

ĐẦU CỔ - LỒNG NGỰC

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI BIỂU MÔ TUYẾN DI CĂN NÃO
CÓ ĐỘT BIẾN EGFR BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE (TKIs)Ninh Thị Thảo¹, Lê Thị Lệ Uyên¹,
Phùng Ngọc Nam¹, Mai Thị Hồng Quỳnh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi (UTP) biểu mô tuyến di căn não có đột biến EGFR bằng thuốc TKIs và một số yếu tố liên quan đến PFS.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên bệnh nhân UTP biểu mô tuyến di căn não có đột biến EGFR (Del exon 19 hoặc L858R exon 21) được điều trị bằng thuốc ức chế Tyrosine kinase có kết hợp với xạ toàn não hoặc gamma knife hoặc không tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 01/2018 đến 6/2023.

Kết quả: Có 46 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình $55 \pm 10,6$; tỷ lệ nam/nữ là 1,3/1. Đột biến Del exon 19 hay gặp hơn, ở 30 bệnh nhân chiếm 65,2%. Đáp ứng một phần đạt được ở 30 (65,2%) bệnh nhân; tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 93,5%. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến tiến (PFS) là 11,5 tháng. Trung vị PFS tại tổn thương di căn não là 11 tháng. Trung vị PFS ở BN có đột biến exon 19 và exon 21 là 13,7 tháng và 8,0 tháng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trung vị PFS của nhóm có 1-3 ổ di căn não và >3 ổ di căn não là

12,5 tháng và 8,0 tháng, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Không có sự khác biệt về PFS giữa điều trị TKI đơn thuần và kết hợp với xạ trị tại não.

Kết luận: Điều trị thuốc TKIs trên bệnh nhân UTP biểu mô tuyến di căn não mang lại tỷ lệ đáp ứng toàn thể cũng như đáp ứng tại não cao, kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

Từ khóa: TKIs, ung thư phổi di căn não, đột biến EGFR

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF
PATIENTS WITH BRAIN-
METASTATIC, EGFR-MUTATED
LUNG ADENOCARCINOMA USING
TYROSINE KINASE INHIBITORS
(TKIs)

Objective: To evaluate the treatment outcomes of patients with brain-metastatic, EGFR-mutated lung adenocarcinoma treated with TKIs (Tyrosine kinase inhibitors), and factors associated with their progression-free survival (PFS).

Subjects and Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on patients with EGFR-mutated (Del exon 19 or L858R) lung adenocarcinoma with brain metastases, treated with TKIs, either combined with whole-brain radiotherapy or gamma knife, or without

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Ninh Thị Thảo

Email: ninhthaont@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

radiotherapy at Hanoi Oncology Hospital from January 2018 to June 2023.

Results: 46 eligible patients were enrolled. Their average age was 55 ± 10.6 years; the male/female ratio was 1.3:1. The Del exon 19 mutation was more common, found in 30 patients (65.2%). Partial response was achieved in 30 patients (65.2%), with a disease control rate of 93.5%. The median PFS was 11.5 months. The median PFS for patients with brain metastases was 11 months. The median PFS for patients with exon 19 and exon 21 mutations was 13.7 months and 8.0 months, respectively, with a statistically significant difference ($p < 0.05$). The median PFS for patients with 1-3 brain metastases and those with more than 3 brain metastases was 12.5 months and 8.0 months, respectively, but the difference was not statistically significant ($p > 0.05$). There was no difference in PFS between patients treated with TKIs alone and those treated with a combination of TKIs and brain radiotherapy.

Conclusion: Treatment with TKIs in lung adenocarcinoma patients with brain metastases provides a high ORR and brain response, and prolong PFS.

Keywords: TKIs, brain metastatic lung cancer, EGFR mutation

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những bệnh ung thư phổ biến nhất trên thế giới. Theo thống kê của Globocan năm 2020, trên thế giới có khoảng 2,2 triệu ca mới mắc UTP, chiếm 11,4% tổng số ca mới mắc. UTP là loại ung thư gây tử vong hàng đầu ở nam giới, hàng năm có khoảng 1,8 triệu người chết, chiếm tỷ lệ 18% tổng số ca tử vong do ung thư[7].

Trước đây, di căn não được biết đến là yếu tố tiên lượng xấu, bệnh tiến triển nhanh

với các triệu chứng thần kinh và thời gian sống thêm trung bình từ 4 – 6 tuần nếu không điều trị, điều trị ung thư phổi di căn não còn nhiều khó khăn do phần lớn các thuốc hóa chất không hoặc ít qua được hàng rào máu não. Các điều trị nhắm đích là các thuốc phân tử nhỏ có khả năng qua được hàng rào máu não. Tại Việt Nam đột biến EGFR chiếm tỷ lệ khá cao (lên đến 35%)[1]. Hiện nay có 3 thế hệ TKIs được chấp thuận cho điều trị bước 1 ở bệnh nhân UTPKTBN di căn não có đột biến EGFR. Theo nghiên cứu FLAURA, tỷ lệ đáp ứng tại não của TKIs thế hệ 1 và Osimertinib lần lượt là 68% và 91%, PFS tại não của nhóm dùng Osimertinib và TKIs thế hệ 1 lần lượt là 15,2 tháng và 9,6 tháng[8].

Vì vậy điều trị thuốc ức chế tyrosine kinase (TKIs) được coi là điều trị chuẩn hiện nay cho UTPKTBN giai đoạn di căn não có đột biến EGFR được hướng dẫn trong thực hành lâm sàng ung thư tại Mỹ và Châu Âu. Tại Việt Nam, thuốc TKIs đã được chấp thuận trong điều trị ung thư phổi di căn não có đột biến EGFR. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị của phác đồ này. Vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “**Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến di căn não có đột biến EGFR bằng TKI tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội**” với hai mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư phổi biểu mô tuyến di căn não có đột biến EGFR.

2. Đánh giá kết quả điều trị và một số tác dụng không mong muốn của điều trị thuốc TKIs có hoặc không kết hợp với xạ trị tại não trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm: Chọn các bệnh nhân được điều trị từ 1/2018 đến 6/2023 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân nghiên cứu:

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN loại ung thư biểu mô tuyến có đột biến gen EGFR mất đoạn exon 19 hoặc L858R exon 21 (thực hiện trên mẫu mô) bằng các kỹ thuật PCR, giải trình tự gen

- Bệnh nhân mới chẩn đoán ban đầu hoặc bệnh nhân chẩn đoán tái phát sau điều trị triệt căn đều được thu nhận vào nghiên cứu

- Chẩn đoán di căn não được xác định bởi MRI sọ não

- Tuổi từ 18 trở lên, chỉ số toàn trạng PS 0-2 (theo ECOG)

- Được điều trị các thuốc TKIs bước 1 có kết hợp với tia xạ tại não hoặc không. Thời gian điều trị ít nhất 2 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu

- Bệnh nhân có tình trạng thần kinh được kiểm soát ổn định

- Bệnh nhân mới điều trị lần đầu, không có ung thư thứ 2 cùng lúc

- Bệnh nhân có đầy đủ thông tin về hành chính, tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng và được lưu trữ trong hồ sơ bệnh án.

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh ung thư khác kèm theo

- Bệnh nhân được điều trị TKIs trước khi phát hiện di căn não

- Tổn thương di căn não đã được vi phẫu

lấy u hoặc sinh thiết làm GPB

- Những BN ngưng dùng thuốc (khi bệnh chưa có dấu hiệu tiến triển hoặc gặp tác dụng phụ trầm trọng) vì lý do chủ quan của BN và người nhà, BN từ chối hợp tác, không theo dõi được hoặc không được đánh giá đầy đủ trong quá trình điều trị.

2.3. Cỡ mẫu: cỡ mẫu được xác định bằng công thức áp dụng cho nghiên cứu ngang mô tả

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

Với tỉ lệ đáp ứng lấy từ nghiên cứu trước $p = 0,7[4]$, độ chính xác mong muốn là 0,15; 95% khoảng tin cậy.

2.4. Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiến cứu

2.5. Cách thức tiến hành:

- Thu thập hồ sơ bệnh án theo mẫu bệnh án

- Chọn bệnh nhân đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu

- Ghi nhận các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng trước khi điều trị.

- Đánh giá bệnh nhân sau điều trị.

2.6. Phân tích số liệu: số liệu được nhập và phân tích sử dụng phần mềm SPSS 21.0. Các chỉ tiêu nghiên cứu bao gồm:

- Tỷ lệ đáp ứng

- Thời gian sống thêm không bệnh (PFS)

2.7. Đạo đức nghiên cứu

- Phương pháp điều trị đã được áp dụng ở nhiều nước trên thế giới, thuốc cũng đã được đưa vào “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị Ung thư phổi không tế bào nhỏ” của Bộ Y tế.

- Có sự cho phép của bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và thông qua hội đồng đạo đức của bệnh viện .

- Có sự đồng ý hợp tác của bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

Tuổi trung bình là $55 \pm 10,6$ tuổi, tuổi trung vị là 58 tuổi. Tuổi cao nhất là 70 và

thấp nhất là 27 tuổi. Nhóm người cao tuổi (≥ 60) chiếm tỷ lệ cao nhất là 39,4%.

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Triệu chứng		n	%
Triệu chứng hô hấp	Ho	34	51,5
	Khó thở	13	19,7
	Ho khạc đờm máu	4	6,1
Triệu chứng do chèn ép và xâm lấn	Đau ngực	28	42,4
	Chèn ép TMC	2	3,1
Triệu chứng, hội chứng thần kinh	Hội chứng tăng áp lực nội sọ	21	31,8
	Liệt vận động	4	6,1
	Liệt thần kinh sọ	1	1,5
	Co giật	3	4,5
Triệu chứng toàn thân	Mệt mỏi, chán ăn	17	25,8
	Gầy sút cân	9	13,6
Số lượng ổ di căn não	1 ổ	12	26,1
	2-3 ổ	26	56,5
	>3 ổ	8	17,4
Kích thước ổ di căn não	$\leq 1\text{cm}$	11	24,0
	1,1-2cm	22	47,8
	2,1-3cm	7	15,2
	>3 cm	5	10,9
	Di căn màng não	1	2,1
Tình trạng đột biến EGFR	Đột biến exon 19	30	65,2
	Đột biến exon 21	16	34,8

Nhận xét: Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là ho (51,5%), đau ngực (42,4%). Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng thần kinh chiếm 43,9%, trong đó thường gặp nhất là hội chứng tăng áp lực nội sọ chiếm 31,8%.

Về số lượng ổ di căn não: Chỉ 1 ổ di căn chiếm 26,1%, 2-3 ổ di căn não chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,5%. Về kích thước lớn nhất u

di căn não thì hay gặp nhất là u từ 1 đến 2cm chiếm 47,8%, sau đó là u $\leq 1\text{cm}$ chiếm 24%. Có 1 trường hợp di căn màng não chiếm 2,1%.

Đột biến exon 19 hay gặp hơn, chiếm tỷ lệ 65,2%.

3.2. Đánh giá đáp ứng

Bảng 4: Số tháng sử dụng thuốc

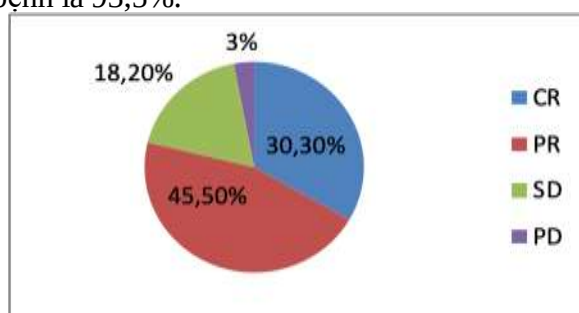
Loại thuốc	Số bệnh nhân	Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)
Gefitinib	11	11,2 ± 4,3	4	20
Erlotinib	12	12,1 ± 6,7	3	27,5
Afatinib	15	13,8 ± 6,3	6	27,6
Osimertinib	8	17,1 ± 6,4	8	30,2

Nhận xét: Số tháng sử dụng thuốc Gefitinib trung bình là 11,2 tháng. Số tháng sử dụng thuốc Erlotinib trung bình là 12,1 tháng. Số tháng sử dụng thuốc Afatinib trung bình là 13,8 tháng. Số tháng sử dụng thuốc Osimertinib trung bình là 17,1 tháng.

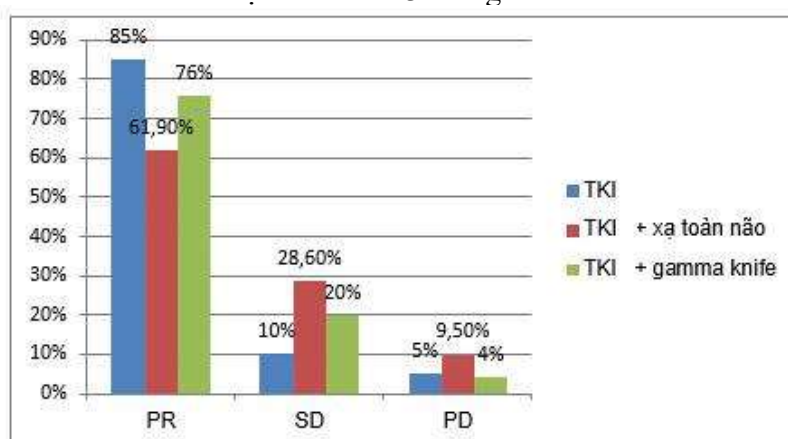
Bảng 5: Đánh giá đáp ứng

Độ đáp ứng	n	Tỷ lệ %
Hoàn toàn	1	2,2
Một phần	30	65,2
Giữ nguyên	12	26,1
Tiến triển	3	6,5

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng là 67,4%, có 01 trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn sau 3 tháng. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 93,5%.

**Biểu đồ 1. Đáp ứng tại não tại thời điểm 3 tháng**

Nhận xét: Tại thời điểm 3 tháng tỷ lệ đáp ứng tại não là 78,8%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 97%. Có 3% bệnh nhân tiến triển tại thời điểm 3 tháng.

**Biểu đồ 2. Tỷ lệ đáp ứng theo phương pháp điều trị**

Nhận xét: Tại thời điểm 3 tháng, 95% BN điều trị TKIs đơn thuần kiểm soát bệnh. Tỷ lệ tiến triển tại 3 tháng của xạ toàn não và gamma knife lần lượt là 9,5% và 4%.

3.3. Đánh giá thời gian sống thêm

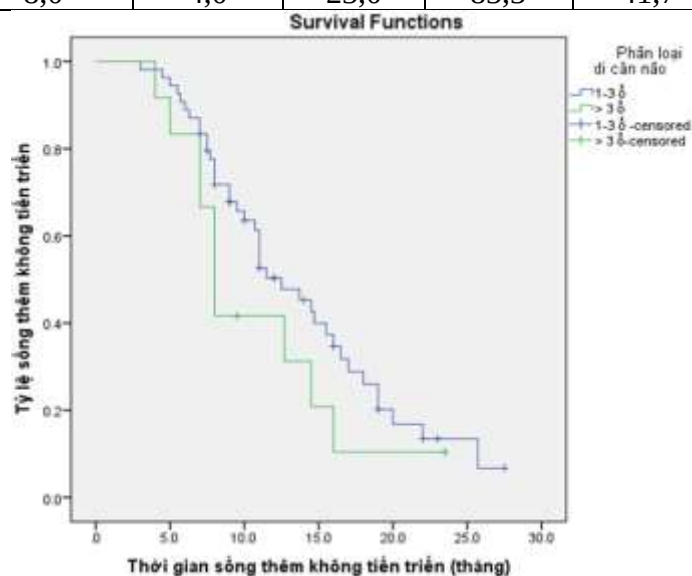
Bảng 6. Sống thêm không tiến triển

Sống thêm không tiến triển						
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	9 tháng (%)	12 tháng (%)	18 tháng (%)
11,5	3,0	27,5	87,9	63,0	48,6	22,9

Nhận xét: Thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) trung vị là 11,5 tháng, ngắn nhất là 3 tháng, dài nhất là 27,5 tháng. PFS 6 tháng, 9 tháng, 18 tháng lần lượt là 87,9%, 63% và 22,9%.

Bảng 7. Thời gian sống thêm không tiến triển theo số ổ di căn não

Số ổ di căn não	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	9 tháng (%)	1 năm (%)	
1-3 ổ (n=38)	12,5	3,0	27,5	88,9	67,8	50,3	0,212
>3 ổ (n= 8)	8,0	4,0	23,0	83,3	41,7	31,3	



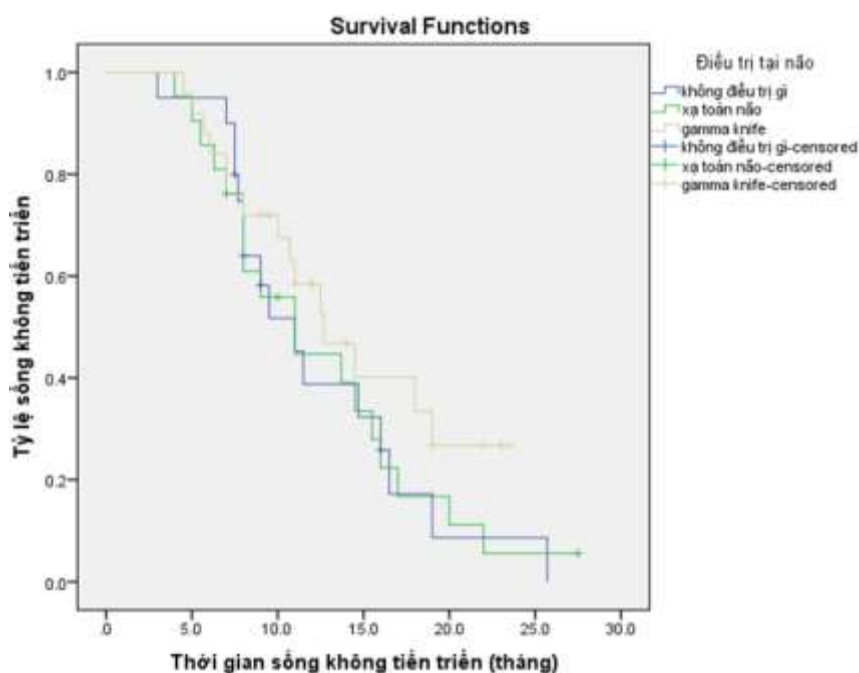
Biểu đồ 3: Thời gian sống thêm không tiến triển theo số lượng ổ di căn não

Nhận xét: Trung vị PFS của nhóm có 1-3 ổ di căn não và >3 ổ di căn não lần lượt là 12,5 tháng và 8,0 tháng. Tỷ lệ bệnh nhân chưa tiến triển tại thời điểm 12 tháng của nhóm ≤ 3 ổ di căn là 50,3%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 8. Thời gian sống thêm không tiến triển theo đột biến EGFR

Loại đột biến	Sống thêm không tiến triển						p
	Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	9 tháng (%)	1 năm (%)	
Exon 19 (n = 30)	13,7	4,0	27,5	93,0	73,4	58,8	0,02
Exon 21 (n = 16)	8,0	3,0	22,0	78,3	43,5	30,4	

Nhận xét: Trung vị PFS ở BN có đột biến exon 19 và exon 21 lần lượt là 13,7 tháng và 8,0 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.



Biểu đồ 4: Thời gian sống thêm không tiến triển theo phương pháp điều trị xạ trị

Nhận xét: Trung vị PFS của nhóm điều trị TKIs đơn thuần, kết hợp với xạ toàn não, kết hợp với gamma knife lần lượt là 11,0 tháng; 11,0 tháng và 12,7 tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả điều trị trên 46 bệnh nhân ung thư phổi di căn não có đột biến EGFR, được điều trị bằng thuốc TKIs, có hoặc không kết hợp với điều trị xạ toàn não hoặc điều trị gamma knife tổn thương di căn não. Tuổi trung bình của bệnh nhân là $55 \pm 10,6$ tuổi. Hầu hết các BN ở lứa tuổi > 40 , nhóm tuổi dưới 40 chiếm tỷ lệ thấp (12.1%). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Theo tác giả Lê Thu Hà (2016), tuổi trung bình là $58,8 \pm 8,6$; có 97,4% BN ở nhóm trên 40 tuổi[2]. Tuổi trung vị trong nghiên cứu của chúng tôi là 58 tuổi tương

đồng với nghiên cứu của Mai Trọng Khoa (2016) là 60,5 tuổi[3].

Nhóm đối tượng trong nghiên cứu của chúng tôi là những BN UTP có di căn não tại thời điểm chẩn đoán nên triệu chứng thần kinh rất thường gặp và đa dạng; hội chứng tăng áp lực nội sọ gặp ở 21 BN (31,8%), 4 BN liệt vận động (6,1%), 3 BN bị co giật (4,5%) và 1 BN liệt dây thần kinh sọ não (1,5%). Tỷ lệ BN có triệu chứng thần kinh chiếm 43,9%. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Nguyễn Thị Thanh Huyền (2018) với hội chứng tăng áp lực nội sọ chiếm tới 74,2[4]. Khác biệt này thể hiện trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ BN có triệu chứng thần kinh thấp, đặc biệt với việc sử dụng MRI để chẩn đoán di căn não nên phát hiện những trường hợp không có biểu hiện lâm sàng. Kết quả các nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng nhóm bệnh nhân có đột biến EGFR có tỷ lệ di căn não cao hơn nhóm không có đột biến[5] [6] [8] [9].

Về số lượng ổ di căn não: Chỉ 1 ổ chiếm 26,1%, có 2-3 ổ chiếm 56,5%, trên 3 ổ chiếm 17,4%. Về kích thước u di căn não lớn nhất: Di căn ≤ 1 cm chiếm 24%, từ 1,1 cm đến 2 cm chiếm 47,8%, từ 2,1 cm đến 3 cm chiếm 15,2% và trên 3 cm chiếm 10,9%. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có giải phẫu bệnh là ung thư biểu mô tuyến và có đột biến ở exon 19 hoặc 21. Tỷ lệ đột biến xóa đoạn exon 19 chiếm 65,2% và đột biến L858R exon 21 chiếm 34,8%. Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu về đột biến EGFR trong và ngoài nước. Trong nghiên cứu của Lê Thu Hà (2016), tỷ lệ đột biến exon 19 là 67,1%[2].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng là 67,4%, có 01 trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ kiểm soát bệnh tại thời điểm 3 tháng là 93,5%. Đáp ứng tại thời điểm 3 tháng của điều trị TKIs đơn thuần, TKIs + xạ toàn não, TKIs + gamma knife lần lượt là 85%, 61,9% và 76%. Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu khác trong nước và trên thế giới. Trong nghiên cứu OPTIMAL trên nhóm đối tượng là BN châu Á (Trung Quốc), ở nhóm điều trị bằng erlotinib, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 2%, đáp ứng một phần là 80% và tỷ lệ kiểm soát bệnh lên tới 96%[9]. Nghiên cứu JO22903 ở BN Nhật Bản, tỷ lệ đáp ứng (đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần) được báo cáo là 78%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 95%[10]. Đánh giá đáp ứng tại não, tại thời điểm 3 tháng, tỷ lệ đáp ứng tại não là 78,8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 97%. Có 3% bệnh tiến triển tại não ở thời điểm đánh giá sau 3 tháng điều trị.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11,5 tháng, (ít nhất: 3 tháng, dài nhất: 27,5 tháng). Kết quả này cũng tương đồng với các nghiên cứu khác trong và ngoài nước với

nhóm đối tượng di căn não có đột biến EGFR với trung vị PFS dao động từ 8,8 tháng đến 12,3 tháng[5] [7] [9]. Trên đối tượng bệnh nhân UTP di căn não, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thời gian sống thêm không tiến triển (PFS) tại não là 11 tháng. Kết quả của chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Huyền (2018) với PFS tại não là 9,1 tháng[4]. Chúng tôi suy luận là do tác dụng của gamma knife lên tổn thương di căn não và nhóm đối tượng của chúng tôi trẻ hơn, không có bệnh nhân nào trên 70 tuổi, trong khi đó có đến 28,4% bệnh nhân trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thanh Huyền là trên 70 tuổi và điều trị kết hợp trong nghiên cứu này chỉ là xạ toàn não[4]. Kết quả PFS tại não không phụ thuộc vào số ổ di căn não, kích thước di căn não lớn nhất và phương pháp điều trị. Chúng tôi tiến hành phân tích mối tương quan giữa sống thêm không tiến triển và một số yếu tố như loại đột biến, phương pháp điều trị. Kết quả nghiên cứu chỉ ra: với tình trạng đột biến gen, có sự khác nhau về trung vị PFS giữa exon 19 và exon 21 là 13,7 và 8 tháng với $p < 0,05$. Theo phương pháp điều trị, trung vị PFS của các nhóm điều trị TKIs đơn thuần, TKIs + xạ toàn não, TKIs + gamma knife tương ứng là 11, 11 và 12,7 tháng, không có sự khác biệt. Kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Yatabe (2015) tiến hành trên 148 bệnh nhân UTP di căn não có đột biến exon 19 hoặc 21 điều trị với TKIs thế hệ 1 đơn thuần thất bại sau xạ não hoặc hóa chất với PFS đạt 11,2 tháng[10].

V. KẾT LUẬN

Điều trị thuốc TKIs trên bệnh nhân UTP biểu mô tuyến di căn não mang lại tỷ lệ đáp ứng chung cũng như đáp ứng tại não cao, kéo

dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Cụ thể là:

- Tỷ lệ đáp ứng một phần đạt 65,2%; tỷ lệ kiểm soát bệnh 93,5%.
- Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 11,5 tháng
- Các yếu tố tiên lượng tốt với sống thêm không tiến triển là đột biến exon 19, không hoặc di căn 1 cơ quan ngoài não.
- Không có sự khác biệt về sống thêm không tiến triển giữa điều trị TKI đơn thuần so với kết hợp xạ trị tại não.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **GLOBOCAN.** Việt Nam 2020
2. **Lê Thu Hà, Trần Văn Thuấn.** Đáp ứng thuốc Erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn. Tạp Chí Y Học Thực Hành 993, 53–55 (2016).
3. **Mai Trọng Khoa, Phạm Văn Thái.** Ứng dụng dao gamma quay trong điều trị khối u di căn não từ ung thư phổi không tế bào nhỏ. tạp chí y học Việt Nam tháng 4- số 1/2013.
4. **Nguyễn Thị Thanh Huyền.** Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ di căn não đột biến EGFR bằng Erlotinib có hoặc không kết hợp với xạ trị tại não. Luận văn thạc sĩ y học đại học Y Hà Nội (2018).
5. **Gow, C.-H. et al.** Comparison of epidermal growth factor receptor mutations between primary and corresponding metastatic tumors in tyrosine kinase inhibitor-naïve non-small-cell lung cancer. Ann. Oncol. 20, 696–702 (2009).
6. **Magnuson, W. J. et al.** Management of Brain Metastases in Tyrosine Kinase Inhibitor-Naïve Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Multi-Institutional Analysis. J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol. 35, 1070–1077 (2017).
7. **Sung, H. et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA. Cancer J. Clin. 71, 209–249 (2021).
8. **Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, Zhou C, Reungwetwattana T, Cheng Y, Chewaskulyong B, Shah R, Cobo M, Lee KH, Cheema P, Tiseo M, John T, Lin MC, Imamura F, Kurata T, Todd A, Hodge R, Saggese M, Rukazenzov Y, Soria JC; FLAURA Investigators.** Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):41-50.
9. **Zhu, Q. et al.** Clinical outcome of tyrosine kinase inhibitors alone or combined with radiotherapy for brain metastases from epidermal growth factor receptor (EGFR) mutant non small cell lung cancer (NSCLC). Oncotarget 8, 13304–13311 (2017).
10. **Yatabe, Y. et al.** EGFR Mutation Testing Practices within the Asia Pacific Region: Results of a Multicenter Diagnostic Survey. J. Thorac. Oncol. 10, 438–445 (2015).

KẾT QUẢ HÓA XẠ ĐỒNG THỜI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN III BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL – CARBOPLATIN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Phan Văn Quân¹, Ninh Thị Thảo¹, Dương Thị Vân Anh¹,
Bùi Thị Liên¹, Nguyễn Lệ Quyên¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá đáp ứng và tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời với paclitaxel – carboplatin ở bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III không mổ được, sử dụng hóa chất phác đồ paclitaxel – carboplatin kết hợp với xạ trị liều 60-66 Gy tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2021 đến 10/2023.

Kết quả: Có tổng số 41 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân nam: nữ là 2,4:1, tuổi trung bình của đối tượng là 61, có 30 (73,2%) bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 0. Ho là triệu chứng lâm sàng khởi phát thường gặp nhất ở 18 (43,9%) bệnh nhân. Có 30 (73,2%) bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá hoặc thuốc lào. Ung thư biểu tuyến chiếm đa số với 24 (58,5%) bệnh nhân, 22 (53,7%) bệnh nhân ở giai đoạn IIIB. Đáp ứng toàn bộ là 27/41 (65,9%) bệnh nhân trong đó 2 (4,9%) bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, trung vị thời gian sống thêm không

bệnh tiến triển là 11 tháng, tỉ lệ sống thêm không bệnh 3 năm là 47,6%. Có 2 bệnh nhân viêm thực quản độ 3, 4 chiếm 4,8%; viêm phổi độ 3, 4 gặp ở 3 trường hợp chiếm 7,3%. Hạ bạch cầu đa nhân trung tính độ 3, độ 4 gặp ở 3 (7,3%) bệnh nhân.

