Cushing, có 32% bệnh nhân u tuyến yên không chế tiết.

Đánh giá quy trình chăm sóc trước mổ: Hầu hết các bệnh nhân được gội đầu trước mổ (100%), và được hướng dẫn vệ sinh mũi trước mổ (100%), khí dung bằng kháng sinh trước mổ chiếm tỷ lệ 100%. Với những bệnh nhân mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm việc vệ sinh mũi miệng trước mổ rất quan trọng, làm giảm tỷ lệ nhiễm trùng sau mổ, tất cả các bệnh nhân được hướng dẫn vệ sinh mũi bằng nước muối sinh lý.

Chăm sóc sau mổ: 88% bệnh nhân được hướng dẫn nằm đầu cao 30 độ, được dùng

Hydrocortisol sau mổ để tránh suy tuyến thượng thận sau mổ, và được theo dõi nước tiểu. Tuy việc chăm sóc mũi trước mổ được chuẩn bị và quan tâm thích đáng, nhưng việc hướng dẫn vệ sinh mũi miệng (88%) cũng như hướng dẫn thở bằng miệng (60%) lại chưa được quan tâm đầy đủ. Các bệnh nhân sau phẫu thuật nội soi u tuyến yên được đặt merocelle ở hốc mũi có tác dụng cầm máu tại chỗ, do vậy việc chăm sóc mũi miệng cần lưu ý: cần hướng dẫn bệnh nhân nhỏ nước muối sinh lý 0,9% vào mũi mỗi 6 giờ để làm ẩm niêm mạc mũi. Đồng thời việc bệnh nhân phải thở bằng miệng sau mổ rất dễ gây viêm họng do khô miệng, nên phải hướng dẫn bệnh nhân súc họng nước muối 4-6 h/lần. Mũi họng là nơi có rất nhiều vi khuẩn sinh sống, việc phẫu thuật qua đường này đã có nguy cơ nhiễm khuẩn nhất định, do vậy việc hướng dẫn vệ sinh răng miệng, súc họng bằng nước muối sinh lý là hết sức quan trọng cho việc dự phòng nhiễm khuẩn tại chỗ cho bệnh nhân.

Theo dõi và phát hiện các biến chứng sau mổ: Có 48% bệnh nhân biểu hiện đái tháo nhạt sau mổ (đái tháo nhạt khi nước tiểu theo dõi trên 200 ml/h trong 3 giờ liên tục). Do vậy với việc theo dõi nước tiểu sau mổ u tuyến yên là công việc bắt buộc của điều dưỡng, nhằm phát hiện sớm các biến chứng

về nội tiết sau mổ. Khi bệnh nhân xuất hiện đái tháo nhạt, việc cần làm là phải báo bác sĩ trực, làm xét nghiệm điện giải, bù đủ lượng dịch đã mất, và dùng thuốc chống đái tháo nhạt đường uống (Minirin). Có 100% bệnh nhân được xét nghiệm điện giải hàng ngày là cần thiết để điều chỉnh cân bằng nước và điện giải cho bệnh nhân.

Trong nghiên cứu này, đa số các bệnh nhân sau khi rút meche mũi đều có biểu hiện ngạt tắc mũi do phù nề niêm mạc, và hiện tượng có ít dịch nhầy chảy ra mũi. Việc này là diễn biến bình thường sau mổ, người điều dưỡng cần động viên và giải thích cho bệnh nhân hiểu các diễn biến này. Sau đó, hướng dẫn bệnh nhân nhỏ nước mũi để làm ẩm niêm mạc, trường hợp mũi quá ngạt có thể cho bệnh nhân dùng thuốc nhỏ mũi có chất co mạch (tuy nhiên cần hạn chế lạm dụng thuốc này do sẽ làm co thắt mạch niêm mạc kéo dài sẽ dẫn đến hạn chế liền vết thương sau mổ). Có 12% bệnh nhân có chảy máu mũi sau mổ, nhét meche sau 3 ngày. Hướng dẫn bệnh nhân phát hiện chảy dịch nhiều qua mũi hoặc dịch chảy ở trong họng có vị mặn, cần phải báo lại với nhân viên y tế để phát hiện sớm biến chứng rò dịch não tủy sau mổ. Có 32% bệnh nhân rò dịch não tủy sau mổ và 16% bệnh nhân phải đặt dẫn lưu dịch não tủy thất lưng. Phác đồ điều trị rò dịch não tủy sau mổ u tuyến yên của chúng tôi luôn xuất phát là điều trị nội khoa bao gồm: nằm đầu cao 30 độ, chọc dẫn lưu dịch não tủy thất lưng, mỗi ngày để dịch chảy ra khoảng 200-300ml dịch, dùng kháng sinh dự phòng, thường sau 3-5 ngày 90% các bệnh nhân sẽ hết rò dịch não tủy. Trường hợp điều trị nội mà không

có kết quả bệnh nhân cần được phẫu thuật nội soi tìm lỗ rò và bịt lỗ rò bằng cân đùi.

Không có bệnh nhân nào bị tử vong, viêm màng não sau mổ. Thời gian nằm điều trị tại viện trung bình $10 \pm 2,3$ ngày. Khi ra viện tất cả các bệnh nhân này cần được hướng dẫn tiếp tục vệ sinh mũi miệng, tránh hắt xì hơi qua mũi, cũng như cần biết các dấu hiệu phải quay lại khám ngay: sốt, đau đầu, buồn nôn, chảy nước mũi nhiều, chảy máu mũi. Nhưng trong nghiên cứu này chỉ có 60% bệnh nhân được hướng dẫn vệ sinh mũi miệng, và 12% được hướng dẫn phát hiện các biến cố bất thường, và không có trường hợp nào được phát tài liệu hướng dẫn chăm sóc sau mổ.

Trong nghiên cứu này, có 40% bệnh nhân là u tuyến yên chế tiết nội tiết, việc điều trị cho bệnh nhân u chế tiết nội tiết cần phải phối hợp với chuyên khoa nội tiết. Có 48% bệnh nhân có biểu hiện đái tháo nhạt sau mổ, những bệnh nhân này cũng cần được điều trị tiếp sau mổ bởi các bác sĩ chuyên khoa nội tiết. Trong nghiên cứu này chỉ có 72% bệnh nhân được chuyển khám chuyên khoa nội tiết hoặc được kê đơn nội tiết về nhà. Như vậy, bệnh nhân u tuyến yên chế tiết nội tiết được quan tâm điều trị nội tiết sau mổ chưa đầy đủ, điều này sẽ làm giảm hiệu quả điều trị bệnh nhân u tuyến yên.

Phát hiện các biến chứng sau mổ u tuyến yên:

+ Chảy máu nội sọ: biểu hiện bệnh nhân thay đổi tri giác (vật vã kích thích, tụt tri giác sau mổ, nôn nhiều sau mổ, đau đầu nhiều sau mổ. Xử trí: báo bác sĩ trực, xử trí tình trạng cấp cứu (cho bệnh nhân nằm đầu cao 30 độ, thở oxy, theo dõi mạch huyết áp, nhiệt độ,

tình trạng nước tiểu. Nếu bệnh nhân hôn mê Glasgow dưới 8 điểm: cần báo bác sĩ đặt ống nội khí quản, thở oxy, đặt sonde dạ dày, sonde tiêu, truyền dịch để kiểm soát huyết áp trước khi đi chụp phim cắt lớp vi tính sọ não kiểm tra). Tất cả các bệnh nhân có diễn biến bất thường về tri giác sau mổ u tuyến yên cần được chụp cắt lớp vi tính sọ não để kiểm tra tình trạng chảy máu sau mổ, hoặc giãn não thất sau mổ; và làm xét nghiệm điện giải đồ.

+ Chảy máu mũi miệng: Thường sau khi rút merocelle mũi sẽ có chảy máu rỉ rả với số lượng ít. Cho người bệnh nhỏ thuốc mũi có tác dụng co mạch như naphazolin 0,05% sẽ giúp cải thiện triệu chứng. Trường hợp bệnh nhân vẫn tiếp tục rỉ máu nhiều qua mũi, cần hướng dẫn cho người nằm nghiêng sang một bên nhằm tránh chảy máu vào đường hô hấp gây ngừng thở, kiểm tra mạch, huyết áp, và báo bác sĩ trực để nhét mũi cầm máu bằng Merocell. Những trường hợp chảy máu nhiều, người bệnh được điều trị bước đầu bằng bằng thuốc co mạch (Naphazolin) và nhét meche mũi; trường hợp điều trị nội không hiệu quả thường phải mổ nội soi để cầm máu lại.

+ Đái tháo nhạt: Biểu hiện có đái nhạt: nước tiểu trên 200 ml/h trong 3 giờ liên tục, nước tiểu thường nhạt màu, hoặc có màu trắng. Xử trí: báo bác sĩ trực, xét nghiệm điện giải, dùng thuốc chống đái tháo nhạt (Minirin dạng viên uống), truyền bù đủ dịch đã mất, hướng dẫn người bệnh uống đủ nước theo nhu cầu người bệnh.

+ Rò dịch não tủy sau mổ: Đây là biến chứng hay gặp sau mổ u tuyến yên qua đường xương bướm. Biểu hiện sớm là bệnh nhân có biểu hiện chảy dịch trong qua mũi ở

những ngày đầu sau mổ, chảy sẽ rõ hơn khi cho bệnh nhân nằm nghiêng, làm nghiệm pháp nhin thờ. Cần báo với bác sĩ điều trị để xử trí kịp thời bằng cách điều trị nội khoa hoặc can thiệp đặt dẫn lưu lưng để làm giảm áp lực nội sọ; bên cạnh đó điều dưỡng cần hướng dẫn người bệnh chăm sóc vệ sinh mũi miệng để tránh gây nhiễm ngược dòng gây viêm màng não. Những trường hợp dò dịch não tủy muện có thể xuất hiện 2-3 tuần sau mổ. Giai đoạn đầu bệnh nhân do còn ngạt mũi nên không nên định được việc có chảy dịch não tủy hay không, khi tổ chức niêm mạc hết phù nề bệnh nhân hết ngạt mũi và sẽ nhận thấy có dịch chảy ở cổ họng thường xuyên. Do vậy trước khi ra viện cần dặn bệnh nhân nếu có dấu hiệu chảy dịch bất thường ở cổ họng, cần quay lại bệnh viện để khám lại ngay để được điều trị kịp thời.

Hướng dẫn bệnh nhân trước khi ra viện:

Hướng dẫn cách vệ sinh mũi sau mổ, không xì, ngoáy mũi.

Bệnh nhân được chẩn đoán u tuyến yên tiết prolactin: Hướng dẫn người bệnh tiếp tục dùng thuốc dostinex theo đơn của bác sĩ.

Bệnh nhân bị suy tuyến yên trước và sau mổ, cần được tư vấn khám bác sĩ chuyên khoa nội tiết trước khi về nhà.

Hướng dẫn người quay lại viện khám lại ngay nếu có các dấu hiệu sau: Mơ, nói linh tinh, đái nhiều >200ml/h, nước tiểu nhạt màu, sốt không rõ nguyên nhân, chảy máu, dịch trong qua mũi.

Giáo dục sức khỏe: Việc kiểm soát thành công bệnh lý u tuyến yên đòi hỏi người cần phối hợp và tuân thủ quy trình điều trị và chăm sóc, tuân thủ sử dụng thuốc, nên có sự

phối hợp nhiều chuyên khoa: ngoại thần kinh, nội tiết nhằm điều trị khối u cũng như điều trị các rối loạn thần kinh nội tiết, nâng cao chất lượng cuộc sống của người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 50 trường hợp sau mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm tại Khoa ngoại thần kinh, Bệnh viện K3 từ 2/2021 tới 1/2023, chúng tôi đưa ra một số kết luận sau:

Quy trình chăm sóc bệnh nhân u tuyến yên tại Bệnh viện K đã được thực hiện tốt (100%), nhưng quy trình hướng dẫn vệ sinh mũi miệng (88%), cũng như hướng dẫn bệnh nhân về nhà chưa được thực hiện (0%). Gần một nửa số bệnh nhân u tuyến yên chế tiết nội tiết không được hướng dẫn điều trị chuyên khoa nội tiết hoặc kê đơn nội tiết về nhà.

Cần phổ biến quy trình chăm sóc sau mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm cho điều dưỡng, và phát tài liệu hướng dẫn chăm sóc tại nhà cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Amir R. Dehdashti, Ahmed Ganna, Konstantina Karabatsou, et al.** Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous. *Neurosurgery*. 2008; 62:1006-1017.
2. **Tabaee A, Anand VK, Fraser JF, Brown SM, Singh A and Schwartz TH.** Three-dimensional endoscopic pituitary surgery. *Neurosurgery*. 2009; 64:288-93.
3. **Rodziewicz GS, Kelley RT, Kellman RM and Smith MV.** Transnasal endoscopic surgery of the pituitary gland: technical note. *Neurosurgery*. 1996; 39:189-92.
4. **Hadad G, Bassagasteguy L, Carrau RL, Mataza JC, Kassam A, Snyderman CH and Mintz A.** A novel reconstructive technique after endoscopic expanded endonasal approaches: vascular pedicle nasoseptal flap. *Laryngoscope*. 2006; 116:1882-6
5. **Gondim JA, Almeida JP, Albuquerque LA, Gomes EF, Schops M.** Giant pituitary adenomas: Surgical outcomes of 50 cases operated on by the endonasal endoscopic approach. *World Neurosurg*. 2014;82:e281–90.
6. **Xiaolin Chen, Wei Huang, Hongjuan Li, Yan Huan, Guoying Mai, Luming Chen, Hongqiang Huang.** Comparison of outcomes between endoscopic and microscopic transsphenoidal surgery for the treatment of pituitary adenoma: a meta-analysis. *Gland Surg*. 2020 Dec; 9(6): 2162–2174.
7. **D'Haens J, Van Rompaey K, Stadnik T, Haentjens P, Poppe K and Velkeniers B.** Fully endoscopic transsphenoidal surgery for functioning pituitary adenomas: a retrospective comparison with traditional transsphenoidal microsurgery in the same institution. *Surg Neurol*. 2009; 72:336-40.
8. **Dehdashti AR, Ganna A, Karabatsou K and Gentili F.** Pure endoscopic endonasal approach for pituitary adenomas: early surgical results in 200 patients and comparison with previous microsurgical series. *Neurosurgery*. 2008; 62:1006-15
9. **Jane JA, Jr. and Laws ER, Jr.** The surgical management of pituitary adenomas in a series of 3,093 patients. *J Am Coll Surg*. 2001; 193:651-9.

BÁO CÁO CA LÂM SÀNG MẠCH SÂU HIẾM GẶP VÀ NHÌN LẠI Y VẤN

Hoàng Mạnh Thắng¹, Nguyễn Mậu Thái¹, Bùi Quang Lộc²

TÓM TẮT.

U nhầy mạch sâu là bệnh lý lành tính của trung mô rất hiếm gặp và phát triển chậm. Bệnh thường xuất hiện ở nữ giới trong độ tuổi sinh sản và thường biểu hiện là các khối u ở khung chậu, đáy chậu, xâm lấn vào cơ xương và mỡ [1]. Do tỉ lệ rất ít gặp và không có triệu chứng đặc hiệu, phần lớn bệnh bị chẩn đoán nhầm tại thời điểm ban đầu. Chẩn đoán xác định dựa vào tiêu bản nhuộm HE và hóa mô miễn dịch. Điều trị tiêu chuẩn của bệnh lý này hiện nay là phẫu thuật cắt rộng u và theo dõi chặt chẽ. Chúng tôi ghi nhận và báo cáo một trường hợp bệnh nhân nam, 45 tuổi, chẩn đoán u nhầy mạch sâu. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt bỏ khối u và ra viện theo dõi định kỳ.

Từ khóa: U nhầy mạch sâu, u sau phúc mạc

SUMMARY

A RARE CASE REPORT OF DEEP AGGRESSIVE ANGIOMYXOMA AND LITERATURE REVIEW

Deep aggressive angiomyxoma is a very rare and slow-growing mesenchymal disease. The disease is typically found in women of reproductive age and often manifests in the pelvis, perineum region, infiltrates into the skeletal muscle and fat [1]. Due to its rarity and

lack of specific symptoms, most of the disease is misdiagnosed at the initial stage. The diagnosis is confirmed by HE staining and immunohistochemistry. The current standard treatment for this disease is wide surgical excision and close follow-up. We report a case of a 45-year-old male patient diagnosed with deep myxoma. The patient underwent surgical resection of the tumor and was discharged for regular follow-up.

Keywords: deep aggressive angiomyxoma, retroperitoneal tumor

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U nhầy mạch sâu là bệnh về u trung mô hiếm gặp được mô tả lần đầu bởi Steeper và Rosai năm 1983 với báo cáo chuỗi 9 ca lâm sàng [2]. Do là bệnh lý hiếm gặp, hiện nay trên y văn thế giới ghi nhận ít hơn 350 trường hợp được báo cáo [3]. Đây là tổn thương lành tính, phát triển chậm và xâm lấn tại chỗ, vị trí thường gặp là đáy chậu, âm hộ, vùng mông. Tỉ lệ mắc bệnh ở hai giới nam nữ xấp xỉ là 7:1 [4]. Bệnh thường tiến triển thầm lặng, không đau, ít di căn xa. Do đó, bệnh nhân thường đến viện ở giai đoạn u đã tiến triển. Vì thế, vấn đề chẩn đoán luôn là thách thức đối với các nhà lâm sàng. Điều trị tiêu chuẩn của u nhầy mạch là cắt bỏ tổn thương và theo dõi lâu dài, tuy nhiên, tỉ lệ tái phát bệnh khá cao khoảng 30-72% [5]. Chúng tôi ghi nhận và báo cáo 01 trường hợp lâm sàng của bệnh, qua đó tổng quan lại một số nét trong y văn.

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Việt Pháp

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Mậu Thái

SĐT: 0379648251

Email: mauthai97@gmail.com

Ngày nhận bài: 16/7/2024

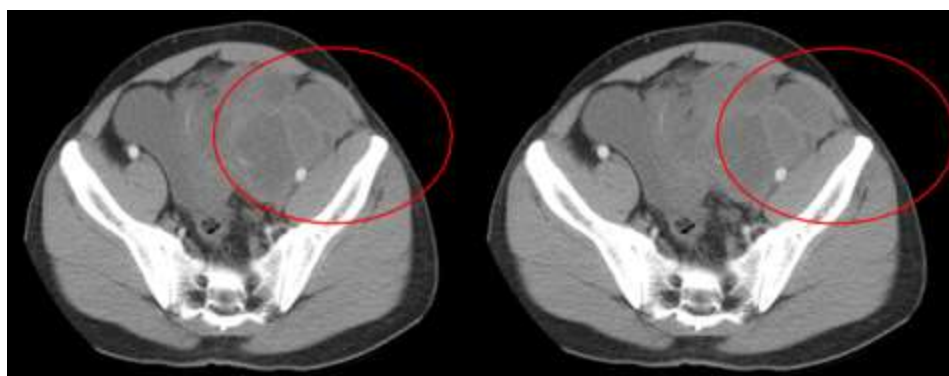
Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 25/7/2024

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam, 45 tuổi, có tiền sử khỏe mạnh, bệnh nhân có hút thuốc lá, uống rượu số lượng ít, gia đình không ai mắc bệnh lý ác tính. Bệnh nhân kể ở nhà xuất hiện đau âm ỉ vùng bụng hạ sườn trái hai năm nay, đi khám phát hiện tổn thương u sau phúc mạc, tuy nhiên chưa điều trị vì điều kiện kinh tế. Đợt này đau tăng lên, bệnh nhân nhập viện. Khám lâm sàng không phát hiện triệu chứng bất thường, không sờ thấy hạch ngoại vi. Siêu âm bụng có hình ảnh nang thận trái kích

thước 13mm, vùng hạ vị và hố chậu trái có các khối bờ đều, ranh giới rõ, kích thước lớn nhất 105x104 mm. Cắt lớp vi tính (CT) bụng có hình ảnh khối tỉ trọng hỗn hợp vùng tiểu khung, cạnh bó mạch chậu trái kích thước 136x96 mm, có thâm nhiễm mỡ xung quanh, vài hạch bẹn trái kích thước 13x9mm, nang nhỏ thận trái (Hình 1). Nội soi dạ dày, đại trực tràng không phát hiện tổn thương, xét nghiệm máu các chỉ số Hb, bạch cầu, tiểu cầu, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường



Hình 1: Hình ảnh u trên CLVT

Sau khi hội chẩn tiểu ban, bệnh nhân được chẩn đoán u sau phúc mạc lớn, được chỉ định cắt khối u. Đánh giá tổn thương trong mổ thấy vùng tiểu khung đến hố chậu trái có nhiều khối u mềm, ranh giới tương

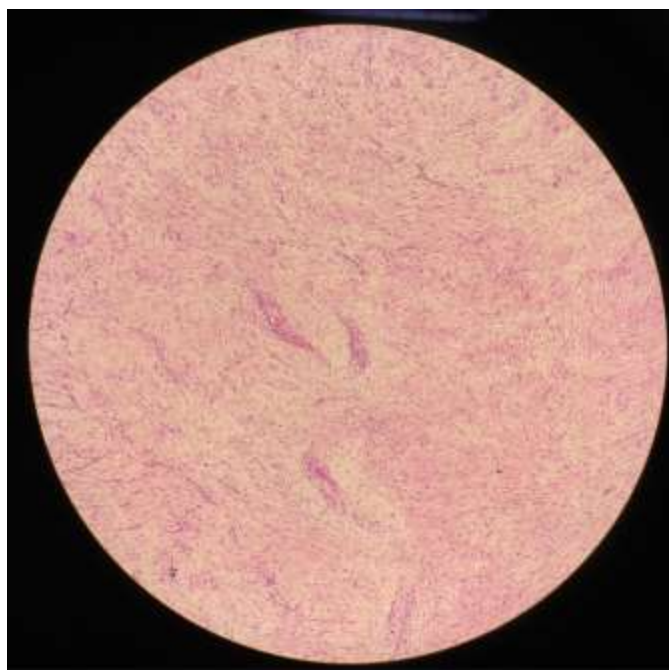
đối rõ, có bao xơ bọc xung quanh, bao bọc xung quanh bó mạch chậu trái, bó mạch đùi trái. Bệnh nhân được tiến hành cắt bỏ khối u tối đa, để lại tổn thương u xâm lấn vào bó mạch đùi không có chỉ định cắt bỏ (Hình 2).



Hình 2: Hình ảnh u đại thể

Kết quả mô bệnh học sau khi nhuộm HE: U gồm tế bào hình thoi tăng sinh, nhân nhỏ, bào tương hẹp, đồng đều, chất nhuộm sắc mịn, mô đệm có hình ảnh thoái hóa dạng nhầy hoặc thoái hóa trong, một số vùng có

tăng sinh mạch máu. Kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính với CDK4, âm tính với ER, PR, CD117, CD34, S-100, SMA, DOG-1. Ki67 2%. Kết quả này phù hợp với u nhầy mạch sâu (Hình 3)



Hình 3: Hình ảnh u khi nhuộm HE

Trong quá trình chăm sóc hậu phẫu, bệnh nhân hồi phục thuận lợi. Bệnh nhân đủ sức khỏe xuất viện sau 10 ngày điều trị và hẹn tái khám định kỳ. Hiện tại bệnh nhân sinh hoạt bình thường, không đau bụng.

III. BÀN LUẬN

3.1. Một số nét về đặc điểm u nhầy mạch sâu

U nhầy mạch sâu là tổn thương lành tính xuất phát từ trung mô, rất hiếm gặp, bệnh thường biểu hiện dưới dạng u mô mềm, bóng, tổ chức tương tự u mỡ. Tổn thương có tính chất xâm lấn tại chỗ, dễ tái phát và rất

hiếm khi di căn [6]. Bệnh thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ (30-40 tuổi) ở vùng đáy chậu, tăng sinh môn, cơ quan sinh dục, ít gặp ở nam giới vùng bẹn, đáy chậu, tỉ lệ mắc nữ/nam là 6,6/1 [4]. Do đây là khối u hiếm gặp, nên rất hay chẩn đoán sai, tỉ lệ chẩn đoán thất bại là 70-100% [4], do đó chẩn đoán phân biệt luôn phải đặt ra với u cơ trơn, nang bartholin, áp xe, thoát vị, u mỡ. Trên hình ảnh chụp CT, hình ảnh u thường hình ảnh đồng đậm độ hoặc giảm đậm độ âm so với tổ chức cơ xương bên cạnh và phát triển xung quanh xương chậu. Chụp MRI thường có hình ảnh đồng tín hiệu hoặc giảm tín hiệu

trên xung T1, trên xung T2 tăng tín hiệu và có hình ảnh xoáy [7] Theo y văn, khối u có kích thước thay đổi từ 1 cm đến 60 cm, thường có màu hồng nâu đến xám nâu, công kênh, có độ đặc như cao su, lấp lánh và sần sệt trên bề mặt vết cắt, xen kẽ với các mạch máu và vùng bị tắc nghẽn, xuất huyết hoặc xơ hóa. Chẩn đoán xác định bệnh dựa trên hình ảnh nhuộm HE và hóa mô miễn dịch. Hình ảnh giải phẫu bệnh của u nhầy mạch sâu gồm các mạch máu nổi trội và những tế bào hình thoi trên nền mô đệm dạng nhầy. Ở độ phóng đại thấp, mật độ tế bào thường thưa thớt, các mạch máu có kích thước trung bình-lớn phân bố đồng đều khắp khối u. Các tế bào hình thoi là tế bào hai cực, bào tương ái toan với nhân hình bầu dục hoặc hình tròn. Thành mạch thường hyalin hóa và các sợi collagen tập trung quanh mạch. Ngoài ra, tập hợp các tế bào cơ trơn với tế bào ái toan thường gặp quanh mô đệm mạch máu. Nhuộm hóa mô miễn dịch: Các tế bào hình thoi dương tính với desmin, có thể dương tính với CD34, SMA; ER, PR. Dấu ấn HMGA2 nhạy nhưng không đặc hiệu, có thể dương tính với CDK4 nhưng âm tính với MDM2. Điều trị tiêu chuẩn đối với khối u nhầy mạch sâu là cắt bỏ rộng rãi khối u với diện cắt âm tính. Tuy nhiên tỉ lệ tái phát tại chỗ dao động từ 36-72% [8]. Liệu pháp điều trị tia xạ, hóa chất không hữu ích do tỉ lệ phân bào khối u khá thấp. Đối với các khối u có thụ thể nội tiết dương tính (ER, PR), điều trị bổ trợ bằng liệu pháp hormon là lựa chọn trong trường hợp phẫu thuật không đạt triệt để.

3.2. Bàn luận về ca lâm sàng báo cáo

Trường hợp báo cáo ca lâm sàng của chúng tôi rất hiếm gặp do là bệnh nhân nam giới và biểu hiện ban đầu ở dạng khối u lớn sau phúc mạc trên phim chụp CT là các khối hỗn hợp âm bao quanh các mạch máu bó chậu, đùi trái. Khám lâm sàng không sờ thấy hạch ngoại vi, nội soi đường tiêu hóa không có tổn thương nên chúng tôi không nghĩ nhiều đến tổn thương u mô đệm đường tiêu hóa, u lympho hay tổn thương di căn. Vì tính chất không điển hình nên chẩn đoán phù hợp trong trường hợp này là khối u lớn sau phúc mạc. Bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật cắt bỏ khối u với mục đích điều trị triệu chứng đau bụng hạ sườn trái, chẩn đoán xác định bệnh. Tổn thương trong mổ là nhiều khối u xơ, tổ chức dạng mỡ, xâm lấn vào các bó mạch chậu, đùi trái không có chỉ định cắt đảm bảo diện cắt R₀ vì u xâm lấn. Kết quả mô bệnh học là hình ảnh các tế bào hình thoi với mô đệm là dạng nhầy thoái hóa kèm tăng sinh mạch, nhuộm hóa mô miễn dịch âm tính với CD117, CD34, S-100, SMA, DOG-1 và chỉ số nhân chia Ki-67 là 2% cho thấy kết quả này phù hợp nhất với chẩn đoán u nhầy mạch sâu với tính chất hình ảnh nhuộm HE khá điển hình, hóa mô miễn dịch loại trừ các tổn thương như u cơ trơn, u mô đệm đường tiêu hóa và tỉ lệ nhân chia thấp. Kết quả hóa mô miễn dịch của bệnh nhân này âm tính với ER, PR trong khi tài liệu trong y văn thường dương tính với hai thụ thể này, kết quả này là hợp lý vì khối u của các nghiên cứu trên thế giới thường gặp ở phụ nữ tiền mãn kinh, trong khi trường hợp của chúng tôi ghi nhận

là nam giới. Sau khi phẫu thuật cắt bỏ tối đa khối u, bệnh nhân được ra viện và theo dõi định kỳ. Bệnh nhân không có chỉ định điều trị tia xạ, hóa chất bổ trợ vì u đáp ứng kém với các phương thức điều trị trên (Ki-67 2%), do thụ thể nội tiết âm tính nên bệnh nhân không có chỉ định điều trị bổ trợ bằng liệu pháp hormon. Hiện tại sức khỏe của bệnh nhân ổn định và vẫn đang tiếp tục theo dõi.

IV. KẾT LUẬN

U nhầy mạch sâu là một bệnh lý lành tính rất hiếm gặp. Bệnh thường chẩn đoán rất khó, chẩn đoán phân biệt luôn phải đặt ra. Chẩn đoán xác định dựa vào hình ảnh nhuộm HE và hóa mô miễn dịch. Phẫu thuật cắt bỏ rộng u và theo dõi chặt chẽ lâu dài là điều trị tiêu chuẩn hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sutton B.J. và Laudadio J.** (2012). Aggressive angiomyxoma. Arch Pathol Lab Med, 136(2), 217–221.
2. **Steeper T.A. và Rosai J.** (1983). Aggressive angiomyxoma of the female pelvis and perineum: Report of nine cases of a distinctive type of gynecologic soft-tissue neoplasm: *. The American Journal of Surgical Pathology, 7(5), 463.
3. **Gaurav A., Gill P., Khoiwal K. và cộng sự.** (2020). Aggressive angiomyxoma of the vulva - a rare entity: case report and review of literature. International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology, 9(6), 2605–2609.
4. **Wang Q., Zhao M., Lin X. và cộng sự.** (2012). Aggressive angiomyxoma of the vulva: intra-operative pathological diagnosis is useful in deciding the scope of surgery and reducing recurrence. Acta Chir Belg, 112(1), 79–84.
5. **Aggressive Angiomyxoma of the Vulva in a Teenager** (2016), a Case Report and Review of Literature. Volume 4(Issue 6).
6. **Haldar K., Martinek I.E., và Kehoe S.** (2010). Aggressive angiomyxoma: a case series and literature review. Eur J Surg Oncol, 36(4), 335–339.
7. **Ej H., Mm H., Fo A. và cộng sự.** (2008). Aggressive angiomyxoma of the thigh. Skeletal radiology, 37(7).
8. **Blandamura S., Cruz J., Faure Vergara L. và cộng sự.** (2003). Aggressive angiomyxoma: a second case of metastasis with patient's death. Human Pathology, 34(10), 1072–1074.

SỰ BỘC LỘ DẤU ẤN MIỄN DỊCH PD-1 TRONG UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN TIỀN LIỆT

Nguyễn Thị Khuyên^{1,2}, Nguyễn Văn Hưng³,
Nguyễn Cảnh Hiệp⁴, Tạ Văn Tò²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Những năm gần đây, liệu pháp ức chế “điểm kiểm soát miễn dịch” (immune checkpoint)- được phát hiện như một liệu pháp điều trị bổ trợ cho nghiên cứu lâm sàng trong ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL). PD-1 là một glycoprotein xuyên màng có chức năng kiểm soát miễn dịch. Sự phong tỏa PD-1 bằng các kháng thể đơn dòng có thể làm phục hồi miễn dịch kháng u một cách hiệu quả. Tại Việt Nam, nhiều đề tài đã nghiên cứu về dịch tễ học, lâm sàng, mô bệnh học của UTTTL, tuy nhiên, chưa có nghiên cứu về sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch PD-1 trên các mảnh sinh thiết kim của UTTTL. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: Mô tả tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-1 và mối liên quan với nồng độ PSA huyết thanh và mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến tiền liệt.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang ở 60 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt nguyên phát trên bệnh phẩm sinh thiết kim.

Kết quả: Tỷ lệ lympho bào xâm nhập khối u (TILs - Tumor - infiltrating lymphocytes) là $17,70 \pm 18,84\%$, dao động từ 3,3 đến 35%. Nhóm lympho bào xâm nhập u từ 10-50% chiếm tỷ lệ cao nhất (60%). Số lượng lympho bào dương tính với PD-1 dao động từ 4-85 lympho bào, trung bình là $25,12 \pm 16,59$ lympho bào. Mức độ bộc lộ 3+ (>20 lympho bào dương tính) với PD-1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 55%. Mức độ bộc lộ với PD-1 tăng dần theo nồng độ PSA huyết thanh, mối liên quan giữa mức độ bộc lộ PD-1 và nồng độ PSA huyết thanh có ý nghĩa thống kê ($p=0,046$, Wilcoxon test). Mức độ bộc lộ với PD-1 tăng dần theo điểm Gleason, tuy nhiên, mối liên quan giữa mức độ bộc lộ PD-1 với điểm Gleason không có ý nghĩa thống kê ($p=0,26$, T test). Mức độ bộc lộ PD-1 tăng theo tỷ lệ lympho bào xâm nhập khối u, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$, Phi-Cramer's V test).

Kết luận: Tất cả các trường hợp đều dương tính với PD-1. Số lượng lympho bào dương tính với PD-1 tăng tỷ lệ thuận với TILs. Tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ PD-1 với PSA huyết thanh nhưng không có mối liên quan với điểm Gleason.

Từ khóa: PD-1, Lympho bào xâm nhập u, ung thư tuyến tiền liệt

SUMMARY

IMMUNOHISTOCHEMISTRY OF IMMUNE CHECKPOINT MARKER PD- 1 IN PROSTATE CARCINOMA

Background: In recent years, immune checkpoint inhibitor therapy has emerged as an adjunctive treatment in clinical research for

¹Trường Đại Học Y Hà Nội

²Trung tâm Giải phẫu bệnh-Sinh học phân tử,
Bệnh viện K

³Trường Đại Học Phenika

⁴Khoa Ung bướu, Viện ung thư Dana-Farber-
Trường Đại Học Y Harvard, Hoa Kỳ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Khuyên
SĐT: 0947987863

Ngày nhận bài: 16/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 28/7/2024

prostate cancer. Programmed cell death protein 1 (PD-1) is a transmembrane glycoprotein that plays a pivotal role in immune regulation. Blocking PD-1 with monoclonal antibodies has been shown to effectively restore antitumor immunity. Despite numerous projects in Vietnam focusing on the epidemiology, clinical aspects, and histopathology of prostate cancer, there has been a dearth of research investigating the expression of the PD-1 immune marker in needle biopsy specimens. Therefore, we conducted a study to characterize the expression rate of the PD-1 marker and its correlation with serum PSA levels and the histopathology of prostate carcinoma.

Methods: We conducted a cross-sectional descriptive study involving 60 patients with a confirmed diagnosis of primary prostate carcinoma based on needle biopsy specimens.

Results: The proportion of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) was $17.70 \pm 18.84\%$, a range from 3.3 to 35%. The group with TILs ranged from 10-50%, constituting the highest proportion (60%). The number of PD-1 positive lymphocytes ranged from 4 to 85, with an average of 25.12 ± 16.59 lymphocytes. The expression level of 3+ (>20 positive lymphocytes) with PD-1 accounted for the highest rate at 55%. The level of PD-1 expression gradually increased with serum PSA level. The relationship between PD-1 expression level and serum PSA level was statistically significant ($p = 0.046$, Wilcoxon test). Similarly, the level of PD-1 expression increased with the Gleason score, although the relationship between PD-1 expression level and Gleason score was not statistically significant ($p = 0.26$, T-test). Furthermore, the level of PD-1 expression increased with the proportion of TILs, and this relationship was statistically significant ($p < 0.001$, Phi-Cramer's V test).

Conclusions: All cases showed positive expression for PD-1. The number of PD-1-positive lymphocytes increased proportionally

with TILs. A statistically significant association was found between PD-1 expression and serum PSA levels, but no significant association was observed with the Gleason score.

Keywords: PD-1, Tumor-infiltrating lymphocytes, prostate cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là ung thư phổ biến thứ tư ở cả hai giới và phổ biến thứ hai ở nam giới. Tỷ lệ mắc UTTTL tăng dần theo tuổi, hơn 75% các trường hợp được phát hiện ở ≥ 65 tuổi, nhưng do diễn tiến chậm và liên tục với nhiều mức độ ác tính khác nhau nên bệnh có tầm ảnh hưởng đến khoảng tuổi rộng hơn [1].

Trong những năm gần đây, liệu pháp ức chế “điểm kiểm soát miễn dịch” được phát hiện như một liệu pháp điều trị bổ trợ cho nghiên cứu lâm sàng trong UTTTL. PD-1 (Programmed cell death protein 1-Protein chết theo chương trình-1) là một glycoprotein xuyên màng có chức năng kiểm soát miễn dịch. Sự tương tác giữa PD-1 với các phối tử của nó (PD-ligand 1/2) bộc lộ trên bề mặt nhiều tế bào, dẫn đến sự bất hoạt các đáp ứng miễn dịch. Các bằng chứng gần đây cho thấy việc kích hoạt con đường tín hiệu PD-1/PD-L1 là một trong các cơ chế cho phép các khối u né tránh được hệ miễn dịch của vật chủ. Các liệu pháp nhắm vào con đường dẫn truyền tín hiệu này làm tăng khả năng miễn dịch chống u và mang lại những kết quả đầy hứa hẹn ở các khối u đặc. Sự phong tỏa PD-1 bằng các kháng thể đơn dòng có thể làm phục hồi miễn dịch kháng u một cách hiệu quả. Trong các thử nghiệm lâm sàng, các chất ức chế PD-1 cho thấy hiệu quả đáng kể ở các bệnh nhân ung thư giai đoạn tiến triển với các nguyên nhân khác

nhau như u hắc tố, ung thư thận, ung thư phổi, UTTTL...[2], [3].

Tại Việt Nam, nhiều đề tài đã nghiên cứu về dịch tễ học, lâm sàng, mô bệnh học của UTTTL, tuy nhiên, chưa có nghiên cứu về sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch PD-1 trên các mảnh bệnh phẩm sinh thiết kim của mô tuyến tiền liệt. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: **Mô tả tỷ lệ bộc lộ dấu ấn PD-1 và mối liên quan với nồng độ PSA huyết thanh và mô bệnh học của ung thư biểu mô tuyến tiền liệt.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu ở 60 bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư biểu mô tuyến tiền liệt (UTBMTTL) nguyên phát trên bệnh phẩm sinh thiết kim tại Bệnh Viện Việt Đức từ tháng 01/2017 đến tháng 06/2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Sinh thiết kim tuyến tiền liệt được chẩn đoán là UTBMTTL nguyên phát.
- Có ít nhất 06 lõi sinh thiết.
- Có mô tả chi tiết số lượng mẫu sinh thiết và vị trí của từng mẫu.
- Được xét nghiệm nồng độ PSA trong huyết thanh.
- Còn tiêu bản lưu trữ, đảm bảo chất lượng để chẩn đoán.
- Còn khối nén có đủ bệnh phẩm để cắt nhuộm chẩn đoán mô bệnh học và hoá mô miễn dịch.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp UTBMTTL thứ phát và tái phát.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu. Cỡ mẫu nghiên cứu được chọn theo phương pháp lấy mẫu toàn bộ, chọn mẫu có chủ đích.

Chỉ số nghiên cứu

Đặc điểm chung: Tuổi, nồng độ PSA huyết thanh (ng/ml), trọng lượng tuyến tiền liệt qua siêu âm (gram).

Đặc điểm mô bệnh học của UTBMTTL theo WHO 2016: Típ mô bệnh học, phân nhóm theo điểm Gleason, tình trạng xâm nhập, lympho bào xâm nhập khối u (TILs).

Sự bộc lộ dấu ấn miễn dịch PD-1 và các mối liên quan với chỉ số PSA huyết thanh và mô bệnh học của UTBM tuyến tiền liệt.

Đánh giá sự bộc lộ PD-1: PD-1 được bộc lộ trên màng bào tương của lympho bào. Số lượng lympho bào trong mô đệm, cạnh các tuyến của UTBMTTL dương tính với PD-1 được đếm ở vật kính 40. Với mỗi trường hợp, 5 vùng dương tính với PD-1 nhiều nhất được chọn để phân tích. Số lượng lympho bào dương tính với PD-1 là giá trị trung bình trên 5 vi trường. Sự bộc lộ PD-1 được phân nhóm như sau [4]: Âm tính; Dương tính 1+: 1-10 lympho bào dương tính; Dương tính 2+: 11-20 lympho bào dương tính; Dương tính 3+: >20 lympho bào dương tính.

Đánh giá lympho bào xâm nhập khối u (Tumor infiltrating lymphocytes-TILs): bằng phương pháp bán định lượng trên tiêu bản nhuộm HE thông thường, quan sát ở độ phóng đại 200-400 của kính hiển vi quang học và tính tỷ lệ phần trăm (%) trung bình ở các vùng lympho bào xâm nhập vào mô đệm u [5].

Xử lý số liệu: Các số liệu và kết quả được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.0. Một số biểu đồ được vẽ bằng phần mềm R phiên bản 4.3.1 với gói vẽ biểu đồ ggplot2 và ggpubr, và sử dụng Wilcoxon test.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu

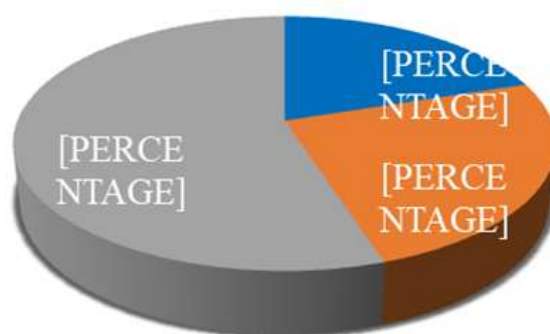
Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học của bệnh nhân

Đặc điểm		Trung bình (X±SD)	n (%)
Tuổi trung bình (năm)		70,35±6,68	
PSA huyết thanh (ng/ml)		78,66±108,58	
Trọng lượng (gram)	≤50	38,60±21,39	49 (81,7)
	>50		11 (18,3)
Típ mô bệnh học	UTBM tuyến nang		52 (86,7)
	UTBM tuyến nang biến thể giống tế bào nhân		2 (3,3)
	UTBM tuyến nang biến thể tuyến bọt bào		6 (10)
Xâm nhập	Thần kinh		25 (41,7)
	Mạch máu		4 (6,7)
	Vỏ xơ tuyến tiền liệt		15 (25)
	Trực tràng		1 (1,7)
Điểm Gleason	6		5 (8,3)
	7		15 (25)
	8		19 (31,7)
	9		20 (33,3)
	10		1 (1,7)
TILs (%)	<10	17,70±18,84	16 (26,7)
	10-50		36 (60)
	>50		8 (13,3)

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân là 70,35±6,68, tuổi cao nhất là 83, tuổi thấp nhất là 56. Nồng độ PSA huyết thanh trung bình là 78,66±108,58 ng/ml, trung vị là 47,56 ng/ml (khoảng dao động từ 8,28 đến 714 ng/ml). Trọng lượng tuyến tiền liệt qua siêu âm trung bình là 38,60±21,39 gram. Đa số các bệnh nhân có trọng lượng tuyến tiền liệt qua siêu âm ≤50 gram, chiếm 81,7%. Đa số các trường hợp là UTBM tuyến nang thông thường, chiếm tới 86,7%. Chỉ có 02 trường hợp UTBM tuyến nang giống tế bào nhân, chiếm tỷ lệ thấp nhất 3,3%. Có 28/60 trường hợp có xâm lấn, xâm lấn quanh thần kinh chiếm tỷ lệ cao nhất với 25 trường hợp

(41,7%), xâm lấn trực tràng chiếm tỷ lệ thấp nhất với 01 trường hợp (1,7%). Điểm Gleason thuộc nhóm độ V (Gleason 9-10 điểm) chiếm tỷ lệ cao nhất với 21 trường hợp (35%); nhóm độ I (Gleason 3+3=6 điểm) có 05 trường hợp, chiếm tỷ lệ thấp nhất là 8,3%. Tỷ lệ lympho bào xâm nhập khối u (TILs) theo các mẫu có giá trị trung bình là 17,70±18,84%, trung vị là 10%, dao động từ 3,3 đến 35%. Nhóm lympho bào xâm nhập u từ 10-50% chiếm tỷ lệ cao nhất (60%). Nhóm lympho bào xâm nhập u >50% chiếm tỷ lệ thấp nhất (13,3%).

3.2. Tỷ lệ bộc lộ PD-1 của UTBM tuyến của tuyến tiền liệt



■ 1+ ■ 2+ ■ 3+

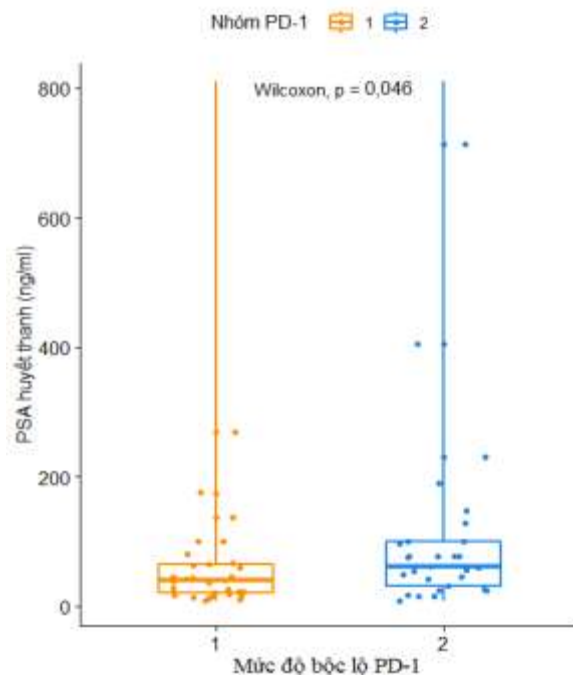
Biểu đồ 1. Tỷ lệ bậc độ PD-1 trong UTBM tuyến của tuyến tiền liệt

Nhận xét: Số lượng lympho bào dương tính với PD-1 dao động từ 4-85 lympho bào, trung bình là $25,12 \pm 16,59$ lympho bào, trung vị là 22 lympho bào. Mức độ bậc độ 3+ (>20 lympho bào dương tính) với PD-1 chiếm tỷ lệ cao nhất là 55%. Giá trị trung vị chia mức độ bậc độ PD-1 thành 2 nhóm: (1) Thấp ≤ 22 ,

(2) Cao >22, lần lượt chiếm tỷ lệ là 51,7% và 48,3%.

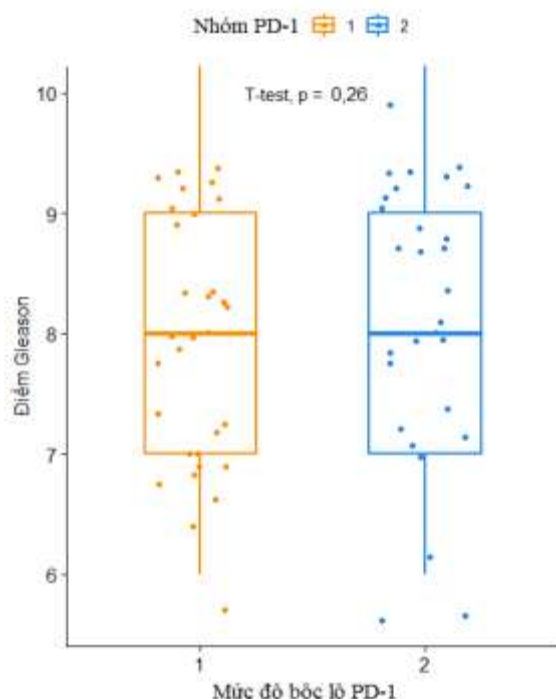
3.3. Mối liên quan giữa sự bậc độ PD-1 với nồng độ PSA huyết thanh và mô bệnh học của UTBM tuyến tiền liệt

Mối liên quan giữa sự bậc độ PD-1 và nồng độ PSA huyết thanh



Biểu đồ 2. Đối chiếu sự bậc độ PD-1 và nồng độ PSA huyết thanh

Nhận xét: Mức độ bậc độ với PD-1 tăng dần theo nồng độ PSA, mối liên quan giữa mức độ bậc độ PD-1 và nồng độ PSA có ý nghĩa thống kê ($p=0,046$, Wilcoxon test).

Mối liên quan giữa sự bộc lộ PD-1 và điểm Gleason**Biểu đồ 3. Đối chiếu sự bộc lộ PD-1 và điểm Gleason**

Nhận xét: Mức độ bộc lộ với PD-1 tăng dần theo điểm Gleason, tuy nhiên, mối liên quan giữa mức độ bộc lộ PD-1 với điểm Gleason không có ý nghĩa thống kê ($p=0,26$, T test).

Mối liên quan giữa sự bộc lộ PD-1 và các típ mô bệnh học của UTBMTTL

Bảng 2. Đối chiếu sự bộc lộ PD-1 với các típ mô bệnh học của UTBMTTL

Típ mô bệnh học	Mức độ bộc lộ PD-1, n (%)		P
	Thấp	Cao	
UTBM tuyến nang thông thường	27 (87,1)	25 (86,2)	0,262
UTBM tuyến biến thể giống tế bào nhẵn	2 (6,45)	0 (0)	
UTBM tuyến nang biến thể bọt bào	2 (6,45)	4 (13,8)	
Tổng	31 (51,7)	29 (48,3)	

Nhận xét: Mức độ bộc lộ với PD-1 với các típ mô bệnh học của UTBMTTL không có ý nghĩa thống kê ($p=0,262$, Phi-Cramer's V test).

Mối liên quan giữa sự bộc lộ PD-1 với lympho bào xâm nhập khối u (TILs)

Bảng 3. Đối chiếu sự bộc lộ PD-1 với lympho bào xâm nhập khối u (TILs)

Mức độ bộc lộ PD-1	TILs, n (%)			P
	<10	10-50	>50	
Thấp	17 (85)	14 (43,75)	0 (0)	< 0,001
Cao	3 (15)	18 (56,25)	8 (100)	
Tổng	20 (33,3)	32 (53,4)	8 (13,3)	

Nhận xét: Mức độ bộc lộ PD-1 tăng theo tỷ lệ lympho bào xâm nhập khối u, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p<0,001$, Phi-Cramer's V test).

IV. BÀN LUẬN

Về một số đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu như tuổi, nồng độ PSA huyết thanh, tỷ lệ các típ mô bệnh học cũng như tình trạng xâm nhập, điểm Gleason trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như các nghiên cứu trong nước và các tác giả khác trên thế giới.