Kết luận: Phác đồ hóa xạ trị đồng thời kết hợp paclitaxel – carboplatin với xạ trị liều 60-66Gy là phác đồ an toàn và hiệu quả với độc tính chấp nhận được.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn III không mổ được, hóa xạ trị đồng thời, phác đồ paclitaxel – carboplatin.

SUMMARY

OUTCOMES OF CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY USING THE PACLITAXEL – CARBOPLATIN REGIMEN IN PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To describe the clinical and subclinical characteristics, and to evaluate the response and adverse events of concurrent chemoradiotherapy with paclitaxel – carboplatin in patients with stage III unresectable non-small cell lung cancer (NSCLC).

Subjects and Methods: This retrospective and prospective descriptive study was conducted on patients with stage III unresectable NSCLC, who were treated with paclitaxel – carboplatin regimen chemotherapy in combination with radiotherapy at doses of 60-66Gy at Hanoi

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phan Văn Quân

Email: quanpv@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 17/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 15/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Oncology Hospital from January 2021 to October 2023.

Results: Totally 41 eligible patients were enrolled, the male-female ratio was 2.4:1, and the average age was 61. Thirty patients (73.2%) had an ECOG performance status of 0. Cough was the most common initial clinical symptom, occurring in 18 patients (43.9%). A history of smoking was present in 30 (73.2%) patients. Adenocarcinoma was the predominant histological type, found in 24 patients (58.5%), while 22 patients (53.7%) were in stage IIIB. The overall response rate was observed in 27 out of 41 patients (65.9%), with 2 patients (4.9%) achieving a complete response. The median progression-free survival (PFS) was 11 months, and the 3-year PFS rate was 47.6%. Grade 3 and 4 esophagitis occurred in 2 patients (4.8%), and grade 3 and 4 pneumonitis was observed in 3 patients (7.3%). Grade 3 and 4 neutropenia occurred in 3 patients (7.3%).

Conclusion: The concurrent chemoradiotherapy regimen combining paclitaxel – carboplatin with radiotherapy at doses of 60-66Gy is a safe and effective treatment with acceptable toxicity levels.

Keywords: Non-small cell lung cancer, stage III, concurrent chemoradiotherapy, paclitaxel – carboplatin regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh ung thư phổ biến nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở Việt Nam cũng như trên toàn thế giới với 2.206.771 ca chiếm 11,4% các loại bệnh ung thư nói chung. Tại Việt Nam, theo Globocan 2020 UTP chiếm 14,4% đứng thứ hai chỉ sau ung thư gan[1].

Ung thư phổi có tiên lượng xấu, tỉ lệ sống trên 5 năm khoảng 15% ngay cả khi sàng lọc và phát hiện sớm thì hiệu quả đem lại cũng

rất thấp. Trong thực hành lâm sàng, UTP được chia làm 2 nhóm chính dựa trên đặc điểm mô bệnh học là UTP tế bào nhỏ chiếm khoảng 15% và ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) chiếm khoảng 85%[2].

Trong bài báo này, chúng tôi chỉ tập trung nghiên cứu vào UTPKTBN tiến triển tại chỗ, tại vùng không mổ được, chiếm khoảng 25 - 30% UTP tại thời điểm chẩn đoán, bao gồm giai đoạn IIIB,C (mọi T, N3M0 và T4N2-3M0), giai đoạn IIIA không mổ được (T1-3,N2M0 và T4N0-1M0) [3]. Hóa xạ đồng thời được xem là phương pháp điều trị chuẩn cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được và được thể giới đồng thuận trong các hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội Ung thư nội khoa châu Âu (ESMO) và hướng dẫn thực hành lâm sàng của Hội ung thư quốc gia Hoa Kỳ (NCCN) [4]. Việc phối hợp hoá xạ trị có hai ý nghĩa, một là hoá chất làm tăng tác dụng của xạ trị, điều này đã được minh chứng qua nhiều nghiên cứu [5]; hai là hoá chất có tác dụng tiêu diệt các ổ vi di căn xa mà các phương tiện chẩn đoán có thể chưa phát hiện được.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu "**Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel – carboplatin (PC) trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội (UBHN)**" với 2 mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được.

2. Đánh giá tỉ lệ đáp ứng, thời gian sống thêm không tiến triển và một số tác dụng phụ phác đồ PC kết hợp xạ trị trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III không mổ được.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Chọn bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III được điều trị bằng phương pháp hóa xạ trị đồng thời triệt căn phác đồ Paclitaxel – Carboplatin tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội trong khoảng thời gian từ 01/2021 đến 10/2023.

*** Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân UTP không tể bào nhỏ có chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học.

- Giai đoạn IIIB, C; giai đoạn IIIA không còn khả năng phẫu thuật hoặc từ chối phẫu thuật. Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG PS): 0, 1.

- Các BN được điều trị HXĐT theo phác đồ PC đã được thống nhất ở bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Bệnh nhân mới điều trị lần đầu, không có ung thư thứ 2 cùng lúc.

- Bệnh nhân có đầy đủ thông tin về hành chính, tiền sử, bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm cận lâm sàng và được lưu trữ trong hồ sơ bệnh án.

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị: Bạch cầu (BC) ≥ 4 (G/l); tiểu cầu (TC) ≥ 100 (G/l); HST ≥ 100 (g/l); AST, ALT ≤ 2 lần giới hạn bình thường; bilirubin toàn phần $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường; creatinin $\leq 1,5$ lần giới hạn bình thường

- Tự nguyện tham gia nghiên cứu.

*** Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân có thai và cho con bú

- Mắc các bệnh phối hợp: nhồi máu cơ tim, suy tim ứ huyết, loạn nhịp tim, suy gan, suy thận nặng, viêm gan virus B đang hoạt động, các bệnh nhiễm trùng nặng chưa kiểm soát được.

- Có tiền sử bị bệnh tự miễn hoạt động (lupus ban đỏ hệ thống, xơ cứng bì, viêm khớp dạng thấp...) hoặc đang điều trị bằng thuốc ức chế miễn dịch toàn thân (bệnh nhân ghép tạng,...)

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện trên toàn bộ bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, từ tháng 01/2023 đến tháng 10/2023. Có 41 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu.

2.2.3. Thu thập số liệu và tiêu chuẩn sử dụng:

Thu thập số liệu qua mẫu bệnh án thiết kế sẵn

* Một số tiêu chuẩn dùng trong nghiên cứu:

+ Đánh giá đáp ứng chủ quan

Bảng đánh giá đáp ứng chủ quan

Triệu chứng	Số câu hỏi	Khoảng giá trị	EORTC -C30	EORTC -LC13
Đau ngực	4	4	9,19	10
Khó thở	3	4		3,4,5
Ho	2	3	8	1

Có 3 mức độ:

- Cải thiện: Giảm ít nhất 10 điểm so với lần đánh giá trước hay giảm hơn ban đầu tại

bất kỳ thời điểm nào.

- Ổn định: Thay đổi dưới 10 điểm.

- Xấu đi: Tăng từ 10 điểm trở lên.

+ Đánh giá đáp ứng khách quan

Đáp ứng điều trị	Theo RECIST
Đáp ứng hoàn toàn (complete response, CR)	Không thấy u
Đáp ứng một phần (partial response, PR)	Giảm $\geq 30\%$ đường kính lớn nhất của khối u
Bệnh tiến triển (progressive disease, PD)	Tăng $\geq 20\%$ đường kính lớn nhất của khối u
Bệnh ổn định (stable disease, SD)	Giảm $< 30\%$ đường kính lớn nhất của khối u

- Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ = Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng một phần.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh = Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn + tỷ lệ đáp ứng một phần + tỷ lệ bệnh giữ nguyên.

+ Độc tính huyết học, chức năng gan thận: Đánh giá theo tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư của WHO 2003

2.2.4. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được mã hoá trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20.

2.2.5. Đạo đức nghiên cứu: Trung thực trong thu nhập số liệu, đảm bảo bảo mật thông tin người bệnh, nghiên cứu chỉ phục vụ mục đích duy nhất là nâng cao hiệu quả điều trị.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nam: nữ là 2,4:1. Tuổi trung bình 61, lớn nhất 74, nhỏ nhất 41, nhóm tuổi gặp nhiều nhất là 60 - 69 chiếm 56,1%. Tất cả các bệnh nhân được lựa chọn có chỉ số toàn trạng tốt, PS từ 1 trở lên, trong đó 73,2% BN có chỉ số toàn trạng đạt PS = 0. Về triệu chứng lâm sàng ho là triệu chứng lâm sàng khởi phát thường gặp nhất chiếm 43,9% và 73,2% bệnh nhân có tiền sử hút thuốc lá hoặc thuốc lá. Ung thư biểu tuyến chiếm đa số với 24 bệnh nhân (58,5%), 22 bệnh nhân giai đoạn IIIB theo phân độ giai đoạn TNM 8th. Các đặc điểm bệnh nhân được trình bày cụ thể ở **Bảng 1**.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân
Nam:Nữ	2,4:1
Độ tuổi trung bình, năm (khoảng)	61 (41-74)
Tiền sử hút thuốc	
Có	30
Không	11
Triệu chứng khởi phát	
Ho	18
Đau ngực	14
Khó thở	2
Mệt mỏi	1
Tình cờ	4
Nổi hạch	2
Phân độ mô bệnh học	
Ung thư biểu mô tuyến	24

Ung thư biểu mô vảy	13
Khác (tuyến-vảy)	4
Xâm lấn tại chỗ trên CLVT	
T1	2
T2	10
T3	8
T4	21
Tổn thương hạch trên CLVT	
N1	7
N2	22
N3	12
Giai đoạn TNM	
IIIA	19
IIIB	22

3.2. Đáp ứng điều trị của bệnh nhân

Qua nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy phần lớn bệnh nhân không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị, chiếm 71,7%. Có 35 bệnh nhân được đánh

giá đáp ứng điều trị trong đó có 2 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn theo tiêu chuẩn RECIST. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh 12,387+- 0,843 (tháng), trung vị là: 11 (tháng). Chi tiết **Bảng 2**

Bảng 2: Đánh giá đáp ứng của bệnh nhân sau điều trị

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Đáp ứng chủ quan		
Cải thiện	29	70,7
Ổn định	7	17,1
Xấu đi	5	12,2
Đáp ứng khách quan		
Đáp ứng hoàn toàn	2	4,9
Đáp ứng 1 phần	25	61
Bệnh ổn định	8	19,5
Bệnh tiến triển	6	14,6

Bảng 3: Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh

Đặc điểm		Thời gian (tháng)
Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (STKTT)	Trung bình là: 12,387+- 0,843 (tháng), trung vị là: 11 (tháng)	
	Theo tuổi	
	<60 (25 bệnh nhân)	12,4
	>=60 (16 bệnh nhân)	11,7
	Theo giới	
	Nam (29 bệnh nhân)	12,6
	Nữ (12 bệnh nhân)	13,5

	Mô bệnh học	
	Ung thư biểu mô tuyến (24 bệnh nhân)	12,8
	Ung thư biểu mô vảy (13 bệnh nhân)	10,8
	Theo giai đoạn	
	IIIA (29 bệnh nhân)	12,7
	IIIB (12 bệnh nhân)	12,1
	Theo đáp ứng	
	Có đáp ứng (27 bệnh nhân)	13,7
	Không đáp ứng (14 bệnh nhân)	9,1

3.3. Độc tính điều trị

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng quan tâm đến độc tính của hóa xạ trị trong quá trình điều trị của bệnh nhân. Độc tính trên huyết học, gan thận: có 3 bệnh nhân giảm bạch cầu

độ III, IV; có 2 trường hợp tăng men gan độ III. Tác dụng phụ ngoài huyết học, gan thận hay gặp nhất là nôn, buồn nôn (22 bệnh nhân) và chán ăn (25 bệnh nhân). Chi tiết liệt kê **Bảng 3**

Bảng 3: Độc tính trong quá trình điều trị

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân
Độc tính trên huyết học	
Giảm bạch cầu độ I, II	8
Giảm bạch cầu độ III, IV	4
Giảm Hb độ 2	5
Giảm tiểu cầu độ 2	1
Độc tính gan thận	
Tăng men gan độ I, II	4
Tăng men gan độ III	2
Tăng Creatinin độ 1	2
Tác dụng phụ ngoài huyết học, gan thận	
Nôn/buồn nôn	22
Mệt mỏi/chán ăn	25
Viêm thực quản	18
Viêm phổi sau xạ	9

IV. BÀN LUẬN

Qua nghiên cứu thấy tuổi trung bình của các BN là 61,1 (41- 74 tuổi). Kết quả này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trong và ngoài nước. Nghiên cứu về hoá xạ trị đồng thời (HXTĐT) ung thư phổi của Bùi Công Toàn và cộng sự tại bệnh viện K ghi nhận bệnh nhân với tuổi mắc bệnh trung bình khá trẻ (55,2 tuổi) với nhóm tuổi dưới 60 chiếm

ưu thế với tỉ lệ là 74% [9]. So sánh các nghiên cứu về HXTĐT ở nước ngoài, tuổi mắc bệnh có cao hơn chút so với các bệnh nhân ung thư phổi của Việt Nam, chẳng hạn như của Yamamoto và cộng sự (Nhật), Vokes và cộng sự (Mỹ) đều báo cáo trung vị khoảng 63 tuổi [8]. Về giới tính, tỷ lệ nam/nữ là 2,5/1,0. Điềm lại các nghiên cứu về dịch tễ ung thư phổi trong nước, chúng tôi

ghi nhận kết quả khá tương đồng về phân bố nam/nữ. Nghiên cứu năm 2013 tại bệnh viện Chợ Rẫy với 1158 bệnh nhân cho thấy tỉ lệ nam/nữ là 71/29 [7].

Về lâm sàng, ho (43,4%) và đau ngực (34,1%) là hai triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất trong nhóm bệnh nhân UTPKTBN. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của một số nghiên cứu khác như khác Lê Thu Hà (2017), đau ngực là triệu chứng phổ biến nhất (79,7%) [7]; của tác giả Lê Tuấn Anh (2014), lý do nhập viện phần lớn do ho (39,2%), tiếp đến là đau ngực (32,6%) [8]. Bên cạnh đó chúng tôi nhận thấy thuốc lá không những là yếu tố nguy cơ gây UTP mà còn ảnh hưởng đến tiên lượng cũng như làm giảm hiệu quả của hoá trị. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ung thư biểu mô (UTBM) tuyến chiếm đa số với 58,5% các trường hợp, UTBM vảy chiếm 37,1%, chỉ có 4/41 trường hợp UTBM tuyến vảy và UTBMKTBN chiếm 9,8%. Tỷ lệ UTBM tuyến trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu tại bệnh viện K của Bùi Công Toàn (2012) với tỷ lệ UTBM tuyến chiếm 42%, ngược lại tỷ lệ UTBM vảy lại thấp hơn, 21,4 % so với 36% [8].

Về đặc điểm điều trị, nghiên cứu của chúng tôi sử dụng phác đồ paclitaxel – carboplatin hàng tuần (Paclitaxel 45 mg/m² ngày 1, Carboplatin AUC 2, ngày 1, chu kỳ 1 tuần x 5-6 tuần) kết hợp xạ trị 60 Gy. Sau hoá xạ trị, chúng tôi ghi nhận được phần lớn bệnh nhân không còn hoặc thuyên giảm các triệu chứng cơ năng sau điều trị (chiếm 71,7%). 17,1% bệnh nhân không có cải thiện và 12,2% trường hợp cảm thấy tình trạng nặng lên. Điều này cho thấy hơn nửa số bệnh nhân có chuyển biến tích cực trong thời gian điều trị. Kết quả này tương tự với nghiên cứu của tác giả Lê Thu Hà (2017) và Lê Tuấn

Anh (2014) [7], [8]. Theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị RECIST, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ ở 41 bệnh nhân được đánh giá đáp ứng là 65,7%, trong đó, 4,8% đáp ứng hoàn toàn và 60,9% đáp ứng một phần. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Bùi Công Toàn và cộng sự ở bệnh viện K với tỉ lệ đáp ứng toàn bộ sau hoàn tất điều trị là 66%, trong đó tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn là 14% và đáp ứng một phần là 52% [9]. Choy và cộng sự (1998) nghiên cứu 37 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến triển tại vùng bằng hóa xạ đồng thời, hóa chất phác đồ paclitaxel – carboplatin hàng tuần, xạ trị 66Gy. Kết quả cho thấy, tỉ lệ đáp ứng 75,7%, trong đó, 16,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 59,5% đáp ứng một phần, 10,8% có bệnh tiến triển và 13,5% có bệnh ổn định [9]. Yamamoto và cộng sự báo cáo tỉ lệ đáp ứng khách quan lên đến 63,3% với 3,4% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn và 59,9% đáp ứng một phần [9].

Trong nghiên cứu này của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là 12,3±0,843 tháng, trung vị là 11 tháng (ít nhất 3 tháng; dài nhất 17 tháng). Lê Tuấn Anh (2015) nghiên cứu 60 bệnh nhân điều trị HXTĐT kết quả trung vị thời gian sống còn không bệnh tiến triển là 10,8 tháng [8]. Kết quả này tương tự với các nghiên cứu trên thế giới. Khi phân tích mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với thời gian SKTT, chúng tôi thấy trung vị SKTT ở nhóm có đáp ứng điều trị là 13,7 tháng cao hơn nhóm không đáp ứng tương ứng 9,1 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,03. Kết quả nghiên cứu này tương đồng với kết quả trong nghiên cứu của Shepherd và cộng sự (2005), hay trong nghiên cứu của tác giả Sheirk N (2013) [9]. Như vậy có thể thấy nhóm bệnh nhân có đáp ứng điều trị sẽ đạt kết quả SKTT tốt hơn so với nhóm bệnh nhân

không đáp ứng điều trị.

Trong quá trình điều trị, chúng tôi cũng ghi nhận độc tính trên huyết học, gan thận và ngoài huyết học. Các loại độc tính huyết học ở mọi độ hay gặp ở nghiên cứu này gồm có giảm số lượng bạch cầu (26,8%), độc tính huyết học nặng (độ 3 và độ 4) chỉ gặp ở 3 bệnh nhân (7,3%). Độc tính ngoài huyết học hay gặp bao gồm: mệt mỏi (57,1%), viêm thực quản (26,2%), viêm phổi (28,6%) và viêm da vùng xạ trị (52,4%). Độc tính mức độ nặng gồm viêm thực quản độ 3, 4 gặp 5 bệnh nhân chiếm 11,9%; viêm phổi độ 3, 4 gặp 3 trường hợp chiếm 7,1%. So sánh với các nghiên cứu của các tác giả nước ngoài cùng sử dụng phác đồ này, chúng tôi nhận thấy độc tính huyết học cũng có xu hướng nhẹ nhàng hơn, Tuy nhiên, độc tính nhóm này cũng tăng đáng kể là triệu chứng viêm thực quản cấp tính như nuốt nghẹn/ nuốt đau và độc tính viêm phổi do xạ.

V. KẾT LUẬN

Qua tiến hành nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang, nhằm đánh giá hiệu quả lâm sàng và tính an toàn của hóa-xạ trị đồng thời cho 41 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn III điều trị tại bệnh viện UBHN, chúng tôi nhận thấy hóa xạ trị đồng thời phác đồ paclitaxel – carboplatin (PC) trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III đạt được hiệu quả tích cực, đồng thời hạn chế tác dụng phụ của hoá trị trên bệnh nhân. Vấn đề quan trọng được đặt ra là cần chẩn đoán đúng giai đoạn của bệnh nhân, tránh bỏ sót cơ hội phẫu thuật cho bệnh nhân và có chiến lược điều trị phù hợp. Đồng thời để củng cố hơn kết quả của hoá xạ trị, chúng tôi cũng hi vọng có những nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn, thời gian theo dõi dài hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan** 2020 (IARC) International Agency for Research on Cancer (IARC).
2. **Nguyễn Bá Đức, Trần Văn Thuấn, Nguyễn Tuyết Mai** (2010). Ung thư phổi, Điều trị nội khoa bệnh ung thư, Nhà xuất bản y học, 81-93.
3. **Halperin, Edward C.; Perez, Carlos A.; Brady, Luther W** (2013). Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology, 6th Edition, chapter 51, Lippincott .
4. **DeVita, Vincent T.; Hellman, Samuel; Rosenberg, Steven A** (2014). Cancer: Principles & Practice of Oncology, 10th Edition, part 3, chapter 37, Lippincott Williams & Wilkins.
5. **Nguyễn Bá Đức** (2005). Hoá chất điều trị bệnh ung thư, Nhà xuất bản y học.
6. **Yamamoto N, Nakagawa K, Nishimura Y, et al** (2010). Phase III study comparing second and third-generation regimens with concurrent thoracic radiotherapy in patients with unresectable stage III nonsmall.cell lung cancer. J Clin Oncol.; 28(23): 3739 – 3745.
7. **Lê Tuấn Anh, Nguyễn Ngọc Bảo Hoàng**, “Đặc điểm lâm sàng và điều trị của 1158 bệnh nhân ung thư phổi tại Trung tâm Ung Bướu Chợ Rẫy”, Tạp chí Y học thực hành. 878(8), pp. 20-22, 2013.
8. **Lê Thu Hà** (2017). Đánh giá hiệu quả thuốc Erlotinib trong điều trị ung thư phổi biểu mô tuyến giai đoạn muộn, Luận án Tiến sỹ y học, Trường Đại học y Hà Nội.
9. **Liew MS, Sia J et al** (2013). Comparison of toxicity and outcomes of concurrent radiotherapy with carboplatin/paclitaxel or cisplatin/etoposide in stage III non–small cell lung cancer. Cancer Medicine

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT BỆNH NHÂN CAO TUỔI UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG PHÁC ĐỒ PACLITAXEL – CARBOPLATIN

Đỗ Mai Linh¹, Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Tuyết Mai¹,
Nguyễn Khánh Toàn², Nguyễn Thị Thanh Thúy², Hoàng Bảo Ngọc¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng điều trị bước một và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ paclitaxel – carboplatin trên bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) giai đoạn muộn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu, tiến hành trên bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV, tuổi ≥ 60 , chỉ số toàn trạng ECOG PS 0-2, được điều trị bước 1 bằng hóa chất paclitaxel – carboplatin tại Bệnh viện K và Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 12/2016 đến tháng 6/2024.

Kết quả: Có 165 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuổi trung vị là 65 tuổi, trong đó có 137 bệnh nhân nam, chiếm 83%. Bệnh nhân có mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến là 132 (80,0%) bệnh nhân. Có 65 (39,4%) bệnh nhân có bệnh lý đi kèm, 107 (64,8%) bệnh nhân có chỉ số toàn trạng ECOG 1 trước điều trị. Số bệnh nhân đạt đáp ứng khách quan là 101 (61,2%), tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 85,5% (141 bệnh nhân). Ung thư biểu mô không vảy có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm BN ung thư biểu mô vảy ($p < 0,05$). Các tác dụng không mong muốn

thường gặp gồm thiếu máu, độc tính thần kinh ngoại biên và tăng men gan, chủ yếu ở độ 1, 2.

Kết luận: Phác đồ paclitaxel – carboplatin đem lại hiệu quả và an toàn trong điều trị bệnh nhân cao tuổi mắc UTPKTBN giai đoạn muộn.

Từ khóa: paclitaxel, carboplatin, ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh nhân cao tuổi.

SUMMARY

EFFICACY OF PACLITAXEL – CARBOPLATIN REGIMEN AS THE FIRST-LINE TREATMENT FOR ELDERLY PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of the combination regimen of paclitaxel plus carboplatin in untreated elderly patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and method: This retrospective study was conducted at the Vietnam National Cancer Hospital and Nghe An Oncology Hospital from December 2016 to Jun 2024. Treatment-naïve patients with metastatic NSCLC with age ≥ 60 and ECOG PS ≤ 2 were eligible. Patients received at least 3 cycles of paclitaxel plus carboplatin.

Results: 165 eligible patients were enrolled. Median age was 65.0 ± 4.1 (range 60-75), 83% (n=137) of patients were male. Patients with adenocarcinoma accounted for 80% (n=132). Sixty-five (39.4%) patients had comorbidities, and patients with PS=1 before treatment

¹Bệnh viện K

²Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Mai Linh

Email: dr.linhdo@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

accounted for 64.8% (n=107). Objective response rate was 63.0% (101 patients). Disease control rate was 85.5% (141 patients). Patients with squamous cell carcinoma (SCC) had statistically significantly higher response rate than those with non-SCC ($p<0.05$). The most common side effects were anemia, peripheral neuropathy, and elevated liver enzymes, most of them were at grades 1 and 2.

Conclusion: Paclitaxel-carboplatin regimen appeared to be effective and well tolerated for elderly patients with advanced NSCLC.

Keywords: paclitaxel, carboplatin, advanced non-small cell lung cancer, elderly patients.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2022, ung thư phổi là loại ung thư thường gặp nhất với 2,5 triệu ca mắc mới và 1,8 triệu ca tử vong. Châu Á là khu vực chiếm tỷ lệ cao nhất cả về số ca mới mắc (63,1%) và tử vong (62,9%). Việt Nam cũng không nằm ngoài xu hướng chung đó. Theo các thống kê trong nước, tính đến năm 2022, ung thư phổi đứng hàng thứ ba sau ung thư vú, ung thư gan với tỷ lệ mới mắc theo tuổi ở cả hai giới là 13,5% với hơn 24426 người mắc mới (13,5%) và 22597 ca tử vong (18,8%). Theo phân loại mô bệnh học, UTPKTBN chiếm hơn 85% các trường hợp. Người bệnh đa phần có tiên lượng xấu, phần lớn được phát hiện ở giai đoạn muộn với tỷ lệ sống thêm sau 5 năm thấp. Với tần suất mắc bệnh và tử vong cao, quá trình điều trị còn nhiều khó khăn, ung thư phổi vẫn luôn là vấn đề sức khỏe đáng quan tâm và gây gánh nặng kinh tế lớn với hầu hết các quốc gia trên toàn cầu [6].

Gần đây, số lượng người bệnh cao tuổi mắc ung thư phổi giai đoạn muộn ngày càng gia tăng do dân số già đi và y học phát triển. Trung vị tuổi của phần lớn BN UTPKTBN là

60 - 70 tuổi. Bởi vậy, cần thiết phải có các phác đồ điều trị phù hợp đối với nhóm người bệnh này. BN cao tuổi thường có thể trạng kém hơn cùng bệnh lý đi kèm, do đó nhiều trường hợp chỉ nhận được chăm sóc giảm nhẹ. Tuy nhiên, các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra rằng đơn trị liệu bằng vinorelbine kéo dài thời gian sống còn ở BN cao tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến triển, từ đó gián tiếp cho thấy hóa trị liệu toàn thân có thể hữu ích cho nhóm người bệnh này [7].

Từ nhiều thập kỷ đến nay, hóa trị bộ đôi chứa platinum là lựa chọn đầu tay trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn không có đột biến EGFR hoặc tái sắp xếp ALK/ROS-1. Gần đây với sự ra đời của các thuốc miễn dịch, hóa trị bộ đôi có chứa platinum có thể được kết hợp với các liệu pháp này. Nghiên cứu ECOG 1594 đã chứng minh các phác đồ hóa trị bộ đôi có chứa platinum bao gồm paclitaxel-cisplatin, gemcitabine-cisplatin, docetaxel-cisplatin, paclitaxel-carboplatin không mang lại khác biệt đáng kể về lợi ích lâm sàng. Việc bổ sung bevacizumab - một thuốc kháng sinh mạch, kết hợp cùng paclitaxel - carboplatin đã cải thiện sống còn toàn bộ trong điều trị bước 1 UTPKTBN không vảy. Docetaxel kết hợp platinum cũng là một trong những lựa chọn điều trị đầu tay đem lại hiệu quả đáng kể. Ngoài ra, hóa trị bộ đôi có pemetrexed cũng là một lựa chọn điều trị cho BN UTPKTBN không vảy giai đoạn muộn.

Nhiều báo cáo đã chứng minh vai trò của phác đồ paclitaxel - carboplatin trong việc cải thiện tỷ lệ đáp ứng, kéo dài thời gian sống thêm và chất lượng sống cho BN. Các phân tích dưới nhóm của một số nghiên cứu cũng cho thấy lợi ích của phác đồ này ở nhóm người bệnh cao tuổi tương tự so với

nhóm trẻ tuổi. Ở Việt Nam, paclitaxel – carboplatin là một trong những phác đồ hóa chất thường được bác sỹ lựa chọn trong điều trị BN UTPKTBN giai đoạn muộn. Tuy nhiên, cho đến nay chưa có nhiều báo cáo đi sâu phân tích về hiệu quả và tính an toàn của thuốc ở nhóm người bệnh cao tuổi. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: **“Đánh giá kết quả điều trị bước 1 bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn bằng phác đồ hóa chất paclitaxel – carboplatin”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn muộn theo AJCC.
- Tuổi ≥ 60 .
- Chỉ số PS ≤ 2 (theo thang điểm ECOG).
- Chưa điều trị bằng các phương pháp điều trị ung thư trước đó.
- Được điều trị tối thiểu 3 chu kỳ hoá chất paclitaxel – carboplatin.
- Chức năng gan, thận trong giới hạn cho phép.
- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc ung thư thứ hai trước đó hoặc đồng thời.
- Mắc bệnh phổi hợp nặng.
- Chống chỉ định điều trị hoá chất.
- BN bỏ điều trị.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu, tiến hành tại khoa Nội 1 bệnh viện K và khoa Nội 2 bệnh

viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 12/2016 đến tháng 6/2024.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu: Chọn mẫu thuận tiện.