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tất cả các trường hợp đều dương tính với dấu ấn PD-1. Theo các nghiên cứu của nhiều tác giả trên thế giới cho thấy tỷ lệ dương tính với PD-1 có sự dao động đáng kể từ 22,1 đến 84,07%. Sự chênh lệch này là do cách đánh giá sự bộc lộ PD-1 ở nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả là khác nhau. Trong nghiên cứu này, số lượng lympho bào dương tính với PD-1 là giá trị trung bình trên 5 vi trường có độ phóng đại lớn do sự xâm nhập của tế bào viêm trong mô đệm u là không đều ở mỗi vùng. Tuy nhiên, một số tác giả lại dựa vào điểm “cut-off” tỷ lệ PD-1 dương tính. Nghiên cứu của He và CS lấy điểm “cut-off” của PD-1 dương tính là 8%, trong khi Kullmann và CS; Chen và CS cùng lấy điểm “cut-off” của PD-1 dương tính là 5% [6], [7].

Trong nghiên cứu của Sfanos và CS cho thấy mức độ bộc lộ cao của PD-1 trên lympho bào T_{CD8+} xâm nhập TTL, điều này đặc biệt quan trọng trong chiến lược liệu pháp miễn dịch của UTTTL. Nếu phần lớn các lympho bào T_{CD8+} có mặt trong vi môi trường khối u TTL bị “kiệt sức” về kiểu hình, chiến lược điều trị bao gồm phong tỏa PD-1 có khả năng đảo ngược tình trạng này và nâng cao hiệu quả điều trị [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy sự bộc lộ của lympho dương tính PD-1 không có mối liên quan điểm Gleason nhưng liên quan có ý nghĩa thống kê với nồng độ PSA. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự

khác biệt. Nghiên cứu của Ness và CS cho thấy lympho bào dương tính với PD-1 trong mô đệm u không tương quan với các biến số bệnh lý như tuổi, giai đoạn pT, PSA trước mổ, điểm Gleason, kích thước khối u, tình trạng xâm lấn. Tuy nhiên, tác giả cũng chỉ ra rằng, mức độ lympho bào dương tính PD-1 cao liên quan có ý nghĩa với thời gian sống không biểu hiện lâm sàng ngắn hơn ở hầu hết các dưới nhóm liên quan đến tiên lượng UTTTL [9]. Nghiên cứu của Bass và CS ở 25 bệnh nhân có điểm Gleason từ 8-10 điểm cũng cho thấy không có mối tương quan giữa sự bộc lộ PD-1 với tuổi, nồng độ PSA và điểm Gleason [10]. Sự khác biệt này có thể do đa số bệnh nhân đến khi bệnh ở giai đoạn tiến triển, thể tích khối u lớn, nồng độ PSA trong nghiên cứu của chúng tôi rất cao hoặc kết hợp với viêm nhiễm lâu ngày. Mặt khác, theo lý thuyết khi u tiến triển thì càng có nhiều đột biến phát sinh, kháng nguyên u cũng nhiều hơn, quần thể tế bào u và vi môi trường u càng đa dạng. Hơn nữa, nồng độ PSA tăng cũng tăng dần theo sự tiến triển của u. Ngược lại, nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu nhỏ, các giá trị Gleason không phải là biến liên tục, sự dao động giữa các điểm Gleason không lớn nên mức độ bộc lộ PD-1 giữa hai nhóm có điểm Gleason ≤ 7 và điểm Gleason 8-10 có khác biệt nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Ngoài ra, chúng tôi còn nhận thấy mức độ bộc lộ PD-1 và tỷ lệ TILs liên quan có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Hầu hết các báo cáo trước đó về TILs trong UTTTL đã tập trung vào sự liên quan tiên lượng của TILs, với ít nghiên cứu hơn về giá trị tiên đoán đối với các liệu pháp điều trị bằng thuốc. Sự xâm nhập TILs cao có liên quan đến tăng nguy cơ tái phát, di căn và thời gian sống còn tòi. Mối liên quan rõ ràng giữa TILs cao và tiên lượng

xấu ở bệnh nhân UTMTL tương phản với hầu hết các khối u đặc khác và yêu cầu xác nhận trong các nhóm thuần tập lớn bằng phương pháp chuẩn hóa [5].

V. KẾT LUẬN

Tất cả các trường hợp đều dương tính với PD-1. Số lượng lympho bào dương tính với PD-1 tăng tỷ lệ thuận với TILs. Tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa sự bộc lộ PD-1 với PSA huyết thanh nhưng không có mối liên quan với điểm Gleason và típmô bệnh học của UTMTL. Cần các nghiên cứu tiếp theo về liên quan giữa TILs với sự bộc lộ PD-1 và đáp ứng với điều trị và tiên lượng bệnh hoặc có thể đánh giá đồng thời “điểm miễn dịch” (Immunoscore) và TILs.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249.
2. **Velho PI, Antonarakis ES.** PD-1/PD-L1 Pathway Inhibitors in Advanced Prostate Cancer. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2018;11(5):475-486.
3. **Kim JE, Lee K, Kim IY.** Current Update on Prostate Cancer Immunotherapy. *J Urol Oncol.* 2023;21(1):14-22.
4. **Nardone V, Botta C, Caraglia M, et al.** Tumor infiltrating T lymphocytes expressing FoxP3, CCR7 or PD-1 predict the outcome of prostate cancer patients subjected to salvage radiotherapy after biochemical relapse. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(11):1213-1220.
5. **Hendry S, Salgado R, Gevaert T, et al.** Assessing Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Solid Tumors: A Practical Review for Pathologists and Proposal for a Standardized Method from the International Immuno-Oncology Biomarkers Working Group: Part 2: TILs in Melanoma, Gastrointestinal Tract Carcinomas, Non-Small Cell Lung Carcinoma and Mesothelioma, Endometrial and Ovarian Carcinomas, Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck, Genitourinary Carcinomas, and Primary Brain Tumors. *Adv Anat Pathol.* 2017;24(6):311-335.
6. **He Y, Rozeboom L, Rivard CJ, et al.** PD-1, PD-L1 Protein Expression in Non-Small Cell Lung Cancer and Their Relationship with Tumor-Infiltrating Lymphocytes. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2017;23:1208-1216.
7. **Chen K, Cheng G, Zhang F, et al.** Prognostic significance of programmed death-1 and programmed death-ligand 1 expression in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *Oncotarget.* 2016;7(21):30772-30780.
8. **Sfanos KS, Bruno TC, Meeker AK, De Marzo AM, Isaacs WB, Drake CG.** Human prostate-infiltrating CD8+ T lymphocytes are oligoclonal and PD-1+. *The Prostate.* 2009;69(15):1694-1703.
9. **Ness N, Andersen S, Khanekhenari MR, et al.** The prognostic role of immune checkpoint markers programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed death ligand 1 (PD-L1) in a large, multicenter prostate cancer cohort. *Oncotarget.* 2017;8(16):26789-26801.
10. **Baas W, Gershburg S, Dynda D, et al.** Immune Characterization of the Programmed Death Receptor Pathway in High Risk Prostate Cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2017;15(5):577-581.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ VÀ CHĂM SÓC BỆNH NHÂN SAU MỔ U TỦY SỐNG TẠI KHOA NGOẠI THẦN KINH BỆNH VIỆN K

Nguyễn Đức Liên¹, Nguyễn Thị Thúy Hồng¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và chăm sóc bệnh nhân sau mổ u tủy sống tại khoa Ngoại Thần Kinh - Bệnh Viện K.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu dựa trên 60 bệnh nhân có chỉ định mổ đã phẫu thuật lấy u tủy sống từ 04/2022 đến 10/2023 tại Bệnh Viện K.

Kết quả: Có 60 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được lựa chọn vào nhóm nghiên cứu. Tỷ số nam/nữ là 1/1,5; tuổi trung bình 40,5, đa số bệnh nhân ở nhóm tuổi 15 – 60 tuổi (chiếm 60%). Trước mổ có 93,4% bệnh nhân đau mức độ trung bình và nặng (VAS trên 3 điểm), sau phẫu thuật nhóm đau trung bình và nặng chiếm 40%. Tình trạng phục hồi vận động theo thang điểm Frankel, không liệt tăng từ 20/60 (33,3%) đến 40/60 (66,6%). Người bệnh được quan tâm chăm sóc dinh dưỡng (93,3%), và được hướng dẫn tập luyện dự phòng loét do tì đè (100%). Tuy nhiên kết quả điều trị khi ra viện, có rò dịch não tủy 2/60 (3,3%), loét 4/60 (6,6%), viêm đường tiết niệu chiếm 10%.

Kết luận: Kết quả chăm sóc sau mổ người bệnh phẫu thuật u tủy sống có kết quả tốt (người bệnh phục hồi chức năng thần kinh, không có biến chứng loét, rò dịch não tủy hay viêm đường

tiết niệu) chiếm 90%; loét 4/60 (6,6%), viêm đường tiết niệu chiếm 10%.

Từ khóa: u tủy, chăm sóc điều dưỡng.

SUMMARY

THE RESULT OF PATIENT CARE AFTER SPINAL CORD TUMORS SURGERY AT DEPARTMENT OF NEUROSURGERY, HOSPITAL K

Objective: Evaluate the results of patient care after spinal cord tumor surgery at the Department of Neurosurgery - K Hospital.

Methods: Retrospective study based on 60 patients who had operated spinal cord tumor removal from April 2022 to October 2023 at K Hospital.

Results: in this study, there were 60 patients. The male/female ratio is 1/1.5; Average age is 40.5 years old, concentrated in the age group 15 - 60 years old (60%). The patients had moderate and severe pain (VAS over 3 points): before surgery (93.4%), after surgery (40%). Patients received nutritional care (93.3%), and were instructed to exercise to prevent pressure ulcers (100%). However, the results of treatment when discharged from the hospital were cerebrospinal fluid leakage in 2/60 (3.3%), ulcers in 4/60 (6.6%), and urinary tract infection in 10%.

Conclusion: Postoperative care results for patients undergoing spinal cord tumor surgery have good results (patients recover neurological function, no complications of ulcers, cerebrospinal fluid leaks or urinary tract infections) accounting for 90%, ulcers in 4/60 (6.6%), and urinary tract infection in 10%.

Keywords: Spinal tumor, nursing care

¹Khoa ngoại thần kinh - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Liên

SĐT: 0912863359

Email: drduclien@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/7/2024

Ngày phản biện: 21/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tủy sống là u nguyên phát chiếm tỷ lệ 2,06% so với các khối u trong cơ thể và chiếm 15-20% các khối u thuộc hệ thống thần kinh trung ương [1, 2]. Khối u khiến bệnh nhân chịu những thiếu hụt thần kinh trầm trọng, giảm chất lượng cuộc sống thậm chí là tử vong. Phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu, nhằm lấy bỏ toàn bộ hoặc tối đa khối u, giảm tỷ lệ tàn tật, tử vong cho bệnh nhân [3]. Việc chăm sóc của điều dưỡng rất quan trọng trong việc kiểm soát đau, chăm sóc vết mổ, hướng dẫn phục hồi chức năng thần kinh, chế độ dinh dưỡng, cũng như dự phòng hoặc phát hiện các biến chứng sau phẫu thuật như: loét do tỳ đè, nhiễm trùng tiết niệu, nhiễm trùng vết mổ, loạn dưỡng không dám vận động sớm sau mổ... Chính vì vậy chúng tôi tiến hành

nghiên cứu này nhằm mục tiêu: "**Đánh giá kết quả điều trị và chăm sóc bệnh nhân sau mổ u tủy sống**".

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Gồm 60 bệnh nhân được phẫu thuật u tủy sống tại khoa ngoại thần kinh, bệnh viện K từ 4/2022 đến 10/2023.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả không đối chứng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Giới: Tỷ lệ mắc bệnh nam và nữ là: 2/3.

Tuổi: Tuổi trung bình 45,5, tuổi thấp nhất là 5, tuổi lớn nhất là 74. Phân bố: dưới 15 tuổi (6,6%), từ 15-60 tuổi (60%), trên 60 tuổi (33,4%)

Bảng 1: Phương pháp phẫu thuật

Phương pháp phẫu thuật	Phẫu thuật lấy toàn bộ u	Phẫu thuật lấy một phần u	Nặng vít cố định cột sống	
			Có	Không
N	32	28	24	36
Tỷ lệ (%)	53,3	46,6	40	60

Bảng 2: Đánh giá tình trạng đau của người bệnh theo thang điểm VAS

Thang điểm VAS	Ngày thứ 1 sau phẫu thuật		Ngày ra viện	
	N	%	N	%
< 3 điểm	4	6,6	36	60
3 – 7 điểm	32	53,3	18	30
7 – 10 điểm	24	40	6	10

Bảng 3: Đánh giá chức năng vận động

Tình trạng liệt	Trước mổ		Ngày sau mổ		Ngày ra viện	
	N	%	N	%	N	%
Liệt hoàn toàn (Cơ lực 0/5)	6	10	4	6,6	2	3,3
Liệt không hoàn toàn (Cơ lực từ 1/5 đến 4/5)	34	56,6	36	60	18	30
Không liệt (Cơ lực 5/5)	20	33,3	20	33,3	40	66,6

Bảng 4: Đánh giá tình trạng vết mổ

Vết mổ	Khô	Chảy máu	Sưng đỏ	Nhiễm khuẩn
Số lượng	44	2	14	0
Tỷ lệ (%)	73,3%	3,3%	23,3%	0%

Đánh giá chăm sóc sonde tiểu sau phẫu thuật: Bệnh nhân sau mổ được hướng dẫn vệ sinh bộ phận sinh dục, kẹp thông tiểu. Kết quả cho thấy: bệnh nhân được rút thông tiểu < 48 giờ chiếm 63,3%, > 48 giờ chiếm

33,3% và chỉ có 2 bệnh nhân phải lưu thông tiểu đến khi ra viện. Theo dõi, chăm sóc thông tiểu và rút thông tiểu sớm tránh được biến chứng nhiễm khuẩn tiết niệu cho bệnh nhân.

Bảng 5: Đánh giá chức năng đại tiện sau phẫu thuật

Tình trạng đại tiện	Bình thường	Táo bón	Không tự chủ
N	30	24	6
Tỷ lệ (%)	50	40	10

Kết quả hướng dẫn chăm sóc của điều dưỡng: Bệnh nhân được quan tâm chăm sóc chế độ dinh dưỡng tại bệnh viện (56/60 bệnh nhân, 93,3%), bệnh nhân được hướng dẫn vệ sinh cá nhân (60/60 bệnh nhân, 100%), bệnh nhân được hướng dẫn tập vận động tại giường sớm (56/60 bệnh nhân, 93,3%), người bệnh được hướng dẫn chăm sóc dự phòng loét do tỳ đè (chiếm 60/60 bệnh nhân, 100%).

Kết quả khám bệnh nhân khi ra viện: có 4/60 (6,6%) bị loét do tỳ đè, điều này được giải thích do bệnh nhân tuổi già, sự phục hồi vận động chậm, bệnh nhân bị liệt vận động hoàn toàn. Rò dịch não tủy gặp ở 2/60 bệnh nhân (3,3%), cả hai trường hợp này đều được điều trị bằng đặt dẫn lưu thất lưng và khâu lại vết thương và điều trị kháng sinh tích cực, khỏi rò sau điều trị 7 ngày. Có 6 bệnh nhân (10%) bị viêm đường tiết niệu. Bệnh nhân được ra viện và hướng dẫn phục hồi chức năng tại nhà 36/60 (60%), chuyển trung tâm phục hồi chức năng 14/60 (23,3%), chuyển xạ trị 10/60 (16,6%).

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung: trong nghiên cứu này

có 60 bệnh nhân được đưa vào nhóm nghiên cứu. Tuổi trung bình 45,5, tuổi thấp nhất là 5, tuổi lớn nhất là 74, đa số các bệnh nhân ở nhóm tuổi 15 – 60 (chiếm 60%). Kết quả này tương đương với một số nghiên cứu khác như của Võ Xuân Sơn: tuổi trung bình 44,1 [4], của Kenichi Hirano và cộng sự: tuổi trung bình 52,4 [6]. Tỷ lệ người già >60 tuổi gặp ở nghiên cứu của chúng tôi chiếm 33,3%, đây là nhóm bệnh nhân cần quan tâm hơn trong việc vận động sớm sau mổ, lành vết mổ và thiếu dưỡng. Tỷ số nam/nữ là 2/3. Số ngày nằm viện trung bình sau mổ là 12 ngày $\pm$ 2,3 ngày.

Việc đánh giá đau theo thang điểm VAS góp phần quan trọng trong điều trị, tập vận động sớm và chất lượng sinh hoạt của bệnh nhân. Đối với bệnh nhân thang điểm VAS dưới 3 chỉ sử dụng một loại giảm đau. Bệnh nhân từ 3-7 điểm phải sử dụng kết hợp hai loại thuốc giảm đau và 7-10 điểm kết hợp hai đến ba thuốc giảm đau, giãn cơ. Ngày thứ nhất có 6,6% bệnh nhân đau dưới 3 điểm đến ngày ra viện là 60%. Thang điểm từ 3-7 điểm cũng được cải thiện từ 53,3% còn 30%. Thang điểm 7-10 điểm từ 40% xuống còn 10%. Kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng các can

thiếp chăm sóc điều dưỡng toàn diện dựa trên chăm sóc định kỳ có thể tác động đáng kể đến tình trạng tâm lý và sinh lý sau phẫu thuật của bệnh nhân, nâng cao kết quả phục hồi sau phẫu thuật.

Phục hồi chức năng vận động, ngoài việc kiểm soát đau sau phẫu thuật tốt, thì công việc hướng dẫn vận động sớm đóng vai trò quan trọng, giúp cải thiện triệu chứng và tình trạng chức năng của người bệnh: tình trạng trước mổ và khi ra viện tỷ lệ liệt hoàn toàn từ 10% giảm xuống còn 3,3%, liệt không hoàn toàn từ 56,5% còn 30% và không liệt từ 33,3% lên đến 66,6%. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ phục hồi chức năng thần kinh sau mổ chỉ có 57%, kết quả này thấp hơn so với các tác giả trong nước Võ Xuân Sơn (2006) là 65,1% [4]. Điều này được giải thích, do nhóm bệnh nhân của chúng tôi chủ yếu là u nội tủy, tỷ lệ lấy bỏ toàn bộ khối u thấp 53,3%, nhóm bệnh nhân lấy bỏ một phần khối u của nghiên cứu này còn cao (46,6% - bảng 1)

Tình trạng vết mổ: không có bệnh nhân nào nhiễm khuẩn, có 3,3% bệnh nhân bị chảy máu đã được phát hiện và khâu lại vết mổ, sưng nề đỏ có 23,3% chủ yếu do bệnh nhân nằm ngửa, tỳ đè nhiều, hạn chế xoay trở tư thế và điều dưỡng chăm sóc chưa sát sao hướng dẫn bệnh nhân.

Về theo dõi cảm giác cũng để nhận biết được sự hồi phục tủy, bệnh nhân bị liệt, hay mất cảm giác sẽ không biết cách chống loét tì đè và phục hồi chức năng vùng đó. Điều dưỡng theo dõi và hướng dẫn cách chăm sóc vị trí đó. Mất cảm giác hoàn toàn hai chân 3,3%, dị cảm 20%, cảm giác bình thường 76,6%.

Theo dõi chăm sóc sonde tiểu và rút sonde tiểu sớm, tránh nhiễm khuẩn tiết niệu. Bệnh nhân sau khi mổ về được hướng dẫn vệ

sinh bộ phận sinh dục, kẹp sonde tiểu. Kết quả cho thấy bệnh nhân được rút sonde trước 48 giờ là 63,3%, sau 48 giờ 33,3% và lưu sonde tiểu đến khi ra viện 3,3%. Theo dõi bí đại tiện có 40% bệnh nhân bí đại tiện, táo bón được sử dụng thuốc thụt hoặc uống và tình trạng được cải thiện sau đó. Không có bệnh nhân nào đại tiểu không tự chủ. Đánh giá theo dõi liệt, cảm giác để hướng dẫn phòng chống loét. Tỷ lệ loét do tì đè 6,6% do bệnh nhân nằm lâu, ít vận động, tuổi già. Trong nghiên cứu này biến chứng sau mổ có rò dịch não tủy 3,3% đã được dẫn lưu lưng và khâu lại. Mổ lại, giải tỏa chèn ép tủy 3,3%. Không có bệnh nhân nào viêm màng não, viêm phổi, tắc mạch, tử vong, liệt tủy.

Hướng dẫn chăm sóc cá nhân về chế độ ăn, vệ sinh thân thể, tập vận động đạt tỷ lệ 93,3% đến 100%. Nghiên cứu của Jun Liang (2024) chỉ ra: Albumin trong máu, số lượng hồng cầu và huyết sắc tố là ba kết quả phổ biến được sử dụng để đánh giá tình trạng dinh dưỡng [7] và kết quả của chúng tôi cho thấy sự quan tâm chăm sóc về dinh dưỡng cho người bệnh của điều dưỡng giúp cải thiện rõ ràng tình trạng dinh dưỡng so với điều kiện trước phẫu thuật, điều này cho thấy tác dụng tích cực của phương pháp điều dưỡng toàn diện.

Phương pháp điều trị khi ra viện có 60% bệnh nhân được ra viện, tập phục hồi chức năng tại nhà, 23,3% chuyển đến trung tâm phục hồi chức năng, 16,6% chuyển xạ trị và không có bệnh nhân nào chuyển hóa trị. Giáo dục sức khỏe khi ra viện bằng lời nói 86,6%, bệnh nhân có thể quên, không biết. Các điều dưỡng đã cung cấp hướng dẫn chi tiết sau xuất viện cho bệnh nhân một ngày trước khi xuất viện, bao gồm các biện pháp phòng ngừa trong thời gian phục hồi sau phẫu thuật, điều chỉnh chế độ ăn uống và quản lý thuốc

đề bệnh nhân và gia đình họ hiểu rõ các biện pháp phòng ngừa sau phẫu thuật và có thể tự quản lý và hồi phục chính xác. Nghiên cứu của Jun Liang (2024) cũng chỉ ra vai trò của điều dưỡng trong phục hồi chức năng thần kinh sau mổ cột sống: Các điều dưỡng nhắc nhở bệnh nhân nghỉ ngơi, phân bổ thời gian sinh hoạt, làm việc hợp lý, tránh đứng lâu gây gánh nặng cho thắt lưng. Các điều dưỡng cũng nhấn mạnh với bệnh nhân về việc cấm cúi người, mang vác hoặc nâng vật nặng. Bệnh nhân được khuyên tránh lao động nặng và cường độ cao để tránh tổn thương cột sống thắt lưng sau phẫu thuật. Các điều dưỡng đã hỗ trợ, động viên tâm lý tích cực cho bệnh nhân sau khi xuất viện, giúp họ điều chỉnh cảm xúc và củng cố niềm tin trong quá trình hồi phục. Họ cũng nhắc nhở bệnh nhân giữ ấm và tránh vận động quá sức ở vùng thắt lưng. [7]

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 60 trường hợp sau mổ u tủy sống tại Khoa ngoại thần kinh, Bệnh viện K3 : Tuổi trung bình 40,5, tuổi thường gặp ở nhóm tuổi 15 – 60 chiếm 60%. Tình trạng đau đánh giá theo thang điểm VAS được cải thiện rõ rệt, từ khi bệnh nhân vào viện đến lúc ra viện, trước mổ có 93,4% bệnh nhân đau mức độ trung bình và nặng (VAS trên 3 điểm), sau phẫu thuật nhóm đau trung bình và nặng chiếm 40%. Tình trạng phục hồi vận động theo thang điểm Frankel, không liệt tăng từ 20/60 (33,3%) đến 40/60 (66,6%).

Người bệnh được quan tâm chăm sóc dinh dưỡng (93,3%), và được hướng dẫn tập luyện dự phòng loét do tì đè (100%). Tuy nhiên kết quả điều trị khi ra viện, có rò dịch não tủy 2/60 (3,3%), loét 4/60 (6,6%), viêm đường tiết niệu chiếm 10%. Các biện pháp can thiệp điều dưỡng toàn diện có tác động

đáng kể đến kết quả phục hồi sau phẫu thuật của bệnh nhân u tủy, giảm đau, giảm mức độ viêm và cải thiện chất lượng hồi phục tổng thể của bệnh nhân mà không làm tăng gánh nặng cho bệnh nhân. Vì vậy, trong thực hành lâm sàng, điều quan trọng là phải tập trung vào các can thiệp điều dưỡng toàn diện cho bệnh nhân sau phẫu thuật u tủy sống, cột sống để cải thiện kết quả hồi phục và chất lượng cuộc sống của họ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Quang Tuyền** (2002), U tủy sống, Bệnh học Ngoại Khoa tập 1, NXB Quân đội nhân dân.
2. **Vũ Hồng Phong** (2001), Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị u thần kinh tủy tại Bệnh Viện Việt Đức, Luận văn Thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
3. **Nguyễn Hùng Minh** (1994), Nghiên cứu chẩn đoán sớm và điều trị ngoại khoa u tủy tại bệnh viện 103, Luận án Tiến sỹ y học, Học viện Quân Y Hà Nội.
4. **Võ Xuân Sơn** (2006), Chẩn đoán và điều trị u trong tủy sống bằng vi phẫu thuật, Luận văn Tiến sỹ y học, Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh
5. **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 án Thạc sỹ y học, Đại học Y Hà Nội.
6. **Kenichi Hirano, Shiro Imagama** (2009), Primary spinal cord tumors: review of 678 surgically treated patients in Japan. A multicenter study, European Spine Journal.
7. **Jun Liang, Liyan Wang, Jialu Song, Yu Zhao, Heyan Zhang, Zia Zhang, Cailing Hu, Dong Tian** (2024). The impact of nursing interventions on the rehabilitation outcome of patients after lumbar spine surgery. BMC Musculoskelet Disord. 2024; 25: 354. doi: 10.1186/s12891-024-07419-9.