2.2.3. Cách thức tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Lựa chọn BN phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.
- Bước 2: Điều trị bước 1 bằng phác đồ paclitaxel 175mg/m² da, truyền tĩnh mạch ngày 1 và carboplatin AUC 6 truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày, điều trị 4 đến 6 chu kỳ.

- Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị của phác đồ theo tiêu chuẩn RECIST và ghi nhận các tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.2.4. 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:

- Thống kê mô tả: Trung bình, trung vị, độ lệch chuẩn.
- So sánh tỷ lệ: Test χ^2 , so sánh có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Trong trường hợp mẫu nhỏ hơn 5 sử dụng test có hiệu chỉnh Fisher.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ tháng 12/2016 đến tháng 6/2024, đánh giá trên 165 bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, chúng tôi thu được một số kết quả sau:

3.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân (n = 165)
Tuổi trung vị	65 (60 – 75)
Nhóm tuổi	
60-70	141 (85,5%)
>70	24 (14,5%)
Giới	
Nam	137 (83,0%)
Nữ	28 (17,0%)
Tiền sử hút thuốc	
Không	55 (33,3%)
Có	110 (66,7%)
Bệnh phối hợp	
Không	100 (60,6%)
Bệnh hô hấp	3 (1,8%)
Viêm gan B, C	10 (6,1%)
Tăng huyết áp	23 (13,9%)
Đái tháo đường	7 (4,2%)
Bệnh xương khớp	2 (1,2%)
Kết hợp hai bệnh	16 (9,7%)
Khác	4 (2,4%)
Chỉ số toàn trạng ECOG PS	
PS 0	53 (32,1%)
PS 1	107 (64,8%)
PS 2	5 (3,0%)
Mô bệnh học	
Ung thư biểu mô tuyến	132 (80,0%)
Ung thư biểu mô vảy	22 (13,3%)
Ung thư biểu mô tế bào lớn	4 (2,4%)
Ung thư biểu mô tuyến vảy NOS	4 (2,4%)
NOS	2 (1,2%)
Khác	1 (0,6%)
Vị trí di căn	
Màng phổi	61 (37,0%)
Phổi đối bên	53 (32,1%)
Xương	31 (18,8%)
Thượng thận	23 (13,9%)
Não	23 (13,9%)

Nhận xét: Trung vị tuổi là 65 (cao nhất 75 tuổi). Nam giới chiếm 83%. BN có tiền sử hút thuốc chiếm phần lớn (66,7%). Tỷ lệ BN

mắc các bệnh kèm theo chiếm 39,4%, phổ biến nhất là tăng huyết áp (13,9%). 64,8% người bệnh có chỉ số toàn trạng PS=1 trước

điều trị. Về thể mô bệnh học, ung thư biểu mô tuyến chiếm đa số (80%), kế đến là biểu mô vảy (13,3%). Các vị trí di căn thường gặp

bao gồm màng phổi (37,0%), phổi đối bên (32,1%), xương (18,8%) và não (13,9%).

3.2. Kết quả điều trị

Bảng 2: Số đợt điều trị

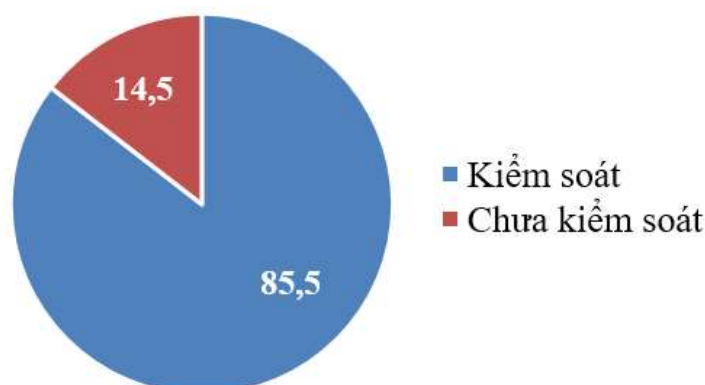
Trung bình (đợt)	Min (đợt)	Max (đợt)	Điều trị 3 đợt (n, %)	Điều trị 4 đợt (n, %)	Điều trị 5 đợt (n, %)	Điều trị 6 đợt (n, %)
5,21	3	6	33 (20,0%)	11 (6,7%)	10 (6,1%)	111 (67,2%)

Nhận xét: Số đợt điều trị trung bình là 5,21 đợt. Đa số BN được điều trị 6 đợt hóa chất (111/165 trường hợp, chiếm 67,2%). Có 33 BN chỉ điều trị 3 đợt (chiếm 20,0%).

Bảng 3: Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	1,2
Đáp ứng một phần	99	60,0
Bệnh giữ nguyên	40	24,2
Bệnh tiến triển	24	14,5
Tổng	165	100

Nhận xét: Trong nghiên cứu này của chúng tôi, có 2 BN đạt đáp ứng hoàn toàn (chiếm 1,2%). Tỷ lệ đáp ứng một phần là 60%. 24,2% trường hợp bệnh giữ nguyên. 14,5% bệnh tiến triển.



Biểu đồ 1: Tỷ lệ kiểm soát bệnh

Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm bệnh đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 85,5% (Biểu đồ 1).

Bảng 4: Mối tương quan giữa đáp ứng và một số yếu tố

Yếu tố		Đáp ứng	Không đáp ứng	p
Giới	Nam	61,3%	38,7%	0,312
	Nữ	71,4%	28,6%	
Tiền sử hút thuốc	Có	60%	40%	0,254
	Không	69,1%	30,9%	
Tuổi	>70	61,7 %	38,3 %	0,392
	60 - 70	70,8 %	29,2 %	

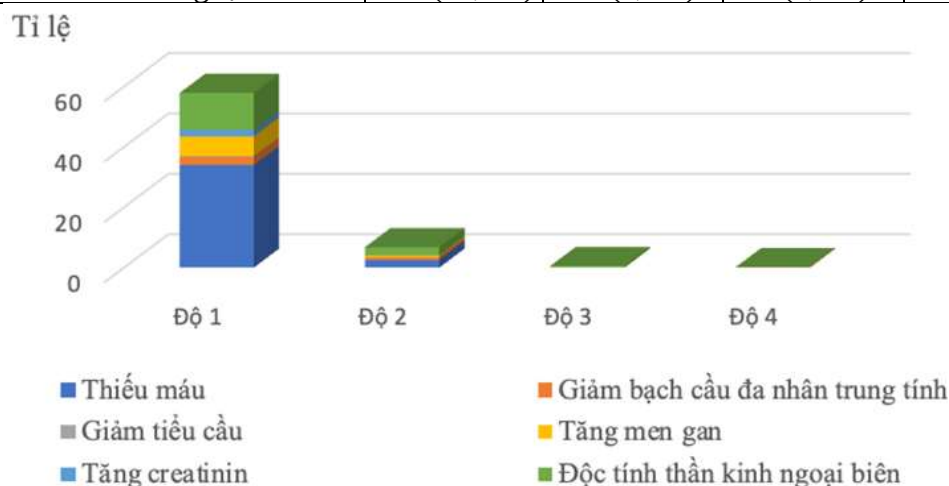
Di căn não	Có	60,9%	39,1%	0,816
	Không	63,4%	36,6%	
Mô bệnh học	Vảy	40,9%	59,1%	0,021
	Không vảy	66,4%	33,6%	

Đánh giá về mối tương quan giữa đáp ứng điều trị và một số yếu tố, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm người bệnh với kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô không vảy có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa

thống kê với nhóm BN ung thư biểu mô vảy ($p < 0,05$). Đối với các phân nhóm còn lại theo giới, tuổi, tiền sử hút thuốc, tình trạng di căn não, kết quả nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Bảng 5: Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)
Thiếu máu	291 (34,0%)	22 (2,6%)	0	0
Giảm bạch cầu đa nhân trung tính	24 (2,8%)	8 (0,9%)	0	2 (0,2%)
Giảm tiểu cầu	2 (0,2%)	0	0	0
Tăng AST/ ALT	56 (6,5%)	4 (0,5%)	1 (0,1%)	0
Tăng creatinine	18 (2,1%)	1 (0,1%)	0	0
Độc tính thần kinh ngoại biên	105 (12,3%)	23 (2,7%)	4 (0,5%)	0



Biểu đồ 2: Phân bố tác dụng không mong muốn

Tác dụng ngoại ý trên hệ tạo huyết gồm thiếu máu, giảm bạch cầu đa nhân trung tính, giảm tiểu cầu, chủ yếu ở độ 1, 2. Giảm bạch cầu hạt độ 4 chỉ gặp ở 2 BN (chiếm 0,2%). Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết như tăng men gan, suy thận, độc tính thần kinh ngoại biên phần lớn ở độ 1, 2. Độ 3, 4 chiếm tỷ lệ thấp (từ 0,1-0,5%).

IV. BÀN LUẬN

* **Tuổi:** Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành trên người cao tuổi, do đó tất cả BN đều trên 60, trong đó tập trung chủ yếu ở độ tuổi từ 60 – 69 (chiếm 81,8%). Kết quả này phù hợp với một số nghiên cứu trước đó. Tác giả Nguyễn Công Tín phân tích trên 72 BN

nhận thấy độ tuổi gặp nhiều nhất cũng từ 60 – 69 tuổi (75%) [3]. Tuổi trung vị của BN trong nghiên cứu của chúng tôi là 65, lớn tuổi nhất là 75. Tác giả Biesma ghi nhận tuổi trung vị là 74 [4]. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với tác giả nước ngoài có thể do mốc lựa chọn tuổi BN trong các nghiên cứu này cao hơn nghiên cứu của chúng tôi. Nhiều nghiên cứu nước ngoài có cả nhóm trên 80 tuổi, trong khi tuổi lớn nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 75. Điều này có thể do sự khác biệt về tuổi thọ, thể lực con người, điều kiện chăm sóc y tế giữa các nước.

* **Giới:** Trong nghiên cứu của chúng tôi, nam giới chiếm đa số (83%). Tỷ lệ nam/nữ là 4,9/1. Kết quả này phù hợp với báo cáo của một số tác giả trong và ngoài nước về ung thư phổi, cho thấy nam giới gặp nhiều hơn nữ giới. Tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu này cao hơn đối với các nghiên cứu sử dụng thuốc nhắm trúng đích TKIs do nhóm người bệnh là nữ thường có tần suất xuất hiện đột biến gen cao.

* **Tình trạng hút thuốc:** Hút thuốc được coi là nguyên nhân của khoảng 90% các trường hợp chẩn đoán mắc ung thư phổi. Hàng loạt các nghiên cứu bệnh chứng đã cho thấy mối liên quan giữa ung thư phổi và thói quen hút thuốc. Hút thuốc càng lâu, càng nhiều, càng sớm thì nguy cơ mắc ung thư phổi càng cao. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận đa phần người bệnh ung thư phổi có hút thuốc (chiếm 66,7%). Kết quả này tương đồng với dữ liệu của một số tác giả trong nước như Hoàng Thị Hương, tỷ lệ này là 61,5% [2]. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của tác giả Lê Thu Hà và các nghiên cứu sử dụng thuốc TKIs do nhóm người bệnh mang đột biến gen thường gặp nhiều hơn ở nữ và nhóm người bệnh này không hút thuốc [1].

* **Chỉ số toàn trạng PS:** Đây là chỉ số quan trọng để đánh giá toàn trạng BN trước điều trị cũng như để theo dõi trong suốt quá trình người bệnh tiếp nhận phác đồ. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng chỉ những trường hợp $PS \leq 2$ mới nhận được lợi ích từ hóa trị. Các BN trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu có chỉ số $PS = 1$ (64,8%). Chỉ 5 người bệnh (3%) có chỉ số $PS = 2$. Một số nghiên cứu đã chỉ ra các phác đồ phối hợp thuốc vẫn cải thiện được thời gian sống thêm và chất lượng sống của BN UTPKTBN giai đoạn muộn có $PS = 2$ khi so sánh với các phác đồ đơn trị hoặc chăm sóc giảm nhẹ đơn thuần. Đây chính là lý do chúng tôi lựa chọn cả những bệnh nhân có $PS = 2$ để đưa vào nghiên cứu.

* **Kết quả điều trị:** Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 2 BN đạt đáp ứng hoàn toàn (chiếm 1,2%). Tỷ lệ đáp ứng 1 phần là 60%. 24,2% trường hợp bệnh giữ nguyên. 14,5% bệnh tiến triển. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 85,5%. Kết quả này của chúng tôi tương đương với một số tác giả khác trên thế giới khi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân cao tuổi. So với các nghiên cứu sử dụng phác đồ paclitaxel-carboplatin trên BN UTPKTBN giai đoạn muộn ở mọi lứa tuổi, kết quả của chúng tôi không có sự khác biệt [5][8]. Điều này cho thấy phác đồ paclitaxel carboplatin vẫn đạt được hiệu quả điều trị trên nhóm BN cao tuổi.

Đánh giá về mối tương quan giữa đáp ứng điều trị và một số yếu tố, nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy nhóm người bệnh ung thư biểu mô không vảy có tỷ lệ đáp ứng cao hơn có ý nghĩa thống kê với nhóm BN ung thư biểu mô vảy ($p < 0,05$). Đối với các phân nhóm còn lại theo giới, tuổi, tiền sử hút thuốc, tình trạng hút thuốc, báo cáo ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

*** Tác dụng không mong muốn:** Kết quả nghiên cứu cho thấy các biến cố ngoại ý trên hệ tạo huyết chủ yếu gặp ở độ 1, 2. Giảm bạch cầu hạt độ 4 chỉ gặp ở 2 BN (chiếm 0,2%). Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết như tăng men gan, suy thận, độc tính thần kinh ngoại biên phần lớn ở độ 1, 2. Độ 3, 4 chiếm tỷ lệ thấp (từ 0,1 đến 0,5%).

Như vậy, có thể thấy rằng phác đồ hóa chất paclitaxel kết hợp carboplatin trong điều trị BN cao tuổi UTPKTBN giai đoạn muộn vẫn đem lại hiệu quả với các tác dụng ngoại ý có thể chấp nhận được.

V. KẾT LUẬN

Việc lựa chọn phác đồ paclitaxel – carboplatin trong điều trị người bệnh cao tuổi UTPKTBN giai đoạn muộn giúp mang lại kết quả khả quan và tương đối an toàn. Tuy nhiên, cần có nghiên cứu tiếp theo đánh giá về thời gian sống thêm trên nhóm BN này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Lê Thu Hà, T.V.T.**, Đáp ứng thuốc erlotinib trong điều trị bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn muộn. Tạp chí Y học thực hành, 2016. 993: p. 53-55.
2. **Hương, H.T.**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư phổi ở người cao tuổi điều trị tại trung tâm hô hấp bệnh viện Bạch Mai, Bệnh viện Bạch Mai, Hà Nội. 2013.
3. **Tín, N.C.**, Đánh giá kết quả phẫu thuật ung thư phổi không tế bào nhỏ ở người cao tuổi tại bệnh viện K, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội. 2016.
4. **Biesma, B., et al.**, Quality of life, geriatric assessment and survival in elderly patients with non-small-cell lung cancer treated with carboplatin–gemcitabine or carboplatin–paclitaxel: NVALT-3 a phase III study. Annals of oncology, 2011. 22(7): p. 1520-1527.
5. **El-Shenshawy, H.M., et al.**, Advanced non-small cell lung cancer in elderly patients: The standard every 3-weeks versus weekly paclitaxel with carboplatin. Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis, 2012. 61(4): p. 485-493.
6. **Hirsch, F.R., et al.**, Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. The Lancet, 2017. 389(10066): p. 299-311.
7. **Planchard, D., et al.**, Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2018. 29: p. iv192-iv237.
8. **Quoix, E., et al.**, Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. The Lancet, 2011. 378(9796): p. 1079-1088.

ĐÁP ỨNG CỦA PHÁC ĐỒ PEMETREXED ĐƠN TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB - IV CAO TUỔI TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ

Lê Thị Khánh Tâm¹, Vũ Thanh Huyền¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Ung thư phổi là một trong những bệnh ung thư thường gặp nhất và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu. Đối với bệnh giai đoạn tiến xa và di căn, điều trị toàn thân bằng hóa trị, các thuốc nhắm trúng đích và miễn dịch là phương pháp điều trị chính. Người cao tuổi, chức năng của các cơ quan suy giảm theo tuổi, đồng thời có nhiều bệnh mạn tính kèm theo. Vì vậy nên các phác đồ đơn trị thường được ưu tiên áp dụng trên bệnh nhân cao tuổi hơn phác đồ đa trị. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả điều trị pemetrexed trên nhóm bệnh nhân cao tuổi, vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài để đánh giá kết quả điều trị trên nhóm đối tượng này.

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng của phác đồ pemetrexed trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB- IV cao tuổi tại bệnh viện Hữu Nghị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên 38 bệnh nhân cao tuổi ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 1/2019 đến tháng 1/2023.

Kết quả: Tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là $70,71 \pm 4,674$, thấp nhất là 65 tuổi, cao

nhất là 87 tuổi, bệnh nhân trên 70 tuổi chiếm 86,8%. Tỷ lệ bệnh nhân giảm triệu chứng cơ năng là 52,6%, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng cơ năng hoàn toàn 7,9%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh 65,8%, có 34,3% bệnh nhân tiến triển trên chẩn đoán hình ảnh.

Kết luận: Phác đồ pemetrexed đơn trị là phác đồ có hiệu quả cho các bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB- IV cao tuổi.

Từ khóa: pemetrexed, ung thư phổi không tế bào nhỏ, bệnh nhân cao tuổi

SUMMARY

TREATMENT RESPONSE TO PEMETREXED MONOTHERAPY IN ELDERLY PATIENTS WITH STAGE IIIB-IV NON-SMALL CELL LUNG CANCER AT FRIENDSHIP HOSPITAL

Background: Lung cancer is one of the most common cancers and the leading cause of cancer mortality. For advanced and metastatic disease, systemic treatments including chemotherapy, targeted drugs and immunotherapy are the main treatment methods. Elderly people have age-related decline in organ function and many chronic diseases. Therefore, mono-chemotherapy regimens are often preferred over combination regimens for them. In Vietnam, there has been no study so far to investigate the effectiveness of pemetrexed in elderly patients, so we conducted this study to evaluate the treatment outcome in this group of patients.

Objective: to evaluate the treatment response of elderly patients with stage IIIB-IV

¹Khoa Ung Bướu xạ trị bệnh viện Hữu Nghị

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Khánh Tâm

Email: lethikhanhtam@gmail.com

Ngày nhận bài: 12/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

non-small cell lung cancer receiving pemetrexed monotherapy at Friendship Hospital.

Subjects and methods: A retrospective descriptive study on 38 elderly patients with stage IIIB - IV NSCLC who received pemetrexed monotherapy at Friendship Hospital from January 2019 to January 2023.

Results: Mean age: 70.71 ± 4.674 (ranging 65 -87); 52.6% of patients achieved a clinical symptom response, of which 7.9% responded completely. The disease control rate was 65.8%, and disease progression was observed in 34.3% of patients.

Conclusion: Pemetrexed monotherapy is an effective chemotherapy for elderly patients with stage IIIB-IV NSCLC

Keywords: pemetrexed, non-small cell lung cancer (NSCLC), elderly patient

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là bệnh lý ác tính đứng hàng thứ hai ở cả hai giới nam và nữ trong tổng số các trường hợp mới mắc và là nguyên nhân gây tử vong thứ hai chỉ sau ung thư gan tại Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2020, trên thế giới ước tính có khoảng 2,2 triệu ca mắc mới và 1,8 triệu ca tử vong do UTP¹. Tại Việt Nam, ước tính khoảng 182 563 trường hợp mắc mới và 122 690 trường hợp tử vong do UTP. Ung thư phổi có tiên lượng xấu, điều trị phụ thuộc vào giai đoạn bệnh. Đối với bệnh giai đoạn tiến xa và di căn, điều trị toàn thân bằng hóa trị, các thuốc nhắm trúng đích và miễn dịch. Hóa trị pemetrexed được đưa vào điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) từ hơn 10 năm trước², điều trị đơn trị hoặc phối hợp với platin, đã chứng minh có hiệu quả tốt, ít độc tính, giúp kéo dài thời gian sống và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân UTPKTBN³. Theo tổ chức Y tế thế giới,

người cao tuổi là từ 70 tuổi trở lên, tại Việt Nam theo điều 2, Luật Người cao tuổi số 39/2009/QH12 của Quốc hội, quy định: Người cao tuổi là công dân Việt Nam từ đủ 60 tuổi trở lên. Người cao tuổi, chức năng của các cơ quan suy giảm theo tuổi, đồng thời có nhiều bệnh mạn tính kèm theo, do vậy, các phác đồ đơn trị thường được ưu tiên áp dụng trên bệnh nhân cao tuổi hơn phác đồ đa trị. Tại Việt Nam chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả điều trị pemetrexed trên nhóm bệnh nhân cao tuổi, vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này trên nhóm bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên với mục tiêu: ***“Đánh giá đáp ứng của phác đồ pemetrexed trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV cao tuổi tại bệnh viện Hữu Nghị”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân từ 65 tuổi trở lên được chẩn đoán xác định UTPKTBN giai đoạn IIIB - IV được điều trị bằng pemetrexed tại bệnh viện Hữu Nghị từ tháng 1/2019 đến tháng 1/2023, có hồ sơ lưu trữ thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB - IV (theo phân loại của AJCC năm 2017)

- Tuổi ≥ 65

- Không phân biệt tuổi, giới

- Mô bệnh học không phải ung thư tế bào vảy, không có đột biến gen EGFR, ALK, ROS1,...

- Chức năng tủy xương, gan, thận trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất. Không mắc các bệnh cấp tính, mạn tính trầm trọng trong thời gian gần.

- Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ: Loại trừ các bệnh nhân không thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu
- Chọn cỡ mẫu thuận tiện, thu thập được 38 bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn.
- Thu thập số liệu dựa trên thông tin trong hồ sơ bệnh án lưu trữ.
- Thông tin cần thu thập:
 - + Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu (tuổi, giới, triệu chứng toàn thân, triệu chứng hô hấp, triệu chứng ngoài đường hô hấp, chỉ số toàn trạng theo ECOG, kích thước u trước điều trị, di căn hạch, di căn xa, số lượng cơ quan di căn xa, chỉ số CEA, Cyfra 21-1
 - + Đánh giá đáp ứng cơ năng theo tiêu chuẩn của WHO
 - + Đánh giá đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn RECIST
 - Các bước tiến hành điều trị pemetrexed:
 - + Pemetrexed 500mg/m² da truyền tĩnh mạch ngày 1, chu kỳ 21 ngày, điều trị liên tục đến khi bệnh tiến triển hoặc độc tính không chấp nhận được.

+ Pemetrexed được pha với 100ml nước muối sinh lý Natri clorid 0,9% truyền tĩnh mạch trong 10 phút,

+ Tiêm tĩnh mạch chậm dexamethason trước và sau truyền hoá chất

+ Bổ sung acid folic hoặc chế phẩm nhiều vitamin chứa acid folic hàng ngày cho đến 2 tuần sau liều pemetrexed cuối cùng và tiêm bắp vitamin B12 trong tuần trước liều pemetrexed đầu tiên và cứ 3 chu kỳ một lần sau đó.

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. So sánh, kiểm định sự khác biệt giữa các biến định tính giữa 2 nhóm bằng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu**

Từ tháng 1 năm 2019 đến tháng 1 năm 2023, 38 bệnh nhân đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

	Đặc điểm	Số bệnh nhân	%
Tuổi	65- 70	5	13,2
	≥ 70	33	86,8
	Trung bình 70,71 $\pm$ 4,674		
Giới	Nam	33	86,8
	Nữ	5	13,2
Giai đoạn bệnh	IIIB	6	15,8
	IV	32	84,2
Ho	Có	15	36,8
	Không		
Đau ngực	Có	17	44,7
	Không		
Khó thở	Có	17	44,7
	Không		
Triệu chứng	Có	6	15,8

ngoài đường hô hấp	Không		
Kích thước khối u	T1	3	7,9
	T2	13	34,2
	T3	17	44,7
	T4	5	13,2
Tình trạng di căn hạch	Không phát hiện hạch	7	18,4
	Hạch quanh phế quản và/hoặc hạch rốn phổi cùng bên	3	7,9
	Hạch trung thất cùng bên và/hoặc hạch dưới carina	19	50
	Hạch trung thất và/hoặc hạch rốn phổi đối bên	9	23,7
Số lượng cơ quan di căn	1	16	42,1
	2	14	36,8
	≥ 3	8	21,1
Cơ quan di căn	Phổi đối bên	17	44,7
	Màng phổi	14	36,8
	Màng tim	0	0
	Xương	13	34,2
	Não	4	10,5
	Gan	4	10,5
	Thượng thận	8	21,1
	Hạch	6	15,8
CEA	< 5 ng/ml (bình thường)	11	28,9
	≥ 5 ng/ml	27	71,1
Cyfra 21-1	$< 3,3$ ng/ml (bình thường)	12	31,6
	$\geq 3,3$ ng/ml	26	68,4

Nhận xét:

- Phần lớn bệnh nhân thuộc nhóm tuổi trên 70, chiếm 86,8%. Chủ yếu các bệnh nhân là nam giới, tỷ lệ nam/nữ là 6,6/1. Đa phần bệnh nhân là giai đoạn IV (chiếm 84,2%).

- Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau ngực (44,7%) và khó thở (44,7%), ho chiếm 36,8%.

- Phần lớn khối u ở giai đoạn T3 (u từ 5-7 cm). U > 3 cm chiếm 92,1%. Hạch nhóm N2 chiếm tỷ lệ cao nhất 50%, tiếp theo là nhóm

N3 chiếm 23,7%, chỉ có 7,9% hạch nhóm N1.

- Trong số những bệnh nhân giai đoạn IV, cơ quan di căn thường gặp nhất là phổi đối bên, chiếm 44,7%. Tiếp theo là màng phổi (36,8%), xương (34,2%)

- Số bệnh nhân có nồng độ CEA tăng chiếm 71,1%.

- Số bệnh nhân có nồng độ Cyfra 21-1 tăng chiếm 68,4%.

3.2. Đáp ứng với điều trị

Bảng 2. Tỷ lệ đáp ứng

		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đáp ứng triệu chứng cơ năng			
Đau ngực (N=17)	Giảm	10	58,8
	Ổn định	2	11,8
	Tiến triển	5	29,4
Ho (N=15)	Giảm	8	57,1
	Ổn định	4	28,6
	Tiến triển	2	14,3
Khó thở (N=17)	Giảm	8	47,1
	Ổn định	6	35,3
	Tiến triển	3	17,6
Triệu chứng ngoài đường hô hấp (N=6)	Giảm	1	16,7
	Ổn định	3	50
	Tiến triển	2	33,3
Đáp ứng kích thước u (N=38)	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	15	39,5
	Ổn định	17	44,7
	Tiến triển	6	15,8
Đáp ứng tổn thương hạch (N=38)	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	11	28,9
	Ổn định	18	47,4
	Tiến triển	9	23,7
Đáp ứng chung (N=38)	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	6	15,8
	Ổn định	19	50
	Tiến triển	13	34,2
Đáp ứng chung (N=38)	Kiểm soát bệnh	25	65,8
	Không đáp ứng	13	34,2

Nhận xét:

- Kích thước u đáp ứng ổn định chiếm 44,7%, đáp ứng một phần 39,5%, có 15,8% bệnh tiến triển.

- Đáp ứng tổn thương hạch chủ yếu là bệnh ổn định chiếm 44,7%, 28,9% đáp ứng một phần.

- Không có bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn cả về kích thước u, di căn hạch hay đáp ứng chung.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 65,8% trong đó 50% là bệnh ổn định.

IV. BÀN LUẬN

Điều trị ung thư phổi giai đoạn III B - IV trên bệnh nhân cao tuổi gặp nhiều thách thức vì trên đối tượng bệnh nhân này chức năng của các cơ quan suy giảm theo tuổi và thường mắc nhiều bệnh lý phối hợp dẫn tới khả năng dung nạp với phác đồ hóa xạ đồng thời và phác đồ đa hóa trị thấp, cần giảm liều

thuốc điều trị. Trong nghiên cứu, tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $70,71 \pm 4,674$, thấp nhất là 65 tuổi, cao nhất là 87 tuổi. Nghiên cứu của Lê Viết Nam, Phạm Cẩm Phương (2021), tuổi trung bình là 61,5 tuổi⁴. Theo Liang Zhang và cộng sự, tuổi trung bình của nhóm 82 bệnh nhân là 58 tuổi⁵. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu khác do nghiên cứu của chúng tôi chỉ trên bệnh nhân cao tuổi (≥ 65 tuổi).

Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau ngực (44,7%) và khó thở (44,7%), sau đó là ho (36,8%). Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu về ung thư phổi của nhiều tác giả trong nước^{4,6}. Tỷ lệ đau ngực, khó thở cao do đối tượng của chúng tôi ở giai đoạn muộn, nhiều bệnh nhân được xác định di căn phổi, màng phổi, khối u chèn ép, xâm lấn nhiều. Phần lớn khối u ở giai đoạn T3 (44,7%) với đường kính u từ 5-7 cm, tỷ lệ u ≥ 3 cm chiếm 9,1%. Di căn phổi đối bên chiếm tỷ lệ cao nhất 44,7%, tiếp đến là di căn màng phổi (36,8%), di căn xương (34,2%).