KHẢO SÁT SỰ KHÁC BIỆT GIỮA UNG THƯ TẾ BÀO THẬN VÀ U PHÒNG BÀO TRÊN CẮT LỚP VI TÍNH

Lê Quang Khang¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nghiên cứu nhằm khảo sát giá trị các dấu hiệu hình ảnh giúp chẩn đoán phân biệt ung thư tế bào thận (UTTBT) và u phòng bào trên cắt lớp vi tính.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Những bệnh nhân có bệnh lý UTTBT và u phòng bào được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh trong khoảng thời gian từ 01/2018 đến 05/2023 thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu với phương pháp mô tả loạt ca.

Kết quả: Cỡ mẫu thu được có 60 UTTBT và 15 u phòng bào với đặc điểm sau: sẹo trung tâm là dấu hiệu đặc hiệu cho u phòng bào, đặc biệt khi kết hợp với bắt thuốc kiểu đảo ngược từng phần. Phần lớn UTTBT có hoại tử và bắt thuốc kiểu không đồng nhất, ngược lại u phòng bào thì phần lớn là không hoại tử và bắt thuốc đồng nhất. Về đậm độ của u thì có sự khác biệt giữa nhóm UTTBT loại tế bào (TB) sáng với u phòng bào trong thì vỏ tủy và thì muện. Về độ bắt thuốc của u thì có sự khác biệt giữa UTTBT loại TB sáng với u phòng bào trong thì vỏ tủy. Với ngưỡng $\geq 163,5$ HU, gợi ý UTTBT loại TB sáng với Se 40% và Sp 93%. Về tỉ lệ đậm độ u so với vỏ thận thì có sự khác biệt giữa UTTBT loại TB sáng với

u phòng bào qua cả 3 thì và khác biệt giữa UTTBT nói chung với u phòng bào trong thì vỏ tủy và thận đồ.

Kết luận: Dựa vào các đặc điểm hình ảnh, độ bắt thuốc, tỉ lệ đậm độ của u so với vỏ thận qua các thì cho phép xác định các giá trị ngưỡng để phân biệt UTTBT và u phòng bào.

Từ khóa: Ung thư tế bào thận, u phòng bào, sẹo trung tâm, đậm độ u, độ bắt thuốc của u, tỉ lệ đậm độ u so với vỏ thận.

SUMMARY

INVESTIGATING THE DIFFERENCES BETWEEN RENAL CELL CARCINOMA AND ONCOCYTOMA ON COMPUTERIZED TOMOGRAPHY

Objective: This study aims to investigate the value of imaging features in differentiating between renal cell carcinoma (RCC) and oncocytoma, using CTScans.

Subjects and research methods: Patients with RCC and oncocytoma who were diagnosed and treated at the University Medical Center in Ho Chi Minh City from January 2018 to May 2023 satisfy the sampling criteria with descriptive case series study.

Results: The sample size included 60 cases of RCC and 15 cases of oncocytoma with the following characteristics: A central scar is a specific sign for oncocytoma, especially when combined with partially reversed enhancement. Most RCCs exhibit necrosis and heterogeneous enhancement, whereas oncocytomas are typically non-necrotic and show homogeneous enhancement. There is a difference in tumor

¹Bộ môn CĐHA, Khoa Y, Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh

Chịu trách nhiệm chính: Lê Quang Khang

SĐT: 0983098470

Email: khanglequang@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 19/7/2024

Ngày phản biện: 22/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 24/7/2024

density between clear cell RCC and oncocytoma in both the corticomedullary and late phases. In terms of tumor enhancement, there is a significant difference between clear cell RCC and oncocytoma in the corticomedullary phase. With a threshold of ≥ 163.5 HU, clear cell RCC is suggested with a sensitivity of 40% and a specificity of 93%. Regarding the tumor-to-cortex density ratio, there is a significant difference between clear cell RCC and oncocytoma in all three phases, and between general RCC and oncocytoma in the corticomedullary and nephrographic phases.

Conclusion: Based on imaging characteristics, enhancement patterns, and tumor-to-cortex density ratios across different phases, it is possible to determine threshold values for differentiating RCC from oncocytoma.

Keywords: Renal cell carcinoma, oncocytoma, central scar, tumor density, tumor enhancement, tumor-to-cortex density ratio

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tế bào thận (UTTBT) là khối u xuất phát từ chủ mô thận đã trưởng thành, là khối u thận ác tính phổ biến nhất, chiếm đến 80 - 90% các trường hợp ung thư thận [1]. Ngược lại, u phòng bào là khối u đặc, lành tính, chiếm 3 - 5% trong tất cả các khối u thận, là u lành thường gặp thứ hai sau u mạch cơ mỡ ở thận. Không giống như UTTBT, u phòng bào không có xu hướng xâm lấn tĩnh mạch, tỉ lệ tái phát rất hiếm và di căn xa rất thấp [2]. Bên cạnh đó, UTTBT và u phòng bào đều có những đặc điểm hình ảnh chồng lấp nhau như dạng đặc, sọc trung tâm, bắt thuốc mạnh thì động mạch [3].

Phương pháp điều trị kinh điển cho UTTBT là phẫu thuật cắt thận tận gốc nhưng ngày nay nhờ sự tiến bộ trong chẩn đoán hình ảnh, kinh nghiệm phẫu thuật cùng với

cải tiến dụng cụ và hoàn thiện phương pháp mổ nên làm tăng tỉ lệ phát hiện u thận ở giai đoạn T1, từ đó tăng chỉ định phẫu thuật cắt một phần thận. Cắt một phần thận trở thành tiêu chuẩn điều trị cho khối u thận ở giai đoạn T1 từ đó giảm nguy cơ bệnh thận mạn so với cắt toàn phần thận [4].

Do u phòng bào có tỉ lệ mắc thấp và không được chẩn đoán chắc chắn trước phẫu thuật nên bệnh nhân có xu hướng được điều trị quá mức, mặc dù về lâu dài thì đây là khối u có tiên lượng rất tốt [3]. Hơn nữa, các nghiên cứu đã báo cáo rằng chỉ riêng việc giám sát cũng có thể là phương pháp điều trị đầy đủ đối với u phòng bào nhỏ. Phẫu thuật cắt bán phần thận để bảo tồn chức năng thận có thể được sử dụng cho khối u lớn hơn [3,5].

Như vậy, UTTBT và u phòng bào có nhiều đặc điểm hình ảnh tương đồng nhau nhưng lại có hướng điều trị và tiên lượng hoàn toàn khác nhau nên việc chẩn đoán chính xác bản chất khối u đặc ở thận trước khi quyết định điều trị có ý nghĩa quan trọng, đặc biệt khi bệnh nhân có thương tổn của thận đối bên [6].

Trong các phương tiện chẩn đoán hình ảnh thì CLVT được xem là phương tiện hữu ích cung cấp nhiều thông tin để đánh giá các đặc điểm hình ảnh, để từ đó phân biệt được 2 loại u này. Để trả lời câu hỏi CLVT có thể phân biệt được 2 loại u này trước phẫu thuật hay không thì chúng tôi thực hiện nghiên cứu đề tài này với mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm hình ảnh CLVT của ung thư tế bào thận và u phòng bào*
2. *Khảo sát giá trị các dấu hiệu hình ảnh giúp chẩn đoán phân biệt ung thư tế bào thận và u phòng bào*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân có bệnh lý UTTBT và u phòng bào được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Dược Tp HCM trong khoảng thời gian từ 01/2018 đến 05/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

Tất cả bệnh nhân thỏa đồng thời cả ba yếu tố:

- Bệnh nhân được điều trị cắt thận toàn phần hoặc bán phần
- Có kết quả giải phẫu bệnh là UTTBT hoặc u phòng bào
- Bệnh nhân được khảo sát vùng bụng bằng máy CLVT đa dãy đầu dò (64 hoặc 128 lát) không và có tiêm thuốc theo qui trình chụp CLVT để chẩn đoán u hệ niệu của Bệnh viện Đại học Y Dược Tp Hồ Chí Minh trước phẫu thuật.

Tiêu chuẩn loại trừ

Loại khỏi nghiên cứu nếu bệnh nhân có 1 trong các yếu tố sau:

- Bệnh nhân có can thiệp trước đó tại thận như: phẫu thuật, sinh thiết...
- Được chẩn đoán các bệnh lý khác tại thận ở cùng thời điểm.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: mô tả loạt ca

Cỡ mẫu nghiên cứu

- Số mẫu u phòng bào: đây là loại u hiếm gặp nên chúng tôi chọn cách lấy trọn mẫu trong thời gian nghiên cứu, nghĩa là tất cả các trường hợp có giải phẫu bệnh là u phòng bào thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu và không có tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian từ 01/2018 đến 05/2023 sẽ được đưa vào nghiên cứu.

- Số mẫu UTTBT: do số lượng bệnh trong thực tế giữa UTTBT và u phòng bào

chênh lệch nhiều nên chúng tôi tính cỡ mẫu UTTBT dựa trên công thức tỉ số mẫu của 2 nhóm với giá trị tỉ số $r \leq 4$ vì nếu lớn hơn 4 thì cũng không giúp gia tăng sức mạnh thống kê trong khi tốn nhiều nguồn lực để thực hiện.

- Ta có: $r = n2 / n1$ (số ca UTTBT / u phòng bào) = 4/1. Như vậy, chúng tôi thu thập số mẫu UTTBT gấp 4 lần so với số mẫu u phòng bào.

Các biến số nghiên cứu

- Độ đậm của u trong thì trước tiêm, thì vô tủy, thì thận đồ và thì muộn: là biến số định lượng, được xác định bằng cách ROI 3 vị trí ở phần đặc của u (được xác định tương ứng trong mỗi thì), với diện tích từ 0,4 – 0,6 cm², sau đó tính trung bình giá trị HU của 3 lần ROI.

- Độ bắt thuốc của u qua các thì: là biến số định lượng. Độ bắt thuốc ở thì vô tủy: độ đậm u ở thì vô tủy trừ đi độ đậm u ở thì trước tiêm. Ở thì thận đồ: độ đậm u ở thì thận đồ trừ đi độ đậm u ở thì trước tiêm. Ở thì muộn: độ đậm u ở thì muộn trừ đi độ đậm u ở thì trước tiêm

Quy trình nghiên cứu

Hồi cứu các hồ sơ bệnh án trên hệ thống bệnh án điện tử của Bệnh viện Đại học Y Dược TPHCM, thu thập các số liệu về thông tin lâm sàng trên hồ sơ vào phiếu thu thập số liệu. Dữ liệu hình ảnh được trích xuất từ hệ thống lưu trữ và truyền tải hình ảnh của bệnh viện. Sau đó, sử dụng chương trình phần mềm tại trạm làm việc để phân tích các đặc điểm này. Chia làm hai nhóm số liệu căn cứ theo kết quả mô bệnh học thu thập được bao gồm UTTBT và u phòng bào. Tính toán và đưa ra các giá trị thống kê có ý nghĩa chẩn

đoán phân biệt giữa hai nhóm.

Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

Số liệu thu thập sẽ được mã hóa, nhập bằng phần mềm Microsoft Excel 365 và phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0.

Các biến số định tính được mô tả bằng tần số, tỉ lệ phần trăm. Các biến số định lượng được mô tả bằng số trung bình, độ lệch chuẩn hoặc giá trị trung vị, khoảng tứ phân vị. Các tỉ lệ được so sánh bằng phép kiểm Chi bình phương hoặc Fisher. Các giá trị trung bình nếu có phân phối chuẩn sẽ được so sánh bằng phép kiểm tham số T hoặc One way ANOVA, nếu không có phân phối chuẩn sẽ dùng phép kiểm phi tham số Mann-Whitney hoặc Kruskal Wallis, có bổ sung

phép hậu kiểm Tukey nếu phép kiểm ban đầu cho kết quả khác biệt có ý nghĩa thống kê. Các so sánh, ước lượng được xem là có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$. Sử dụng đường cong ROC để tìm điểm cắt của các biến định lượng trong chẩn đoán phân biệt giữa hai nhóm UTTBT và u phòng bào.

Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện hồi cứu nên không làm thay đổi phương pháp chẩn đoán và can thiệp, không gây tổn thất về mặt sức khỏe của bệnh nhân. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu sau khi được sự chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Đại học Y Dược Thành phố Hồ Chí Minh, số 960/HĐĐĐ, ngày 28/11/2022.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm hình ảnh CLVT của UTTBT và u phòng bào

Bảng 1. Đặc điểm hình ảnh CLVT của UTTBT và u phòng bào

Đặc điểm hình ảnh	Ung thư tế bào thận		U phòng bào (3)	(1)&(3)	(2)&(3)
	Ung thư tế bào thận nói chung (1)	Ung thư tế bào thận loại tế bào sáng (2)			
Vị trí u (phải/trái)	42/18 = 2,3	36/9 = 4	6/9 = 1,5	0,03 - χ^2	< 0,001 – Fisher
Sẹo trtạm (có/không)	2/58 (2,2%)	1/44 (3,3%)	7/8 (46,7%)	< 0,001 - Fisher	< 0,001 - Fisher
Hoại tử u (có/không)	37/23 (61,7%)	33/12 (73,3%)	2/13 (13,3%)	< 0,001 - χ^2	< 0,001 - χ^2
Kiểu bthuốc ĐN-KĐN-NB	22-37-1	11-33-1	13-2-0	< 0,001 - Fisher	< 0,001 – Fisher
Tổng	60	45	15		

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa nhóm UTTBT nói chung với u phòng bào và nhóm UTTBT loại tế bào sáng với u phòng bào về các đặc điểm vị trí u, sẹo trung tâm, hoại tử của u và kiểu bắt thuốc của u.

3.2. Đặc điểm về đậm độ của UTTBT và u phòng bào**Bảng 2. Đậm độ của UTTBT và u phòng bào qua các thì**

Đậm độ u (HU)	Ung thư tế bào thận		U phòng bào (3)	(1)&(3)	(2)&(3)
	UTTBT nói chung (1)	UTTBT loại tế bào sáng (2)			
Thì trước tiêm	38 ± 8,3	38 ± 7,8	39,1 ± 7,8	0,64 – T-test	0,54 – Mann-Whitney
Thì vô tủy	164 ± 60	185 ± 50,1	149 ± 49,9	0,39 - T-test	0,02 - T-test
Thì thận đồ	114,9 ± 34,8	123,9 ± 31,7	127,2 ± 32,1	0,22 - T-test	0,73 - T-test
Thì muộn	70,4 ± 17	75 ± 16,2	64,9 ± 11,6	0,24 - T-test	0,03 - T-test
Tổng	60	45	15		

Nhận xét: có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa nhóm UTTBT loại tế bào sáng với u phòng bào về đặc điểm đậm độ của u trong thì vô tủy và thì muộn.

3.3. Đặc điểm về độ bắt thuốc của UTTBT và u phòng bào**Bảng 3. Độ bắt thuốc của u UTTBT và u phòng bào qua các thì**

Độ bắt thuốc (HU)	Ung thư tế bào thận		U phòng bào (3)	(1)&(3)	(2)&(3)
	UTTBT nói chung (1)	UTTBT loại tế bào sáng (2)			
Thì vô tủy	126,3 ± 59,9	145,2 ± 54,1	110,7 ± 50,8	0,412- T-test	0,034 - T-test
Thì thận đồ	74,7 ± 33,5	82,8 ± 32,4	89,7 ± 37,4	0,133 - T-test	0,493 - T-test
Thì muộn	29,6 ± 16,9	30,9 ± 17,9	29,33 ± 14,2	0,848 - T-test	0,946 - T-test
Tổng	60	45	15		

Nhận xét: Có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa nhóm UTTBT loại tế bào sáng với u phòng bào về đặc điểm độ bắt thuốc của u trong thì vô tủy.

3.4. Đặc điểm về tỉ lệ đậm độ u so với vỏ thận qua các thì**Bảng 4. Tỉ lệ đậm độ u so với vỏ thận qua các thì**

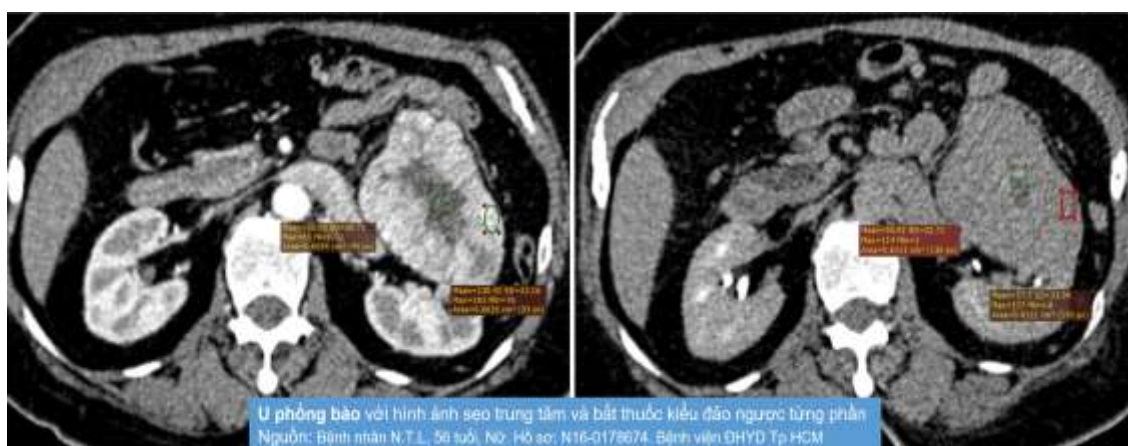
Tỉ lệ đậm độ u/vỏ thận	Ung thư tế bào thận		U phòng bào (3)	(1)&(3)	(2)&(3)
	Ung thư tế bào thận nói chung (1)	Ung thư tế bào thận loại tế bào sáng (2)			
Thì vô tủy	0,9 ± 0,3	1 ± 0,2	0,7 ± 0,2	0,024 - T-test	<0,001- T-test
Thì thận đồ	0,7 ± 0,2	0,7 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,016- T-test	0,023 - T-test
Thì muộn	0,7 ± 0,2	0,8 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,341 - T-test	0,03 - T-test
Tổng	60	45	15		

Nhận xét: Khi so sánh tỉ lệ đậm độ u so với vỏ thận thì có sự khác biệt ý nghĩa thống kê giữa nhóm UTTBT loại tế bào sáng với u phòng bào ở cả 3 thì, còn giữa nhóm UTTBT nói chung với u phòng bào thì sự khác biệt có ý nghĩa ở thì vô tủy và thận đồ.

IV. BÀN LUẬN

Các đặc điểm hình ảnh của u: vị trí u thường gặp bên phải nhiều hơn trên nhóm UTTBT và ít hơn trong nhóm u phòng bào, giải thích cho sự không tương đồng này có thể do cỡ mẫu của chúng tôi ít hơn so với Sasaguri [7] (181) hay Young [8] (298). Sẹo trung tâm được xem là dấu hiệu đặc hiệu cho u phòng bào, đặc biệt khi kết hợp với đặc

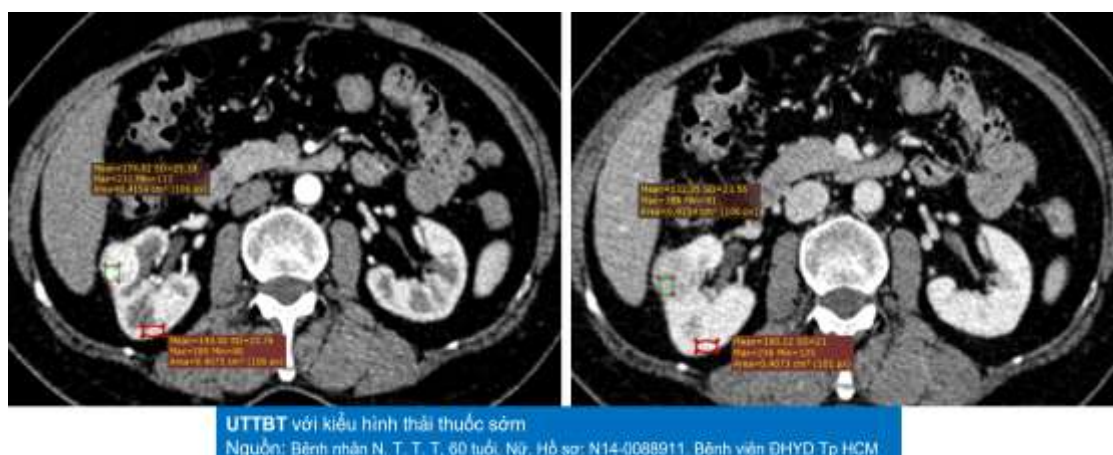
điểm bắt thuốc kiểu đảo ngược từng phần Qu [3], Kryvenko [2]. Phần lớn UTTBT có đặc điểm hoại tử trong u và bắt thuốc kiểu không đồng nhất, ngược lại với nhóm u phòng bào thì phần lớn là không hoại tử và bắt thuốc dạng đồng nhất. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê, tương đồng với tác giả Kim [9], Young [8].

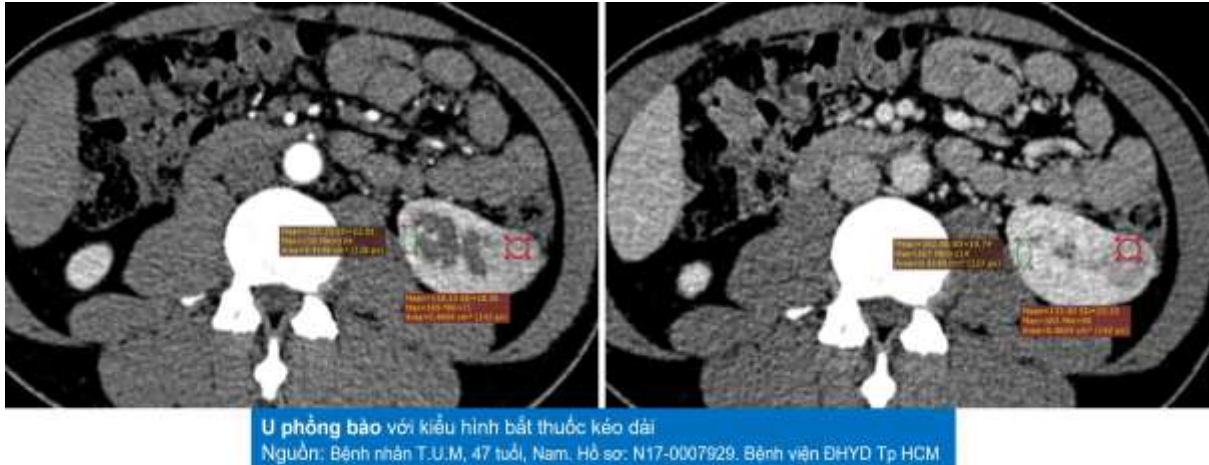


Về đậm độ của u thì sự khác biệt có ý nghĩa khi so sánh trong thì vỏ tủy và thì muộn, tương đồng với các tác giả Ren, Young [1,8].

Về độ bắt thuốc của u thì có sự khác biệt trong thì vỏ tủy. Với ngưỡng $\geq 163,5$ HU gọi ý UTTBT loại TB sáng với Se 40% và Sp 93%, tương đồng với Ren và Paño [1,10].

Về tỉ lệ đậm độ u so với vỏ thận thì có sự khác biệt giữa UTTBT loại tế bào sáng với u phòng bào qua cả 3 thì và khác biệt giữa UTTBT nói chung với u phòng bào trong thì vỏ tủy và thận đồ, tương đồng với Ren và Paño [1,10].





V. KẾT LUẬN

Dấu hiệu hoại tử cùng với kiểu bất thuốc không đồng nhất có giá trị chẩn đoán UTTBT với Se 62,7% và Sp 86,7%. Dấu hiệu sọc trung tâm có giá trị chẩn đoán u phồng bào với Se 46,7% và Sp 96,7%.

Đậm độ của u trong thì vỏ tủy $\geq 201,5$ HU có giá trị chẩn đoán UTTBT loại TB sáng với Se 35,6% và Sp 93,3%; trong thì muộn $\geq 64,5$ HU sẽ gợi ý UTTBT loại tế bào sáng với Se 75,6%, Sp 60%.

Dấu hiệu độ bất thuốc trong thì vỏ tủy có giá trị chẩn đoán UTTBT loại TB sáng với Se 40% và Sp 93%, AUC 0,9.

Ngưỡng tỉ lệ đậm độ u/vỏ thận trong thì vỏ tủy $> 0,9$ sẽ gợi ý UTTBT với Se 47% và Sp 100%, AUC 0,69. Trong thì thận đồ $< 0,9$ sẽ gợi ý UTTBT với Se 93% và Sp 38%, AUC 0,7. Trong thì muộn $> 0,65$ sẽ gợi ý UTTBT TB sáng, Se 80%, Sp 67%, AUC 0,69. UTTBT có kiểu hình thái thuốc sớm và UPB có kiểu hình bất thuốc kéo dài.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ren A, Cai F, Shang Y-N, et al. Differentiation of renal oncocytoma and

renal clear cell carcinoma using relative CT enhancement ratio. Chin Med J (Engl). 2015;128(02):175-179. doi:10.4103/0366-6999.149190

2. Kryvenko ON, Jorda M, Argani P, et al. Diagnostic approach to eosinophilic renal neoplasms. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(11):1531-1541. doi:10.5858/arpa.2013-0653-RA
3. Qu J, Zhang Q, Song X, et al. CT differentiation of the oncocytoma and renal cell carcinoma based on peripheral tumor parenchyma and central hypodense area characterisation. BMC Med Imaging. 2023;23(1):16-17. doi:10.1186/s12880-023-00972-0
4. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. The Lancet Oncology. Sep 2006;7(9):735-40. doi:10.1016/s1470-2045(06)70803-8
5. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, et al. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other

- renal neoplasms. Clin Radiol. 2009; 64(5): 517-22. doi:10.1016/j.crad. 2008.12.011
6. **Liu Y, Song T, Huang Z, et al.** The accuracy of multidetector computed tomography for preoperative staging of renal cell carcinoma. Int Braz J Urol. 2012;38:627-636. doi: 10.1590/s1677-55382012000500007
7. **Sasaguri K, Takahashi N, Gomez-Cardona D, et al.** Small (< 4 cm) renal mass: differentiation of oncocytoma from renal cell carcinoma on biphasic contrast-enhanced CT. Am J Roentgenol. 2015; 205(5): 999-1007. doi:10.2214/AJR.14.13966
8. **Young JR, Margolis D, Sauk S, et al.** Clear cell renal cell carcinoma: discrimination from other renal cell carcinoma subtypes and oncocytoma at multiphasic multidetector CT. Radiology. 2013; 267(2):444-453. doi: 10.1148/radiol.13112617
9. **Kim JM, Song PH, Kim HT, et al.** The prognostic factors for patients with pT1a renal cell carcinoma. Korean J Urol. 2010; 51(4) 233-238. doi:10.4111/kju.2010.51.4.233
10. **Paño B, Macías N, Salvador R, et al.** Usefulness of MDCT to differentiate between renal cell carcinoma and oncocytoma: development of a predictive model. Am J Roentgenol. 2016;206(4):764-774. doi:10.2214/AJR.15.14815

LỰA CHỌN ĐIỀU TRỊ U THẦN KINH NỘI TIẾT - NHÂN MỘT TRƯỜNG HỢP LÂM SÀNG HIẾM GẶP

Nguyễn Yến Duy¹

TÓM TẮT.

Nhân một trường hợp lâm sàng u thần kinh nội tiết có chức năng hiếm gặp có di căn gan, ổ bụng được điều trị hiệu quả bước đầu với Octreotide tác dụng kéo dài (Sandostatin LAR) tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ, chúng tôi tiến hành tìm hiểu về bệnh này. U thần kinh nội tiết (Neuroendocrine tumors - NETs) hay còn gọi là u carcinoid là một bệnh lý hiếm gặp, xuất phát từ những tế bào thần kinh - nội tiết, được tìm thấy ở nhiều cơ quan trên khắp cơ thể, trong đó phổ biến ở đường tiêu hóa, phổi và tuyến tụy. U thần kinh nội tiết thường diễn tiến âm thầm, thường được phát hiện tình cờ khi đi khám sức khỏe định kỳ hay đi khám vì bệnh lý khác hoặc có thể có nhiều triệu chứng lâm sàng khác nhau tùy thuộc vào vị trí các khối u nguyên phát, một số trường hợp bệnh nhân sẽ xuất hiện hội chứng carcinoid. Việc chẩn đoán bệnh lý u thần kinh nội tiết dựa vào lâm sàng kết hợp với chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm hormones, kết quả giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định. Điều trị có liên quan đến nhiều chuyên khoa khác nhau; trong đó, các chất tương tự somatostatin vẫn là phương pháp điều trị đầu tay, được chứng minh qua các nghiên cứu lâm sàng, có hiệu quả làm giảm các triệu chứng của

hội chứng carcinoid và kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển.

Từ khóa: u thần kinh nội tiết, bướu thần kinh nội tiết, u carcinoid, NETs, NENs

SUMMARY

TREATMENT OPTIONS FOR NEUROENDOCRINE TUMORS – A RARE CLINICAL CASE REPORT

Based on a clinical case of a rare functional neuroendocrine tumor with liver and abdominal metastases that was initially treated effectively with long-acting Octreotide (Sandostatin LAR) at Can Tho City Oncology Hospital, we conducted a study on this disease. Neuroendocrine tumors (NETs), also known as carcinoid tumors, are a rare type of tumor that originates from neuroendocrine cells. These cells can be found in various organs throughout the body, most commonly in the digestive tract, lungs, and pancreas. NETs often progress silently and are usually discovered incidentally during routine check-ups or examinations for other medical conditions. Alternatively, they can present with various clinical symptoms depending on the location of the primary tumor. In some cases, patients may experience carcinoid syndrome. The diagnosis of neuroendocrine tumors is based on clinical findings combined with imaging studies, hormone tests, pathology results, and immunohistochemistry for definitive diagnosis. Treatment involves multiple specialties, with somatostatin analogs remaining the first-line treatment, proven in clinical studies to effectively

¹Bệnh viện Ung bướu Thành phố Cần Thơ

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Yến Duy
SĐT: 0913353043

Email: dryenduynguyen.onco@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

reduce symptoms of carcinoid syndrome and prolong progression-free survival.

Keywords: neuroendocrine tumors, neuroendocrine neoplasm, carcinoid tumor, NETs, NENs, functional neuroendocrine, neuroendocrine tumor liver metastases (NELMs)

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U thần kinh nội tiết (Neuroendocrine tumor - NET) hay còn gọi là u carcinoid là một bệnh lý hiếm gặp với tỷ lệ mắc tăng dần từ 1,09/100.000 người đến 6,98/100.000 người theo SEER năm 1973 đến năm 2012, xuất phát từ những tế bào thần kinh - nội tiết, được tìm thấy ở nhiều cơ quan trên khắp cơ thể, các vị trí phổ biến bao gồm: đường tiêu hóa, phổi và tuyến tụy [1]. U thần kinh nội tiết thường diễn tiến chậm, là một thách thức cho các nhà lâm sàng vì ở giai đoạn sớm thường không có triệu chứng nên rất khó chẩn đoán, thường được phát hiện tình cờ khi đi khám sức khỏe định kỳ hay đi khám vì bệnh lý khác hoặc có thể có nhiều triệu chứng lâm sàng khác nhau tùy thuộc vào vị trí các khối u nguyên phát. Do có nguồn gốc từ các tế bào thần kinh nội tiết nên NET có khả năng tiết ra hormones và các chất sinh học, một số trường hợp bệnh nhân sẽ xuất hiện hội chứng carcinoid bao gồm: đỏ bừng mặt, buồn nôn, nôn ói, tiêu chảy, vã mồ hôi, khó thở, tim đập nhanh, hạ đường huyết và một số triệu chứng khác [2][3]. Có gần 50% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn di căn xa và 33 tháng là trung vị sống còn ở những bệnh nhân NET di căn [4]. NET dạ dày ruột tụy biệt hóa tốt (Gastroenteropancreatic - GEP) thường được đặc trưng bởi một diễn biến lâm sàng không rõ ràng và tiên lượng tương đối tốt so với các bệnh ung thư đường tiêu hóa khác. Ngược lại, GEP-NET thường di căn đến gan với khoảng 28-77% bệnh

nhân [5]. Việc chẩn đoán bệnh lý u thần kinh nội tiết dựa vào lâm sàng kết hợp với chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm hormones, kết quả giải phẫu bệnh, hóa mô miễn dịch để chẩn đoán xác định. Điều trị có liên quan đến nhiều chuyên khoa khác nhau, phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn duy nhất cho u thần kinh nội tiết; tuy nhiên chỉ được thực hiện ở giai đoạn u còn nhỏ, khu trú tại chỗ. Xạ trị có thể được sử dụng để điều trị u thần kinh nội tiết không thể phẫu thuật hoặc di căn; tuy nhiên, xạ trị có thể gây ra nhiều tác dụng phụ và không phải lúc nào cũng hiệu quả. Hóa trị ít được sử dụng trong điều trị u thần kinh nội tiết do hiệu quả thấp, hóa trị có thể được sử dụng trong những trường hợp u thần kinh nội tiết biệt hóa kém hoặc di căn nhiều nơi. Có nhiều liệu pháp nhắm đích điều trị với nhiều loại u thần kinh nội tiết khác nhau vẫn đang còn tiếp tục nghiên cứu nhưng các chất tương tự somatostatin (Octreotide LAR, Lanreotide) vẫn là phương pháp điều trị đầu tay cho các u có hội chứng carcinoid. Octreotide LAR là một đồng phân của Somatostatin, dạng phóng thích chậm, sử dụng công nghệ vi hạt tiên tiến để giữ nồng độ thuốc ổn định trong huyết tương trong hơn 28 ngày sau khi tiêm bắp, đã chứng minh khả năng kiểm soát tiết hormone quá mức trong NET [6][7]. Hiệu quả của Octreotide đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu lâm sàng, trong đó có thử nghiệm lâm sàng PROMID đã cho thấy Octreotide có hiệu quả làm giảm các triệu chứng của hội chứng carcinoid và kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển ở những bệnh nhân u thần kinh nội tiết di căn [8]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện mô tả một trường hợp U thần kinh nội tiết có chức năng hiếm gặp được điều trị với Sandostatin LAR

có đáp ứng lâm sàng rõ rệt tại bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ.

II. BÁO CÁO CA LÂM SÀNG

• Bệnh nhân nữ, 41 tuổi, địa chỉ ở huyện Long Mỹ, tỉnh Hậu Giang, nhập viện ngày 03/05/2024 vì có triệu chứng đau bụng đi khám phát hiện u gan, thường xuyên có các đợt hạ đường huyết khoảng 4 tháng nay kèm rối loạn đại tiện, thường đi tiêu lỏng kèm đau quặn bụng, chỉ điều trị triệu chứng tại y tế cơ sở. Nay đau bụng thượng vị và hạ sườn trái nên đi khám phát hiện u gan, đã sinh thiết tại Bệnh viện T. ở Cần Thơ, có kết quả giải phẫu bệnh carcinôm không biệt hóa chưa loại trừ lymphoma, nhuộm hóa mô miễn dịch có kết quả U thần kinh nội tiết nên nhập Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ điều trị tiếp.

• **Khám lâm sàng:** Bệnh tình, tiếp xúc tốt, da niêm hồng, PS=1, hội chứng carcinoid (+) gồm đỏ bừng mặt, tiêu chảy, hạ đường

huyết vào lúc sáng sớm và buổi chiều tối. Khám các cơ quan khác chưa ghi nhận bất thường.

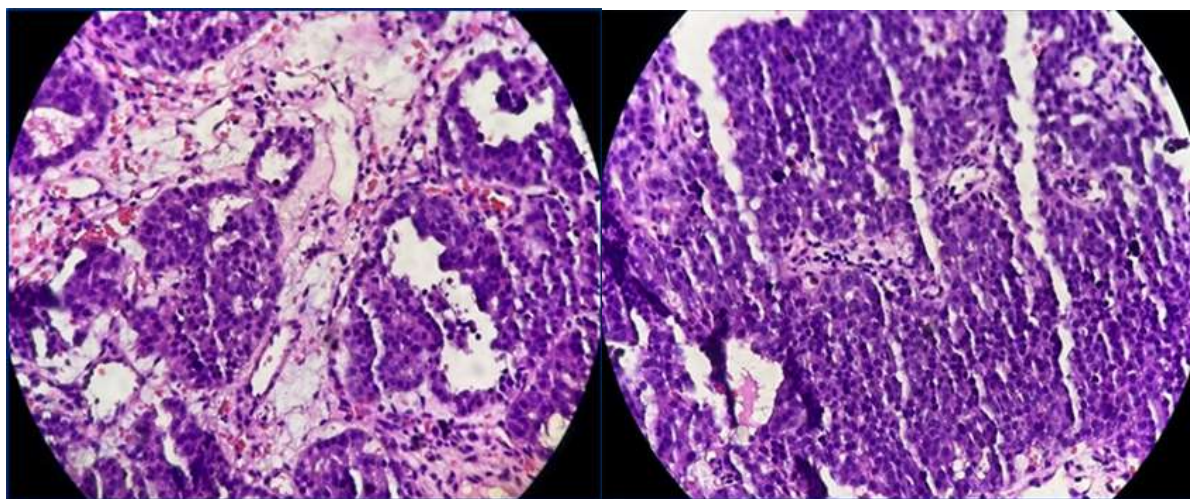
• Cận lâm sàng:

✓ AFP: 2,31 ng/ml, HBsAg, HCVAbs âm tính. Glucose đói: 2.6 mmol/l. AST=105 U/L, ALT=54 U/L.

✓ Siêu âm bụng (Bệnh viện T.): gan không to, gan phải có 01 cấu trúc echo kém kích thước #100x96mm, có dịch bên trong, xung quanh có nhiều nhân echo kém từ 12-47mm, không thấy huyết khối. Vùng rốn lách có 01 cấu trúc echo kém kích thước khoảng 86mm, chủ mô lách có nhiều nhân echo kém từ 19-30mm.

✓ X quang ngực, siêu âm cổ: chưa ghi nhận bất thường.

✓ Giải phẫu bệnh sinh thiết u gan (đã hội chẩn lại lam và hóa mô miễn dịch): CK7(-), CK20(-), CDX2(-), CA19-9(-), AFP (-), TTF1(-), CA125(-), Synaptophysin (3+)



Hình 1. Tiêu bản mẫu sinh thiết u gan nhuộm Hematoxylin-Eosin của bệnh nhân qua kính hiển vi (A&B), độ phóng đại 400

Mô tả vi thể: bướu gồm các tế bào xếp dạng organoid, tỷ lệ nhân/bào tương thấp, bào tương nhiều, bắt hai màu hoặc bắt acid, nhân tròn đến bầu dục, đồng dạng, chất

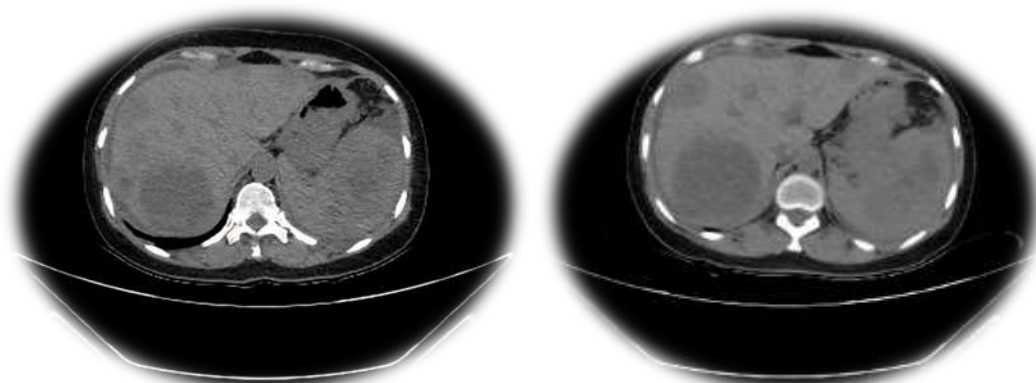
nhuộm sắc dạng “muối tiêu”, phân bào trung bình (2-20 phân bào/2 mm²).

=> Kết luận: U thần kinh nội tiết, grad 2, xâm lấn nhu mô gan.

✓ CT scan: u gan đa ổ kích thước khoảng 17-92mm, thâm nhiễm mỡ mạc treo, tổn thương ổ bụng bên trái kích thước

khoảng 102x112mm, giới hạn không rõ lách, đại tràng trái, dịch ổ bụng lượng ít.

✓ CT scan ngực, sọ não: bình thường.



Hình 2. Hình ảnh u gan đa ổ (C) và khối tổn thương ổ bụng bên trái (D) trên CT scan

✓ Nội soi thực quản dạ dày tá tràng (kết quả thực hiện tại Bệnh viện TP. Cần Thơ): theo dõi khối tựa ngoài đề vào thân vị.



Hình 3. Kết quả nội soi thực quản dạ dày của bệnh nhân

✓ Nội soi đại trực tràng (kết quả thực hiện tại Bệnh viện TP. Cần Thơ): bình thường/đại tràng còn phân.

Sau khi hội chẩn, bệnh nhân được chẩn đoán: U thần kinh nội tiết giai đoạn IV (gan, ổ bụng)/Hội chứng carcinoid. Bệnh nhân được tư vấn và giải thích nên thực hiện lại nội soi đại trực tràng để có thông tin đầy đủ trước điều trị, tuy nhiên bệnh nhân không đồng ý can thiệp thêm bất kỳ thủ thuật nào. Sau đó, bệnh nhân được hội chẩn điều trị với Octreotide (Sandostatin LAR) 30mg tiêm

bấp sâu mỗi 4 tuần cho đến khi bệnh tiến triển hoặc không dung nạp thuốc. Dự kiến đánh giá lại CT scan sau 04 chu kỳ.

Chúng tôi tiến hành theo dõi các triệu chứng và ghi nhận kết quả đáp ứng lâm sàng và thay đổi chỉ số đường huyết lúc đói của bệnh nhân sau mỗi chu kỳ điều trị được biểu diễn ở hình bên dưới (hình 4 & hình 5).

• Sau chu kỳ 1: Bệnh nhân sụt 4kg, không xuất hiện triệu chứng hạ đường huyết suốt 16 ngày sau tiêm thuốc, các triệu chứng khác đều không xuất hiện. Kết quả xét nghiệm

AST=112 U/l, ALT=49 U/L. Kết quả siêu âm sau chu kì 1: ít dịch ổ bụng, u gan đa ổ kích thước khoảng 26-73mm, u to khoảng 87x100mm ở cạnh cực trên thận trái nghĩ u sau phúc mạc. Mặc dù đánh giá đáp ứng kích thước u gan qua siêu âm đã giảm một phần khoảng 27% so với ban đầu nhưng bệnh nhân có sụt cân nên chúng tôi đã giảm liều và dùng Sandostatin LAR 20mg.

• Sau chu kì 2: Bệnh nhân ổn định cân nặng, hoàn toàn không xuất hiện bất cứ triệu chứng nào. Kết quả xét nghiệm AST=101

U/l, ALT=26 U/L. Bệnh nhân đã tiếp tục được tiêm tiếp liều thứ 3 và đang trong thời gian được theo dõi của chu kì nên chúng tôi không thể hiện vào mô hình theo dõi.

Chúng tôi ghi nhận được bệnh nhân có than đau và sưng đỏ da tại vùng tiêm, có kết quả tăng transaminase máu mức độ 1 đã xuất hiện ngay từ trước điều trị và không tăng thêm, chúng tôi đã kê thêm một số thuốc hỗ trợ chức năng gan và hướng dẫn về chế độ dinh dưỡng, sinh hoạt cho bệnh nhân trong suốt quá trình điều trị.

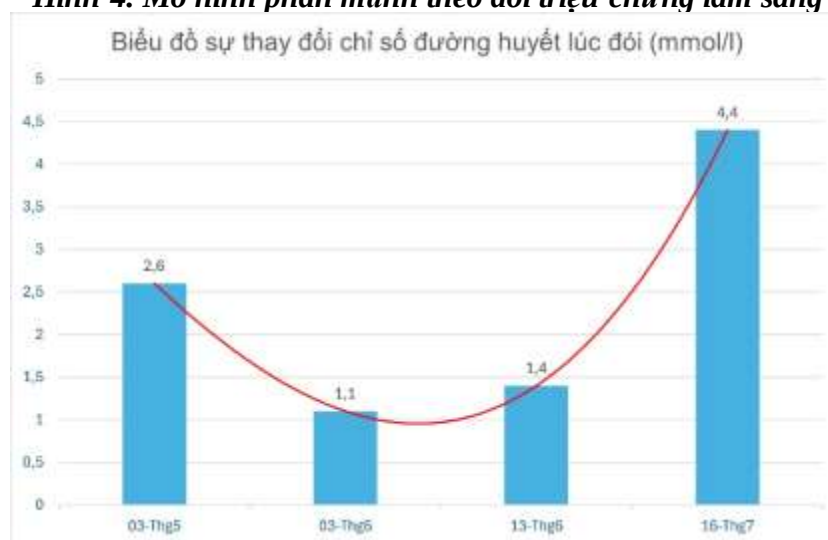
Chu kỳ 1																													
Triệu chứng	Ngày																												
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Tiêu chảy																													
Đau bụng																													
Đỏ bừng mặt																													
Hạ đường huyết																													
Chu kỳ 2																													
Triệu chứng	Ngày																												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	
Tiêu chảy																													
Đau bụng																													
Đỏ bừng mặt																													
Hạ đường huyết																													
Ngày 0 Trước khi điều trị Có triệu chứng Không triệu chứng																													

Ngày 0 Trước khi điều trị

Có triệu chứng

Không triệu chứng

Hình 4. Mô hình phân mảnh theo dõi triệu chứng lâm sàng



Biểu đồ 1. Theo dõi chỉ số đường huyết lúc đói các thời điểm trước và sau điều trị

Hướng điều trị và theo dõi tiếp theo: tiếp tục theo dõi và ghi nhận các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và quản lý các tác dụng phụ và biến chứng liên quan đến điều trị và gánh nặng khối u có thể gặp trên bệnh nhân như tắc ruột, tắc nghẽn niệu quản và hội chứng ly giải u có thể xảy ra tùy vào sự thay đổi của bướu. Bên cạnh đó, tiếp tục đánh giá các tiêu chí lâu dài về thời gian bệnh không tiến triển và xem xét hội chẩn đa chuyên khoa phối hợp các phương pháp điều trị khác như phẫu thuật giảm tổng thể tích u hay thay đổi phác đồ điều trị nếu bệnh tiến triển dựa vào các bằng chứng nghiên cứu lâm sàng và tình hình bệnh nhân tại mỗi thời điểm.

III. BÀN LUẬN

Trường hợp u thần kinh nội tiết có chức năng (NET) di căn được báo cáo tại Bệnh viện Ung bướu thành phố Cần Thơ đã đáp ứng tốt với Octreotide LAR, một loại thuốc tác dụng kéo dài được chỉ định điều trị các triệu chứng liên quan đến khối u nội tiết dạ dày - ruột - tụy, sẵn có tại Việt Nam.

- **Về chẩn đoán:** Bệnh nhân có biểu hiện lâm sàng điển hình của hội chứng carcinoid như: đỏ bừng mặt, tiêu chảy, hạ đường huyết và được chẩn đoán ở giai đoạn muộn với di căn gan và ổ bụng phù hợp với các nghiên cứu và y văn [1][2][4]. Chẩn đoán xác định dựa vào kết quả giải phẫu bệnh, với đặc điểm vi thể bướu gồm các tế bào xếp dạng organoid, tỷ lệ nhân/bào tương thấp, bào tương nhiều, bắt hai màu hoặc bắt acid, nhân tròn đến bầu dục, đồng dạng, chất nhiễm sắc dạng “muối tiêu”, phân bào trung bình (2-20 phân bào/2 mm²), và nhuộm hóa mô miễn dịch dương tính với Synaptophysin.

- **Về điều trị:** Việc điều trị ở giai đoạn bệnh đã di căn gan đa ổ và ổ bụng quá khả năng phẫu thuật chủ yếu là kiểm soát triệu chứng và tiến triển bệnh theo các hướng dẫn điều trị hiện hành. Tuy cả hai nhóm thuốc tương tự Somatostatin (Somatostatin

Analogues - SSAs) như Octreotide LAR, Lanreotide đều được chứng minh có hiệu quả với các trường hợp u thần kinh nội tiết di căn có chức năng [6][7], tuy nhiên xét về sự sẵn có và điều kiện kinh tế của bệnh nhân, trường hợp này chúng tôi lựa chọn điều trị với Octreotide LAR, và kết quả cho thấy Octreotide LAR có thể là một lựa chọn điều trị an toàn và hiệu quả, ngay cả trong giai đoạn di căn.

Các nghiên cứu lâm sàng trước đây, như PROMID, đã chứng minh hiệu quả của Octreotide LAR trong việc kéo dài thời gian sống không tiến triển ở bệnh nhân NET không thể phẫu thuật hoặc di căn. Với thời gian sống sót trung bình là 84,7 tháng ở nhóm dùng Octreotide LAR và 83,7 tháng ở nhóm dùng giả dược [HR = 0,83 (KTC 95%: 0,47-1,46); p = 0,51]. Thời gian sống sót trung bình từ ngày chẩn đoán là 106 tháng và tỷ lệ sống sót sau 5 và 10 năm được tính toán lần lượt là 76,2 và 46,8. Kết quả cho sự sống còn toàn bộ liên quan đến khối u là tương tự ở hai nhóm. Tỷ lệ sống sót chung không phụ thuộc vào sự hiện diện hay vắng mặt của hội chứng carcinoid. Ngược lại, thời gian sống còn dài hơn ở những bệnh nhân đã được cắt bỏ khối u nguyên phát [HR = 0,39 (108 so với 49 tháng; 95% CI: 0,22-0,69); p = 0,0011] [9]. Trước đó một kết cục khác trong nghiên cứu PROMID năm 2009 cho thấy Sandostatin LAR ức chế sự tăng trưởng của khối u trên bệnh nhân có khối u thần kinh nội tiết ruột giữa tiến xa, biệt hóa tốt, chủ yếu là G1, kiểm soát được 40,5% trường hợp triệu chứng của hội chứng carcinoid, thời gian trung vị sống không tiến triển là 14,3 tháng so với 5,9 tháng ở nhóm dùng giả dược [8].

Kết quả điều trị trên bệnh nhân của chúng tôi đã nhận được hiệu quả kiểm soát các triệu chứng ngay sau liều đầu tiên, các triệu chứng hạ đường huyết và đau bụng không xuất hiện trong suốt 16 ngày sau tiêm thuốc, kích thích u giảm đi một phần khoảng

27% so với ban đầu, đáp ứng lâm sàng tốt hơn sau chu kỳ thứ hai khi bệnh nhân hoàn toàn không xuất hiện triệu chứng hạ đường huyết trong suốt 4 tuần. Tác dụng phụ được ghi nhận gồm có phản ứng tại vị trí tiêm thuốc.

• **Về tiên lượng bệnh:** Một phân tích từ cơ sở dữ liệu SEER cũng cho thấy tỷ lệ sống sót chung trong 1, 3, 5 và 10 năm đối với bệnh nhân mắc NET lần lượt là 72,8%, 52,7%, 39,4% và 18,1% và có sự khác nhau giữa các vị trí khối u nguyên phát [10].