Mục tiêu điều trị ung thư phổi giai đoạn III B - IV là giúp bệnh nhân kiểm soát triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm bệnh không tiến triển hơn là sống thêm toàn bộ. Kiểm soát triệu chứng và cải thiện chất lượng cuộc sống được tính là mức độ giảm các triệu chứng cơ năng gây khó chịu và ảnh hưởng đến sinh hoạt hàng ngày của người bệnh. Trong nghiên cứu, tỷ lệ thuyên giảm triệu chứng cơ năng là 52,6%, đáp ứng hoàn toàn (hết hẳn triệu chứng lâm sàng) là 7,9%. Theo Trương Văn Sáng (2019), điều trị bằng phác đồ pemetrexed- Carboplatin cho tỷ lệ đáp ứng là 71,1%⁶. Theo Nguyễn Việt Hà (2022) tỷ lệ đáp ứng cơ năng của phác đồ pemetrexed- Cisplatin là 58,5%⁷. Theo Lê Viết Nam,

Phạm Cẩm Phương (2021), tỷ lệ đáp ứng cơ năng là 76,3%, trong đó đáp ứng hoàn toàn là 16,9%⁴. Tỷ lệ kiểm soát bệnh của chúng tôi thấp hơn của các nghiên cứu khác do các nghiên cứu của các tác giả khác điều trị hóa trị phác đồ 2 hóa chất và trên đối tượng bệnh nhân trẻ tuổi hơn. Nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù chỉ sử dụng đơn trị nhưng vẫn cho tỷ lệ đáp ứng cao trên 50%. Cụ thể đáp ứng điều trị trên các triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là đau ngực có tỷ lệ bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng là 58,8%, trong đó có 1 bệnh nhân (5,9%) hết hoàn toàn triệu chứng. Có 47,1% bệnh nhân thuyên giảm triệu chứng khó thở. Triệu chứng ho giảm ở 57,1% bệnh nhân, trong đó có 2 bệnh nhân đáp ứng cơ năng hoàn toàn, chiếm 14,3%.

Ngoài đáp ứng với triệu chứng cơ năng, hiệu quả điều trị của phác đồ còn được đánh giá bằng các tổn thương do được trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, chủ yếu là CLVT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 16 trong tổng số 38 bệnh nhân đạt đáp ứng một phần chiếm 42,1%, có 9 bệnh nhân bệnh giữ nguyên (chiếm 23,7%) giúp tỷ lệ kiểm soát bệnh là 65,8%. Có 13 bệnh nhân tiến triển trên hình ảnh học (chiếm 34,2%). Theo một số tác giả trong nước, như Lê Viết Nam, Phạm Cẩm Phương (2021) tỷ lệ kiểm soát bệnh là 79,4%⁴, theo Trương Văn Sáng (2019) tỷ lệ này là 69,5%⁶. Sự khác biệt này do nghiên cứu của chúng tôi chỉ sử dụng đơn trị và đối tượng người bệnh cao tuổi, thể trạng chung kém hơn, nhiều bệnh lý kèm theo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù kết quả điều trị có thấp hơn của các tác giả khác nhưng việc điều trị phác đồ hóa chất 1 thuốc kém hơn phác đồ hóa chất 2 thuốc không nhiều và vẫn giúp giảm triệu chứng cơ năng trên 50% và kiểm soát bệnh là 65,8%.

V. KẾT LUẬN

Hóa trị phác đồ pemetrexed đơn trị phù hợp với bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IIIB - IV cao tuổi, giúp cải thiện triệu chứng cơ năng, có tỷ lệ kiểm soát bệnh cao (65,8%) mặc dù không đạt được đáp ứng hoàn toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al.** Global Cancer Statistics 2020: Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi:10.3322/caac.21660
2. **Adjei AA.** Pemetrexed: a novel multitargeted antifolate agent. *Expert Review of Anticancer Therapy.* 2003;3(2):145-156. doi:10.1586/14737140.3.2.145
3. **Li J, Chi Y, Cao G, et al.** Efficacy and safety of pemetrexed maintenance chemotherapy for advanced non-small cell lung cancer in a real-world setting. *J Thorac Dis.* 2021;13(3): 1813-1821. doi:10.21037/jtd-21-337
4. **Lê Viết N, Phạm Cẩm P (2021).** “Đánh giá kết quả hóa trị phác đồ có pemetrexed trong ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV tại bệnh viện BẠCH MAI”, *Tạp Chí Y học Việt Nam*, 2, 153157.
5. **Zhang L., Ou W., Liu Q. et al.** (2014). Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non squamous non small cell lung cancer. *Thorac Cancer*, 5(1), 50–56.
6. **Trương Văn S** (2019). Đánh giá kết quả điều trị phác đồ pemetrexed –carboplatin trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn IV. Luận văn thạc sĩ y học. Trường Đại Học Y Hà Nội.
7. **Nguyễn Việt H** (2022). Đánh giá kết quả điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IIIB-IV bằng phác đồ pemetrexed và cisplatin tại bệnh viện K. Luận văn tiến sĩ y học. Trường Đại học Y Hà Nội.

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ Vòm HẦU GIAI ĐOẠN I-II BẰNG XẠ TRỊ NGOÀI KẾT HỢP XẠ TRỊ ÁP SÁT

Nguyễn Thị Bích Hiền¹, Đặng Huy Quốc Thịnh¹,
Lâm Đức Hoàng¹, Nguyễn Thị Kim Ngân¹, Nguyễn Kỹ Cường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng sau điều trị, độc tính cấp và độc tính muộn và xác định tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng, sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ ở bệnh nhân ung thư vòm hầu giai đoạn I-II.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca bệnh trên bệnh nhân ung thư vòm hầu giai đoạn I-II tại BV Ung Bướu TP HCM từ 2014 – 2021.

Kết quả: 107 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Tỉ lệ nam/nữ là 3:2. Tuổi thường gặp từ 40 đến 60. Đa số (83%) bệnh nhân được xạ trị ngoài 3D-CRT và 17% xạ trị IMRT/VMAT. 50% bệnh nhân XTAS trong hốc cách tuần, còn lại nhận 12 – 20 Gy/ 3-4 Gy x 2 PL/ ngày. Đáp ứng tại chỗ đạt 100%. Độc tính cấp phổ biến nhất là viêm niêm mạc, viêm da; khô miệng và viêm niêm mạc mạn là độc tính muộn phổ biến nhất, chiếm 56% và 37,4% trường hợp. Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm 97,7%; DFS 2 năm và 5 năm là 96,8% và 92,1%. OS 2 năm, 5 năm tương ứng là 99% và 95%.

Kết luận: Xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát là mô thức điều trị an toàn, độc tính cấp và muộn

dung nạp được. LRC, DFS và OS rất cao đến 92 – 99%.

Từ khóa: ung thư vòm hầu, xạ trị áp sát trong hốc, xạ trị ngoài, 3D-CRT, IMRT/VMAT

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF EBRT COMBINED WITH ICBT IN EARLY- STAGE NASOPHARYNGEAL CANCER PATIENTS

Purposes: To evaluate the treatment response, investigate early and late toxicities, and to assess the local regional control (LRC) rate, disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) of patients with stage I and II NPC

Method: A retrospective case series collecting all early-stage NPC patients in HCMC oncology hospital treated by EBRT + ICBT from 2014 to 2021.

Results: 107 patients were enrolled. The male: female ratio was 3:2. The common age ranged from 40 to 60. Most cases (83%) received EBRT with 3D-CRT, and 17% cases were treated with IMRT/VMAT. Weekly intracavity brachytherapy protocol treated 50% of patients, and the rest received a total of 12 – 20 Gy at 3 - 4 Gy/fraction twice daily. The local response rate was 100%. The most common early toxicities were mucositis, dermatitis; while the most common late toxicities were xerostomia and chronic mucositis, accounting for 56 % and 37.4%; respectively. The 2-yr LRC was 97.7%. The 2-yr and 5-yr DFS were 96.8% and 92.1%; OS were 99% and 95%, respectively.

¹Khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt –
Bệnh viện Ung Bướu TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Bích Hiền
Email: namnguyen1192dr@gmail.com

Ngày nhận bài: 02/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Conclusion: EBRT combined with ICBT is a safe treatment modality, with tolerable early and late toxicities. LRC, DFS and OS were high, 92 - 99%.

Keywords: nasopharyngeal cancer (NPC), external beam radiation therapy (EBRT), intracavity brachytherapy (ICBT), 3D-CRT, IMRT/VMAT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm hầu là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư đầu cổ. Tại Việt Nam, UTVH là nguyên nhân gây tử vong cao hàng thứ 7 trong tất cả các ung thư¹. Tỷ lệ bệnh giai đoạn sớm thường thấp, khoảng 19 – 20%².

Điều trị cần phối hợp đa mô thức, trong đó xạ trị đóng vai trò chính yếu. Tái phát tại chỗ là nguyên nhân thất bại điều trị chủ yếu, có liên quan mật thiết đến tổng liều xạ tại bướu^{3,4}. Đối với giai đoạn sớm (I-II), xạ trị đơn thuần với tổng liều tối thiểu 66 – 70 Gy, giúp kiểm soát tại chỗ lên đến 90%⁵. Tuy nhiên, liều xạ này gây tổn thương mô lành đáng kể, ảnh hưởng xấu đến chất lượng sống của bệnh nhân.

Tại Bệnh viện Ung bướu TP. HCM, phác đồ kết hợp XTN + XTAS trong hốc vòm hầu được thực hiện từ những năm 1998. Vì vậy,

chúng tôi thực hiện nghiên cứu đánh giá kết quả điều trị ung thư vòm hầu giai đoạn I-II với các mục tiêu:

1. Đánh giá tỉ lệ đáp ứng sau điều trị
2. Khảo sát độc tính cấp và độc tính muộn.
3. Xác định tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng, sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ 2 năm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Hồi cứu mô tả loạt ca

Đối tượng nghiên cứu: Hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân ung thư vòm hầu nguyên phát giai đoạn I - II tại Bệnh viện Ung Bướu TP HCM từ năm 2014 đến 2021 thỏa:

- GPB: carcinôm vòm hầu

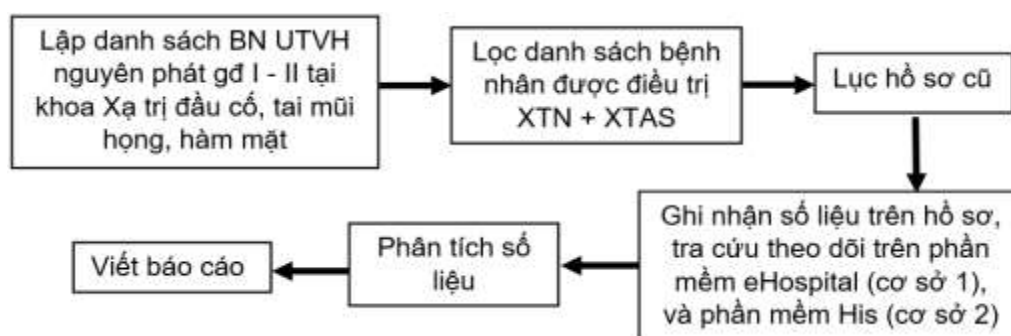
Loại trừ

- Tiền căn xạ trị vùng đầu cổ;
- Bệnh ung thư đầu cổ khác đi kèm;
- Hồ sơ bệnh án ghi nhận không đầy đủ dữ liệu

Cỡ mẫu

Theo tác giả Lu và cộng sự, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn đạt 97% => Cỡ mẫu cần thiết ≥ 23 ca

Quy trình thu thập số liệu



Phép kiểm có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$. Phần mềm xử lý số liệu Stata 14.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thu thập 107 ca

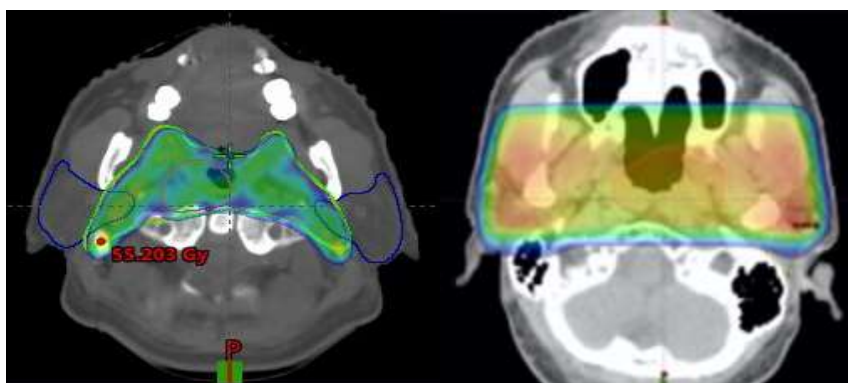
3.1. Đặc điểm dịch tễ, chẩn đoán và điều trị

Tuổi trung bình là 49 tuổi [22 - 78]. Nam giới chiếm 60%. Tất cả bệnh nhân đều có thể trạng tốt, ECOG = 0 – 1. Bướu T1 chiếm 97%; 89% bệnh nhân ở giai đoạn I và 11% ở giai đoạn II.

- Xạ trị ngoài

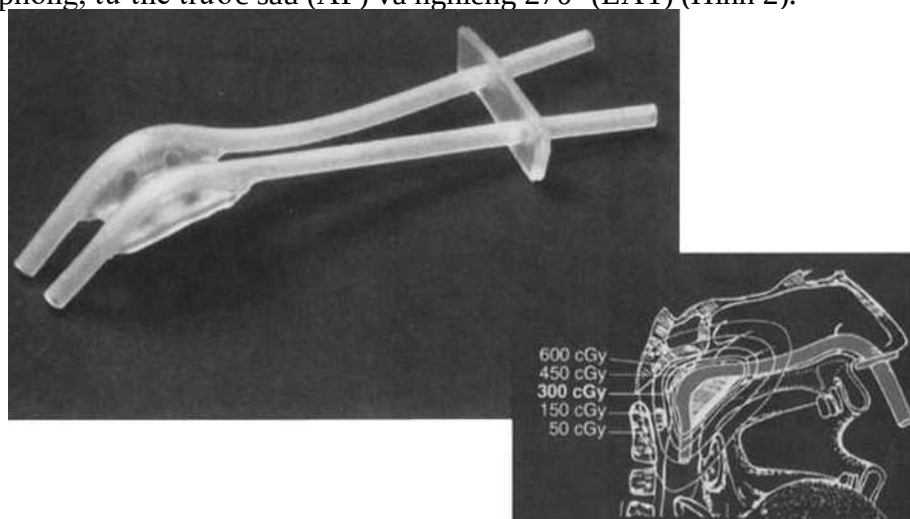
83% trường hợp được xạ trị ngoài 3D, và 18 (17%) trường hợp xạ trị IMRT/VMAT.

Ở cả 2 kỹ thuật, liều xạ vào cơ quan lành đều nằm trong giới hạn liều cho phép (QUANTEC). Liều cơ quan lành ở kỹ thuật 3D nhìn chung cao hơn có ý nghĩa so với IMRT/VMAT: Dmax tuỷ sống $43,1 \pm 1,8$ Gy cao hơn so với $34,4 \pm 4,6$ Gy ($p < 0,01$); Dmax thân não là $51,3 \pm 5,5$ Gy cao hơn $45,2 \pm 5,8$ Gy ($p = 0,0001$); Dmean tuyến mang tai $54,8$ Gy cao hơn $22,5$ Gy ($p < 0,001$).

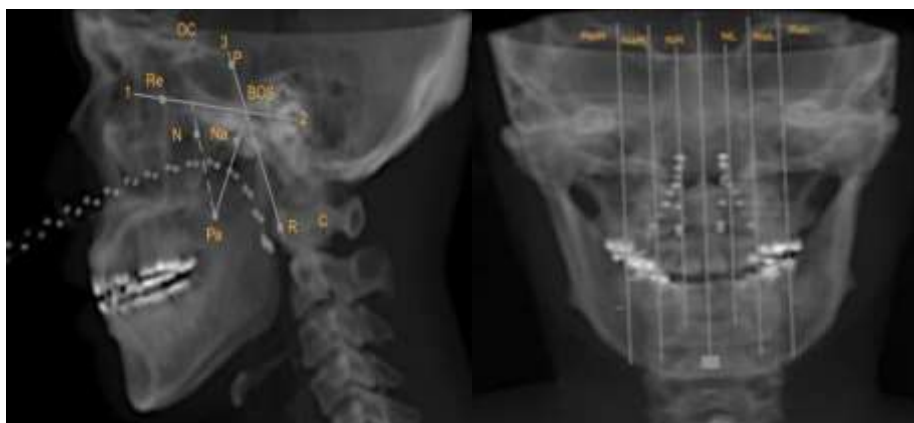


Hình 1: Phân bố liều xạ vào PTV và tuyến mang tai giữa kỹ thuật IMRT/VMAT (trái) và 3D (phải)

Xạ trị áp sát: suất liều cao HDR nạp nguồn sau, bộ áp Rotterdam (Hình 1) và chụp X quang mô phỏng, tư thế trước sau (AP) và nghiêng 270° (LAT) (Hình 2).



Hình 0: Bộ áp Rotterdam và vị trí đặt bộ áp trong hốc vòm hầu



Hình 0: lập kế hoạch xạ trị áp sát trên phim X-quang thẳng, nghiêng

Bảng 2: Đặc điểm liều xạ trị áp sát

Xạ trị áp sát		Cách tuần (N = 54)	Mỗi ngày (N = 53)	P
Tổng liều (Gy)/ phân liều (Gy)		10/ 5	12 – 20/ 3 – 4	
Liều điểm áp liều đích và mô lành	Na	10,2 ± 0,7	13,4 ± 1,9	< 0,001
	N	9,4 ± 1,7	13,2 ± 2,1	< 0,001
	R	9,5 ± 1,02	13,1 ± 2,04	< 0,001
	C	2,7 ± 0,4	3,6 ± 0,8	< 0,001
	OC	1,5 ± 0,2	2,2 ± 0,7	< 0,001
	Pa	8,6 ± 1,8	12,5 ± 3,4	< 0,001
	P	2,4 ± 0,4	3,5 ± 1,0	< 0,001

EQD2 trung bình 72,1 Gy.

3.2. Đáp ứng sau điều trị

Sau 6 tháng điều trị, 100% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Tại thời điểm kết thúc theo dõi, có 4 trường hợp bệnh tái phát,

chiếm 3,7%. Trong đó, có 2 ca tái phát tại chỗ tại vùng và 2 ca di căn xa.

3.3. Độc tính

3.3.1. Độc tính cấp

Xạ trị ngoài

Bảng 3: Một số độc tính cấp của xạ trị ngoài

Độc tính	Độ 0	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4-5
Viêm niêm mạc miệng	0	21,5%	68,2%	10,3 %	0
Viêm da	0	67,3%	29%	3,7%	0
Khô miệng	3,7%	82,3%	14%	0	0
Sụt cân	Trung vị 2,5 kg (1 – 11kg)				

Xạ trị áp sát

Chảy máu là biến chứng thường gặp nhất, tự cầm hoặc sau sử dụng thuốc. Ngoài ra, các biến chứng như đau, tăng tiết đàm nhớt có thể gặp.

3.3.2. Độc tính muộn

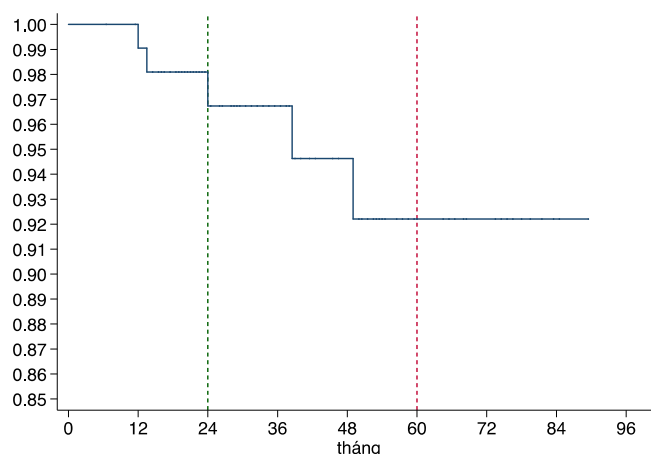
Khô miệng thường gặp nhất. Trong đó, có 56,1% khô miệng độ 1; 14% độ 2. Không có khô miệng mức độ 3 - 4. Tỷ lệ mắc khô miệng ở nhóm xạ trị điều biến liều thấp hơn nhóm xạ trị 3D (11,1% so với 65,2%; $p < 0,01$). Tỷ lệ viêm loét vòm hầu mãn tính 37,4%; hầu hết không triệu chứng. Có 4 bệnh

nhân viêm tai giữa, 1 bệnh nhân suy giáp dưới lâm sàng. Không có bệnh nhân sâu răng, hoại tử xương hàm, khí hàm.

3.4. Sống còn

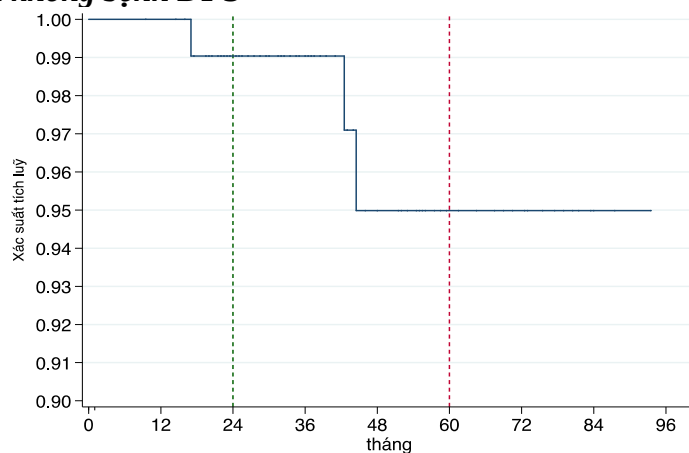
Thời gian theo dõi dài nhất là 89,5 tháng; ngắn nhất 6,5 tháng. Trung vị thời gian theo dõi 35,5 tháng.

3.4.1. Sống còn toàn bộ OS



OS 2 năm đạt 99% và OS 5 năm đạt 95%. Trung vị OS là 39,5 tháng; dài nhất đạt 93,5 tháng.

3.4.2. Sống còn không bệnh DFS



DFS 2 năm đạt 96,8% và DFS 5 năm đạt 92,1%. Trung vị DFS là 31,5 tháng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Độc tính cấp

4.1.1. Viêm niêm mạc miệng

Mức độ viêm niêm mạc có liên quan chặt chẽ đến liều xạ. Theo Vera và cs, viêm niêm mạc gặp ở 83% bệnh nhân, trong đó 35% viêm độ trung bình và 23% viêm nặng. Liều

xạ tích lũy từ 50 Gy làm tăng nguy cơ viêm niêm mạc miệng gấp 10 lần, đặc biệt khi > 65 Gy. Các yếu tố dự đoán khác gồm hoá trị, vị trí bướu, tuổi > 80, hút thuốc lá, vệ sinh răng miệng kém. Mức độ viêm niêm mạc trong nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với nghiên cứu trên, với hầu hết là độ 2, nhưng không có trường hợp viêm độ 4.

4.1.2. Viêm da

Viêm da là độc tính phổ biến nhất của xạ trị ngoài, do vùng đầu cổ da mỏng, nhiều nếp gấp, không bằng phẳng. Tỷ lệ xuất hiện viêm da khoảng 85% theo một số báo cáo. Tổng liều xạ, phân liều đóng vai trò chính yếu quyết định mức độ viêm, ngoài ra còn yếu tố khác như giới tính nữ, béo phì, lớn tuổi. Đỏ da xuất hiện khi liều từ 12 – 20 Gy, tróc vảy khô từ 20 – 25 Gy, tróc ướt từ 30 – 40 Gy, loét da khi liều > 40 Gy. Loạt ca trong nghiên cứu này đều nhận liều xạ ≥ 50 Gy, vì vậy viêm da là không tránh khỏi. Tuy vậy, đa số là viêm mức độ nhẹ, chỉ 1 trường hợp viêm độ 3.

4.1.3. Khô miệng

Khô miệng bắt đầu xuất hiện sau một tuần xạ trị và kéo dài sau đó. Triệu chứng có thể hồi phục dần trong 2 năm sau xạ. Nghiên cứu của tác giả Vissink cho thấy lượng nước bọt giảm dần trong 5 tuần xạ trị, còn 10–20% so với ban đầu. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận 4% bệnh nhân không khô miệng khi xạ trị ngoài IMRT, và nhóm này cũng không có bệnh nhân khô miệng độ 2.

4.1.4. Sụt cân

Sụt cân xuất hiện do tác động của tác dụng phụ khác, và cũng ảnh hưởng ngược lên các độc tính khác, và cả tiên lượng bệnh. Độc tính trên da, niêm mạc, tuyến nước bọt và tiêu hóa có liên quan mật thiết đến mức độ sụt cân. Tác giả Li và cs ghi nhận mức độ sụt cân là 6,85% trọng lượng cơ thể, tương đương 4 kg; sụt cân >5,4% báo động cho tiên lượng sống còn giảm. Trong loạt ca này, tình trạng sụt cân nhẹ từ 1–4 kg, tuy nhiên còn vài ca sụt > 10% cân nặng, nhiều nhất 11 kg. Bệnh nhân này cũng đồng thời chịu độc tính cấp khác nặng nề hơn.

4.2. Độc tính muộn

4.2.1. Viêm mạn tính/hoại tử mô vòm

XTAS được xem là làm tăng nguy cơ viêm hoại tử mô vòm hầu. Theo Chang và cs, xạ trị > 75 Gy và XTAS phân liều 5 Gy có thể gây thủng khẩu cái mềm. Theo Teo và cs, tỉ lệ viêm vòm hầu mạn tính khoảng 6,1%; cao hơn so với nhóm XTN đơn thuần ($p=0,0001$). Tác giả Yeo ghi nhận tỉ lệ loét niêm mạc vòm hầu chỉ chiếm 1,1%; trong khi kiểm soát tại chỗ được cải thiện, vì vậy tác giả ủng hộ XTAS sau XTN. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tình trạng viêm vòm hầu mạn tính chiếm 37,4%; cao hơn nhiều so với hai tác giả trên, nhưng không có hoại tử niêm mạc.

4.2.2. Hoại tử não

XTAS giúp giảm liều nhu mô não. Chúng tôi không ghi nhận có trường hợp hoại tử não. Kết quả này cũng tương đồng với tác giả Hara, kết luận 9/10 ca hoại tử não xảy ra ở giai đoạn T4, không có ca hoại tử não ở giai đoạn T1-2 ở thời điểm 5 năm sau xạ.

4.2.3. Khô miệng

Khô miệng chủ yếu do xạ trị ngoài. Tỷ lệ khô miệng trong loạt ca này là 56,1%; tất cả đều độ 1 và 2. Tỷ lệ khô miệng ở nhóm xạ trị 3D là 67,4%; tương đương với khảo sát của Wijers và cs (60 – 90%), nhưng khô miệng độ 3 – 4 chiếm tỉ lệ cao; trong khi nghiên cứu của chúng tôi không có ca khô miệng nặng. Mức độ khô miệng tương quan mạnh với liều xạ trị. Suy chức năng tuyến mang tai bắt đầu xuất hiện ở liều xạ 10 - 15 Gy. Liều xạ 45 – 50 Gy gây huỷ 75% thể tích tuyến mang tai. Kỹ thuật xạ trị ngoài hiện đại làm giảm đáng kể liều xạ vào tuyến mang tai. Trong nhóm xạ trị IMRT/VMAT, tỉ lệ bệnh nhân khô miệng độ 2 thấp hơn nhiều so với nhóm xạ trị 2D/3D. Ngoài ra, giai đoạn bệnh cũng có liên quan đến tình trạng khô miệng. Vì vậy,

việc giảm số lần XTN góp phần giảm độc tính khô miệng.

4.3. Đáp ứng sau điều trị

4.3.1. Tại chỗ

Tại thời điểm 6 tháng, chụp CT scan/ MRI vùng đầu cổ xác định đáp ứng hoàn toàn đạt 100%. Kết quả này tương đương với các nghiên cứu trên thế giới, đối với giai đoạn T1, tỉ lệ đáp ứng là 97 - 100%⁸. So sánh với nghiên cứu của Chang và Levendag, ở nghiên cứu này dù tổng liều xạ thấp hơn, 66 - 72 Gy so với 72 - 78 Gy, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn vẫn tương đương.

4.3.2. Tại vùng

Nhóm 10 bệnh nhân có hạch N1 cũng đáp ứng hoàn toàn. Tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn giai đoạn N1 cao, đạt 98% trong báo cáo của Liu và cs.

4.4. Kiểm soát tại chỗ, tại vùng

Tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 2 năm đạt 99,1%. Tỉ lệ này là rất cao, phản ánh tiên lượng tốt của UTVH ở giai đoạn sớm; tương đương với nghiên cứu của tác giả Leung và cs, với sống còn bệnh không tái phát tại chỗ 5 năm đạt 96%. Tương tự, Yeo và cs ghi nhận tỉ lệ LC 2 năm đạt 96% và 95% tương ứng T1 và T2. Các nghiên cứu khác đều ghi nhận LC > 90%, và cho thấy XTN + XTAS có tỉ lệ kiểm soát tại chỗ cao hơn so với XTN đơn thuần 5 - 7,5%.