IV. KẾT LUẬN

U thần kinh nội tiết là một bệnh lý ác tính hiếm gặp, việc điều trị vẫn còn nhiều thách thức do chưa có nhiều nghiên cứu chuyên sâu. Việc chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời là rất quan trọng để cải thiện tiên lượng cho bệnh nhân. Octreotide LAR là một lựa chọn điều trị an toàn và hiệu quả cho u thần kinh nội tiết có chức năng và ở trong nghiên cứu này, bệnh nhân đã nhận được hiệu quả kiểm soát các triệu chứng ngay sau liều đầu tiên, các triệu chứng hạ đường huyết và đau bụng không xuất hiện trong suốt 16 ngày sau tiêm thuốc, kích thước u giảm đi một phần khoảng 27% so với ban đầu, đáp ứng lâm sàng tốt hơn sau chu kỳ thứ hai khi bệnh nhân hoàn toàn không xuất hiện triệu chứng hạ đường huyết trong suốt 4 tuần. Tác dụng phụ được ghi nhận gồm có phản ứng tại vị trí tiêm thuốc. Tuy nhiên, cần có thêm nhiều nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để đánh giá hiệu quả điều trị lâu dài của Octreotide LAR và phối hợp với các phương pháp điều trị khác cho u thần kinh nội tiết.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Pavel M, et al.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020;31(7):844-860.
2. **Dasari A, et al.** Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol* 2017;3(10):1335-1342.
3. **Vinik AI, et al.** Neuroendocrine Tumors: A Comprehensive Guide to Diagnosis and Management. 5th ed. Inglewood, CA: Inter Science Institute; 2012.
4. **Yao JC, et al.** One Hundred Years After "Carcinoid": Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26:3063-3072.
5. **Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al.** ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-76.
6. **Sandostatin® LAR® PI version Sep 2017.**
7. **Caplin ME, Pavel M, Cwikla JB, et al.** Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014;371:224-33.
8. **Rinke A, et al., PROMID Study Group.** Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009;27:4656-4663.
9. **Rinke A, et al., PROMID Study Group.** Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors (PROMID): Results of Long-Term Survival. *Neuroendocrinology* 2017;104(1):26-32.
10. **Man D, et al.** Prognosis of patients with neuroendocrine tumor: a SEER database analysis. *Cancer Manag Res* 2018;10:5629-5638.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ỨNG DỤNG KIM SINH THIẾT GẮN HỆ THỐNG ĐỊNH VỊ NAVIGATION TRONG SINH THIẾT U NÃO TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Đức Liên¹, Phạm Gia Dự¹

TÓM TẮT.

Mục đích: Đánh giá kết quả ứng dụng kim sinh thiết gắn hệ thống dẫn đường navigation trong sinh thiết u não tại bệnh viện K trung ương.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu dựa trên 58 bệnh nhân được chẩn đoán các khối u não được điều trị phẫu thuật sinh thiết u dưới navigation tại Khoa Ngoại thần kinh, từ tháng 02/2022 đến tháng 08/2023.

Kết quả: Nam giới (70,7%), nữ (29,3%), lý do đến viện chủ yếu là đau đầu (73,5%), động kinh (13,7%). Khối u thường nằm ở vùng chất trắng, vùng nhân xám trung ương (69,9%), kích thước thường nhỏ (<3cm), có tính chất lan tỏa và mức độ phù ít. Các khối u có giải phẫu bệnh thường gặp là u lymphoma (41,4%) và u nguyên bào thần kinh đệm (13,7%), u thần kinh đệm độ 3 (6,8%), u thần kinh đệm độ thấp (20,7%). Thời gian nằm viện sau mổ trung bình 5,7 ngày, không có trường hợp nào chảy máu hoặc biến chứng phải mổ lại.

Kết luận: Sinh thiết u não ứng dụng hệ thống định vị Navigation là một phương pháp an toàn, cho thời gian nằm viện ngắn.

Từ khóa: u não, sinh thiết u, định vị thần

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF APPLICATION OF NEEDLE BIOPSY WITH NEURO-NAVIGATION SYSTEM IN BRAIN TUMOR BIOPSY AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objective: evaluating the results of application of needle biopsy with neuro-navigation system in brain tumor biopsy at Vietnam National Cancer Hospital.

Methods: A retrospective study based on 58 patients diagnosed with brain tumors undergoing biopsy surgery under navigation from February 2022 to August 2023.

Results: Male (70.7%), female (29.3%), the main reasons for hospital admission were headache (73.5%), epilepsy (13.7%). Tumors were often located in the white matter, central gray matter (69.9%), small in size (<3cm), diffuse in brain MRI. The common pathological tumors were lymphoma (41.4%) and glioblastoma (13.7%), grade 3 glioma (6.8%), low-grade glioma (20.7%). The average postoperative hospital stay was 5.7 days, with no cases of bleeding or complications requiring reoperation.

Conclusion: The brain biopsy application neuro-navigation system is a safe method with a short hospital stay.

Keywords: Brain tumor, biopsy, neuronavigation

¹Khoa ngoại thần kinh - Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Đức Liên

SĐT: 0912863359

Email: drduclien@gmail.com

Ngày nhận bài: 20/7/2024

Ngày phản biện: 25/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 28/7/2024

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các khối u não chiếm khoảng 2% trong tổng số các khối u của cơ thể người lớn, chiếm 20-25% các khối u ở trẻ em, chiếm 2,4% nguyên nhân gây tử vong của các loại u. Bản chất của tổn thương chính là kết quả giải phẫu bệnh từ mẫu bệnh phẩm lấy từ khối bệnh lý, đây được coi là “tiêu chuẩn vàng” của chẩn đoán bệnh. Việc tiên lượng, lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp phụ thuộc vào bản chất của tổn thương. Việc làm này có thể được tiến hành thông qua phẫu thuật mở, lấy khối bệnh lý. Phẫu thuật là phương pháp loại bỏ tổn thương nhanh nhất, hiệu quả nhất. Tuy nhiên, đối với những tổn thương nằm sâu trong nhu mô não hoặc ở các vùng não chức năng, phẫu thuật có thể gây ra những tổn thương mô não lành, gây nguy hiểm đến tính mạng người bệnh hoặc để lại các di chứng nặng nề hơn. Trong những trường hợp này, việc lấy mô bệnh phẩm qua sinh thiết kim có gắn hệ thống định vị thần kinh giúp sinh thiết u chính xác, an toàn.

Tại bệnh viện K, khoa Ngoại thần kinh đã triển khai thực hiện các ca sinh thiết u não bằng kim sinh thiết có gắn hệ thống định vị thần kinh (neuronavigation) một cách thường quy, phương pháp này giúp bệnh nhân có thể có được chẩn đoán mô bệnh học với những khối u não khó tiếp cận bằng một can thiệp

nhẹ nhàng và ít nguy cơ hơn so với phương pháp mổ mở. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: **“Đánh giá kết quả ứng dụng kim sinh thiết gắn hệ thống dẫn đường navigation trong sinh thiết u não tại Bệnh viện K”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm 58 trường hợp được chẩn đoán u não và được phẫu thuật sinh thiết u dưới navigation tại Khoa Ngoại thần kinh, Bệnh viện K trong 18 tháng từ tháng 02/2022 đến tháng 08/2023.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.
- Các chỉ tiêu nghiên cứu:
 - Đặc điểm chung: tuổi, giới
 - Đặc điểm lâm sàng.
 - Đặc điểm hình ảnh học: Hình ảnh trên T1, không và có tiêm thuốc, T2.
 - Kết quả giải phẫu bệnh.
 - Biến chứng sau mổ: chảy máu, phù não, nhiễm trùng, liệt vận động, tử vong.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Giới: nam: 41 (70,7%), Nữ: 17 (29,3%).

Tuổi: trung bình: 56.5 ± 11.23 . Thấp nhất: 18 tuổi, cao nhất: 73 tuổi.

Triệu chứng lâm sàng

Bảng 1: Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	N	%
Đau đầu	42	72,5
Động kinh	8	13,7
Liệt khu trú	2	3,4
Giảm nhận thức	3	5,2
Giảm trí nhớ	3	5,2

Bảng 2: Vị trí u

Vị trí u	N	%
Đồi thị – bao trong	6	10,3
Thể chai	12	20,8
Vùng chất trắng	40	69,9
Vỏ não chức năng	0	0
Vỏ não không chức năng	0	0
Tổng	58	100

Kích thước u: Trung bình: 30.2 ± 6.37 mm, kích thước lớn nhất: 55mm và nhỏ nhất: 11mm. Số lượng tổn thương trên phim cộng hưởng từ: 1 tổn thương 26/58 (44,8%), 2 tổn thương chiếm 6/58 (10,4%), có từ 3 tổn thương trở lên chiếm 6/58 bệnh nhân (10,4%)

Bảng 3: Kết quả giải phẫu bệnh

Giải phẫu bệnh	N	%
Lymphoma	24	41,4
U nguyên bào thần kinh đệm	8	13,8
U thần kinh đệm độ III	4	6,9
U thần kinh đệm độ thấp	12	20,7
Chảy máu/ hoại tử/viêm	10	17,2
Tổng	58	100

Bảng 4: Liên quan giữa giải phẫu bệnh và vị trí u

GPB	Lymphoma		U nguyên bào TK đệm		U thần kinh đệm độ III		U TK đệm độ thấp		Hoại tử/chảy máu	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Chất trắng	12	20,7	8	13,8	2	3,4	10	17,2	8	13,8
Đồi thị - bao trong	4	6,9	0	0	0	0	2	3,5	0	0
Thể chai	8	13,8	0	0	2	3,4	0	0	2	3,5
Tổng	24	41,4	8	13,8	4	6,8	12	20,7	10	17,3

Bảng 5: Liên quan giữa giải phẫu bệnh và tính chất lan tỏa trên phim cộng hưởng từ

GPB	Lymphoma		U nguyên bào TK đệm		U thần kinh đệm độ III		U TK đệm độ thấp		Hoại tử/ chảy máu	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Tính chất										
Khu trú	12	20,7	4	6,9	0	0	12	20,7	4	6,9
Lan tỏa	12	20,7	4	6,9	4	6,8	0	0	6	10,4
Tổng	24	41,4	8	13,8	4	6,8	12	20,7	10	17,3

Bảng 6: Liên quan giữa giải phẫu bệnh và số lượng tổn thương

GPB	Lymphoma		U nguyên bào TK đệm		U thần kinh đệm độ III		U TK đệm độ thấp		Hoại tử/chảy máu/ viêm	
Số lượng	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
1	6	10.3	6	10.3	0	0	10	17.2	4	6.9
2	2	3.5	0	0	0	0	0	0	4	6.9
>2	4	6.8	0	0	0	0	0	0	2	3.5
Lan tỏa 2 bán cầu	12	20.8	2	3.5	4	6.8	2	3.5	0	0
Tổng	24	41.4	8	13.8	4	6.8	12	20.7	10	17.3

Biến chứng phẫu thuật: Không có trường hợp nào chảy máu, nhiễm trùng, hay tiến triển liệt sau phẫu thuật. Có 3 trường hợp (5,1%) có biểu hiện đau đầu hơn, buồn nôn sau sinh thiết, chụp phim cắt lớp vi tính sọ não kiểm tra có phù não quanh vị trí sinh thiết u, và được điều trị nội khoa, không có ca nào phải phẫu thuật lại.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm chung: trong nghiên cứu này, nam chiếm tỷ lệ 70,7%, nữ chiếm 29,3%. Bệnh nhân chủ yếu phân bố trong lứa tuổi trên 40 tuổi (41/58 bệnh nhân). Dae Hyun Lim (2023) cũng cho rằng, những bệnh nhân có tuổi cao, thể trạng kém, khối u ở sâu, ưu tiên chỉ định sinh thiết u bằng kim nhằm chẩn đoán bản chất u, và giúp xác định phương án điều trị tiếp theo [2].

Đặc điểm lâm sàng:

Đau đầu: chiếm tỷ lệ cao 72,4 %, đau đầu có thể do tăng áp lực nội sọ hoặc do khối u chèn ép trực tiếp vào các dây thần kinh và mạch máu. Đây là thường là triệu chứng đầu tiên khiến người bệnh phải tới viện. Triệu chứng co giật được phát hiện ở 8/58 (13,8%).

Co giật thường gặp ở các khối u nằm trên hoặc lân cận vùng não chi phối vận động và hỗ trợ vận động. Yếu, liệt vận động chỉ gặp ở 2 bệnh nhân với khối u vùng đồi thị- bao trong bên phải và vùng đỉnh trái. Có 4 bệnh nhân có triệu chứng rối loạn nhận thức, 2 bệnh nhân rối loạn trí nhớ. Đặc biệt 1 bệnh nhân chỉ có biểu hiện giảm trí nhớ thoáng qua cách vào viện 1 tháng. Thường đây là triệu chứng dễ bị bỏ qua. Khối u vùng trán thường được phát hiện muộn khi kích thước u đã lớn hoặc thâm nhiễm rộng.

Đặc điểm hình ảnh trên phim cộng hưởng từ sọ não

Vị trí khối u liên quan chặt chẽ tới chỉ định sinh thiết u. Khối u vùng chất trắng, ranh giới với chất xám, và ở vị trí sâu (69,9%), khối u này thường là các khối u nằm trên đường dẫn truyền các chức năng quan trọng của não (hồi trước trung tâm, hồi sau trung tâm hoặc vùng ngôn ngữ). Khối u thể chai và vùng đồi thị - bao trong chiếm tỷ lệ lần lượt là 10,3% và 20,7%, đây là các vùng sâu trong não, khó tiếp cận bằng đường mổ thông thường, dễ gây tổn thương não trong phẫu thuật. Đối với các khối u vùng hố

sau, chỉ định sinh thiết kim hạn chế bởi hố sau có thể tích nhỏ song là vùng chứa các cấu trúc quan trọng ảnh hưởng trực tiếp tới các chức năng sống còn của bệnh nhân. Vùng vỏ não là vùng có nhiều tĩnh mạch và động mạch vỏ não trên bề mặt và trong các rãnh cuộn não, sinh thiết kim đối với các khối u vỏ não có nguy cơ chảy máu cao. Nghiên cứu của Đồng Văn Hệ (2016) và Dae Hyun Lim (2023) cho thấy tỷ lệ cao của u vùng trán trong nghiên cứu của mình [1,2].

Về kích thước tổn thương kích thước trung bình: $30,2 \pm 6,37$ mm, kích thước lớn nhất: 55 mm và nhỏ nhất 11 mm; đa số bệnh nhân có khối u dưới 5cm (86,2%). Những khối u kích thước nhỏ và nằm sâu trong nhu mô não, bên cạnh các cấu trúc thần kinh quan trọng. Chỉ định sinh thiết với các khối u này hiệu quả và ít gây tổn thương não hơn so với một phẫu thuật mở sọ lấy u. Về tính chất khu trú hay lan tỏa (dựa vào hình ảnh trên phim T2 Flair): đa số các khối u nằm ở một bên của bán cầu đại não 38/58 bệnh nhân (65,5%), các khối u lan tỏa 2 bán cầu 20/58 bệnh nhân (34,5%).

Đặc điểm giải phẫu bệnh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kết quả giải phẫu bệnh cho thấy tỷ lệ lớn của u lymphoma (41,4%), khối u có đặc điểm chính trên phim cộng hưởng từ sọ não là khối ngấm thuốc vùng ranh giới giữa chất trắng và chất xám, ngấm thuốc đối quang từ, hạn chế khuếch tán trên phim Diffusion, gây phù não xung quanh, nhưng vẫn nhìn rõ các cuộn não. U nguyên bào thần kinh đệm chiếm 13,7%, u thần kinh đệm độ 3 (6,8%), u thần

kinh đệm độ thấp (20,7%); đây là các khối u ở sâu vùng đồi thị hoặc vùng thể chai không thể phẫu thuật cắt bỏ khối u, việc sinh thiết giúp chẩn đoán giải phẫu bệnh, giúp lựa chọn phác đồ hóa chất và xạ trị. Trong nghiên cứu có 10 bệnh nhân cho kết quả sinh thiết là tổn thương dạng viêm hoặc hoại tử chảy máu, không có u; những bệnh nhân này được điều trị nội khoa trong 2 – 4 tuần và chụp lại phim cộng hưởng từ, và tiến hành sinh thiết lại sau đó. Kết quả sinh thiết lần 2: có 4 bệnh nhân sinh thiết lại cho kết quả u lymphoma, 4 bệnh nhân kết quả sinh thiết là tổn thương viêm, 1 bệnh nhân tổn thương dạng chảy máu cũ, 1 bệnh nhân là sán não. Trong báo cáo của Dae Hyun Lim, Iris S. C. Verploegh nhóm u thần kinh đệm lan tỏa ở trung tâm và u lympho chiếm đa số các trường hợp [2], [4].

Theo vị trí u, u lymphoma gặp ở nhiều vị trí khác nhau, đặc biệt có 8 trường hợp u lymphoma biểu hiện ở thể trai. Khối u thần kinh đệm thường gặp ở vùng thái dương và vùng đỉnh. Trong 6 bệnh nhân tổn thương vùng đồi thị - bao trong, 4 trường hợp cho kết quả u lympho, 2 trường hợp u thần kinh đệm bậc thấp, đây là những khối u có tính chất lan tỏa và thâm nhiễm.

Thời gian điều trị sau phẫu thuật và biến chứng: Thời gian nằm viện trung bình là 5.7 ± 3.54 ngày, Ít nhất 3 ngày, nhiều nhất 14 ngày. Phẫu thuật sinh thiết u não là một can thiệp tối thiểu vào tổ chức não vì vậy bệnh nhân thường phục hồi nhanh, tránh được các nguy cơ của một cuộc mổ lớn. Những bệnh nhân trong nghiên cứu sau mổ

có thể về khoa ngay trong ngày và sau trung bình 5 ngày có thể xuất viện mà không gặp thiếu hụt chức năng thần kinh, không có trường hợp nào biến chứng chảy máu phải mổ lại.

V. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu này: Nam giới (70,7%), nữ (29,3%), lý do đến viện chủ yếu là đau đầu (73,5%), động kinh (13,7%). Khối u thường nằm ở vùng chất trắng, vùng nhân xám trung ương (69,9%), kích thước thường nhỏ (<3cm), có tính chất lan tỏa và mức độ phù ít. Các khối u có giải phẫu bệnh thường gặp là u lymphoma (41,4%) và u nguyên bào thần kinh đệm (13,7%), u thần kinh đệm độ 3 (6,8%), u thần kinh đệm độ thấp (20,7%). Thời gian nằm viện sau mổ trung bình 5,7 ngày, không có trường hợp nào chảy máu hoặc biến chứng phải mổ lại. Như vậy, sinh thiết u não ứng dụng hệ thống định vị Navigation là một phương pháp an toàn, cho thời gian nằm viện ngắn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đồng Văn Hệ.** Sinh thiết kim trong chẩn đoán u não. Y học Việt Nam. 2016; số 448, 199-203.
2. **Dae Hyun Lim, So Yeon Kim, Young Cheol Na, and Jin Mo Cho.** Navigation Guided Biopsy Is as Effective as Frame-Based Stereotactic Biopsy. J Pers Med. 2023 May; 13(5): 708.
3. **Liu CY, Apuzzo MLJ.** The genesis of neurosurgery and the evolution of the neurosurgical operative environment: part I-prehistory to 2003. Neurosurgery. 2003; 52:3-19.
4. **Iris S. C. Verploegh, Victor Volovici, Iain K. Haitsma, Joost W. Schouten, Clemens M. Dirven, Johan M. Kros.** Contemporary frameless intracranial biopsy techniques: Might variation in safety and efficacy be expected?. Acta Neurochirurgica. 2015; 157, 2011–2016.
5. **Ji Hee Kim, Joon Ho Song.** Frameless stereotactic brain biopsy: technical considerations and clinical results regarding safety and efficacy. J Korean Stereotact Neurosurg. 2021;17(1):1-5.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ BÀNG QUANG KHÔNG XÂM LẤN CƠ BẰNG DOXORUBICIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU ĐÀ NẴNG

Phan Đình Linh¹, Nguyễn Thị Thanh Nga¹, Cao Thị Hải Nghi¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Mô tả một số đặc điểm bệnh nhân và khối u, thời gian sống còn không tái phát trung bình, tỷ lệ tái phát, mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng, nhóm nguy cơ tái phát với tỷ lệ tái phát ung thư bàng quang không xâm lấn cơ, tác dụng phụ của Doxorubicin.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu cắt ngang trên 56 bệnh nhân ung thư bàng quang được phẫu thuật bằng nội soi cắt u qua niệu đạo, kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật xác định không xâm lấn cơ bàng quang, được điều trị với bơm hóa chất Doxorubicin vào bàng quang từ tháng 1/2018 đến tháng 9/2021 tại Khoa Nội 4 Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Kết quả: Tỷ lệ tái phát là 12,5% (ở thời điểm sau phẫu thuật 12 tháng là 3,6%, sau phẫu thuật 24 tháng là 12,5%). Thời gian tái phát trung bình là $15,3 \pm 6,34$ tháng. Thời gian sống còn không tái phát trung bình là $22,9 \pm 3,6$ tháng. Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng là 96,4%, 24 tháng là 87,5%. Có 6,7% bệnh nhân nguy cơ trung bình bị tái phát, 33,3% bệnh nhân nguy cơ cao bị tái phát, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Doxorubicin an toàn, tác dụng

phụ ít: tiểu buốt, tiểu khó (17,9%), tiểu máu đại thể (3,6%), tức vùng hạ vị (14,3%).

Kết luận: Điều trị bơm hóa chất Doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo đã và đang được thực hiện thường quy và đem lại những lợi ích cho bệnh nhân ung thư bàng quang không xâm lấn cơ.

Từ khóa: Ung thư bàng quang không xâm lấn cơ, doxorubicin, tỷ lệ tái phát, tỷ lệ sống còn.

SUMMARY

EVALUATING THE RESULTS OF ADJUVANT TREATMENT OF NON-MUSCLE INVASIVE BLADDER CANCER WITH DOXORUBICIN AT DA NANG ONCOLOGY HOSPITAL

Background: This study describes patient and tumor characteristics, the average recurrence-free survival time, recurrence rate, and the relationship between prognostic factors and recurrence risk groups in patients with non-muscle invasive bladder cancer (NMIBC). It also evaluates the side effects of Doxorubicin.

Methods: A descriptive study was conducted on 56 patients with NMIBC who underwent transurethral endoscopic tumor resection at Da Nang Oncology Hospital from January 2018 to September 2021.

Results: The overall recurrence rate was 12.5% (3.6% at 12 months post-surgery and 12.5% at 24 months post-surgery). The average time to recurrence was 15.3 ± 6.34 months, and the average recurrence-free survival time was 22.9 ± 3.6 months. The recurrence-free survival

¹Khoa Nội 4 – Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Chịu trách nhiệm chính: Phan Đình Linh

SĐT: 0974468541

Email: linh.phandinh70@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/7/2024

Ngày phản biện: 28/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

rate was 96.4% at 12 months and 87.5% at 24 months. Medium-risk patients exhibited a 6.7% recurrence rate, whereas 33.3% of high-risk patients experienced recurrence, a statistically significant difference. Doxorubicin was generally well-tolerated, with side effects including painful urination (17.9%), gross hematuria (5.0%), and hypogastric area pain (14.3%).

Conclusions: The administration of intravesical Doxorubicin post-transurethral endoscopic tumor resection is routinely practiced and beneficial for patients with NMIBC.

Keywords: Non-muscle invasive bladder cancer, Doxorubicin, recurrence, survival rate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư bàng quang là một tình trạng bệnh lý ác tính đường tiết niệu đứng thứ 10 trong các loại ung thư thường gặp trên thế giới, hàng năm có khoảng hơn 570.000 trường hợp mới mắc [1]. Ở Việt Nam, ung thư bàng quang chiếm vị trí hàng đầu trong các bệnh lý ung thư đường tiết niệu. Ung thư bàng quang không xâm lấn cơ (UTBQKXLC) là loại ung thư mà thương tổn còn giới hạn ở lớp niêm mạc hoặc màng đáy, chưa xâm lấn xuống lớp cơ, gồm các giai đoạn Ta, Tis, T1. Tại Mỹ và Châu Âu, ở lần khám đầu tiên khoảng 60-80% là u bàng quang không xâm lấn cơ. Ở Việt nam, bệnh nhân thường đến khám muộn nên tỷ lệ u xâm lấn thường cao hơn [2].

Phẫu thuật cắt đốt nội soi u bàng quang qua niệu đạo (TUR) là phương thức điều trị chính khi khối u còn chưa xâm lấn cơ. Nhưng nguy cơ tái phát sau phẫu thuật đơn thuần là khá cao; tỷ lệ tái phát sau 1 năm từ 15% đến 61%, sau 5 năm từ 31% đến 78% [3]. Để giảm tỉ lệ tái phát và xâm lấn, vai trò của liệu pháp bổ trợ sau TUR là hết sức cần thiết và quan trọng. Liệu pháp bổ trợ tại chỗ

trong bàng quang đã được nghiên cứu từ lâu với nhiều tác nhân như hóa chất nội bàng quang (mitomycin C, epirubicin, doxorubicin, gemcitabin...) và miễn dịch trị liệu như BCG. Tại bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, hóa chất Doxorubicin được sử dụng một cách thường quy cho hầu hết các bệnh nhân UTBQKXLC sau TUR và mang lại kết quả đáng khích lệ. Tuy nhiên cho đến thời điểm này vẫn chưa có nghiên cứu nào cụ thể về vấn đề này. Trên cơ sở đó, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu:

1. *Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư bàng quang không xâm lấn cơ.*

2. *Đánh giá kết quả điều trị bổ trợ ung thư bàng quang bằng bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 56 bệnh nhân UTBQKXLC được bơm hóa chất bàng quang bằng Doxorubicin từ tháng 1/2018 đến tháng 9/2021 tại Khoa Nội 4 Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân ung thư bàng quang được phẫu thuật bằng nội soi cắt u qua niệu đạo, kết quả giải phẫu bệnh lý sau phẫu thuật xác định u không xâm lấn cơ bàng quang, bao gồm các giai đoạn: pTa, pTis, pT1. Bệnh nhân được bơm doxorubicin vào bàng quang sau phẫu thuật theo đúng phác đồ.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu cắt ngang.