Liều xạ là yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kiểm soát bệnh. Theo Levendag, sau XTN 60 Gy, việc bổ sung thêm mỗi 10 Gy (BEDcor10) giúp giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ thêm 15%⁷. Các tác giả trước đây có xu hướng nâng liều xạ tại bướu rất cao, lên đến 78 Gy để tăng kiểm soát tại chỗ, trong khi Chang báo cáo tỉ lệ này không tăng thêm khi liều xạ đã đạt ngưỡng 75 Gy⁶.

Trong kĩ nguyên IMRT, liều xạ vào bướu có thể đạt đến 68 - 72 Gy mà không gây ra

tác dụng phụ nghiêm trọng lên cơ quan lành. Tác giả Chao đã so sánh kết quả điều trị IMRT ± XTAS. Tỉ lệ LC 5 năm là 91,8%; 94,3%; 86% tương ứng giai đoạn T1, T2, T3, qua đó kết luận XTAS giúp tăng kiểm soát tại chỗ ở giai đoạn T1 ($p = 0,02$).

Tái phát tại vùng rất hiếm trong giai đoạn sớm. Trong nghiên cứu này, chỉ có 2 trường hợp tái phát tại vùng trong thời gian < 24 tháng. Theo tác giả Nabil và cs, tỉ lệ tái phát hạch đơn thuần thấp chiếm 6%, và tái phát tại vùng thường có đi kèm tái phát tại chỗ. Ngoài ra, thời gian sống còn không tái phát tại chỗ tại vùng (LRRFS) không khác biệt giữa các giai đoạn N0 - N3; tuy nhiên từ giai đoạn N1 bệnh nhân có thể được kết hợp hóa trị, khó có thể kết luận kiểm soát tại vùng hoàn toàn do xạ trị đảm bảo. Ngược lại, theo tác giả Fen Xue, tỉ lệ sống còn bệnh không tái phát tại vùng (RRFS) 5 năm là 94,3%; và không có tái phát tại vùng ở nhóm N0. Vậy đối với trường hợp N0, xạ trị ngoài phủ đủ 50 - 60Gy cho kiểm soát tại vùng rất cao.

4.5. Sống còn

4.5.1. Sống còn toàn bộ

Tại thời điểm kết thúc theo dõi, có 3 bệnh nhân tử vong. OS 2 năm là 99,1%; OS 5 năm ước tính 95%, đây là kết quả rất tốt tương đương nhiều báo cáo trên thế giới.

Nghiên cứu của Chang và cộng sự, XTN + XTAS với tổng liều 75 Gy, OS 5 năm là 84,2%⁶. Lee và Syed tương tự báo cáo 43 bệnh nhân được XTN 50 - 72 Gy sau đó XTAS trong hốc bằng nhiều nguồn/ kĩ thuật: Cs-137/ Ra-226/ Co-60 LDR liều 1000 - 5400 cGy, Ir - 192 HDR 5 - 7 Gy/ 1 - 2 lần, OS 5 năm đạt 86%. Tác giả Syed ghi nhận OS 5 năm đạt 61%, thấp so với nghiên cứu của chúng tôi. Các nghiên cứu này cho thấy lợi ích kiểm soát tại chỗ và sống còn ở nhóm bướu T1 - T3, nhưng đa số là phân tích hồi

cứu; trong tương lai sẽ cần nhiều nghiên cứu tiến cứu để chứng minh vai trò rõ rệt hơn.

Sau khi ứng dụng xạ trị IMRT/VMAT, nhiều tác giả đã báo cáo sống còn cải thiện mà không cần đến XTAS, nhất là giai đoạn tiến xa tại chỗ, dẫn đến việc giảm ứng dụng XTAS hơn. Tác giả Chao đã so sánh kết quả xạ trị IMRT ± XTAS. OS 5 năm lần lượt là 90,4%; 84,8%; 82,4%; 51,6% ứng với giai đoạn I, II, III, IV, phân tích đa biến không có sự khác biệt có ý nghĩa giữa 2 nhóm ($p = 0,1$). Tuy nhiên, việc hoá trị cho giai đoạn I, II làm tăng độc tính cấp và muộn. Mặt khác, tiên lượng bệnh còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác như tình trạng hạch, tải lượng EBV DNA trong máu, kích thước bướu. Một số trường hợp giai đoạn II chỉ cần xạ trị đơn thuần vẫn có kết quả tốt tương đương hoá xạ đồng thời, như tác giả Jun Ma kết luận nếu kích thước hạch < 3 cm, không xâm lấn vỏ bao, tải lượng EBV DNA thấp, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng đạt 94% và OS 3 năm 98 – 99%, tương đương giữa cả 2 nhóm.

4.5.2 Sống còn không bệnh

Ung thư vòm hầu có tỉ lệ di căn xa cao nhất trong các ung thư đầu cổ. Di căn xa có liên quan mật thiết với tình trạng di căn hạch, giai đoạn N3 có tiên lượng xấu nhất. Theo Wu và cs, tỉ lệ sống còn bệnh không di căn xa DMFS 5 năm của bướu T1 - T2 tương ứng 90% và 88,4%; hạch N0 - N1 cũng đạt 95 – 100%. Nghiên cứu của chúng tôi có 1 ca di căn xa trong 2 năm đầu, theo dõi lâu hơn có 1 ca di căn phổi. Như vậy tỉ lệ DMFS ở nghiên cứu này rất cao, đạt 98%; tương đương với tác giả Wu.

Theo tác giả Lu và cs, DFS 2 năm đạt 74%, di căn xa gặp ở 3 bệnh nhân, trong đó 2 bệnh nhân ở giai đoạn II, T1-2N1M0, và không tái phát tại chỗ tại vùng⁸. Tỉ lệ DFS 2 năm trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn,

đạt 96%, nhưng nghiên cứu của chúng tôi có cỡ mẫu lớn hơn, tất cả đều ở giai đoạn sớm, không gồm hạch N2 - 3. Khi phân tích dưới nhóm 11 bệnh nhân giai đoạn N1, chúng tôi ghi nhận không có trường hợp bệnh tái phát/di căn ở nhóm này.

Ngoài di căn hạch, còn nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến sống còn không bệnh. Theo tác giả Shyh-An Yeh, DFS còn liên quan đến tuổi, giai đoạn bệnh, BMI, hướng dẫn hình ảnh trước xạ IGRT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng liều xạ trị, kỹ thuật xạ không ảnh hưởng đến DFS ($p > 0,05$).

V. KẾT LUẬN

Ung thư vòm hầu giai đoạn I – II có tiên lượng tốt. Với phác đồ XTN + XTAS, 100% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn.

Độc tính cấp chủ yếu mức độ 1 - 2, không có ca mắc độc tính độ 4. Độc tính viêm niêm mạc miệng và viêm da, liên quan đến liều xạ trị ngoài và kỹ thuật xạ.

Độc tính muộn thường gặp nhất là khô miệng.

Tỉ lệ LRC 2 năm đạt 98%. OS và DFS 2 năm lần lượt là 99% và 96%.

VI. KIẾN NGHỊ

Tiếp tục duy trì phác đồ cho các bệnh nhân UTVH giai đoạn I

Cải tiến kỹ thuật xạ trị áp sát từ 2D lên 3D nhằm cải thiện chất lượng điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Globocan.** Viet Nam. World Health Organization. 30 Sep 2022. Accessed 15th August, 2021. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-factsheets.pdf>
2. **Alsafadi N, Alqarni MS, Attar M, et al.** Nasopharyngeal Cancer: Prevalence,

- Outcome, and Impact on Health-Related Quality of Life at Princess Norah Oncology Center, Jeddah, Saudi Arabia. *Cureus*. May 19 2020;12(5): e8199. doi:10.7759/cureus.8199
3. **Perez CA, Devineni VR, Marcial-Vega V, et al.** Carcinoma of the nasopharynx: factors affecting prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;23(2):271-80. doi:10.1016/0360-3016(92)90741-y
 4. **Wang CC.** Improved local control of nasopharyngeal carcinoma after intracavitary brachytherapy boost. *Am J Clin Oncol*. Feb 1991;14(1): 5-8. doi:10.1097/00000421-199102000-00002
 5. **Lee AW, Sze WM, Au JS, et al.** Treatment results for nasopharyngeal carcinoma in the modern era: the Hong Kong experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Mar 15 2005;61(4): 1107-16. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.07.702
 6. **Chang JT, See LC, Liao CT, et al.** Early stage nasopharyngeal carcinoma: radiotherapy dose and time factors in tumor control. *Jpn J Clin Oncol*. Mar 1998;28(3): 207-13. doi:10.1093/jjco/28.3.207
 7. **Levendag PC, Schmitz PI, Jansen PP, et al.** Fractionated high-dose-rate brachytherapy in primary carcinoma of the nasopharynx. *J Clin Oncol*. Jun 1998;16(6):2213-20. doi:10.1200/JCO.1998.16.6.2213
 8. **Lu JJ, Shakespeare TP, Tan LK, et al.** Adjuvant fractionated high-dose-rate intracavitary brachytherapy after external beam radiotherapy in T1 and T2 nasopharyngeal carcinoma. *Head Neck*. May 2004;26(5):389-95. doi:10.1002/hed.10398

KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ CAPECITABINE TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ Vòm GIAI ĐOẠN III-IVA SAU HOÁ XẠ ĐỒNG THỜI

Đỗ Hùng Kiên¹, Nguyễn Văn Tài¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm không tiến triển và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ bổ trợ capecitabine sau hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA tại bệnh viện K.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên 36 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA được điều trị hoá xạ đồng thời và hoá chất bổ trợ capecitabine tại bệnh viện K từ 01/2022 đến 8/2024.

Kết quả: Bệnh nhân chủ yếu ở giai đoạn IVA (61,1%), hay gặp giai đoạn u T3-4 (80,6%). Giai đoạn N2 chiếm 52,8%. Phần lớn bệnh nhân có điều trị hoá chất cảm ứng (88,9%). Trong hoá xạ đồng thời, điều trị cisplatin tổng liều $\geq 200\text{mg/m}^2$ đạt 91,7%. Kết quả bước đầu bổ trợ capecitabine cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 97,3%. Sống thêm không tiến triển tại thời điểm 3 năm là 85,4%. Về độc tính, đa phần độc tính độ 1-2, chỉ gặp độ 3 ở 2,8% bệnh nhân, trong đó có nôn, buồn nôn; hội chứng bàn tay-bàn chân, hạ bạch cầu và thiếu máu.

Kết luận: Phác đồ bổ trợ capecitabine có kết quả bước đầu đem lại lợi ích về thời gian sống thêm và dung nạp tương đối tốt trên bệnh nhân

ung thư vòm giai đoạn III-IVA đã hoá xạ đồng thời.

Từ khoá: Ung thư vòm, giai đoạn III-IVA, bổ trợ, capecitabine, sau hoá xạ đồng thời.

SUMMARY

PRELIMINARY RESULTS OF ADJUVANT CAPECITABINE TREATMENT FOLLOWING CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY IN STAGE III-IVA NASOPHARYNGEAL CARCINOMA PATIENTS

Objective: To evaluate the disease control rate, progression-free survival (PFS), and adverse effects of the adjuvant capecitabine regimen following concurrent chemoradiotherapy in stage III-IVA nasopharyngeal cancer patients at K hospital.

Patients and Methods: The descriptive cross-sectional study was conducted on stage III-IVA nasopharyngeal cancer patients who received concurrent chemoradiotherapy and adjuvant capecitabine treatment at K hospital from January 2022 to August 2024.

Results: 36 patients were included in the study. Majority of them were in stage IVA (61.1%), with tumor stages being T3-4 (80.6%). N2 stage accounted for 52.8%. Most patients received induction chemotherapy (88.9%). During concurrent chemoradiotherapy, 91.7% of patients received a total dose of cisplatin of $\geq 200\text{mg/m}^2$. Preliminary results of adjuvant capecitabine showed a disease control rate of

¹Khoa Nội 1, Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Văn Tài

Email: nguyentai10241@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 18/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

97.3%. The 3-year PFS was 85.4%. Regarding adverse events (AEs), most were of grade 1-2, with grade 3 AE observed in only 2.8% of patients, including nausea, vomiting, hand-foot syndrome, leukopenia, and anemia.

Conclusion: The adjuvant capecitabine regimen following concurrent chemoradiotherapy shows initial benefits in survival and relatively good tolerance in stage III-IVA nasopharyngeal cancer patients.

Keywords: Nasopharyngeal carcinoma, stage III-IVA, adjuvant, capecitabine, following concurrent chemoradiotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm là bệnh lý ác tính có nguồn gốc từ biểu mô vòm và là một trong những ung thư phổ biến nhất vùng đầu cổ. Hóa xạ đồng thời phác đồ cisplatin được coi là điều trị tiêu chuẩn đối với bệnh nhân ung thư vòm có di căn hạch từ năm 1998. Hóa chất kết hợp với tia xạ làm giảm tỉ lệ tái phát tại chỗ, tại vùng, di căn xa và kéo dài thời gian sống thêm so với tia xạ đơn thuần. Gần đây, các nghiên cứu cho thấy hóa chất cảm ứng sau đó hoá xạ đồng thời giúp cải thiện thời gian sống thêm cho bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA. Tuy nhiên, khoảng 30% các bệnh nhân đáp ứng với điều trị hoá xạ trị đồng thời có tái phát tại chỗ, tại vùng hoặc di căn xa mặc dù đã được điều trị hoá chất cảm ứng trước đó.¹⁻³ Vì vậy, vai trò của hoá chất bổ trợ cần được nghiên cứu nhằm kéo dài thời gian sống thêm cho các bệnh nhân ung thư vòm.

Điều trị bổ trợ trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA đã được nhiều tác giả đánh giá, tuy nhiên nhiều phác đồ bổ trợ thêm sau điều trị hoá xạ đồng thời chưa được chứng minh có cải thiện thời gian sống thêm so với chỉ hoá xạ đồng thời đơn thuần.

Nghiên cứu của Chen và cộng sự cho thấy thời gian sống thêm tại thời điểm 5 năm không khác biệt giữa nhóm bệnh nhân điều trị phác đồ bổ trợ cisplatin/5FU sau hoá xạ đồng thời so với nhóm chỉ hoá xạ đồng thời (75% so với 71%, $p = 0.45$).⁵ Mặt khác, phác đồ có nhiều tác dụng không mong muốn độ 3-4.⁴ Các nghiên cứu gần đây cho thấy hiệu quả và dung nạp tốt của điều trị capecitabine bổ trợ sau hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA.^{5,6}

Với hiệu quả được công bố, hoá chất bổ trợ capecitabine sau hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA đã được đưa vào thực hành lâm sàng của NCCN và ESMO.^{7,8} Tuy nhiên, hiện nay số lượng các nghiên cứu đánh giá hiệu quả phác đồ này còn hạn chế, do đó chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu: ***Đánh giá tỷ lệ kiểm soát bệnh, thời gian sống thêm không tiến triển và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ bổ trợ capecitabine sau hoá xạ đồng thời trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA tại bệnh viện K.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu bao gồm bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA được điều trị hoá xạ đồng thời, có hoặc không có hoá chất cảm ứng trước đó và điều trị bổ trợ phác đồ capecitabine tại Bệnh viện K từ 01/2022 đến 8/2024.

2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN được chẩn đoán xác định bằng xét nghiệm mô bệnh học là ung thư biểu mô của vòm theo phân loại WHO năm 2015
- Giai đoạn từ III đến IVA (bao gồm T4, N1-3 hoặc T bất kỳ, N2-3) theo AJCC phiên bản 8.
- Tuổi ≥ 18 tuổi, không kê giới tính.

- Bệnh nhân đã hoàn thành phác đồ hoá xạ đồng thời với cisplatin, có đáp ứng một phần hoặc đáp ứng hoàn toàn sau hoá xạ đồng thời.

- Có thể được điều trị hoá chất cảm ứng trước đó hoặc không.

- Chỉ số toàn trạng (PS) theo thang điểm ECOG = 0 – 1.

- Chức năng gan thận, tủy xương trong giới hạn cho phép điều trị.

2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Mắc bệnh ung thư thứ hai.

- Ung thư vòm tái phát đã điều trị trước đó.

- Mắc các bệnh lý mạn tính hoặc cấp tính ảnh hưởng đến điều trị.

- Không có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ 3/2024 – 10/2024.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

- Mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu thuận tiện.

2.5. Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân theo các tiêu chuẩn nghiên cứu

Trong vòng 14 ngày trước điều trị, bệnh nhân được thực hiện các xét nghiệm cơ bản, đánh giá trước điều trị bao gồm:

- Xét nghiệm máu: Công thức máu, sinh hóa máu.

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh đánh giá tổn thương sau kết thúc điều trị hoá xạ đồng thời: Nội soi tai mũi họng, MRI vùng đầu cổ, chụp CLVT ngực bụng, EBV-DNA plasma.

Bước 2: Điều trị bổ trợ capecitabine sau hoá xạ đồng thời.

Giải thích cho bệnh nhân về chẩn đoán bệnh, tiên lượng, phương pháp điều trị, nguy cơ, những tác dụng không mong muốn, cách theo dõi phát hiện và phòng ngừa độc tính của thuốc.

Phác đồ điều trị trong nghiên cứu bao gồm:

Hai phác đồ bổ trợ capecitabine được sử dụng trong nghiên cứu:

- Phác đồ 1 theo nghiên cứu Yu-Pei Chen năm 2021:⁵ capecitabine liều lượng 650 mg/m² da, uống 2 lần/ngày, thời gian điều trị 1 năm.

- Phác đồ 2 theo nghiên cứu Jingjing Miao:⁶ capecitabine liều lượng 1000mg/m² da, uống 2 lần/ngày trong 2 tuần, nghỉ 1 tuần, chu kỳ 3 tuần, thời gian điều trị 6 tháng.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Đánh giá đáp ứng: Bao gồm:

- Khám lâm sàng, xét nghiệm máu: mỗi 3-4 tuần 1 lần hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường.

- Xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh: sau 3 đợt điều trị hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng bất thường.

- Phương pháp đánh giá đáp ứng: tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009).

Đánh giá độc tính:

- Ghi nhận độc tính trước mỗi đợt điều trị hoặc khi có dấu hiệu lâm sàng.

- Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) phiên bản 4.03.

- Xử trí các tác dụng phụ và điều chỉnh liều trong quá trình điều trị.

Bước 4: Theo dõi sau điều trị

Đối với trường hợp kết thúc điều trị hoá chất bổ trợ capecitabine, các bệnh nhân được đánh giá đáp ứng và đánh giá điều trị tại chỗ, tại vùng nếu có. Trước điều trị, các bệnh

nhân được hội chẩn chuyên khoa xạ trị, hoá trị nhằm mục tiêu điều trị triệt căn, lựa chọn phác đồ điều trị.

Trường hợp đáp ứng hoàn toàn: ra viện theo dõi, khám định kỳ.

Trường hợp đáp ứng một phần, còn tổn thương tại vòm và/hoặc hạch cổ: đánh giá khả năng phẫu thuật tổn thương, xạ trị áp sát tại chỗ nếu được.

Đối với trường hợp bệnh tiến triển di căn xa: đánh giá khả năng điều trị toàn thân.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu chỉ nhằm mục tiêu nâng cao chất lượng điều trị. Phác đồ đã được chứng

minh hiệu quả qua các thử nghiệm lâm sàng pha 3 và trong hướng dẫn điều trị của NCCN, ESMO. Tất cả các thông tin của bệnh nhân đều được bảo mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua thời gian nghiên cứu từ tháng 01/2022 đến tháng 8/2024, đánh giá trên 36 bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA đủ tiêu chuẩn nghiên cứu, chúng tôi thu được một số kết quả sau:

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số BN (n)	Tỷ lệ %
Giới tính		
Nam	24	66,7
Nữ	12	33,3
Nhóm tuổi		
< 60	25	69,4
≥ 60	11	30,6
Thể trạng ECOG		
0	19	52,8
1	17	47,2
Giai đoạn bệnh ban đầu		
III	14	38,9
IVA	22	61,1
Mô bệnh học		
Carcinoma vảy không sừng hóa, typ không biệt hoá	35	97,2
Carcinoma vảy, kém biệt hoá	1	2,8
Giai đoạn u		
T1-2	7	19,4
T3-4	29	80,6
Giai đoạn hạch		
N1	6	16,7
N2	19	52,8
N3	11	30,5

EBV-DNA trước điều trị		
< 1500 copies/ml	30	83,3
≥ 1500 copies/ml	6	16,7
EBV-DNA sau kết thúc hoá xạ đồng thời		
Dưới ngưỡng phát hiện	21	58,3
> 0 copies/ml	15	41,7

Nhận xét: Bệnh nhân chủ yếu nam giới (66,7%), tuổi < 60 tuổi (69,4%); thể trạng ECOG 0 (52,8%); mô bệnh học carcinoma vảy không sừng hóa, typ không biệt hoá (97,2%);giai đoạn IVA (61,1%); giai đoạn u T3-4 (80,6%); giai đoạn hạch N2 (52,8%); EBV-DNA ≥ 1500 copies/ml trước điều trị (83,3%); kết thúc hoá xạ đồng thời có EBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện (58,3%).

Bảng 2. Đặc điểm điều trị trước đó của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm điều trị	Số BN (n)	Tỷ lệ %
Hoá chất cảm ứng trước đó		
Có	32	88,9
Không	4	11,1
Tổng liều hoá chất cisplatin trong hoá xạ đồng thời		
< 200mg/m ²	3	8,3
≥ 200mg/m ²	33	91,7
Đáp ứng điều trị sau hoá xạ đồng thời		
Đáp ứng hoàn toàn	8	22,2
Đáp ứng một phần	28	77,8

Nhận xét: Bệnh nhân có điều trị hoá chất cảm ứng đạt 88,9%. Trong hoá xạ đồng thời, đa phần điều trị cisplatin tổng liều ≥ 200mg/m² (91,7%). Kết thúc hoá xạ, 77,8% bệnh nhân đáp ứng một phần, 22,2% đáp ứng hoàn toàn.

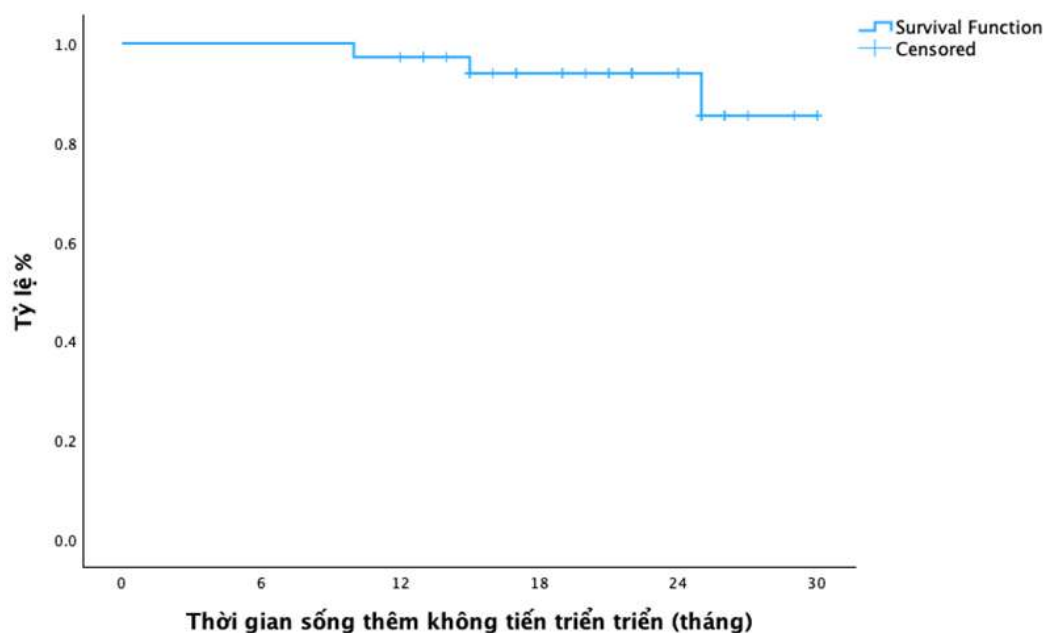
3.2. Kết quả điều trị bổ trợ capecitabine sau hoá xạ đồng thời

** Tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh của phác đồ bổ trợ capecitabine*

Bảng 3. Tỷ lệ đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	16	44,4
Đáp ứng một phần	13	36,1
Bệnh ổn định	6	16,7
Bệnh tiến triển	1	2,8
Tổng	36	100

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 97,3%. Có 01 bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị (2,8%).

*** Thời gian sống thêm không tiến triển****Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm không tiến triển****Bảng 4. Thời gian sống thêm không tiến triển**

Tổng số bệnh nhân (n)	Số events	Tỷ lệ PFS tại thời điểm 3
36	3	85,4%

Nhận xét: Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 03 trường hợp tiến triển, tái phát. Sống thêm không tiến triển tại thời điểm 3 năm là 85,4%.

*** Tác dụng không mong muốn****Bảng 5. Tác dụng không mong muốn**

Độc tính	Độ 1-2 n (%)	Độ 3-4 n (%)	Tổng n (%)
Buồn nôn, nôn	7 (19,4)	1 (2,8)	8 (22,2)
Tiêu chảy	3 (8,3)	0	3 (8,3)
Viêm loét miệng	4 (11,1)	0	4 (11,1)
Hội chứng bàn tay, bàn chân	18 (50)	1 (2,8)	19 (52,8)
Giảm bạch cầu	10 (27,8)	1 (2,8)	11 (30,5)
Giảm bạch cầu hạt	8 (20,5)	1 (8,9)	9 (29,5)
Giảm huyết sắc tố	11 (30,5)	0	11 (30,5)
Giảm tiểu cầu	3 (8,3)	0	3 (8,3)
Tăng SGPT/SGOT	4 (11,1)	0	4 (11,1)
Tăng Ure/creatinin	1 (2,8)	0	1 (2,8)

Nhận xét: Độc tính thường gặp nhất là hội chứng bàn tay-bàn chân (52,8%), tiếp đến là giảm bạch cầu (30,5%) và thiếu máu (30,5%), tuy nhiên đa phần độ 1-2. Độc tính độ 3-4 chỉ gặp nôn, buồn nôn; hội chứng bàn tay-bàn chân, hạ bạch cầu và thiếu máu, đều gặp ở 2,8% bệnh nhân.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm nhóm bệnh nhân của chúng tôi đa phần nam giới (66,7%), tuổi < 60 tuổi (69,4%). Thể trạng ECOG 0 chiếm 52,8%, còn lại là ECOG 1. Mô bệnh học chủ yếu là carcinoma vảy không sừng hóa, typ không biệt hoá (97,2%). Giai đoạn bệnh chủ yếu giai đoạn IVA (61,1%). Giai đoạn u hay gặp là T3-4 (chiếm 80,6%). Giai đoạn hạch N2 chiếm đa số (52,8%), chỉ có 16,7% giai đoạn hạch N1. Đa phần bệnh nhân có EBV-DNA cao trước điều trị (83,3%), kết thúc hoá xạ đồng thời EBV-DNA dưới ngưỡng phát hiện (58,3%). Điều trị hoá chất cảm ứng chiếm 88,9%. Trong hoá xạ đồng thời, phần lớn bệnh nhân điều trị cisplatin đạt tổng liều $\geq 200\text{mg/m}^2$ (91,7%). Đặc điểm này cũng tương đồng với các nghiên cứu trên thế giới.

Đặc điểm nhóm bệnh nhân điều trị capecitabine trong nghiên cứu của Yu-Pei Chen có tuổi trung vị là 55 tuổi, trong đó nam giới chiếm đa số (79%), tỷ lệ nhóm bệnh nhân ECOG 0 và 1 lần lượt là 53% và 47%, giai đoạn IVA chiếm đa số (66%). Về giai đoạn u, hay gặp u T3 (41%) và T4 (44%), chỉ có 2% giai đoạn u T1. Về giai đoạn hạch, hay gặp hạch N2 (51%) và N3 (29%), không có ghi nhận hạch N0. Nghiên cứu này có lựa chọn các bệnh nhân có hoặc không điều trị hoá chất cảm ứng trước đó, tỷ lệ hoá chất cảm ứng trước hoá xạ là 77%, trong đó phác đồ hay gặp là docetaxel phối hợp cisplatin (72%), tiếp đến là TCF (22%), chỉ có 6% điều trị cảm ứng phác đồ gemcitabine/cisplatin. Đa phần hoá xạ đồng thời phác đồ liều cao cisplatin 100mg/m^2 chu kỳ 3 tuần.⁵ Nghiên cứu của Jingjing Miao lựa chọn nhóm bệnh nhân không điều trị hoá chất cảm ứng trước đó. Tuổi trung vị 46 tuổi, chủ yếu là nam giới (81,1%), chỉ số toàn trạng tốt KPS > 90% (chiếm 97,8%). Giai

đoạn bệnh chủ yếu là giai đoạn IV (51%), trong đó phần lớn là giai đoạn T3-4N2M0 (38,9%) và T1-4N3M0 (24,4%). Nghiên cứu có đánh giá EBV-DNA cho thấy đa phần có EBV-DNA cao trước điều trị hoá xạ (82,2%). Điều trị hoá xạ đồng thời cisplatin mỗi 3 tuần, trong đó đa số sử dụng 2 chu kỳ (95,6%), liều tổng cisplatin đạt $\geq 200\text{mg/m}^2$. Thời gian trung vị từ khi kết thúc xạ cho đến khi sử dụng capecitabine là 28 ngày. Bệnh nhân sau hoá xạ đạt đáp ứng hoàn toàn chiếm 86,7%, không có bệnh nhân ổn định sau hoá xạ vào nghiên cứu. Phần lớn bệnh nhân có EBV-DNA âm tính sau hoá xạ, chỉ có 7,8% EBV-DNA phát hiện sau hoá xạ.⁶

Kết quả điều trị của chúng tôi cho thấy tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 97,3%. Việc đánh giá đáp ứng bằng MRI, nội soi sau hoá xạ còn nhiều hạn chế khi phân biệt đáp ứng một phần hay tổn thương viêm sau xạ. Nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là đáp ứng một phần, còn tổn thương dày thành vòm, tuy nhiên chưa loại trừ tổn thương u hay viêm. Sau quá trình điều trị capecitabine và theo dõi, các tổn thương giảm dần. Về sống thêm, PFS tại thời điểm 3 năm là 85,4%. Nghiên cứu pha 3 của Yu-Pei Chen cho thấy tỷ lệ PFS tại thời điểm 3 năm của nhóm điều trị bổ trợ capecitabine cao hơn nhóm theo dõi đơn thuần (85,3% so với 75,7%, HR = 0,5; p = 0,0023). Mặt khác, tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 3 năm của nhóm capecitabine cũng cao hơn so nhóm theo dõi (93,3% so với 88,6%, HR = 0,44; p = 0,018).⁵ Nghiên cứu của Jingjing Miao cho thấy tỷ lệ PFS của nhóm bổ trợ capecitabine sau hoá xạ cao hơn so nhóm chỉ hoá xạ đồng thời (thời điểm 3 năm: 83,3% so với 72,2%, và thời điểm 5 năm: 78,5% so với 65,9%, HR: 0,53, p = 0,03).⁶

Về độc tính, đây là nghiên cứu sử dụng capecitabine sau hoá xạ đồng thời, chính vì vậy các biến cố ghi nhận đa phần liên quan

đến quá trình hoá xạ. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận phần lớn là độc tính độ 1-2, chỉ gặp độ 3-4 ở 2,8% bệnh nhân, trong đó có nôn, buồn nôn; hội chứng bàn tay-bàn chân, hạ bạch cầu và thiếu máu. Hội chứng bàn tay-bàn chân liên quan đến capecitabine hay gặp như nhiều nghiên cứu trước đó. Khi so sánh với các nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi cũng nhận được kết quả tương đồng. Nghiên cứu của Yu-Pei Chen cho thấy đa phần gặp độc tính độ 1-2 (73%) ở nhánh điều trị capecitabine. Độc tính độ 3 xảy ra ở 17% trường hợp capecitabine, chỉ có <1% bệnh nhân gặp độc tính độ 4, đó là hạ bạch cầu. Không ghi nhận độc tính độ 4 khác hoặc độ 5. Độc tính hay gặp là hội chứng bàn tay-bàn chân (58%), trong đó 9% gặp độ 3. Độc tính huyết học hay gặp là thiếu máu (35%) và hạ bạch cầu (27%). Độc tính ngoài hệ tạo huyết hay gặp khác là mệt mỏi (27%) và buồn nôn (22%).⁵ Nghiên cứu Jingjing Miao cho thấy tỷ lệ gặp độc tính độ 3 cao hơn ở nhóm dùng capecitabine so với nhóm giả dược (60% so với 51,1%), trong khi độ 4 gặp ở 01 bệnh nhân ở cả 2 nhánh. Độc tính độ 3 thường gặp là khô miệng (18,9%), viêm niêm mạc miệng (23,3%) và chán ăn (8,9%) ở nhánh dùng capecitabine sau hoá xạ. Có 10,8% bệnh nhân phải trì hoãn capecitabine vì độc tính độ 3-4.⁶

V. KẾT LUẬN

Phác đồ bổ trợ capecitabine có kết quả bước đầu đem lại lợi ích về thời gian sống thêm và dung nạp tương đối tốt trên bệnh nhân ung thư vòm giai đoạn III-IVA đã hoá xạ đồng thời.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sun Y, Li WF, Chen NY, et al. Induction chemotherapy plus concurrent chemoradiotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in locoregionally

advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1509-1520.

2. Zhang Y, Chen L, Hu GQ, et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;381(12):1124-1135.
3. Chen YP, Tang LL, Yang Q, et al. Induction Chemotherapy plus Concurrent Chemoradiotherapy in Endemic Nasopharyngeal Carcinoma: Individual Patient Data Pooled Analysis of Four Randomized Trials. *Clin Cancer Res.* 2018;24(8):1824-1833.
4. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Adjuvant chemotherapy in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: Long-term results of a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Eur J Cancer.* 2017;75:150-158.
5. Chen YP, Liu X, Zhou Q, et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2021;398(10297):303-313.
6. Miao J, Wang L, Tan SH, et al. Adjuvant Capecitabine Following Concurrent Chemoradiotherapy in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022;8(12):1776-1785.
7. National comprehensive Cancer network (NCCN). NCCN Practice Guideline for Head and Neck Cancer, Version 2022.; 2022.
8. Bossi P, Chan AT, Even C, Machiels JP. ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline update for nasopharyngeal carcinoma: adjuvant therapy and first-line treatment of recurrent/metastatic disease. *Ann Oncol.* 2023;34(3):247-250.

ỨNG DỤNG VẬT ĐẢO MŨI MÁ TRONG TÁI TẠO KHUYẾT HỔNG SAU PHẪU THUẬT UNG THƯ DA MẶT

Nguyễn Xuân Trục¹, Lê Văn Cường¹, Nguyễn Việt Dũng¹,
Đỗ Nguyễn Tuấn Khanh¹, Võ Duy Phi Vũ¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả qua ứng dụng vật đảo mũi má trong tái tạo khuyết hồng vùng sau phẫu thuật ung thư da mặt

Đối tượng - phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu 32 bệnh nhân ung thư da mặt được phẫu thuật cắt rộng bướu, tái tạo khuyết hồng bằng vật đảo mũi má tại bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh từ 01/2021 đến 10/2022

Kết quả: Chúng tôi sử dụng 32 vật đảo mũi má tạo hình khuyết hồng vùng mặt sau phẫu thuật cắt rộng ung thư da mặt. Tỷ lệ nam/nữ là 1,46. Tuổi trung bình là 65,7 tuổi (46-92 tuổi). Carcinôm tế bào đáy là 71,9% và carcinôm tế bào gai là 28,1%. Giai đoạn bướu T2 - T3 chiếm ưu thế với 65,7% và T4 chiếm 12,5%. Chủ yếu là dạng khuyết hồng phức tạp, tỷ lệ 59,4%. Kích thước vạt lớn nhất là 6,5cm x 8cm (trung bình: 3,5cm x 6cm). Thời gian theo dõi sau điều trị là 3-22 tháng (trung bình 6 tháng), ghi nhận 1 trường hợp tái phát (3,1%). Tỷ lệ sung huyết tĩnh mạch tại vạt là 9,4% và tự hồi phục không cần can thiệp. Tỷ lệ sống còn của vạt là 100%. Kết quả phục hồi chức năng sau phẫu thuật tốt là 93,8% và kết quả thẩm mỹ từ trung bình trở lên là 94,1% – 100%.

Kết luận: Vật đảo mũi má là lựa chọn phù hợp, đáng tin cậy trong tái tạo khuyết hồng vùng mặt với nhiều ưu điểm như phẫu thuật một thì, màu sắc – cấu trúc mô phù hợp, linh hoạt, bảo tồn chức năng cơ quan và thẩm mỹ tốt.

Từ khóa: Vật đảo mũi má, phẫu thuật tạo hình, ung thư da mặt

SUMMARY

ISLAND PEDICLE NASOLABIAL FLAP FOR RECONSTRUCTION FOLLOWING FACIAL SKIN CANCER RESECTION

Objective: To assess the effectiveness of island pedicle nasolabial flap in reconstruction after radical resection of facial skin cancer

Methods: A prospective descriptive study on 32 patients with facial skin cancer undergoing radical resection with subsequent facial reconstruction using island pedicle nasolabial flaps in Ho Chi Minh City Oncology hospital between January 2021 and October 2022.ss

Results: 32 island pedicle nasolabial flaps were employed for reconstruction following radical resection of facial skin cancer. The male-to-female ratio approximated 1.46. The mean patient age was 65.7 years (range, 46-92 years). Histopathological results revealed a predominance of basal cell carcinoma (71.9%), followed by squamous cell carcinoma (28.1%). Stage 2 and 3 tumors were most prevalent (65.7%), while T4 constituting 12.5%. Complex defects constituted the preponderant pathology, comprising 59.4% of cases. The maximum flap

¹Bệnh viện Ung Bướu Thành phố Hồ Chí Minh
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Xuân Trục
Email: trucnguyen1836@gmail.com
Ngày nhận bài: 31/07/2024
Ngày phản biện khoa học: 23/08/2024
Ngày duyệt bài: 09/10/2024

dimension was 6.5cm x 8cm (mean size: 3.5cm x 6cm). Follow-up periods extended from 3 to 22 months (median time: 6 months). One case (3.1%) of local tumor recurrence was reported. Flap venous congestion occurred in only three patients (9.4%) and was resolved spontaneously without intervention. All flaps demonstrated complete survival (100%). Good postoperative functional recovery was observed in 93.8% of patients, and average and above-average aesthetic outcomes were achieved in 94.1% - 100% patients.

Conclusions: Island pedicle nasolabial flap is a suitable and reliable option for facial reconstruction with many advantages, including one-stage surgery, well-matched tissue color and texture, flexibility, postoperative functional preservation, and optimal aesthetic outcome.

Keywords: Island pedicle nasolabial flap, reconstructive surgery, facial skin cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư da là ung thư hay gặp nhất vùng đầu và cổ trong đó vùng mặt chiếm 90%, vì đây là khu vực tiếp xúc thường xuyên với ánh nắng mặt trời. Ung thư carcinôm tế bào đáy và ung thư carcinôm tế bào gai là hai loại mô học phổ biến nhất, lần lượt chiếm 80% và xấp xỉ 20% trong ung thư da. Điều trị ung thư da hiện nay chủ yếu là phẫu thuật cắt rộng bướu theo tiêu chuẩn nhằm loại bỏ hoàn toàn tổ chức ung thư và đảm bảo diện cắt an toàn. Tuy nhiên, sau phẫu thuật cắt rộng bướu kiểm soát đúng mức diện cắt sẽ để lại khuyết hồng vùng mặt có thể gây tổn hại về chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Phẫu thuật tạo hình che phủ khuyết hồng đóng vai trò quan trọng nhằm phục hồi hình thái khuôn mặt, chức năng vùng đầu và cổ của bệnh nhân.

Vạt đảo mũi má trên cơ sở cải biên từ vạt mũi má kinh điển là vạt tại vùng phù hợp tái tạo khuyết hồng vùng mặt, có nhiều ưu điểm như kết cấu vạt – màu sắc da tương thích với khuyết hồng, độ linh hoạt cao, hệ thống mạch máu nuôi dưỡng dồi dào, thẩm mỹ tốt... nên là vạt phù hợp trong tái tạo vùng mặt [4].

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân ung thư da mặt được chẩn đoán và điều trị phẫu thuật cắt rộng bướu tại khoa Ngoại Đầu cổ - Tai mũi họng và khoa Ngoại Đầu cổ - Hàm mặt bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh từ tháng 01/2021 đến tháng 10/2022.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả loạt ca

Tiêu chuẩn chọn bệnh: (1) Bệnh nhân ung thư da mặt có kết quả giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào đáy hoặc carcinôm tế bào gai. (2) Bệnh nhân được phẫu thuật cắt rộng với diện cắt tiêu chuẩn theo tác giả Brodlane (5mm đối với carcinôm tế bào đáy và 1cm đối với carcinôm tế bào gai) và tạo hình bằng vạt đảo mũi má.

– Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện

– Kỹ thuật mổ:

+ Phẫu thuật cắt rộng khối ung thư kèm tổ chức thâm nhiễm đến vùng mô lành xung quanh với rìa diện cắt tiêu chuẩn và đánh giá an toàn rìa diện cắt với 5 vị trí đại diện (trên, dưới, 2 bên và đáy), lấy thêm diện cắt nếu thăm sát nghi ngờ xâm lấn thần kinh, xương, mạch máu...

+ Thiết kế vạt đảo mũi má dọc theo rãnh mũi má cùng bên dựa vào kích thước, hình dạng, vị trí của khuyết hồng. Đường phía

trong của vật phải trùng hoặc song song và cách nếp mũi má vài mm.

+ Mở rộng chiều dài của vật và một phần vật có thể không nằm trên đường đi của hệ động – tĩnh mạch mặt nhưng vẫn đảm bảo vị trí vật da có nguồn cung cấp máu ổn định.

+ Bóc tách vật đến tận cuống (động mạch mặt, động mạch góc hoặc động mạch môi trên), nên chừa lại ít mô mỡ xung quanh cuống nếu cuống không có tĩnh mạch đi kèm mục đích để dẫn lưu tĩnh mạch và bạch huyết.

– Tiêu chuẩn đánh giá:

+ Kết quả điều trị triệt căn ung thư, kết quả sống còn của vật, biến chứng, kết quả thẩm mỹ và phục hồi chức năng sau điều trị

+ Đánh giá chức năng thông qua các di chứng sau phẫu thuật và so sánh với chức năng cơ quan trước phẫu thuật theo bảng 1, chia làm 4 mức độ (1) tốt hơn, (2) không thay đổi, (3) giảm chức năng, (4) mất chức năng tương đương rất tốt, tốt, trung bình, kém.

+ Tiêu chuẩn đánh giá thẩm mỹ theo tác giả Driscoll dựa trên mức độ nhận biết sẹo sau phẫu thuật tạo hình, sự mất cân xứng hoặc biến dạng vùng mặt (**Bảng 1**) [1]. Ngoài ra chúng tôi ghi nhận mức độ hài lòng thẩm mỹ của bệnh nhân gồm 2 mức độ là hài lòng và không hài lòng.

Bảng 1: Đánh giá mức độ thẩm mỹ sau phẫu thuật theo Driscoll

Mức độ	Kết quả ghi nhận
Rất tốt	Không mất cân xứng, không có sẹo hoặc không có dấu hiệu nào chứng tỏ đã được tạo hình
Tốt	Mất cân xứng ít hoặc thấy sẹo nhưng không làm biến dạng mặt
Trung bình	Mất cân xứng trung bình hoặc sẹo làm biến dạng mặt ít
Xấu	Biến dạng rõ hoặc sẹo làm ảnh hưởng rõ đến mặt bệnh nhân

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

32 bệnh nhân ung thư da vùng mặt trong nghiên cứu có tuổi trung bình là 65,7 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1,46. Trong đó 20 trường hợp đến từ nông thôn làm nghề nông, trồng trọt, chăn nuôi, có tiền căn bệnh nền và hút thuốc

lá (chiếm 62,5%). Phần lớn bệnh nhân có tiền căn tiếp xúc với ánh sáng mặt trời thời gian dài (90,6%). Đặc điểm sang thương và khuyết hồng trong nghiên cứu được trình bày ở **bảng 2**.

Bảng 2: Đặc điểm sang thương và khuyết hồng

Đặc điểm	N	Tỷ lệ	Đặc điểm	N	Tỷ lệ
Vị trí sang thương			Giai đoạn T		
- Má	6	18,8	- T1	7	21,9%
- Môi trên	2	6,3%	- T2	10	31,3%
- Mũi	16	50%	- T3	11	34,4%
- Rãnh mũi má	5	15,6%	- T4	4	12,5%
- Mi mắt dưới	3	9,4%			

Giải phẫu bệnh sau mổ			Mức độ khuyết hồng		
- Carcinôm tế bào đáy	23	71,9%	- Đơn giản	13	40,6%
- Carcinôm tế bào gai	9	28,1%	- Phức tạp*	19	59,4%
Tổng	32	100%	Tổng	32	100%

*: Khuyết hồng phức tạp là khuyết hồng chiếm ≥ 2 đơn vị thẩm mỹ vùng mặt (liên cơ quan) hoặc khuyết hồng sâu bao gồm sụn, xương hoặc niêm mạc các hốc tự nhiên kế cận

Phần lớn bệnh nhân ung thư da mặt trong nghiên cứu ở giai đoạn T2-T3 (65,7%), chỉ 4 trường hợp giai đoạn tiến xa tại chỗ T4 (12,5%). Khuyết hồng đơn giản chiếm 40,6% (13 trường hợp) và khuyết hồng phức tạp chiếm 59,4% (19 trường hợp), kích thước khuyết hồng trung bình sau cắt rộng là 3,6cm x 4,5cm.

Kích thước vạt trung bình là 3,5cm x 6cm, vạt nhỏ nhất là 2cm x 2cm và lớn nhất là 6,5cm x 8cm, trong đó có 3 trường hợp sử dụng vạt đảo mũi má phức hợp da – cơ – niêm mạc (9,4%). Tất cả vạt đều là vạt đảo mũi má có cuống mạch dưới da, 13 trường hợp sử dụng cuống động mạch góc (nhánh tận của động mạch mặt) chiếm nhiều nhất với 40,6%, tiếp theo là cuống động mạch mặt chiếm 25% (8/32 trường hợp) và 11 trường hợp còn lại (34,4%) được phẫu tích động

mạch môi trên làm cuống dưới da của vạt đảo mũi má. Thời gian phẫu thuật dài nhất là 300 phút và ngắn nhất là 45 phút, thời gian phẫu thuật trung bình là $125,2 \pm 71,3$ phút.

Thời gian theo dõi dài nhất 22 tháng và ngắn nhất 3 tháng (trung bình 6 tháng) ghi nhận 3 trường hợp diện cắt dương tính ở đáy chiếm 9,4% và tái phát 1 trường hợp sau phẫu thuật 6 tháng (3,1%). Vạt được cấp máu tốt sau mổ là 90,6%, vạt sung huyết tĩnh mạch chiếm 9,4% tuy nhiên cả 3 trường hợp này tự hồi phục và không cần can thiệp. Tỷ lệ sống còn của vạt là 100%.

Kết quả phục hồi chức năng sau phẫu thuật đạt kết quả tốt chiếm đa số với 30 trường hợp (93,8%), 1 trường hợp đạt kết quả trung bình và 1 trường hợp đạt kết quả kém (3,1%). Kết quả thẩm mỹ đạt từ mức độ trung bình đến rất tốt cải thiện theo thời gian 3 – 6 -12 tháng lần lượt là 87,5% - 94,1% - 100% được trình bày ở bảng 3. Phần lớn 31 bệnh nhân hài lòng với thẩm mỹ khuôn mặt sau phẫu thuật (96,7%) và 1 bệnh nhân không hài lòng (3,1%).

Bảng 3: Kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật

Kết quả	3 tháng		6 tháng		12 tháng	
	N	Tỷ lệ	N	Tỷ lệ	N	Tỷ lệ
Rất tốt	5	15,6%	4	23,5%	1	12,5%
Tốt	16	50%	6	35,3%	4	50%
Trung bình	7	21,9%	6	35,3%	3	37,5%
Xấu	4	12,5%	1	5,9%	0	0%
Tổng cộng	32	100%	17	100%	8	100%



A

B

C

D

Hình 1: Bệnh nhân ung thư da rãnh mũi má (P) T2N0M0

A: Hình ảnh sang thương và thiết kế vạt trước mổ. B, C: Vạt đảo mũi má cuốn động mạch mặt kích thước 5x10cm. D: Hình ảnh bệnh nhân 6 tháng sau phẫu thuật



A

B

C



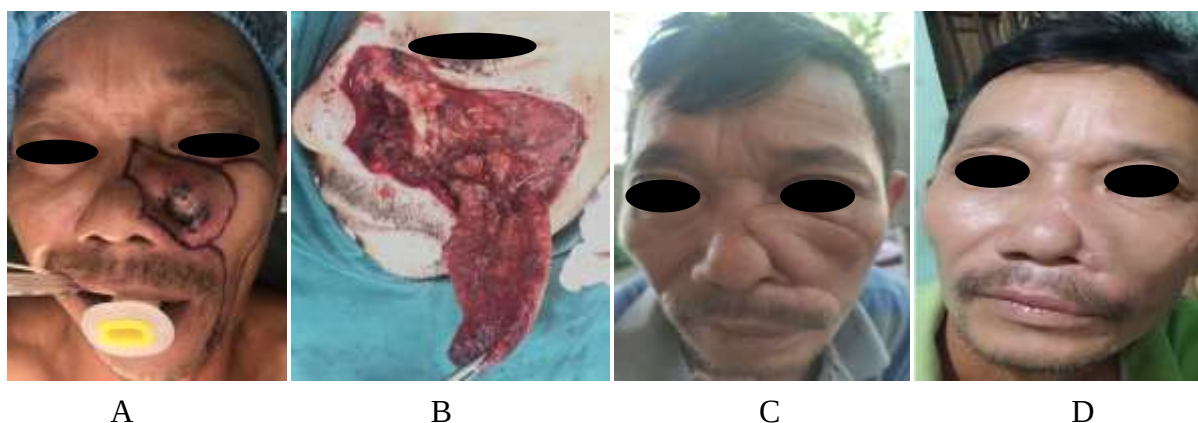
D



E

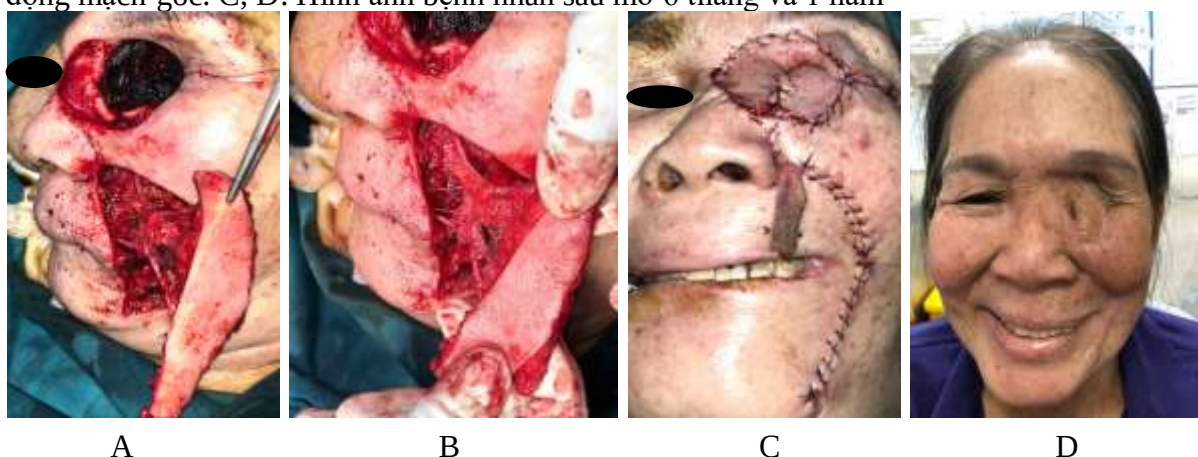
Hình 2: Bệnh nhân ung thư da má (P) T1N0M0

A-C: Vạt đảo mũi má động mạch góc tạo hình khuyết hồng má kích thước 2x2cm. D, E: Hình ảnh bệnh nhân sau mổ 6 tháng và 1 năm



Hình 3: Bệnh nhân ung thư da rãnh mũi má (T) T3N0M0

A: Hình ảnh sang thương trước mổ và thiết kế vạt đảo mũi má. B: Vạt đảo mũi má cuống động mạch gốc. C, D: Hình ảnh bệnh nhân sau mổ 6 tháng và 1 năm



Hình 4: Bệnh nhân ung thư da mi mắt dưới (P) T4N0M0 xâm lấn xương mũi và nhãn cầu

A-C: Vạt đảo mũi má cuống động mạch môi trên kích thước 3x10cm tạo hình khuyết hồng phức tạp. D: Hình ảnh bệnh nhân sau mổ 6 tháng

IV. BÀN LUẬN

Vạt đảo mũi má sử dụng cuống mạch dưới da được nhiều tác giả trên thế giới ưa chuộng nhờ vào ưu điểm có hệ thống mạch máu cung cấp máu dồi dào và độ linh hoạt cao. Kỹ thuật tạo hình khuyết hồng các đơn vị vùng mặt bằng vạt đảo mũi má sử dụng cuống mạch máu rất đa dạng dựa trên động

mạch mặt và các nhánh của nó. Nghiên cứu này thiết kế vạt đảo mũi má chủ yếu dựa trên cơ sở cấp máu từ các nhánh tận và nhánh bên của động mạch mặt như cuống động mạch góc và động mạch môi trên để tạo hình các khuyết hồng vùng mặt đặc biệt vị trí tăng trên mặt, ngược lại sang thương vị trí tăng dưới mặt (môi trên) chúng tôi sử dụng cơ sở cấp máu từ động mạch mặt. Nhờ cơ sở cuống mạch máu nuôi đủ mạnh và được phẫu tích tới tận cuống mạch giúp vạt có độ linh hoạt và vươn xa tới vị trí khuyết hồng cao như sống mũi, mi mắt dưới [2].

Nhiều tác giả trên thế giới đánh giá vật đảo mũi má có nhiều ưu thế trong tạo hình sang thương ung thư da mặt giai đoạn sớm hoặc trung gian (T1 đến T3), ngược lại giai đoạn T4 thường không sử dụng vật đảo mũi má [3], [5], [6]. Trong nghiên cứu, 4 trường hợp ung thư da lan rộng tại chỗ T4 (xâm lấn xương, nhãn cầu...) được tạo hình bằng vật đảo mũi má sau cắt rộng bướu, cả 4 trường hợp không ghi nhận tái phát, không biến chứng, vật sống tốt, phục hồi chức năng cơ quan tốt và tất cả bệnh nhân đều hài lòng với hình thái khuôn mặt sau mổ. Khuyết hồng trong nghiên cứu phần lớn là khuyết hồng phức tạp (59,4%) do đa số bệnh nhân có đời sống xã hội tương đối thấp nên thường chỉ khám bệnh khi sang thương lan rộng xâm lấn cơ quan lân cận gây ảnh hưởng chức năng, cấu trúc và hình thái vùng mặt. Chúng tôi ghi nhận kích thước khuyết hồng sau phẫu thuật trung bình là 3,6cm x 4,5cm với kích thước lớn nhất là 6cm x 6cm và có 3 trường hợp sử dụng vật đảo mũi má phức hợp da-cơ-niêm mạc chứng minh vật nhiều ưu điểm, đáng tin cậy trong tạo hình các khuyết hồng kích thước lớn, phức tạp, phù hợp với các giai đoạn tiến xa tại chỗ, từ đó giúp mở rộng chỉ định phẫu thuật tận gốc và tạo hình vùng mặt.

Biến chứng trong nghiên cứu chỉ ghi nhận 3 trường hợp vật sung huyết tĩnh mạch sau phẫu thuật một tuần, các bệnh nhân đều được theo dõi và cả 3 trường hợp tự hồi phục tốt. Chúng tôi cho rằng trong những trường hợp này, nguyên nhân hoại tử vật có thể liên quan đến kỹ năng phẫu tích vật.

Đảm bảo an toàn về mặt điều trị tận gốc ung thư là mục tiêu chính của điều trị, sau đó phục hồi chức năng cơ quan và che lấp khuyết hồng đảm bảo sự liền thương đóng vai trò quan trọng, được ưu tiên hơn yêu cầu về thẩm mỹ trong phẫu thuật tạo hình. Phục hồi chức năng đạt kết quả tốt chiếm đa số trong nghiên cứu; nghiên cứu cũng cho thấy các trường hợp chưa đạt được kết quả phục hồi chức năng tốt trên 1 trường hợp tái phát ung thư da sau phẫu thuật ban đầu và vật đảo mũi má trong trường hợp này là phù hợp, vật có kích thước 6cm x 8cm tạo hình che phủ toàn bộ khuyết hồng phức tạp liên cơ quan má – mi mắt dưới; tổn thương nhánh thần kinh bờ hàm dưới có thể xảy ra trong quá trình phẫu tích cuống động mạch dẫn đến tình trạng miệng khép không kín và do khuyết hồng mất gần toàn bộ mi mắt dưới nên sau tạo hình vật có sự sa trệ mi mắt xuống dưới dẫn đến mắt nhắm không kín. Vì vậy trong quá trình phẫu thuật nói chung và thì thu hoạch vật đảo mũi má – phẫu tích cuống động mạch nói riêng cần thao tác cẩn thận, nhẹ nhàng tránh sang chấn những cơ quan quan trọng như mạch máu, thần kinh, ống tuyến nước bọt mang tai...

Kết quả thẩm mỹ đạt từ trung bình đến rất tốt chiếm tỷ lệ lớn theo từng thời điểm đánh giá trong nghiên cứu. Chúng tôi nhận định vật đảo mũi má là vật có nhiều ưu điểm về mặt thẩm mỹ: màu sắc tương đồng với vùng da lành xung quanh, độ dày phù hợp với khuyết hồng, có thể tạo hình những vùng da đặc biệt như mi mắt hay vùng da có tiền căn xạ trị trước đó, nhiều tác giả nhận định

vạt đảo mũi má tạo hình sẽ có đường nét mặt rất tốt. Ngoài ra vạt đảo mũi má nằm trùng với rãnh mũi má vì thế sẹo vị trí cho vạt sẽ nằm ở vị trí nếp tự nhiên nên sẽ khó nhìn thấy và cải thiện thẩm mỹ sau phẫu thuật. Theo Bùi Xuân Trường, đối với những khuyết hồng phức tạp, lý tưởng nhất là tái tạo các cấu trúc mô bị mất bằng đúng loại mô đó với kích thước và hình thể thích hợp.