Đối tượng nghiên cứu được ghi nhận các đặc điểm chung bao gồm tuổi, giới, xuất độ tái phát; các đặc điểm bệnh lý bao gồm số lượng, kích thước, vị trí khối u, giai đoạn u, độ biệt hóa tế bào u, phân nhóm nguy cơ tái

phát theo Hội niệu khoa Mỹ (AUA); đánh giá tình trạng ở các thời điểm 3, 6, 9, 12, 18, 24 tháng: Thời điểm sau phẫu thuật 3 tháng bệnh nhân được thăm khám lâm sàng, làm xét nghiệm máu, xét nghiệm nước tiểu, soi

bàng quang, siêu âm. Các thời điểm khác theo dõi triệu chứng lâm sàng, siêu âm ổ bụng. Đánh giá các tác dụng không mong muốn của Doxorubicin.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 8. Đặc điểm tuổi và giới tính

Nhóm tuổi \ Giới tính	Nam	Nữ	Tổng số (n)	Tỷ lệ (%)
< 51	7	4	11	19,6
51 - 70	23	12	35	62,5
> 70	8	2	10	17,9
Tổng (%)	38(67,8%)	18(32,8%)	56	100%

Nhận xét: Nhóm tuổi 51 – 70 tuổi chiếm tỷ lệ lớn nhất (62,5%). Tỷ lệ nam/nữ là 2,11. Tuổi trung bình: $60,64 \pm 12,54$ tuổi; thấp nhất là 28 tuổi, cao nhất là 88 tuổi.

Bảng 9. Đặc điểm khối u

Tiêu chí	Phân loại	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Số lượng u	1	36	64,3
	2 - 7	20	35,7
	≥ 8	0	0
Kích thước u	< 3cm	43	76,8
	≥ 3 cm	13	23,2
Tần suất tái phát	Lần đầu	46	82,1
	≤ 1 lần/năm	10	17,9
Giai đoạn u	Ta	31	55,4
	T1	25	44,6
Độ mô học u	Grad thấp	38	67,9
	Grad cao	18	32,1
Tổng		56	100

Nhận xét: Khoảng 64,3% bệnh nhân có 1 khối u. Chủ yếu bệnh nhân có khối u với kích thước < 3cm, chiếm tỷ lệ 76,8%. Có 10/56 bệnh nhân (17,9%) tái phát ≤ 1 lần/năm. Khối u ở giai đoạn Ta chiếm tỷ lệ 55,4%, giai đoạn T1 chiếm tỷ lệ 44,6%. Chủ yếu bệnh nhân có khối u độ mô học thấp Grad thấp (67,9%).

3.2. Kết quả điều trị bổ trợ UTBQKXLC bằng bơm Doxorubicin sau TUR

3.2.1. Tỷ lệ tái phát bệnh (tính lần tái phát đầu tiên)

Có 7/56 bệnh nhân tái phát, chiếm tỷ lệ 12,5%.

Bảng 10. Số lần tái phát và thời gian tái phát

Số lần tái phát	Số BN tái phát (n = 7)	Tỷ lệ (%) (n=56)
1 lần	6	10,7
2 lần	1	1,8
3 lần	0	0
Thời gian tái phát	Trung bình: $15,3 \pm 6,34$ tháng	
≤ 6 tháng	1	1,8
> 6 tháng đến 12 tháng	1	1,8
> 12 tháng đến 18 tháng	3	5,3
> 18 tháng đến 24 tháng	2	3,6
Tổng	7/56	12,5

Nhận xét: Trong 7/56 BN tái phát có 6 BN tái phát 1 lần, 1 BN tái phát 2 lần. Thời gian tái phát trung bình là: $15,3 \pm 6,34$ tháng. Trước 12 tháng có 3,6% bệnh nhân tái phát, sau 12 tháng có 8,9% bệnh nhân tái phát.

3.2.2. Đánh giá sống còn không tái phát (tính đến lần tái phát đầu tiên)

Bảng 11. Thời gian sống còn không tái phát bệnh

Thời gian sống còn không tái phát (tháng)	Số BN tái phát (n = 7)	Tỷ lệ (%)
12 tháng	2	96,4
18 tháng	5	91,1
24 tháng	7	87,5
Tổng	7/56	12,5

Nhận xét: Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng tương ứng là 96,4%, 91,1%, 87,5%.

Biểu đồ 1. Tỷ lệ sống còn không tái phát theo thời gian (biểu đồ Kaplan-Meier)

Nhận xét: Thời gian sống còn không tái phát trung bình là $22,9 \pm 3,6$ tháng.

3.2.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn**Bảng 12. Triệu chứng tại chỗ sau khi bơm doxorubicin bằng quang**

Tác dụng không mong muốn	Số lượng BN (n=56)	Tỷ lệ (%)
Tiểu buốt, tiểu khó	10	17,9
Tiểu máu đại thể	2	3,6
Tức vùng hạ vị	8	14,3

Nhận xét: Có 17,9% bệnh nhân có triệu chứng tiểu buốt, tiểu khó.

3.2.4. Đánh giá mối liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ tái phát**Bảng 13. Mối liên quan giữa một số đặc điểm của u với tỷ lệ tái phát**

Tiêu chí		Kết quả	Không tái phát	Tái phát	Tổng	p
Kích thước u	u < 3cm		41	2(4,6%)	43	0.01
	u ≥ 3cm		8	5(38,4%)	13	
Số lượng	1 u		32	4(11,1%)	36	0,391
	2-7 u		17	3(15%)	20	
Giai đoạn u	Ta		30	1 (3,2%)	31	0.019
	T1		19	6 (24%)	25	
Độ mô học	Grad thấp		36	2 (5,2%)	38	0.017
	Grad cao		13	5 (27,8%)	18	
Hình dạng u	Có cuống		14	1 (6,7%)	15	0.434
	Không có cuống		35	6 (14,6%)	41	
Xuất độ tái phát	U lần đầu		43	3(6,5%)	46	0,003
	U tái phát <1 lần/ năm		6	4(40%)	10	
Nhóm nguy cơ theo AUA	Thấp		11	0	11	0,007
	Trung bình		28	2 (6,7%)	30	
	Cao		10	5 (33,3%)	15	

Nhận xét: Các đặc điểm có liên quan đến tỷ lệ tái phát là kích thước u, giai đoạn u, độ mô học, xuất độ tái phát và phân nhóm nguy cơ theo AUA ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu có 56 bệnh nhân với tuổi trung bình là $60,64 \pm 12,54$ tuổi; tuổi thấp nhất là 28 tuổi, tuổi cao nhất là 88 tuổi. Độ tuổi gặp nhiều nhất từ 51 tuổi đến 70 tuổi chiếm tỷ lệ 62,5%. Đặc điểm khối u: chủ yếu bệnh nhân chỉ có 1 khối u chiếm tỷ lệ 64,3%; đa số bệnh nhân có khối u với kích thước < 3cm (76,8%); có 10/56 bệnh nhân (17,9%)

tái phát ≤ 1 lần/năm; khối u ở giai đoạn Ta là 55,4%, ở giai đoạn T1 là 44,6%; chủ yếu bệnh nhân có khối u độ mô học thấp Grad thấp (67,9%). Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu và đặc điểm khối u trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với các tác giả trong nước [4], [5], [9].

Tái phát là một trong những đặc điểm đặc trưng của UTBQKXLC. Trong 56 bệnh nhân nghiên cứu, tính đến thời điểm kết thúc theo dõi có 7 bệnh nhân bị tái phát, chiếm tỷ lệ 12,5%. Trong khi đó tỷ lệ tái phát của bệnh nhân sau TUR đơn thuần theo Vũ Văn Lại (2007), Hứa Văn Đức (2015) lần lượt là

48,94% và 33,33% [4], [5]. Một số nghiên cứu về doxorubicin đều có hiệu quả làm giảm tỷ lệ tái phát. Theo Kurth K (1997), tỷ lệ tái phát sau 3 năm là 52% [6]. Theo một nghiên cứu gần đây Fukuokaya W (2019), cho thấy dùng doxorubicin sau TUR giảm tỷ lệ tái phát 32% so với TUR đơn thuần [7]. Ở nước ta, theo Lê Đình Khánh (2012), dùng 1 liều duy nhất doxorubicin sau TUR, tỷ lệ tái phát là 6,1% với thời gian theo dõi 15 tháng [8].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian tái phát trung bình là $15,3 \pm 6,34$ tháng, bệnh nhân bị tái phát sớm nhất là 4,2 tháng, dài nhất là 23,5 tháng. Tỷ lệ tái phát trước 12 tháng 3,6%. So sánh kết quả này với nhóm không dùng liệu pháp bổ trợ sau TUR trong nghiên cứu của Vũ Văn Lại (2007) có tới 73,9% bệnh nhân tái phát trước 12 tháng, còn ở nghiên cứu của Hứa Văn Đức (2015) thì tỷ lệ tái phát trước 12 tháng là 100%. Điều này cho thấy rõ ràng liệu pháp bổ trợ sau TUR có hiệu quả trong việc kéo dài thời gian tái phát của bệnh nhân [4], [5].

Thời gian sống còn không tái phát là thời gian tính từ thời điểm phẫu thuật đến khi xuất hiện lần tái phát đầu tiên. Trong nghiên cứu này, thời gian sống còn không tái phát trung bình là $22,9 \pm 3,6$ tháng. Theo Hà Mạnh Cường (2021) thời gian sống còn không tái phát trung bình là $34,47 \pm 8,62$ tháng [9]. Theo Sylvester R.J (2006), thời gian sống còn không tái phát trung bình là 2,7 năm [10]. Theo Vũ Văn Lại (2007), thời gian sống còn không tái phát trung bình của nhóm BCG sau TUR là 25,889 tháng, của nhóm TUR đơn thuần là 16,84 tháng [4]. Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng, 18 tháng, 24 tháng tương ứng là 96,6%, 91,1%, 87,5%. Theo Vũ Văn Lại (2007), tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời

điểm 27,9 tháng là 84,7% đối với nhóm dùng BCG sau TUR, còn ở nhóm TUR đơn thuần thì tỷ lệ sống còn không tái phát chỉ còn 51,1% ở thời điểm 26,4 tháng sau phẫu thuật [4].

Về tác dụng phụ của Doxorubicin, có 17,9% bị tiểu buốt, tiểu khó, 3,6% bị tiểu máu đại thể, 14,3% có triệu chứng tức vùng hạ vị. Các bệnh nhân chủ yếu triệu chứng nhẹ, thoáng qua, không có bệnh nhân trì hoãn bơm bàng quang.

Các yếu tố tiên lượng khả năng tái phát của UTBQKXLC bao gồm: Số lượng khối u, kích thước khối u, xuất độ tái phát khối u, giai đoạn khối u, sự hiện diện của CIS, độ biệt hóa tế bào khối u [10]. Theo bảng 6, trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy các yếu tố có mối liên quan tới tỷ lệ tái phát u là kích thước khối u, giai đoạn u, độ mô học, xuất độ tái phát u và phân nhóm nguy cơ tái phát (theo AUA). Kết quả này khá tương đồng với một số tác giả khác [4], [5], [9]. Chúng tôi nhận thấy nguy cơ tái phát phụ thuộc vào nhiều yếu tố chứ không riêng một yếu tố nào, và vai trò tiên lượng của các yếu tố là khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Tỷ lệ tái phát là 12,5% (ở thời điểm sau phẫu thuật 12 tháng là 3,6%, sau phẫu thuật 24 tháng là 12,5%). Thời gian tái phát trung bình: $15,3 \pm 6,34$ tháng. Thời gian sống còn không tái phát trung bình: $22,9 \pm 3,6$ tháng. Tỷ lệ sống còn không tái phát ở thời điểm 12 tháng là 96,4%, 24 tháng là 87,5%. Doxorubicin an toàn, tác dụng phụ ít. Các yếu tố có liên quan tới tỷ lệ tái phát u là kích thước khối u, giai đoạn u, độ mô học, xuất độ tái phát u và phân nhóm nguy cơ tái phát theo AUA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Jung S.J, Chang H.S, Park C.H et al**, Effectiveness of an Immediate Mitomycin C Instillation in Patients with Superficial Bladder Cancer. Receiving Periodic Mitomycin C Instillation. Korean J Urol (2011)., 52(5), 323- 326.
2. **Gandomani H.S, Tarazoj A.A, Siri F.H et al**, Essentials of bladder cancer worldwide: incidence, mortality rate and risk factors. Biomed Res Ther (2017), 4(9), 1638-1655.
3. **Nguyễn Phước Bảo Quân**, Hệ thống tiết niệu dưới. Siêu âm bụng tổng quát, Nhà xuất bản Đại học Huế, (2015), 11, 613-633.
4. **Vũ Văn Lại**, Nghiên cứu điều trị ung thư bàng quang không xâm lấn cơ bằng phẫu thuật nội soi cắt u qua niệu đạo kết hợp với bơm BCG vào bàng quang, Luận án Tiến sĩ y học, (2007), Trường Đại học Y Hà Nội.
5. **Hứa Văn Đức**, Đánh giá kết quả điều trị ung thư bàng quang không xâm lấn cơ bằng phẫu thuật nội soi qua đường niệu đạo, Luận văn tốt nghiệp Bác sĩ Nội trú (2015), Trường Đại học Thái Nguyên. 3-94.
6. **Kurth K, Tunn U, Ay R et al**, Adjuvant chemotherapy for superficial transitional cell bladder carcinoma: Long-term results of A European organization for research and treatment of cancer randomized trial comparing Doxorubicin, Ethoglucid and transurethral resection alone. J Urol (1997), 158, 378-384.
7. **Fukuokaya W, Kimura T, Miki J**, Effectiveness of Intravesical Doxorubicin Immediately Following Resection of Primary Non-Muscle Invasive Bladder Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. Clinical Genitourinary Cancer (2019), 18(2), e55-e61.11
8. **Lê Đình Khánh, Hoàng Văn Tùng, Đoàn Quốc Huy và cộng sự**, Đánh giá kết quả sớm điều trị u bàng quang không xâm lấn cơ bằng cắt đốt nội soi kết hợp Doxorubicin một liều duy nhất sau mổ, Tạp chí Y học TP Hồ Chí Minh, (2012), 16(3), 283-288.
9. **Hà mạnh Cường**. Đánh giá kết quả điều trị Ung thư bàng quang không xâm lấn cơ bằng Phẫu thuật nội soi kết hợp bơm Doxorubicin tại bệnh viện Việt Đức, Luận án tiên sĩ (2021), Trường Đại Học Y Dược Hà Nội.
10. **Sylvester R.J, Van der Meijden A.P.M, Oosterlinck W et al**, Predicting recurrence and progression in individual patients with stage Ta T1 bladder cancer using EORTC risk tables: A combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. Eur Urol (2006), 49, 466-477.

HUYẾT HỌC

TỔNG QUAN PHÁT TRIỂN MẠCH MÁU TRONG LYMPHOMAS

Lê Văn Giao¹, Thiều Đình Hưng¹

TÓM TẮT.

Angiogenesis là cơ chế chính để hình thành các mạch máu mới trong khối u. Các nghiên cứu gần đây cũng mô tả các cách thay thế không tạo mạch đóng vai trò quan trọng trong việc khối u kháng lại các liệu pháp chống tạo mạch. Các tế bào ung thư hạch có thể tạo ra sự hình thành các mạch máu mới thông qua cả cơ chế tạo mạch và không tạo mạch. Mặc dù có rất nhiều khám phá liên quan đến cơ chế bệnh sinh của u lympho, nhưng người ta biết rất ít về các quá trình này và vai trò của chúng trong sự khởi phát và tiến triển của khối u. Tổng quan này thảo luận về kiến thức hiện tại về sự hình thành mạch trong u lympho, nhấn mạnh những tác động tiềm năng đối với tiên lượng và điều trị.

Từ khóa: Phát triển mạch máu trong Lymphomas

SUMMARY

OVERVIEW OF ANGIOGENESIS IN LYMPHOMAS

Angiogenesis is the main mechanism for the formation of new blood vessels in tumors. Recent studies also described alternative non-angiogenic ways that play an important role in tumoral

resistance to anti-angiogenic therapies. Lymphoma cells can induce the formation of new blood vessels via both angiogenic and non-angiogenic mechanisms. Despite the numerous discoveries regarding lymphomas' pathogenesis, less is known about these processes and their role in tumoral initiation and progression. This review discusses the current knowledge on vessel formation in lymphomas, highlighting the potential implications for prognosis and treatment.

Keywords: Vascular development in Lymphomas

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự hình thành các mạch máu mới là một quá trình quan trọng đối với sự phát triển của khối u và có thể đạt được thông qua các cơ chế khác nhau. Sự hình thành mạch đại diện cho phương thức hình thành mạch được mô tả đầu tiên và được nghiên cứu nhiều nhất, nhưng các khối u cũng có thể sử dụng các cách khác để đảm bảo nguồn cung cấp máu và cuối cùng có được khả năng kháng các phương pháp điều trị chống tạo mạch. Các cơ chế không tạo mạch này đã được mô tả gần đây hơn, bao gồm tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột, đồng chọn mạch máu và sao chép tạo mạch. Giống như các khối u rắn, các con đường tạo mạch và không tạo mạch trong u lympho đóng vai trò cơ bản trong sự phát triển và tiến triển của khối u. Theo quan điểm về ý nghĩa tiên lượng và điều trị có liên quan, sự hiểu biết toàn diện về các cơ chế

¹Khoa Ung bướu, Bệnh viện 71 Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Lê Văn Giao

ĐT: 0917783660

Email: levangiaobv71tw@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/7/2024

Ngày phản biện: 26/7/2024

Ngày chấp nhận đăng: 31/7/2024

này là vô cùng quan trọng để cải thiện hiệu quả điều trị ở bệnh nhân ung thư hạch. Trong đánh giá này.

II. SỰ HÌNH THÀNH MẠCH CỦA KHỐI U

Sự hình thành mạch máu, hoặc sự hình thành các mao mạch từ các tế bào nội mô khác biệt tại chỗ với các tế bào trung mô, làm cho các mạch máu đầu tiên phát sinh trong suốt cuộc đời phôi thai. Theo cách này, đám rối mạch máu nguyên thủy và những tế bào có nguồn gốc từ tủy xương này di chuyển đến và có thể góp phần tạo mạch.

Việc tạo ra các mao mạch từ các mạch có sẵn, chẳng hạn như mao mạch và tiểu tĩnh mạch sau mao mạch, được gọi là sự hình thành mạch. Quá trình này dựa trên sự phát triển của vi mạch nảy mầm nội mô. Bước đầu tiên trong quá trình hình thành mạch là sự phá vỡ cục bộ màng đáy bao quanh các mao mạch. Tiếp theo, các tế bào nội mô bên dưới xâm nhập vào chất nền xung quanh theo con đường kích thích tạo mạch. Một mạng lưới các mạch máu mới được hình thành do sự di cư của tế bào nội mô, đi kèm với sự tăng sinh của các tế bào nội mô và sự sắp xếp của chúng thành các cấu trúc ba chiều. Sự hình thành mạch sinh lý chỉ xảy ra trong một số quá trình riêng biệt ở người trưởng thành, bao gồm chu kỳ sinh sản nữ, sửa chữa mô và chữa lành vết thương [3], [8].

Passalidou và cộng sự lần đầu tiên đề xuất ý tưởng rằng sự hình thành mạch, có liên quan chặt chẽ đến sự phát triển của khối u, có tương quan với mật độ vi mạch hoặc số lượng vi mạch có thể đếm được trong một vùng khối u mẫu bằng cách sử dụng các kháng thể đặc hiệu cho các dấu hiệu tế bào nội mô (ví dụ, CD31, CD34). CD31 được biểu hiện nhiều hơn trong các tế bào nội mô trưởng thành, trong khi CD34 được biểu hiện

trong các mạch máu chưa trưởng thành. Trong khi đó, liên quan đến màng đáy nội mô, LH39 là một kháng thể đơn dòng nhận diện một epitope nằm ở lớp màng sáng của các tĩnh mạch và mao mạch nhỏ trưởng thành chứ không phải ở các mạch mới hình thành [7].

Theo phần lớn tài liệu nghiên cứu, mật độ vi mạch trong khối u và tiên lượng có mối tương quan thuận với khối u rắn. Nhiều nghiên cứu đã tìm thấy mối liên quan giữa mật độ vi mạch trong khối u, biểu hiện của các yếu tố tăng trưởng tạo mạch, sự phát triển của khối u và sự xuất hiện của di căn. Những phát hiện này chỉ ra rằng mật độ vi mạch trong khối u cung cấp thông tin quan trọng về mức độ và vai trò của mạch máu khối u.

Một giai đoạn mạch máu đi trước một giai đoạn mạch máu trong quá trình phát triển khối u. Hầu hết các khối u phát triển và tồn tại tại chỗ, không có sự hình thành mạch, trong một khoảng thời gian đáng kể trước khi bắt đầu quá trình hình thành mạch. Hình ảnh mô bệnh học được đặc trưng bởi một nhóm nhỏ các tế bào ung thư đạt đến trạng thái ổn định trước khi xâm lấn đại diện cho giai đoạn vô mạch. Trong tình huống này, các chất chuyển hóa và dị hóa được phân phối qua các mô xung quanh bằng cách khuếch tán đơn giản. Trong khi các tế bào ở phần sâu hơn của khối u thoái hóa thì những tế bào ở ngoại vi khối u tiếp tục phát triển. Việc sản xuất và giải phóng các yếu tố tạo mạch hoặc giảm mức độ các chất ức chế tạo mạch nội sinh đều có liên quan đến việc kích hoạt công tắc tạo mạch. Một khía cạnh quan trọng khác của sự phát triển khối u được thể hiện bằng trạng thái không hoạt động của khối u, xảy ra trong quá trình khởi tạo khối u (không hoạt động khối u cục bộ), phổ biến di căn (không

hoạt động di căn) và thoát khỏi các liệu pháp chống ung thư (không hoạt động do trị liệu). Trạng thái ngủ của khối u cũng có thể được phân biệt trong việc ngăn chặn sự tăng sinh tế bào ung thư trong khối u gây ra bởi quá trình chết theo chương trình do mạch máu kém (ngủ sinh mạch) hoặc do phản ứng miễn dịch (ngủ miễn dịch) [3], [9].

III. CÁC CÁCH THAY THẾ MẠCH MÁU TRONG KHỐI U

Trong quá trình hình thành mạch khối u, thông qua sự phá vỡ cục bộ màng đáy của mạch máu đã có từ trước, các tế bào nội mô bên dưới xâm lấn chất nền xung quanh để đáp ứng với một cytokine tạo mạch. Trong tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột, sự mở rộng của mạng lưới mạch máu đạt được bằng cách chèn các cột mô vào lòng mạch của các mạch có sẵn, cho phép hình thành mạch mới bằng cách tách mạch có sẵn. Trong hợp tác mạch máu, các tế bào ung thư xâm lấn sử dụng các mạch chủ đã có từ trước. Trong mô phỏng mạch máu, các tế bào ung thư có thể tham gia trực tiếp vào việc hình thành các mạch máu, nằm xen kẽ với các tế bào nội mô.

Trong tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột, việc mở rộng mạng lưới mạch máu đạt được bằng cách chèn các cột mô vào lòng mạch của các mạch đã có từ trước, bao gồm tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột xảy ra ở các khối u khác nhau, bao gồm ung thư biểu mô đại tràng và vú, khối u ác tính và u thần kinh đệm. Tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột có một số lợi thế so với sự hình thành mạch nảy mầm, bao gồm hình thành mạch máu nhanh hơn, tiết kiệm chi phí trao đổi chất do không tăng sinh tế bào nội mô rộng rãi, thoái hóa màng đáy và xâm lấn mô xung quanh trong

quá trình hình thành mạch và kết quả là các mao mạch ít bị rò rỉ hơn.

Con đường thứ hai liên quan đến các tế bào ung thư xâm lấn và chiếm giữ các mô bình thường để sử dụng các mạch có sẵn, được gọi là sự đồng chọn mạch hoặc mạch. Lĩnh vực đồng lựa chọn đã được giới thiệu bởi Pezzella và đồng nghiệp vào năm 1997 [3]. Họ đã chứng minh rằng sự phát triển của khối u trong ung thư biểu mô phổi không phải tế bào nhỏ xảy ra mà không có sự hình thành mạch và trong bối cảnh này, các tế bào ung thư tồn tại bằng cách sử dụng các mạch có sẵn làm nguồn oxy và các chất chuyển hóa. Các tế bào khối u xâm nhập vào không gian phế nang sau khi thoát mạch và hình thành các khuẩn lạc nhỏ. Các tế bào biểu mô phế nang loại I được xác định bằng cách nhuộm miễn dịch bằng kháng thể kháng podoplanin (huỳnh quang màu xanh lá cây), các mạch máu được xác định bằng cách nhuộm miễn dịch bằng kháng thể chống CD31 để đánh dấu các tế bào nội mô (huỳnh quang màu đỏ) và nhuộm hạt nhân thu được bằng cách nhuộm miễn dịch bằng (huỳnh quang xanh lam).

Năm 1999, Holash et al, báo cáo rằng các tế bào khối u kết hợp các mạch có sẵn và phát triển xung quanh chúng dưới dạng còng [4]. Các tác giả này đã đánh giá khả năng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và angiopoietin tương tác trong quá trình tạo mạch khối u trong mô hình thí nghiệm u thần kinh đệm ở chuột. Họ đã chứng minh rằng ngay sau khi cấy ghép các tế bào khối u, quá trình hình thành mạch máu của khối u là do các tế bào khối u kết hợp với các mạch máu hiện có. Đến 4 tuần sau khi cấy tế bào khối u, các mạch máu trong lõi của khối u thoái triển do hoạt động gây mất ổn định của angiopoietin - 2 trên thành mạch. Hệ thống

mạch máu coopted kích hoạt một dòng thác apoptotic, có khả năng là do quá trình sản xuất angiopoietin -2 tự tiết, loại bỏ hầu hết các khối u phụ thuộc và gây ra cái chết của khối u trên diện rộng. Đây là kết quả của một cơ chế phòng thủ của máy chủ đã được thực hiện. Khi tỷ lệ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu so với angiopoietin -2 cao, các mạch khối u mới tiếp tục phát triển; khi nó ở mức thấp, các mạch khối u mới co lại. Sự tương tác của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và angiopoietin -2 ở rìa của khối u đang mở rộng dẫn đến sự hình thành mạch.

Trong các tế bào khối u ác tính ở người, vào năm 1999, Maniotis và các đồng nghiệp ban đầu đã xác định được con đường thay thế thứ ba của quá trình hình thành mạch máu khối u, mà họ đặt tên là mô phỏng mạch máu để nhấn mạnh sự phát triển của các mạch máu mới độc lập với sự hình thành mạch [2]. “Vasculogenic” được chọn để biểu thị sự hình thành de novo của con đường, và “bắt chước” được chọn vì con đường mà các tế bào khối u sử dụng để truyền chất lỏng đến các mô rõ ràng không phải là mạch máu. Theo một nghiên cứu của phân tích chip gen microarray. Mô phỏng mạch máu mô tả khả năng tạo ra các động mạch máu được tạo thành từ các tế bào khối u chứ không phải các tế bào nội mô của ung thư. Theo đó, sự phát triển của các mạch máu trong khối u có thể bị ảnh hưởng trực tiếp bởi các tế bào ung thư.

IV. SỰ HÌNH THÀNH MẠCH VÀ MẬT ĐỘ VI MẠCH TRONG U LYMPHO HODGKIN

U lympho tạo thành một nhóm lớn các rối loạn tăng sinh tế bào lympho. U lympho Hodgkin, một loại ung thư hạch, được đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào Hodgkin-Reed-Stenberg, có thể là tế bào đơn

nhân hoặc đa nhân. U lympho Hodgkin có thể được phân loại thành u lympho Hodgkin cổ điển và u lympho Hodgkin chiếm ưu thế tế bào lympho nốt. U lympho Hodgkin cổ điển, là phân nhóm phổ biến hơn (chiếm khoảng 95% các trường hợp lympho Hodgkin), bao gồm các phân nhóm tế bào hỗn hợp, xơ cứng nốt và các phân nhóm giàu tế bào lympho. Ngược lại, u lympho Hodgkin chiếm ưu thế tế bào lympho nốt là một phân nhóm hiếm gặp, chỉ chiếm 5% các trường hợp lympho Hodgkin và được đặc trưng bởi các tế bào chiếm ưu thế tế bào lympho [4].

Các tế bào viêm như tế bào T và B, đại thực bào liên quan đến khối u, tế bào mast, tế bào plasma, bạch cầu ái toan, tế bào ức chế có nguồn gốc từ tủy và tế bào giết người tự nhiên có trong vi môi trường khối u lympho Hodgkin và tiết ra các cytokine và chemokine kiểm soát sự hình thành mạch khối u, tiến triển, và di căn.

Chất trung gian chính của sự hình thành mạch khối u là yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. Trong u lympho Hodgkin, cả tế bào Hodgkin-Reed-Stenberg và đại thực bào liên quan đến khối u đều tiết ra yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. Tuy nhiên, việc thiếu kết nối giữa biểu hiện tăng trưởng nội mô mạch máu và mật độ vi mạch cho thấy rằng các phân tử tiền và chống tạo mạch khác, chẳng hạn như yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-2, yếu tố tăng trưởng tế bào gan và yếu tố cảm ứng thiếu oxy 1 alpha, cũng có thể đóng một vai trò trong việc điều chỉnh sự hình thành mạch trong u lympho Hodgkin [4]. Ít nhất hai quá trình tạo mạch khác nhau dường như có liên quan đến việc thúc đẩy sự phát triển và tiến triển của ung thư hạch: tác dụng cận tiết của môi trường vi mô khối u proangiogen và kích thích tế bào

ung thư tự tiết thông qua sản xuất yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu bởi các tế bào ung thư hạch. Khi so sánh với dữ liệu từ các khối u rắn khác, có rất ít thông tin liên quan đến vai trò của đường truyền tín hiệu yếu tố tăng trưởng tế bào gan trong u lympho. Tuy nhiên, trong các dòng tế bào ung thư hạch tế bào B và mẫu bệnh nhân, không có bằng chứng về sự khuếch đại gen.

Trong quá trình mô tả đặc tính của yếu tố tăng trưởng tế bào gan (HGF), như một protein được tiết ra từ nguyên bào sợi nhằm thúc đẩy sự vận động và xâm lấn ma trận của các tế bào biểu mô, người ta đã quan sát thấy HGF xâm lấn vào collagen. HGF, một yếu tố có nguồn gốc từ nguyên bào sợi, đóng vai trò tạo điều kiện cho các tế bào ung thư xâm lấn mạnh mẽ. Môi trường vi mô của các khối u di căn đóng một vai trò quan trọng trong sự xâm chiếm và phát triển của di căn. Các tế bào gồm; bao gồm tế bào viêm, tế bào nội mô và nguyên bào sợi, góp phần hình thành môi trường vi mô di căn. Chức năng của HGF như một yếu tố có nguồn gốc từ tế bào cơ địa ảnh hưởng đến khả năng xâm lấn của tế bào ung thư trong môi trường vi mô khối u. Việc ức chế hoạt động HGF đã được chứng minh là ngăn chặn sự xâm lấn do nguyên bào sợi mô đệm gây ra [10].

Ngoài ra, các yếu tố chuyển tiếp biểu mô trung mô, còn được gọi là thụ thể (MET) các thụ thể MET có trong exosome đã được phát hiện là có tác dụng thúc đẩy sự hình thành môi trường vi mô di căn trong khối u ác tính di căn [10]. Các exosome có nguồn gốc từ tế bào u ác tính ở chuột và người có tính di căn cao chứa hàm lượng thụ thể MET cao. Các exosome tuần hoàn này định vị tại các vị trí mô di căn và làm tăng tính thấm của mạch máu, do đó thúc đẩy sự di chuyển của tế bào

khối u. Hơn nữa, các exosome góp phần kích hoạt MET trong các tế bào có nguồn gốc từ tủy xương, dẫn đến việc tái lập trình chúng thành kiểu hình tạo mạch. Những tế bào có nguồn gốc từ tủy xương này di chuyển đến và có thể góp phần tạo mạch, xâm lấn và di căn.

Hơn nữa, không rõ liệu các u lympho tích cực có liên quan đến mật độ vi mạch cao hay không. Theo một nhóm các nhà khoa học, mật độ vi mạch lớn hơn ở các u lympho xâm lấn cũng như u lympho ác tính hơn so với các hạch phản ứng. Tuy nhiên, người ta đã phát hiện ra rằng mật độ vi mạch trong các hạch phản ứng nhiều hơn hoặc ngang bằng với mật độ được thấy trong u lympho, đặc biệt là u lympho tế bào lớn.

Korkolopoulou và cộng sự, đã chứng minh rằng mật độ vi mạch trong u lympho Hodgkin giảm theo tiến trình giai đoạn theo Ann Arbor giai đoạn I-IV [5]. Nghiên cứu sâu hơn đã điều tra biểu hiện của yếu tố cảm ứng thiếu oxy 1 alpha trong u lympho Hodgkin và phát hiện ra rằng nó có trong các tế bào tế bào Hodgkin-Reed-Stenberg nhưng không tương quan với sự gia tăng mật độ vi mạch. Một nghiên cứu khác tập trung vào các cytokine yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi và các thụ thể của chúng trong các tế bào Hodgkin-Reed-Stenberg nhưng không tìm thấy mối tương quan trực tiếp giữa biểu hiện của chúng và sự hình thành các mạch máu mới. Ở những bệnh nhân mắc bệnh u lympho Hodgkin, mức độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và yếu tố tăng trưởng tế bào gan trước khi điều trị tăng lên nhưng giảm đáng kể sau khi điều trị, và cả mức độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu trước và sau khi điều trị đều được coi là yếu tố dự báo khả năng sống sót. Hơn nữa, nồng độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu huyết thanh tăng

cao ở bệnh nhân u lympho Hodgkin trước điều trị đã giảm trong trường hợp thuyên giảm hoàn toàn kéo dài, nhưng vẫn cao hơn so với người khỏe mạnh. Dimtsas và cộng sự, đã đánh giá mô hình biểu hiện của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu -A và thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu -1 và -2 trong u lympho Hodgkin cổ điển và tế bào lympho nốt nhận thấy rằng chúng được biểu hiện trong tế bào Hodgkin-Reed-Stenberg và các tế bào lympho và mô bào [6].

V. SỰ HÌNH THÀNH MẠCH VÀ MẬT ĐỘ VI MẠCH TRONG U LYMPHO KHÔNG HODGKIN

U lympho tế bào B, bao gồm u lympho tế bào B lớn lan tỏa, u lympho dạng nang, u lympho vùng biên ngoài hạch, bệnh bạch cầu lympho mạn tính và u lympho tế bào vỏ, chiếm 88% tổng số u lympho không Hodgkin. U lympho, trong khi u lympho tế bào T và tế bào giết người tự nhiên là 12%. U lympho tế bào T hung dữ hơn u lympho tế bào B [8].

Trong u lympho Burkitt và u lympho tế bào T ngoại vi, mật độ vi mạch có xu hướng cao hơn, trong khi nó có xu hướng có giá trị trung gian trong u lympho tế bào B, bao gồm u lympho tế bào B lớn lan tỏa và u lympho dạng nang thấp hơn. Ở u lympho tế bào B, bao gồm u lympho tế bào B lớn lan tỏa, mật độ mạch máu tăng lên (được xác định bởi chỉ số trưởng thành mạch máu, được tính bằng tỷ lệ LH39/CD34⁺ trên tất cả các mạch CD34⁺) đã được chứng minh so với ở u lympho dạng nang [7]. Về mặt cấu trúc, chất nền của tế bào B-u lympho chứa các mạch chưa trưởng thành. Các mao mạch này được tạo thành từ hai tế bào nội mô song song với nhau và có tế bào chất dày hơn, tạo ra một lòng ống giống như một khe. Đặc điểm phân biệt của u lympho tế bào B cấp trung bình và cấp thấp

ở dạng nang là màng đáy liên tục bao quanh các mao mạch có cửa sổ biệt hóa. Lòng mạch máu trong u lympho tế bào B cấp thấp có thể phát triển theo hai cách khác nhau: bằng cách làm cong thân tế bào nội mô hoặc thường xuyên hơn là bằng cách hợp nhất các không bào nội bào trong các tế bào nội mô không biệt hóa. Mặt khác, các u lympho tế bào B cao cấp thường có một mô hình phát triển mạch máu riêng biệt được xác định bằng cách tạo ra một lòng mạch giống như khe thông qua quá trình tạo mạch mới. Không có mối quan hệ nào giữa mật độ vi mạch và phân nhóm mô học của u lympho [7], [1].

Các nghiên cứu khác về u lympho và u lympho tế bào B lớn lan tỏa đã tìm thấy mối tương quan, hoặc không có mối tương quan giữa mật độ vi mạch và biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. Gratzinger và cộng sự, báo cáo rằng mật độ vi mạch trung bình tương quan đáng kể với cường độ nhuộm yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu [8]. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng ở cả u lympho tế bào T và tế bào B ở da, mật độ vi mạch cao hơn so với da có thâm nhiễm bạch huyết lành tính ở da. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng ở cả u lympho tế bào T và tế bào B ở da, mật độ vi mạch cao hơn so với da có thâm nhiễm bạch huyết lành tính ở da. Theo nghiên cứu, u lympho tế bào T tích cực biểu hiện mức độ biểu hiện cao của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu -A so với u lympho tế bào B xác xược. Điều này cho thấy rằng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu-A có thể đóng một vai trò trong sự tiến triển và tính nhanh chóng của một số loại ung thư hạch. Điều đáng chú ý là trong khi một số ít u lympho dạng nang biểu hiện các biểu hiện khác nhau của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu -A, thì đó không phải là một đặc điểm nhất quán trên tất cả các u lympho tế

bào B không rõ ràng. Các mức biểu hiện thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu tương quan với mức biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu trong u lympho tế bào B lớn lan tỏa [8]. Bệnh bạch cầu lympho mạn tính cũng thể hiện thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu ngăn ngừa quá trình chết theo chương trình và tăng quá trình phosphoryl hóa thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. Các phương pháp hóa mô miễn dịch đã chứng minh sự biểu hiện của thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, cho thấy rằng con đường tải nạp yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu đang hoạt động trong bệnh bạch cầu lympho mạn tính [8], [1].

Yếu tố cảm ứng thiếu oxy 1 alpha và -2 và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu có biểu hiện thấp hơn ở người xác xược so với u lympho ác tính. U lympho không hoạt động chuyển thành u lympho xâm lấn, thể hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu -A. Sự hình thành mạch cũng tương quan với mật độ tế bào mast trong B-u lympho, tùy theo khả năng giải phóng các yếu tố tạo mạch của tế bào mast [9].

VI. SAO CHÉP MẠCH MÁU VÀ TĂNG TRƯỞNG VI MẠCH GÂY LỒNG RUỘT TRONG U LYMPHO

Crivellato và cộng sự, đã chứng minh rằng trong u lympho tế bào B ở cấp độ siêu tế bào, các tế bào khối u xen kẽ chặt chẽ với các tế bào nội mô và mối quan hệ này có thể được nhận ra trong giai đoạn đầu của quá trình hình thành mạch, như một biểu hiện của sự bất chức tạo mạch [9]. Các tế bào khối u bạch huyết thực sự xen kẽ chặt chẽ với các tế bào nội mô không bào và mối quan hệ này có thể được nhận ra trong giai đoạn đầu của quá

trình hình thành mạch khi các tế bào nội mô chưa trưởng thành chưa hình thành lòng mạch. Hơn nữa, các tế bào khối u dường như được bao bọc hoàn toàn bởi sự mở rộng tế bào chất của một hoặc nhiều tế bào nội mô, trong khi không gian mạch máu đôi khi được lót bởi các tế bào khối u bạch huyết. Hơn nữa, Crivellato et al, cho thấy rằng cả B-U lympho cấp thấp và cấp cao đều phát triển các cầu nối xuyên thấu trong các mạch lớn hơn, khiến mạch gốc chia thành hai hoặc nhiều phần, cho thấy rằng một phương thức tăng trưởng mạch máu cũng diễn ra trong B-U lympho. Mô hình mạch máu này thường xảy ra ở trung tâm hơn là ở rìa của u lympho [9].

Sử dụng phương pháp hóa mô miễn dịch và hình ảnh laser đồng tiêu, nhiều bằng chứng về sự bất chức mạch máu đã được tìm thấy trong các u lympho hệ thống thần kinh trung ương lan tỏa nguyên phát. Các nghiên cứu đã chứng minh rằng nhiều loại tế bào, bao gồm tế bào khối u CD20⁺, tế bào nội mô CD 31⁺, tế bào aquaporin-4⁺ tế bào khối u, tế bào nội mô CD31⁺ và tế bào khối u CD20⁺ và tế bào aquaporin-4⁺ tham gia vào quá trình hình thành mạch. Tế bào ung thư hạch tế bào B u lympho hệ thống thần kinh trung ương lan tỏa nguyên phát cho thấy khả năng tích cực với kháng thể chống CD20. Sự ổn định và hoạt động của hàng rào máu não có liên quan đến biểu hiện tế bào aquaporin-4 và biểu hiện này thay đổi trong điều kiện thần kinh phá vỡ. Phù quanh khối u có liên quan đến biểu hiện tế bào aquaporin-4, và tế bào aquaporin-4 được tăng lên đáng kể và phân phối lại trên biên giới của các tế bào khối u trong u nguyên bào thần kinh đệm [8], [1].

Năm 2003, Passalidou et al, cho thấy mật độ vi mạch ở paracortex lớn hơn đáng kể so

với các nang trong các hạch bạch huyết phản ứng và ở u lympho dạng nang. Thật thú vị, cả nang phản ứng và tân sinh không khác biệt đáng kể về mật độ vi mạch. Ngoài ra, vùng cận vỏ não của các nút phản ứng cho thấy mật độ vi mạch cao hơn so với vùng cận vỏ u lympho dạng nang, chứng tỏ rằng sự hình thành mạch do khối u gây ra kém hiệu quả hơn so với sự hình thành mạch bình thường ở các nút phản ứng [7]. Kết hợp lại với nhau, những phát hiện này cho thấy rằng mô phỏng mạch máu và các phương thức tạo mạch thay thế có thể đóng một vai trò quan trọng trong sự tiến triển và sống sót của u lympho và có thể góp phần phát triển các chiến lược điều trị mới nhắm vào sự hình thành khối u.

VII. Ý NGHĨA TIỀN LƯỢNG, ĐIỀU TRỊ CỦA SỰ HÌNH THÀNH MẠCH TRONG U LYMPHO. THAY THẾ, PHÁT TRIỂN MẠCH MÁU NHƯ MỘT CƠ CHẾ KHÁNG LẠI CÁC LIỆU PHÁP CHỐNG TẠO MẠCH

Do tính đa dạng của bệnh tật, các phân loại khác nhau và các kỹ thuật nghiên cứu, ý nghĩa tiên lượng và dự báo của mật độ vi mạch và các biến số tạo mạch trong u lympho vẫn còn gây tranh cãi (hóa mô miễn dịch, nồng độ huyết thanh của các dấu hiệu tạo mạch, chiết xuất mRNA). Ước tính mật độ vi mạch và yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu rất quan trọng đối với sự phát triển của NHL [8]. Nhiều cuộc điều tra đã điều tra mối liên hệ giữa mật độ vi mạch, biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và tiên lượng u lympho; tuy nhiên, những nghiên cứu này đã tạo ra những phát hiện trái ngược nhau. U lympho tế bào B lớn lan tỏa kháng hóa chất và những người có u lympho nhạy cảm với hóa chất có các kiểu mật độ vi mạch khác nhau. Bệnh không tiến triển (PFS) và tỷ lệ sống sót chung (OS) cao

hơn ở những bệnh nhân u lympho dạng nang được điều trị bằng hóa trị liệu kết hợp với interferon-alpha2b chống tạo mạch, khi mật độ vi mạch cao trước khi điều trị. Tuy nhiên, không có mối liên quan giữa mật độ vi mạch tăng cao và biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu ở những người mắc sau khi điều trị bằng anthracycline. Nồng độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu huyết thanh cao trước khi điều trị đã được chứng minh là chỉ số tiên lượng sống sót trong u lympho. Tuy nhiên, người ta đã phát hiện ra rằng nồng độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu trong huyết thanh trước điều trị có tương quan nghịch với cả tỷ lệ OS và tỷ lệ sống sót không mắc bệnh ở u lympho tế bào T và B. Nồng độ yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu huyết thanh cao cũng có liên quan đến kết quả bất lợi ở bệnh nhân u lympho tế bào B lớn lan tỏa [8], [1].

Hơn nữa, biểu hiện yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi -1 tương quan với tần suất thuyên giảm hoàn toàn thấp hơn ở bệnh nhân u lympho, trong khi biểu hiện yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-2 có liên quan đến hệ điều hành kém và PFS kém. Hơn nữa, Ngoài ra, nồng độ yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-2 trong máu không thay đổi sau hóa trị liệu, cũng như không có mối liên hệ nào được thiết lập giữa mật độ vi mạch và cấp độ mô học hoặc tiên lượng. Nồng độ yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-2 cao trước khi điều trị đã được chứng minh là có thể dự đoán độc lập khả năng sống sót, bất kể các yếu tố rủi ro khác. Mức độ hòa tan của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu, yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi-2 và giảm sau xạ trị ở bệnh nhân u lympho. Chặn con đường yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu - thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu bằng kháng

thể trung hòa hoặc chất ức chế tyrosine kinase làm giảm mức gây ra quá trình chết theo chương trình trong bệnh bạch cầu lympho mạn tính. Biểu hiện cao của cả yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu và thụ thể yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu -1 ở bệnh nhân u lympho tế bào T ngoại vi có liên quan đến việc tăng OS và PFS sau khi điều trị bằng anthracycline [9]. Tuy nhiên, biểu hiện mô cao hơn của yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu có liên quan đến kết quả bất lợi. Khi so sánh với các hạch bạch huyết phản ứng, yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu -A đã được phát hiện là biểu hiện quá mức trong khối u và tế bào nội mô trong u lympho tế bào T, và sự biểu hiện quá mức này có liên quan đến thời gian sống sót ngắn. Tăng biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu có liên quan đến u lympho tế bào B lớn lan tỏa tích cực và các phân nhóm của u lympho tế bào B lớn lan tỏa với tiên lượng xấu, cũng như sự chuyển đổi từ u lympho tế bào B xác xược. Biểu hiện yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu trong u lympho hệ thống thần kinh trung ương lan tỏa nguyên phát tương quan với mật độ vi mạch và có liên quan đến khả năng sống sót lâu hơn và những thay đổi đối với hàng rào máu não.

Một phản ứng thích nghi đối với việc sử dụng thuốc chống ung thư và thuốc chống tạo mạch thông thường để thiết lập lại các đặc tính bình thường của mạch máu, cải thiện hiệu quả điều trị và phân phối thuốc, được thể hiện bằng sự chuyển đổi từ tạo mạch sang tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột. Sự hình thành mạch nảy mầm là phổ biến ở các khối u không được điều trị, nhưng

bao gồm tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột là phổ biến sau liệu pháp ngăn chặn, phục hồi mạch máu với tỷ lệ tăng sinh nội mô khiêm tốn. Một con đường chính của sự đề kháng mắc phải đối với liệu pháp chống tạo mạch là sự tăng trưởng không tạo mạch. Bằng cách sử dụng mạch máu hiện có và tăng tỷ lệ mạch máu đồng chọn, các tế bào khối u có thể kháng lại các phương pháp điều trị kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu. Một cách để kháng lại các phương pháp điều trị bằng thuốc kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu là đồng chọn mạch máu.

VIII. KẾT LUẬN

Bằng chứng tài liệu cuối cùng đã chứng minh rõ ràng rằng ngay cả khi sự hình thành mạch là một dấu hiệu đặc trưng của sự tiến triển của ung thư, một phương thức thay thế mạch máu của sự phát triển khối u xảy ra, bao gồm tăng trưởng vi mạch gây lòng ruột, sự đồng chọn mạch máu và mô phỏng mạch máu, và trong bối cảnh này, các khối u có thể có các khu vực trong sự hình thành mạch khối u cổ điển nào xảy ra và những khối u khác trong đó diễn ra quá trình tạo mạch thay thế.

Do đó, những tiến bộ trong sinh học ung thư do phát hiện ra sự tăng trưởng không tạo mạch có khả năng dẫn đến các bước tiếp theo đối với các phương pháp điều trị ung thư hiệu quả hơn. Trong bối cảnh này, một chiến lược điều trị mới tiềm năng khi một khối u tạo mạch được điều trị bằng phân tử chống tạo mạch “trốn thoát” bằng cách trở thành không tạo mạch và không đáp ứng với điều trị chống tạo mạch có thể là kết hợp các hóa chất chống tạo mạch với việc ngăn chặn sự co mạch máu, lựa chọn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Văn Tuyền.** Nghiên cứu phân loại u lympho ác tính không Hodgkin tế bào B theo WHO 2008, luận án tiến sỹ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội, 2021.
2. **Ribatti, D.; Pezzella, F** (2021). Overview on the Different Patterns of Tumor Vascularization. *Cells* 2021,10,639.
3. **Pezzella, F.; Pastorino, U.; Tagliabue, E.; et al** (1997). Non-Small-Cell Lung Carcinoma Tumor Growth without Morphological Evidence of Neo-Angiogenesis. *Am.J.Pathol.* 1997,151,1417-1423.
4. **Holash, J.; Maisonpierre, P.C.; Compton, D.; et al** (1999). in Tumors Mediated by Angiopoietins and VEGF. *Science* 1999, 284, 1994-1998.
5. **Korkolopoulou, P.; Thymara, I.; Kavantzias, N.;** (2005). Angiogenesis in Hodgkin's Lymphoma: A Morphometric Approach in 286 Patients with Prognostic Implications. *Leukemia* 2005, 19, 894-900.
6. **Dimtsas, G.S.; Georgiadi, E.C.; Karakitsos, P.;** (2014). Vassilakopoulos, Prognostic Significance of Immunohistochemical Expression of the Angiogenic Molecules Vascular Endothelial Growth Factor-A, Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-1 and Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-2 in Patients with Classical Hodgkin Lymphoma. *Leuk.Lymphoma* 2014,55,558-564.
7. **Passalidou, E.; Stewart, M.; Trivella, M.; et al** (2007). Vascular Patterns in Reactive Lymphoid Tissue and in Non-Hodgkin's Lymphoma. *Br. J. Cancer* 2003, 88, 553-559.
8. **Gratzinger, D.; Zhao, S.; Marinelli, R.J.; et al** (2007). Y. Microvessel Density and Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptors in Diffuse Large B-Cell Lymphoma Subtypes. *Am. J. Pathol.* 2007, 170, 1362-1369.
9. **Crivellato, E.; Nico, B.; Vacca, A.;** (2003). Ribatti, D. B-Cell Non-Hodgkin's Lymphomas Express Heterogeneous Patterns of Neovascularization. *Haematologica* 2003, 88, 671-678.
10. **Gong, C.; Xiong, H.; Qin, K.; et al** (2022). MET alterations in advanced pulmonary sarcomatoid carcinoma. *Front. Oncol.* 2022, 12, 1017026.