V. KẾT LUẬN

Vạt đảo mũi má là vạt da có ưu điểm về màu sắc – cấu trúc mô tương đương với mô xung quanh khuyết hồng, hệ thống mạch máu cung cấp dồi dào, độ linh hoạt cao, phục hồi chức năng cơ quan tốt và nhiều ưu thế về mặt thẩm mỹ như sẹo nơi cho vạt trùng với nếp rãnh mũi má. Phương pháp phẫu thuật tạo hình một thì cho kết quả tốt, an toàn cao và chi phí thấp. Kết quả nghiên cứu là tiền đề để mở rộng chỉ định cho những trường hợp khuyết hồng vùng mặt kích thước lớn, sâu hoặc phức tạp trong phẫu thuật ung thư da vùng mặt.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Driscoll B.P., Baker S.R.** Reconstruction of nasal alar defects. Arch Facial Plast Surg, 2001, 91-99.
2. **Kerem H., Bali U., Sönmez E. và cộng sự.** The cranially based contralateral nasolabial flap for reconstruction of paranasal and periorbital surgical defects. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2014, 655-661.
3. **Kerem H., Bali U., Sönmez E. và cộng sự.** Cranially-based nasolabial flaps for the reconstruction of nasal surgical defects. Arch Plast Surg, 2018, 140-145.
4. **Patel A.A., Cheng A.** The Nasolabial Flap. Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am, 2020, 7-12.
5. **Tatar S., Yontar Y., Özmen S.** Superiorly based nasolabial island flap for reconstruction of the lateral lower eyelid. Turk J Med Sci, 2017, 1673-1680.
6. **Yoon T.H., Yun I.S., Rha D.K. và cộng sự.** Reconstruction of various perinasal defects using facial artery perforator-based nasolabial island flaps. Arch Plast Surg, 2013, 754-760.

ỨNG DỤNG DAO LIGASURE TRONG PHẪU THUẬT U LÀNH TÍNH TUYẾN MANG TAI TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU HÀ NỘI

Nguyễn Hoàng Anh¹, Đàm Trọng Nghĩa¹,
Bùi Thanh Hùng¹, Nguyễn Kỳ Anh¹

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Phẫu thuật (PT) là phương pháp chính điều trị u tuyến mang tai (TMT). Việc giữ phẫu trường sạch sẽ rất quan trọng trong việc tránh các biến chứng. Dao LigaSure cho thấy nhiều ưu thế khi ứng dụng trong phẫu thuật tuyến mang tai, tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào ở Việt Nam đánh giá kết quả.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả ứng dụng dao LigaSure trong phẫu thuật u lành tính tuyến mang tai.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu tiến hành trên bệnh nhân u lành tính tuyến mang tai được phẫu thuật bằng dao LigaSure tại Khoa ngoại đầu cổ, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 3/2023 đến tháng 9/2023.

Kết quả: Có 30 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó có 14 bệnh nhân được phẫu thuật cắt u, chiếm 46,7%, có 12 (40,0%) bệnh nhân phẫu thuật cắt thùy nông tuyến mang tai kèm theo khối u, có 4 (13,3%) bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến mang tai. Về kết quả phẫu thuật, thời gian phẫu thuật trung bình là $51,3 \pm 17,5$ phút, lượng dịch dẫn lưu sau mổ trung bình là $11,7 \pm 5,4$ ml, thời gian nằm viện sau phẫu thuật trung bình là $2,6 \pm 0,8$ ngày. Có 4/30

(13,3%) bệnh nhân có liệt mặt sau mổ, chiếm tỉ lệ 13,3%, trong đó 3 bệnh nhân liệt mặt hồi phục hoàn toàn sau 4 tuần, 1 bệnh nhân hồi phục hoàn toàn sau 8 tuần.

Kết luận: Việc ứng dụng dao LigaSure trong phẫu thuật tuyến mang tai giúp giảm đáng kể thời gian phẫu thuật, giảm lượng dịch dẫn lưu sau mổ, rút ngắn thời gian nằm viện và rút ngắn thời gian hồi phục liệt mặt sau mổ (nếu có), tuy nhiên vai trò cải thiện tỉ lệ liệt mặt chưa rõ ràng. Nên ứng dụng dao LigaSure cho những bệnh nhân có nguy cơ cao về chảy máu, rối loạn đông máu hay nguy cơ khi gây mê kéo dài.

Từ khóa: phẫu thuật, u tuyến mang tai, dao LigaSure.

SUMMARY

APPLICATION OF LIGASURE DEVICE IN PAROTIDECTOMY FOR PATIENTS WITH BENIGN PAROTID GLAND TUMORS AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Background: Surgery is the main treatment of parotid tumors. Keeping the surgical field clean is very important to avoid complications. The LigaSure appeared having many advantages in parotidectomy, however, there have been no studies in Vietnam evaluating its outcome.

Objective: To evaluate the outcome of applying LigaSure device in benign tumor parotidectomy.

Subjects and methods: prospective descriptive study on patients with benign parotid tumor operated with LigaSure at the Head and

¹Khoa Ngoại đầu cổ, Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoàng Anh
Email: hoanganhhmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 03/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Neck Surgery department, Hanoi Oncology hospital from March 2023 to September 2023.

Results: Totally 30 patients were included. Tumor resection accounted for 14 patients (46.7%), 12 (40%) of them had. superficial parotidectomy, 4 (13.3%) of them had total parotidectomy. Average surgical time was 51.3 ± 17.5 minutes; average postoperative drainage was 11.7 ± 5.4 ml; average post-operative hospitalization was 2.6 ± 0.8 days. There were 4/30 patients (13.3%) had postoperative facial analysis; among them 3 totally recovered after 4 weeks, 1 recovered after 8 weeks.

Conclusion: Application of LigaSure in parotidectomy helped reduce significantly the surgical time, postoperative drainage, shorten hospitalization time and recovery time of postoperative facial analysis (if occurred). However, its role in improving the prevalence of facial analysis is unclear. Hence, LigaSure should be used for patients at high risk of bleeding, coagulation disorders or at risk of prolonged anesthesia.

Keywords: surgery, parotid gland tumor, LigaSure

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U tuyến nước bọt (TNB) mang tai là bệnh lý thường gặp nhất trong các bệnh lý TNB nói chung và bệnh lý TNB mang tai nói riêng (chiếm từ 85% đến 90%); chiếm tới 3% đến 4% tổng số các loại u của vùng tai mũi họng, đa phần là lành tính (chiếm trên 80%) và hay gặp nhất là u tuyến đa hình¹. Phương pháp điều trị đầu tiên và cơ bản đối với u TMT là phẫu thuật. Tuy nhiên, do đặc điểm TMT rất giàu mạch máu và mối liên quan mật thiết với dây VII cùng các nhánh của nó nên việc bóc lột bảo tồn dây VII trong khi lấy

được toàn bộ khối u là một vấn đề khó khăn. Điều mấu chốt được đặt ra ở đây là việc cầm máu tốt nhằm tạo ra một phẫu trường sạch sẽ giúp tránh được các biến chứng.

Với việc áp dụng các phương tiện khoa học kỹ thuật hiện đại đã góp phần giảm thiểu tối đa các biến chứng của phẫu thuật. Tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, dao LigaSure là dụng cụ phẫu thuật mới được ứng dụng trong phẫu thuật TMT bước đầu đã chứng minh được những ưu thế so với phương pháp phẫu thuật truyền thống. Đến nay, ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về phẫu thuật tuyến mang tai song vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá cụ thể, đầy đủ và chi tiết về kết quả phẫu thuật u TMT có sử dụng dao LigaSure. Do vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu đánh giá kết quả ứng dụng dao LigaSure trong phẫu thuật u lành tính TMT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

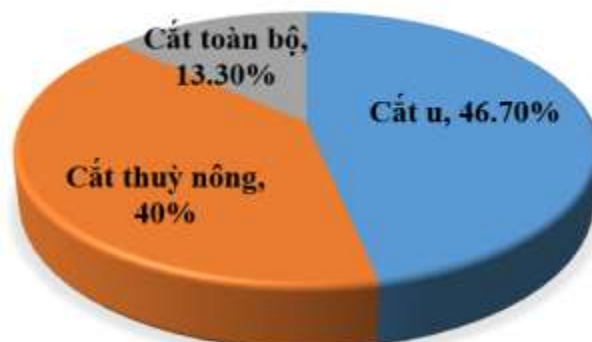
Gồm 30 người bệnh chẩn đoán u lành tính TMT được điều trị phẫu thuật có sử dụng dao LigaSure tại khoa Ngoại đầu cổ - bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 3/2023 đến tháng 9/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: được chẩn đoán xác định dựa trên lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học sau mổ theo phân loại WHO 2017 là u biểu mô lành tính TNB. Được phẫu thuật cắt u, cắt thủy nông hoặc cắt toàn bộ TMT có sử dụng dao LigaSure, được theo dõi sau mổ.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả tiến cứu.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Các phương pháp phẫu thuật



Biểu đồ 1. Các phương pháp phẫu thuật tuyến mang tai

Tỷ lệ PT cắt u trong nghiên cứu của chúng tôi là 14/30 ca (46,7%), chiếm tỉ lệ cao nhất và cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Anh (25%) nhưng thấp hơn nghiên cứu của Lê Văn Quang với 66,3%.^{2,3}

Tỷ lệ PT cắt thủy nông TMT kèm theo khối u là 12/30 ca (40%). Tỷ lệ này thấp hơn kết quả của Nguyễn Thị Ngọc Anh là 55,6%; nhưng cao hơn kết quả của Lê Văn Quang (17,9%)^{2,3}. Hiện nay PT cắt thủy nông TMT là PT được áp dụng nhiều nhất đối các khối u

lành tính thủy nông TMT có kích thước dưới 4 cm.

Chúng tôi PT cắt toàn bộ TMT trên 4 trường hợp (13,3%). Các BN này có khối u nằm ở thủy sâu hoặc cả 2 thủy, kích thước khối u từ 2 đến 5cm. Theo Trần Quang Long chỉ định cắt toàn bộ TMT bao gồm: khối u thuộc thủy sâu, kích thước trên 4 cm hoặc kết quả mô học trước và trong mổ là ác tính.

Việc sử dụng dao LigaSure không làm thay đổi quyết định phương pháp phẫu thuật.

3.2. Thời gian phẫu thuật

Bảng 1. Thời gian phẫu thuật

Thời gian (phút)	Nhanh nhất	Trung bình	Lâu nhất	p
Cách thức PT				
Cắt u	30	38,2 ± 7	50	0,001<0,05
Cắt thủy nông	45	55,4 ± 7,5	70	
Cắt toàn bộ	70	85 ± 12,9	100	

Trung bình thời gian PT trong nghiên cứu là 51,3 ± 17,5 phút. Thời gian mổ trung bình giữa các phương pháp PT khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001 < 0,05$.

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm BN cắt u có thời gian PT ngắn nhất với trung bình là 38,2 ± 7, thấp hơn đáng kể nhóm PT cắt u trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Anh, nghiên cứu trên 9 trường hợp cắt u đơn

thuần bằng dao siêu âm (DSA) có thời gian trung bình 59,4±28,7 phút.²

Nhóm cắt thủy nông TMT thời gian trung bình PT là 55,4 ± 7,5, thấp hơn kết quả theo Muhanna là 137,3±18,6 phút (sử dụng DSA) và 163,12±21,8 phút (sử dụng dao điện); theo Nguyễn Thị Ngọc Anh là 86,3±39,5 (sử dụng DSA).^{2,4}

Đối với 4 BN cắt toàn bộ TMT thời gian PT trung bình là 85 ± 12,9 phút, ngắn hơn

đáng kể so với 9 BN phẫu thuật bằng dao SA trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Ngọc Anh ($161,4 \pm 88,2$ phút).²

Việc sử dụng dao LigaSure với ưu điểm cắt và đốt cầm máu cùng lúc với hiệu quả cao giúp hạn chế chảy máu, tạo ra phẫu trường rõ ràng do đó rút ngắn thời gian PT. Theo Prokopakis nghiên cứu trên 12 BN phẫu thuật tuyến mang tai bằng dao LigaSure cho thấy thời gian rút ngắn hơn 52 phút do với phương pháp phẫu thuật thông thường⁵. Còn theo phân tích gộp của Chen và CS thì thời gian phẫu thuật được rút ngắn trung bình là 21,92 phút khi có sử dụng dao LigaSure⁶. Như vậy kết quả của chúng tôi cũng thống nhất với các tác giả trên đều đưa ra kết luận sử dụng LigaSure trong PT u TMT làm giảm thời gian PT so với sử dụng dao điện thông thường cũng như là DSA.

3.3. Lượng dịch dẫn lưu sau mổ

Số lượng dịch dẫn lưu sau mổ trung bình trong nghiên cứu là $11,7 \pm 5,4$ ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm cách thức phẫu thuật với $p = 0,00 < 0,05$ cho thấy lượng dịch dẫn lưu sau mổ tỉ lệ thuận với khối lượng nhu mô tuyến phải cắt bỏ.

Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với kết quả của Nguyễn Thị Ngọc Anh khi PT bằng DSA lần lượt là $13,3 \pm 8,7$ ml, $18,8 \pm 9,1$ ml và $27,1 \pm 3,9$ ml.²

Dao LigaSure là có đặc điểm sự di chuyển của dòng điện qua mô chỉ ở trong hàm của dụng cụ, không lan ra 2 bên, làm giảm tổn thương nhiệt ra 2 bên (< 1 mm), cho phép cắt và cầm máu với độ chính xác cao, do đó lượng dịch dẫn lưu giảm đáng kể so với PT sử dụng DSA cũng như dao điện truyền thống.

Bảng 2. Lượng dịch dẫn lưu sau mổ

Số lượng dịch dẫn lưu (ml)	Ít nhất	Trung bình	Nhiều nhất	p
Cách thức PT				
Cắt u	4	$7,9 \pm 3,6$	15	0,001
Cắt thùy nông	8	$13,8 \pm 3,9$	20	
Cắt toàn bộ	15	$19 \pm 3,6$	22	

3.4. Thời gian nằm viện sau phẫu thuật

Bảng 3. Thời gian nằm viện sau phẫu thuật

Thời gian nằm viện (ngày)	Sớm nhất	Trung bình	Muộn nhất	p
Cách thức PT				
Cắt u	2	$2,3 \pm 0,5$	2	0,001
Cắt thùy nông TMT	2	$2,7 \pm 0,8$	4	
Cắt toàn bộ TMT	3	$3,8 \pm 0,5$	4	

Thời gian nằm viện sau phẫu thuật trung bình là $2,6 \pm 0,8$ ngày. Sự khác biệt về thời gian nằm viện sau phẫu thuật giữa các phương pháp phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001 < 0,05$ cho thấy phẫu thuật càng rộng rãi BN càng cần theo dõi và điều trị nội trú lâu hơn.

Đa số BN trong nghiên cứu của chúng tôi có thể rút dẫn lưu và xuất viện điều trị ngoại trú sau phẫu thuật 2 ngày, và cắt chỉ sau 7 ngày. Theo Trần Quang Long, thời gian điều trị trong vòng 2 tuần chiếm tỷ lệ cao 96,9%; 59,4% BN ra viện dưới 1 tuần. Thời gian điều trị trung bình trong nghiên cứu của

Nguyễn Thị Ngọc Anh là $7,6 \pm 4,5$ ngày, còn theo tác giả Ellingson là $11,6 \pm 1,9$ ngày^{1,2,7}. Sử dụng dao LigaSure giúp cầm máu tốt, ít sang chấn, ít tiết dịch do đó giảm thời gian điều trị tại viện. Điều này đem lại lợi ích cho BN và gia đình giúp BN nhanh chóng trở về cuộc sống hàng ngày.

3.5. Biến chứng sớm sau phẫu thuật

Trong nghiên cứu không gặp trường hợp nào chảy máu, tụ máu, nhiễm trùng, hoại tử da, chỉ có 1/30 (3,3%) BN rò nước bọt sau mổ cắt thủy nông. BN xuất hiện rò tuần thứ 2 sau mổ và hồi phục hoàn toàn vào tuần thứ 5. Theo các tác giả nước ngoài đây là biến chứng ít liên quan tới việc sử dụng dao mổ khác nhau và không có sự khác biệt giữa các phương tiện phẫu thuật.

Có 4/30 BN có liệt mặt sau mổ, chiếm tỉ lệ 13,3%. Trong đó không ghi nhận trường hợp nào liệt mặt ở nhóm cắt u, 2/12 (16,7%) trường hợp cắt thủy nông có liệt mặt sau mổ và 2/4 (50%) ca cắt toàn bộ TMT liệt mặt sau mổ. Sự khác biệt về tỉ lệ liệt mặt giữa các phương pháp phẫu thuật là có ý nghĩa thống kê với $p=0,031 < 0,05$ cho thấy nguy cơ liệt mặt tỉ lệ thuận với mức độ cắt bỏ nhu mô tuyến mang tai. Về tiến triển, 3 BN liệt mặt hồi phục hoàn toàn sau 4 tuần, 1 BN hồi phục hoàn toàn sau 8 tuần. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu chúng tôi tiến hành năm 2022 trên 68 BN u lành tính TMT được phẫu thuật bằng dao điện lưỡng cực có tỉ lệ liệt mặt là 19,1%, hồi phục hoàn toàn sau 3-6 tháng⁸. Tuy nhiên sự khác biệt về tỉ lệ liệt mặt giữa 2 nghiên cứu là không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,49 > 0,05$. Tương tự theo phân tích gộp của Chen và CS (2022) nghiên cứu trên 491 BN phẫu thuật TMT ghi nhận

biến chứng liệt mặt của nhóm sử dụng dao LigaSure thấp hơn nhóm phẫu thuật bằng dao điện, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê⁶.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận thấy 4/30 BN xuất hiện liệt mặt. Các trường hợp liệt mặt đều gặp ở các BN cắt thủy nông hoặc toàn bộ TMT với u kích thước lớn và thời gian PT kéo dài. Cả 4 BN đều hồi phục hoàn toàn trong thời gian ngắn 4-8 tuần sau mổ chứng tỏ đây là những tổn thương không do cắt đoạn dây VII, có thể do bị kéo giãn, phù nề hoặc bỏng nhiệt. Chúng tôi cho rằng mặc dù dao LigaSure giúp giảm chảy máu, đem lại phẫu trường rõ ràng đồng thời giảm sinh nhiệt nên rút ngắn thời gian mổ và cải thiện thời gian hồi phục liệt mặt tạm thời, song vai trò của dao LigaSure trong cải thiện nguy cơ tổn thương dây VII là chưa rõ ràng. Việc bộc lộ bảo tồn các nhánh của dây VII vẫn là một khó khăn, thách thức và phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm của các phẫu thuật viên.

IV. KẾT LUẬN

Việc ứng dụng dao LigaSure trong phẫu thuật tuyến mang tai giúp giảm đáng kể thời gian phẫu thuật, rút ngắn thời gian nằm viện và rút ngắn thời gian hồi phục liệt mặt sau mổ (nếu có), tuy nhiên vai trò cải thiện tỉ lệ liệt mặt chưa rõ ràng.

V. KHUYẾN NGHỊ

Nên sử dụng dao LigaSure cho những BN có nguy cơ về chảy máu, rối loạn đông máu, nguy cơ khi gây mê kéo dài.

Cần có thêm các nghiên cứu với số BN lớn hơn, theo dõi trong khoảng thời gian dài hơn nhằm hoàn thiện kỹ thuật phẫu thuật cũng như đánh giá đầy đủ hiệu quả phẫu thuật và các biến chứng sau mổ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Quang Long T.** Bước đầu đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến mang tai và các biến chứng tại bệnh viện Tai mũi họng Trung ương. Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Hà Nội; 2006.
2. **Ngọc Anh NT.** Đánh giá kết quả sớm phẫu thuật u lành tính tuyến mang tai có sử dụng dao siêu âm. Luận Văn Thạc sĩ Y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2015.
3. **Văn Quang L.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả phẫu thuật u biểu mô lành tính tuyến mang tai từ năm 2009 -2013. Luận văn thạc sĩ Y học. Đại học Y Hà Nội; 2013.
4. **Muhanna N, Peleg U, Schwartz Y, Shaul H, Perez R, Sichel JY.** Harmonic scalpel assisted superficial parotidectomy. Ann Otol Rhinol Laryngol. Sep 2014;123(9):636-40. doi:10.1177/0003489414528674
5. **Prokopakis EP, Lachanas VA, Helidonis ES, Velegrakis GA.** The use of the LigaSure Vessel Sealing System in parotid gland surgery. Otolaryngol Head Neck Surg. Nov 2005;133(5):725-8. doi:10.1016/j.otohns.2005.06.030
6. **Chen SW, Hsin LJ, Lin WN, Tsai YT, Tsai MS, Lee YC.** LigaSure versus Conventional Parotidectomy: A Systematic Review and Meta-Analysis. Healthcare (Basel). Apr 11 2022;10(4)doi:10.3390/healthcare10040706
7. **Ellingson TW, Cohen JI, Andersen P.** The impact of malignant disease on facial nerve function after parotidectomy. Laryngoscope. Aug 2003;113(8):1299-303. doi:10.1097/00005537-200308000-00006
8. **Hoàng Anh N.** Kết quả phẫu thuật u tuyến nước bọt mang tai tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Luận văn Thạc sỹ Y học. Đại Học Y Hà Nội; 2022.

ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT U NÃO TRONG TRỰC DƯỚI HƯỚNG DẪN CỦA SIÊU ÂM TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA XANH PÔN

Nguyễn Việt Đức^{1,2}, Dương Trung Kiên²,
Nguyễn Mạnh Hùng², Trần Việt Hoàng², Vũ Ngọc Anh²

TÓM TẮT

Mục đích: Đánh giá kết quả phẫu thuật lấy u não trong trực khi áp dụng hệ thống siêu âm hướng dẫn trong phẫu thuật.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu trên bệnh nhân nhân được chẩn đoán là u não được phẫu thuật lấy u có sử dụng hệ thống siêu âm trong phẫu thuật để đánh giá tại Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn từ 1/2021 đến tháng 8/2024.

Kết quả: Nghiên cứu thực hiện trên 51 bệnh nhân. Tuổi trung bình của đối tượng là 54,4 ± 11,7 với 32 (62,7%) bệnh nhân nam và 19 (37,7%) bệnh nhân nữ. Có 45 (88,2%) khối u được phẫu thuật nằm ở vùng bán cầu, 6 (11,8%) khối u ở hố sau. Khối u đơn độc gặp ở 46 (90,2%) bệnh nhân. U nguyên phát gặp ở 30 (58,8%) bệnh nhân và 21 (41,2%) bệnh nhân có u di căn. Chảy máu trong u ở 4 (7,8%) bệnh nhân. Về kết quả phẫu thuật, 19 (37,3%) bệnh nhân lấy hết được tổn thương, 15 (29,4%) bệnh nhân lấy gần toàn bộ, 13 (25,5%) bệnh nhân lấy bán phần, 4 (7,8%) bệnh nhân chỉ sinh thiết u. Kết quả lâm sàng cải thiện hoặc không thay đổi ở 48 (94,1%) bệnh nhân, 3 (5,9%) bệnh nhân tình

trạng xấu đi hoặc tử vong. Có 4 (7,8%) bệnh nhân có biến chứng sau mổ, trong đó 1 (2%) bệnh nhân cần dẫn lưu não thất ổ bụng sau mổ. Chỉ số Karnofsky trung bình trước mổ và sau mổ lần lượt là 60,4 ± 10,2 và 75,3 ± 15,4, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (p=0,0043).

Kết luận: Điều trị phẫu thuật các khối u não trong trực dưới hướng dẫn của siêu âm trong phẫu thuật có độ chính xác cao, tăng khả năng phẫu thuật lấy hết tổn thương, có hiệu quả tốt về mặt lâm sàng và chức năng cho bệnh nhân.

Từ khóa: u não trong trực, siêu âm trong phẫu thuật.

SUMMARY

INTRAOPERATIVE ULTRASOUND IN INTRA-AXIAL BRAIN TUMORS RESECTION AT SAINT PAUL HOSPITAL

Objective: To evaluate the surgical treatment outcome for patients undergoing intra-axial brain tumor resection with intraoperative ultrasound.

Materials and methods: Prospective descriptive study on patients diagnosed with brain tumors who underwent tumor resection using intraoperative ultrasound for evaluation at Saint Paul hospital from January 2021 to August 2024.

Results: totally 51 patients were included in the study. Their mean age was 54.4 ± 11.7 years, with 32 (62.7%) males, and 19 (37.7%) females. Forty-five (88.2%) of the surgically removed tumors were in the hemisphere, and six (11.8%)

¹Bộ môn Ngoại, Trường Đại học Y Hà Nội

²Khoa Phẫu thuật Thần kinh, Bệnh viện đa khoa Xanh Pôn

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Đức

Email: vducpro@gmail.com

Ngày nhận bài: 30/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

tumors were in the posterior fossa. Solitary tumors were found in 46 (90.2%) patients. Primary tumors were found in 30 (58.8%) patients, and 21 (41.2%) patients had metastatic tumors. Bleeding in the tumor was found in 4 (7.8%) patients. Regarding the surgical outcomes, 19 (37.3%) patients had total resection, 15 (29.4%) patients had sub-total resection, 13 (25.5%) patients had partial resection, and 4 (7.8%) patients had only tumor biopsy. Clinical outcomes improved or remained unchanged in 48 (94.1%) patients while 3 (5.9%) patients deteriorated or died. Four (7.8%) patients had postoperative complications, of which 1 (2%) patient required postoperative ventriculoperitoneal shunt. The mean preoperative and postoperative Karnofsky scores were 60.4 ± 10.2 and 75.3 ± 15.4 , respectively ($p=0.0043$).

Conclusion: Surgical treatment of intra-axial brain tumors with intraoperative ultrasound appeared to have high accuracy, increase the possibility of total tumoral resection, and bring good clinical and functional effects for the patients.

Keywords: intra-axial brain tumors, intraoperative ultrasound.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khả năng lấy hết u và bảo tồn được chức năng thần kinh chính là một yếu tố tiên lượng về thời gian sống sót toàn bộ cũng như làm giảm nhẹ các triệu chứng thần kinh của bệnh nhân. Việc đánh giá khả năng lấy hết u và đánh giá khoảng an toàn đến các vùng não chức năng trong phẫu thuật hiện nay vẫn còn là một thách thức ở nước ta, các phương pháp tái tạo hình ảnh trong mổ nhờ phim cộng hưởng từ (CHT) hay cắt lớp vi tính (CLVT) chỉ là hình ảnh trước mổ, không phản ánh được những thay đổi thực tế trong

mô. Hình ảnh hình quang trong phẫu thuật không phải là hình ảnh giải phẫu, mà chỉ là hình ảnh bề mặt phẫu trường.^{1,2} Siêu âm trong phẫu thuật (SATPT) cung cấp những hình ảnh thực về thời gian và không gian, giúp phẫu thuật viên nhận định được mối quan hệ giữa u và tổ chức não xung quanh, cũng như quyết định khả năng tiếp tục lấy tổn thương hay ưu tiên bảo tồn chức năng của não.³ Ở nước ta hiện nay các nghiên cứu còn rất đơn lẻ về kết quả của sử dụng SATPT lấy tổn thương u não. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: đánh giá kết quả phẫu thuật u não trong trực có sử dụng SATPT.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Gồm tất cả những bệnh nhân được chẩn đoán là u não được phẫu thuật lấy u có sử dụng hệ thống siêu âm trong phẫu thuật để đánh giá từ tháng 1/2021 đến tháng 12/2021.

Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: mô tả, tiến cứu, được thực hiện thống nhất và thông qua hội đồng khoa học của bệnh viện.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

Bệnh nhân được chẩn đoán là u não trong trực, được phẫu thuật lấy u có sử dụng hệ thống SATPT

Tình trạng lâm sàng tốt

Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

Giải phẫu bệnh là bệnh lý khác không phải u não trong trực.

Phẫu thuật vi phẫu thuần túy với navigation.

Gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu.

Cỡ mẫu: thuận tiện, dựa trên số bệnh nhân thực tế trong thời gian nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu:

- Lựa chọn bệnh nhân cho phẫu thuật: khám lâm sàng, đánh giá đặc điểm tổn thương trên phim ảnh

- Bệnh nhân được phẫu thuật với siêu âm

Các chỉ tiêu nghiên cứu gồm: tuổi, giới, đặc điểm tổn thương (vị trí khối, chảy máu trong u, đặc điểm giải phẫu bệnh khối u), phẫu thuật lấy hết tổn thương, kết quả sau mổ.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong thời gian từ tháng 1/2021 đến hết tháng 8/2024, chúng tôi thực hiện phẫu thuật lấy u não trong trục dưới hướng dẫn của siêu âm cho 51 bệnh nhân.

Giới

Có 32 nam và 19 nữ, tỷ lệ nam/nữ là 1,7/1

Tuổi

Thay đổi từ 28 đến 74, với độ tuổi trung bình là: $50,1 \pm 18,2$.

Đặc điểm tổn thương

Bảng 1: Đặc điểm tổn thương

Đặc điểm tổn thương	Số lượng bệnh nhân (n)	Tỷ lệ(%)
Bán cầu não		
Phải	23	45.1
Trái	27	52.9
Hai bên	1	2
Chảy máu trong u		
Có	4	7.8
Không	47	92.2
Vị trí khối u		
Trán	23	45.1
Đỉnh	3	5.9
Chẩm	8	15.7
Thái dương	11	21.6
Hố sau	6	11.8
Số lượng u		
Đơn độc	46	90.2
Nhiều khối	5	9.8

Nhận xét: Khối u nằm ở 1 bên bán cầu gặp ở 50 bệnh nhân (98%), 1 trường hợp u nằm ở hố sau vị trí chính giữa sát hội lưu xoang. Chảy máu ở trong u gặp ở 4 bệnh nhân (7.8%). Khối u hay gặp nhất ở thùy trán 23 bệnh nhân (45.1%), rồi đến khối u ở thái

dương 11 bệnh nhân (21.6). Tổn thương đơn độc gặp ở 46 bệnh nhân (90.2%), 5/28 bệnh nhân u di căn não với tổn thương nhiều khối ở não.

Bản chất mô bệnh học của tổn thương

Bảng 2: Đặc điểm khối u não theo mô bệnh học

Tổn thương		Số lượng	Tỷ lệ
Nguyên phát	U thần kinh đệm bậc thấp	3	5.9
	U thần kinh đệm bậc cao	20	39.2
	U lympho	7	13.7
Thứ phát	Phổi	9	17.6
	Vú	6	11.8
	Nơi khác	6	11.8

Nhận xét: Với u thần kinh nguyên phát, u thần kinh đệm hay gặp nhất với 23 bệnh nhân (45.1%), u lympho với 7 bệnh nhân (13.7%). U di căn não: khối u có nguồn gốc ở phổi 9 bệnh nhân (17.6%), vú 6 bệnh nhân (11.8%), 6 khối u có nguồn gốc từ các vị trí khác (hệ tiêu hoá và tuyến nội tiết).

Khả năng lấy hết tổn thương**Bảng 3: Khả năng lấy hết tổn thương dưới hướng dẫn của siêu âm**

Kết quả chụp kiểm tra sau mổ	Số bệnh nhân		Tổng
	Nguyên phát	Thứ phát	
Toàn bộ	4(7.8%)	15(29.4%)	19(37.3%)
Gần toàn bộ	11(19.6%)	4(9.8%)	15(29.4%)
Bán phần	13(25.5%)	0	13(25.5%)
Sinh thiết	2(3.9%)	2(3.9%)	4(7.8%)

Nhận xét: 19 bệnh nhân (37.3%) chụp kiểm tra không còn phần u tồn dư trên phim chụp, chủ yếu là các khối u di căn (29.4%). 15 bệnh nhân (29.4%) lấy được gần toàn bộ, trong đó chủ yếu là u nguyên phát 11 bệnh nhân (19.6%). 13 bệnh nhân lấy được lấy bán phần là những khối u thần kinh đệm ở vùng não chức năng. 4 bệnh nhân được sinh thiết lấy u làm giải phẫu bệnh.

Kết quả sau mổ**Bảng 4: Kết quả sau mổ**

Kết quả lâm sàng sau mổ	Số lượng	Tỷ lệ
Cải thiện hoặc không thay đổi	48	94.1%
Xấu đi hoặc chết	3	5.9%

Nhận xét: Sau mổ tình trạng lâm sàng cải thiện hoặc không thay đổi so với trước mổ ở 48 bệnh nhân (94.1%), 3 bệnh nhân sau mổ lâm sàng kém hơn nhưng không có bệnh nhân chết.

Bảng 5: Biến chứng sau mổ

Loại biến chứng	Số lượng	Tỷ lệ
Chảy máu	1	2%
Phù não	2	3.9%
Giãn não thất	1	2%
Nhiễm trùng vết mổ	0	0
Chết	0	0

Có 4 bệnh nhân có biến chứng sau mổ, 1 bệnh nhân có tình trạng chảy máu nhưng không cần phải mổ lại, 2 trường hợp phù não được điều trị hồi sức thở máy và nội khoa không cần mổ giải toả. 1 bệnh nhân sau mổ u

vùng hố sau có suy giảm tri giác, chụp CLVT sau mổ có hình ảnh giãn não thất cần đặt dẫn lưu não thất ổ bụng, không có bệnh nhân tử vong ngay sau phẫu thuật.

Bảng 6: Chỉ số Karnofsky trước và sau mổ

Chỉ số Karnofsky	Giá trị trung bình	p
Trước mổ	60.4 ± 10.2	0.0043
Sau mổ	75.3 ± 15.4	

Nhận xét: Chỉ số Karnofsky trung bình trước mổ là 60.4 ± 10.2 và sau mổ 75.3 ± 15.4 và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p=0,0043.

IV. BÀN LUẬN

Siêu âm trong phẫu thuật thần kinh (SATPT) đã được Reid mô tả lần đầu tiên vào năm 1978. Nhiều quy trình phẫu thuật thần kinh đã được SATPT hướng dẫn: xác định vị trí tổn thương trong não và cột sống, hướng dẫn phẫu thuật cắt bỏ tổn thương, đặt ống dẫn lưu, chọc hút áp-xe, kiểm soát giải áp trong dị tật Chiari I, và các quy trình khác. SATPT là thời gian thực và được đặc trưng bởi độ phân giải thực theo không gian và thời gian.⁴ Những khía cạnh này cho phép hình dung mối liên quan giữa cấu trúc giải phẫu và kết quả của quá trình phẫu thuật thực sự dưới sự kiểm soát của siêu âm. Việc ứng dụng siêu âm trong phẫu thuật thần kinh được sử dụng thường quy trên thế giới, tuy nhiên ở Việt Nam vẫn chưa được áp dụng rộng rãi.

Phẫu thuật u trong nhu mô não là một trong những loại phẫu thuật có nguy cơ và

thách thức lớn do cấu trúc giải phẫu phức tạp, độ tinh tế và độ nhạy cảm của não, đòi hỏi kỹ thuật phải hoàn toàn chính xác. Khả năng lấy u chính là một yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ của bệnh nhân u não. Để đảm bảo phẫu thuật u não được an toàn và hiệu quả thì thường phải áp dụng nhiều biện pháp để đảm bảo chức năng của bệnh nhân như bản đồ vỏ não, hoặc nâng cao khả năng lấy u triệt để khi áp dụng các biện pháp nhuộm huỳnh quang Fluorescein hoặc siêu âm trong phẫu thuật.

Trong điều kiện khi chưa có hệ thống chụp CLVT hoặc CHT trong mổ thì siêu âm trong mổ chính là một giải pháp giúp nâng cao chất lượng của phẫu thuật.^{5,6} Chính hệ thống siêu âm trong phẫu thuật đã góp phần nâng cao tính chính xác và hiệu quả của phẫu thuật, đó là lựa chọn đường vào chính xác và tối ưu nhất, hạn chế tối đa làm tổn thương các cấu trúc não xung quanh. Trong quá trình phẫu thuật, cùng với sự mất dịch não tủy, phù não do quá trình thao tác lấy u có thể làm cho não bị di lệch, những hình ảnh tái tạo của neuronavigation từ phim CHT hoặc CLVT không còn chính xác.^{7,8}

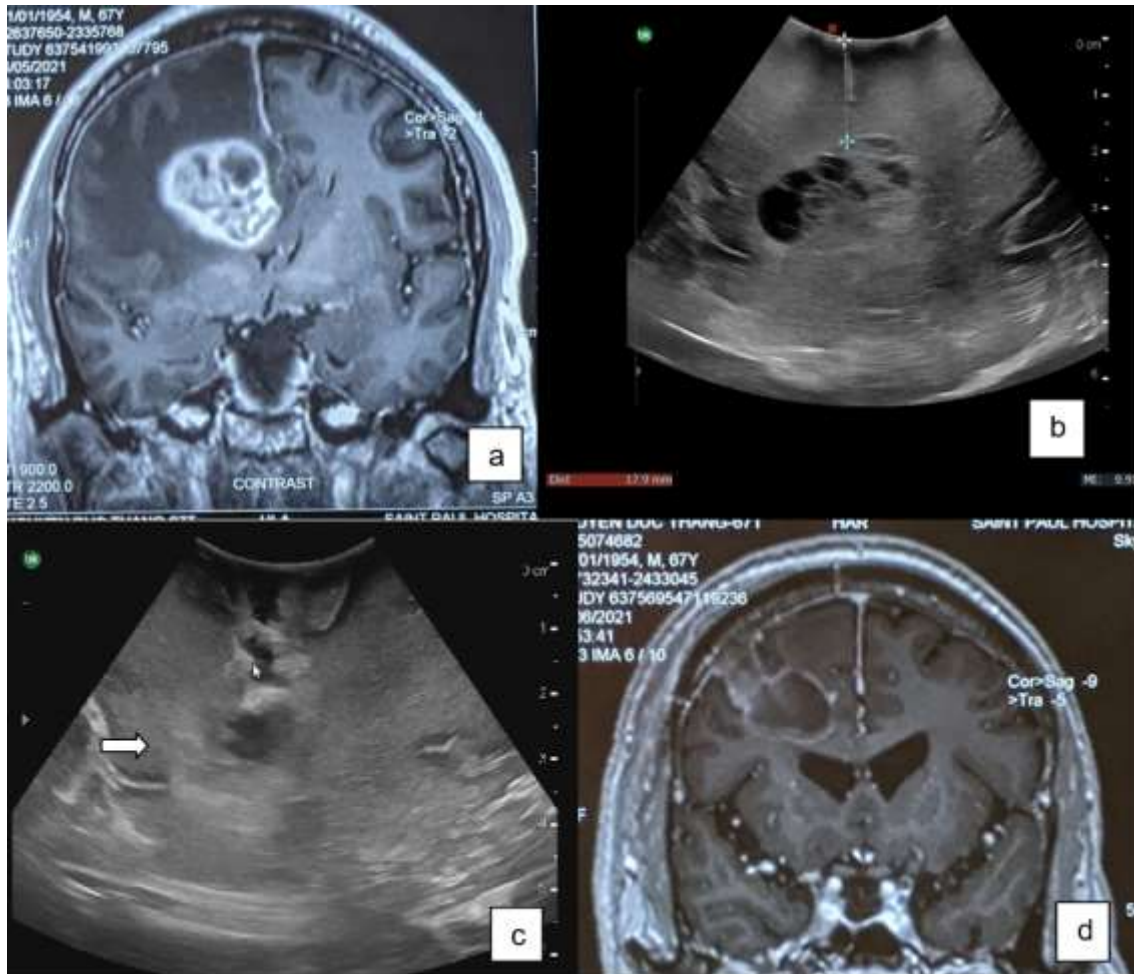
Trong nghiên cứu của chúng tôi, khối u được phẫu thuật hay nằm nhất ở thùy trán. Trong số 21 ca u di căn não, có 5 ca u não nhiều ổ được chúng tôi phẫu thuật lấy đi ổ lớn nhất gây triệu chứng lâm sàng của bệnh nhân. Khả năng lấy hết u ở nhóm u di căn não (15/21 bệnh nhân), do là những khối u có ranh giới tương đối rõ ràng với nhu mô não. Trong nhóm u nguyên phát, khả năng lấy hết u toàn bộ và gần toàn bộ 15 bệnh nhân (29.4%).

17 trường hợp không lấy hết tổn thương trong nghiên cứu của chúng tôi, 3 bệnh nhân được nhận định là lấy hết u trên siêu âm, nhưng vẫn còn hình ảnh ngấm thuốc một phần nhỏ sau phẫu thuật. 10 trường hợp còn lại đều được nhận định còn lại u từ trong mổ, là quyết định của nhóm phẫu thuật để bảo tồn chức năng cho bệnh nhân, hạn chế những di chứng. 4 trường hợp là sinh thiết khối u để làm chẩn đoán.

Thực tế trong quá trình phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy những lợi ích của việc siêu âm như sau: Trước khi mở màng cứng giúp phẫu thuật viên đánh giá được vùng mở xương đã đủ rộng hay chưa, khối u có nằm chính giữa của phẫu trường, đánh giá sự liên quan của khối u với cấu trúc não lân cận và khoảng cách từ bề mặt não đến khối u. Có 1 trường hợp được cắt thêm volet xương trước khi mở màng cứng. Trong quá trình lấy u, việc sử dụng siêu âm kiểm tra thường xuyên giúp nhóm phẫu thuật đánh giá được phần u còn tồn dư, đánh giá khoảng an toàn đến những

cấu trúc quan trọng, do đó có sự chủ động trong việc quyết định dừng lại quá trình phẫu thuật. Khi kết thúc việc lấy u, siêu âm kiểm tra lại còn có tác dụng đánh giá như tình trạng chảy máu ổ mổ, chảy máu não thất giúp phẫu thuật viên chủ động trong theo dõi sau mổ.

Trong nghiên cứu này, tình trạng lâm sàng cải thiện sau mổ ở 48 bệnh nhân, 2 bệnh nhân tình trạng lâm sàng xấu hơn, chỉ 1 bệnh nhân có khối u sâu ở hố sau sát với thân não, việc thao tác phẫu thuật khó khăn, khối u chưa được lấy toàn bộ, biến chứng giãn não thất cần dẫn lưu não thất ở bụng. Bệnh nhân sau mổ có kết quả Karnofsky trung bình tốt hơn so với trước mổ và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê. Do tình trạng chèn ép của khối u lên tổ chức não được giải phóng, nên chức năng thần kinh của bệnh nhân được hồi phục hoặc cải thiện rõ rệt. Tuy nhiên, bên cạnh những ưu điểm của siêu âm trong phẫu thuật, chúng tôi nhận thấy còn một số khó khăn trong quá trình sử dụng SATPT như sau: chất lượng của máy siêu âm ảnh hưởng rất nhiều đến nhận định và đánh giá của phẫu thuật viên, trường mổ phải đủ rộng để đặt đủ đầu dò, nên nhiều trường hợp nhóm phẫu thuật phải đặt thêm túi dịch nước để siêu âm. Quá trình phẫu thuật phải siêu âm kiểm tra thường xuyên để hạn chế sự nhầm lẫn giữa hình ảnh dập não, máu tụ với khối u còn tồn dư, điều này chính là một yếu tố dẫn đến có những bệnh nhân nhận định là hết u nhưng còn phần ngấm thuốc sau phẫu thuật.



Hình 1: U nguyên bào thần kinh đệm, bệnh nhân nam 67 tuổi vào viện vì đau đầu

a. Hình ảnh khối u với T1 gadolinium; b. Hình ảnh khối u dưới siêu âm trước khi mở màng cứng, đo được khoảng cách từ vỏ não đến khối u 18mm; c. Siêu âm kiểm tra thấy trường mô không còn khối u; d. Hình ảnh T1 gadolinium sau mổ 48h không còn phần u ngấm thuốc.

Mũi tên màu trắng chỉ phần vị trí khối u đã được lấy hết.

V. KẾT LUẬN

Điều trị phẫu thuật các khối u não dưới hướng dẫn của siêu âm có độ chính xác cao, tăng khả năng phẫu thuật lấy hết tổn thương, có hiệu quả tốt về mặt lâm sàng và chức năng cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Uhl E, Zausinger S, Morhard D, et al. Intraoperative computed tomography with integrated navigation system in a multidisciplinary operating suite. *Neurosurgery*. 2009;64(5 Suppl 2):231-239; discussion 239-240. doi:10.1227/01.NEU.0000340785.51492.B5
2. Soleman J, Fathi AR, Marbacher S, Fandino J. The role of intraoperative magnetic resonance imaging in complex meningioma surgery. *Magn Reson Imaging*. 2013;31(6): 923-929. doi:10.1016/j.mri.2012.12.005

3. **Chacko AG, Kumar NKS, Chacko G, Athyal R, Rajshekhar V.** Intraoperative ultrasound in determining the extent of resection of parenchymal brain tumours--a comparative study with computed tomography and histopathology. *Acta Neurochir (Wien)*. 2003;145(9):743-748; discussion 748. doi:10.1007/s00701-003-0009-2
4. **Dohrmann GJ, Rubin JM.** History of Intraoperative Ultrasound in Neurosurgery. *Neurosurg Clin N Am*. 2001;12(1):155-166. doi:10.1016/S1042-3680(18)30074-3
5. **Makary M, Chiocca EA, Erminy N, et al.** Clinical and economic outcomes of low-field intraoperative MRI-guided tumor resection neurosurgery. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2011;34(5): 1022-1030. doi:10.1002/jmri.22739
6. **Sanai N, Polley MY, McDermott MW, Parsa AT, Berger MS.** An extent of resection threshold for newly diagnosed glioblastomas. *J Neurosurg*. 2011;115(1):3-8. doi:10.3171/2011.2.jns10998
7. **Stieglitz LH, Fichtner J, Andres R, et al.** The silent loss of neuronavigation accuracy: a systematic retrospective analysis of factors influencing the mismatch of frameless stereotactic systems in cranial neurosurgery. *Neurosurgery*. 2013;72(5):796-807. doi:10.1227/NEU.0b013e318287072d
8. **Gasser T, Szelenyi A, Senft C, et al.** Intraoperative MRI and functional mapping. *Acta Neurochir Suppl*. 2011;109:61-65. doi:10.1007/978-3-211-99651-5_10

VÚ - PHỤ KHOA

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU THUỐC RIBOCICLIB KẾT HỢP NỘI TIẾT TRONG ĐIỀU TRỊ BỆNH UNG THƯ VÚ TÁI PHÁT, DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Vũ Thị Minh Hương¹, Nguyễn Thị Thu Hường¹, Lê Thu Hà¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính điều trị bằng ribociclib phối hợp thuốc nội tiết tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn được điều trị với Ribociclib phối hợp nội tiết tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 1/2021 đến 8/2024. Bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo “Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho u đặc (RECIST 1.1)”, tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

Kết quả: 45 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Tuổi trung bình là 57,7±14,3 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 29, lớn nhất là 81. Vị trí di căn thường gặp là xương, hạch, phổi, gan với tỷ lệ tương ứng là 53,3%, 46,7%, 31,1% và 28,9%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 60,0%, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 4,4%, đáp ứng 1 phần là 55,6%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt được là 84,4%. Bệnh nhân điều trị ở

bước 1 có tỷ lệ đáp ứng cao hơn bệnh nhân điều trị ở bước sau. Không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng điều trị do khác biệt về loại thuốc nội tiết được sử dụng, tình trạng kháng nội tiết và tình trạng di căn tạng. Tác dụng không mong muốn thường gặp nhất là hạ bạch cầu với tỷ lệ 66,6%. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học thường gặp là mệt mỏi và tăng men gan và chủ yếu ở độ I.

Kết luận: Phác đồ Ribociclib phối hợp nội tiết trong điều trị ung thư vú tái phát di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính cho kết quả đáp ứng cao, có tỷ lệ kiểm soát bệnh tốt, các tác dụng không mong muốn thường gặp ở độ I, II và có thể kiểm soát được.

Từ khóa: Ung thư vú tái phát, di căn, liệu pháp nội tiết, Ribociclib.

SUMMARY

PRELIMINARY OUTCOME OF RIBOCICLIB COMBINED WITH ENDOCRINE THERAPY IN PATIENTS WITH POSITIVE ENDOCRINE RECEPTOR, HER2- NEGATIVE RECURRENT OR METASTATIC BREAST CANCER AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: To describe clinical, paraclinical characteristics, treatment response, and adverse events in recurrent and metastatic breast cancer patients with HR-positive and HER2-negative

¹Khoa Nội 1, Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Minh Hương

Email: drhuong.ubhn@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

treated with ribociclib combined with an endocrine drug .

Patients and Methods: this is a descriptive, combined prospective and retrospective study enrolling all recurrent and metastatic breast cancer patients with HR-positive and HER2-negative at Hanoi Oncology Hospital from January 2021 to August 2022. All patients received ribociclib combined with an endocrine drug until disease progression or development of unacceptable adverse event(s). Tumor response was assessed based on RECIST guideline version 1.1, and adverse events were evaluated by CTCAE version 5.0.

Results: totally 45 patients were included. Mean age was 57.7 ± 14.3 (range 29-81). Common metastatic sites were bones, lymph nodes, lungs, and liver with rates of 53.3%, 46.7%, 31.1%, and 28.9%, respectively. Partial response rate was 55.6%, complete response rate was 4.4%, and the disease control rate was 84.4%. Patients treated with ribociclib as the first-line treatment had a higher response rate than those used it in later lines. There were no differences in treatment response rate observed in different types of endocrine therapy, endocrine resistance status, and visceral metastases. The most common adverse event was leukopenia (66.6%). Common adverse events outside the hematological system included fatigue and liver enzyme elevation, mainly in grades I, and II.

Conclusion: In the treatment for patients with HR-positive and HER2-negative recurrent or metastatic breast cancer, Ribociclib combined with endocrine therapy appeared to be a safe and effective regimen with high response rate and disease control rate, and acceptable adverse events.

Keywords: Recurrent and metastatic breast cancer, endocrine therapy, Ribociclib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh lý ác tính phổ biến, là nguyên nhân gây tử vong do ung thư hàng đầu ở phụ nữ trên toàn thế giới trong đó có Việt Nam. Theo GLOBOCAN năm 2020 có khoảng 2,3 triệu phụ nữ mới mắc ung thư vú trên toàn cầu, trong đó có 684.996 người tử vong [1]. Tại Việt Nam năm 2020, ung thư vú là bệnh lý ác tính phổ biến nhất với 21.555 trường hợp mới mắc được chẩn đoán, chiếm 25,8% các trường hợp ung thư ở phụ nữ và 9.345 trường hợp tử vong, chiếm 7,6% các trường hợp tử vong do ung thư ở cả 2 giới sau ung thư gan nguyên phát, ung thư phổi và ung thư dạ dày[2]. Theo SEER, tại thời điểm mới chẩn đoán có khoảng 6% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn di căn. Tỷ lệ sống sau 5 năm giảm dần theo giai đoạn bệnh, với giai đoạn khu trú, tỷ lệ sống sau 5 năm là 99,3%, nhưng ở giai đoạn di căn xa, tỷ lệ này giảm chỉ còn 31%[3].

Tỷ lệ sống sót trung bình của bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn rất khác nhau dựa trên loại khối u, vị trí di căn và gánh nặng bệnh tật. Dựa vào đặc điểm mô bệnh học, UTV chia thành nhiều phân nhóm khác nhau. Trong đó, UTV thụ thể nội tiết dương tính chiếm đến 70-75% bệnh nhân mắc UTV [4]. Trong những năm gần đây, việc sử dụng các thuốc kháng CDK4/6 (palbociclib, ribociclib...) tác động lên con đường dẫn truyền tín hiệu Cyclin – CDK ở bệnh nhân UTV giai đoạn tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER-2 âm tính cho tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm toàn bộ cao hơn một cách có ý nghĩa thống kê.

Ribociclib là thuốc kháng CDK4/6 đã được FDA cấp phép trong điều trị bệnh UTV di căn từ năm 2017 và được nhiều nước ở châu Âu, Châu Mỹ sử dụng. Tại Việt Nam, thuốc được bộ y tế cấp phép trong điều trị

bệnh UTV giai đoạn tái phát, di căn có TTNT dương tính và HER-2 âm tính từ năm 2020. Cho đến nay có rất ít công trình nghiên cứu đánh giá về kết quả điều trị cũng như tác dụng không mong muốn của thuốc. Vì vậy tôi tiến hành nghiên cứu: **"Kết quả điều trị bước đầu thuốc Ribociclib phối hợp nội tiết trong điều trị bệnh ung thư vú tái phát, di căn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội"** với 2 mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư vú giai đoạn tái phát, di căn điều trị bằng Ribociclib phối hợp nội tiết tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

2. Đánh giá đáp ứng điều trị và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

45 bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến vú thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính giai đoạn tái phát, di căn được điều trị bằng phác đồ nội tiết kết hợp thuốc ức chế CDK4/6 tại Bệnh viện K từ tháng 01/2021 đến tháng 8/2024

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân nữ ≥ 18 tuổi, được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến vú bằng xét nghiệm mô bệnh học.

- Chẩn đoán tái phát, di căn bằng chẩn đoán hình ảnh hoặc tế bào học hoặc mô bệnh học.

- Bệnh nhân có xét nghiệm hóa mô miễn dịch thỏa mãn 2 điều kiện sau:

+ ER (+) và/hoặc PR (+) .

+ HER-2 (-) hoặc HER-2 (+) hoặc HER-2 (++) nhưng được khẳng định bằng xét nghiệm FISH không có khuếch đại HER-2.

- Điều trị với ribociclib kết hợp với nội tiết và điều trị ít nhất với 3 chu kỳ ribociclib

phối hợp nội tiết.

- Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 3 . Và chức năng gan thận tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị.

- Bệnh nhân có tổn thương đích để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh cấp và mạn tính có nguy cơ tử vong trong thời gian gần.

- Bệnh nhân có bệnh lý tim mạch (trừ THA) được khám trên lâm sàng, điện tim, siêu âm tim.

- Tiền sử mắc ung thư thứ 2.

- BN có di căn não có triệu chứng, cần can thiệp xạ trị trước.

- Những BN ngưng dùng thuốc vì lý do chủ quan của BN và người nhà, BN từ chối hợp tác, không theo dõi được.

- Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của thuốc ribociclib

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

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

Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ 1/2021 đến 8/2024 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Các bước tiến hành nghiên cứu:

Bước 1: Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn, thu thập thông tin trước điều trị: lâm sàng, cận lâm sàng

Bước 2: Điều trị:

- Ribociclib (Kryxana) 200mg, hàng ngày x 3 viên/ngày, trong 3 tuần liên tục, sau đó nghỉ trong 7 ngày, chu kỳ 28 ngày.

- Điều trị kết hợp với nội tiết:

+ Bệnh nhân đã mãn kinh:

• Fulvestrant 500mg ngày 1, ngày 15 ngày 29, sau đó chu kỳ 28 ngày

• Letrozole 2.5mg, 1 viên / ngày, chu kỳ 28 ngày

• Exemestan, 1 viên / ngày, chu kỳ 28 ngày

• Anastrozole 1mg, 1 viên / ngày, chu kỳ 29 ngày

- Bệnh nhân tiền mãn kinh: Ức chế buồng trứng + Các AIs NSAID hoặc Tamoxifen.

Bước 3: Ghi nhận đáp ứng, tác dụng không mong muốn. Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (2009) và mối liên quan đến một số yếu tố lâm sàng, cận lâm sàng. Đánh giá tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0.

2.3. Xử lý số liệu

- Các thông tin được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0

- Các thuật toán thống kê sử dụng trong nghiên cứu:

+ Mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn, khoảng tin cậy 95%, giá trị lớn nhất, giá trị nhỏ nhất.

+ Ước tính thời gian sống không bệnh, thời gian sống thêm sử dụng phương pháp Kaplan-Meier.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Thông tin về bệnh nhân được đảm bảo bí mật, nghiên cứu chủ nhằm mục đích nâng cao chất lượng chẩn đoán và điều trị, không phục vụ mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 45 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả như sau

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

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

Bảng 1. Một số đặc điểm của tuổi khởi phát bệnh của		
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Tuổi		
<40	5	11,1
40-49	9	20,0
50-59	10	22,2
60-69	10	22,2
≥70	11	24,4
Trung bình (tuổi)	57,7 ±14,3	
ECOG	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
0-1	43	95,6
2	2	4,4
Tình trạng kháng nội tiết		
Denovo	13	28,9
Kháng nội tiết nguyên phát	9	20,0
Kháng nội tiết thứ phát	23	51,1
Vị trí di căn		
Tại chỗ, tại vùng		
Phổi	14	31,1
Gan	13	28,9
Não	4	8,8

Xương	24	53,3
Hạch	21	46,7
Di căn tạng		
Không di căn tạng	20	44,4
Có di căn tạng	25	55,6
Bước điều trị Ribociclib		
Bước 1	33	73,3
Bước sau	12	26,7
Thuốc ức nội tiết		
AIs	27	60,0
Fulvestrant	8	17,8
Zoladex + AIs	10	22,2

Nhận xét: Tuổi trung bình là $57,7 \pm 14,3$; thấp nhất 29 tuổi, cao nhất 81. Vị trí di căn thường gặp là xương, hạch, phổi, gan với tỷ lệ tương ứng là 53,3%, 46,7%, 31,1% và 28,9%. Tỷ lệ bệnh nhân di căn tạng và không

di căn tạng lần lượt là 55,6% và 44,4%. Tỷ lệ bệnh nhân điều trị ở bước 1 là 73,7% và bước sau là 26,7%. Phần lớn bệnh nhân được điều trị với nội tiết bậc 2 chiếm 60,0.

3.2. Đáp ứng điều trị

Bảng 2. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	Số lượng BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	2	4,4
Đáp ứng 1 phần	25	55,6
Bệnh giữ nguyên	11	24,4
Bệnh tiến triển	7	15,6
Tổng	45	100

Nhận xét: Có 2/45 BN đạt đáp ứng hoàn toàn, chiếm 4,4%. Tỷ lệ đáp ứng 1 phần là 55,6%, bệnh giữ nguyên là 24,4% và tiến triển là 15,6%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 84,4%.

Bảng 3: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng với các yếu tố liên quan

	Bệnh đáp ứng		Bệnh không đáp ứng		p
	n1	%	n2	%	
Bước điều trị					
Bước 1	22	68,7	11	31,3	0,029
Bước sau	5	41,6	7	58,4	
Tình trạng kháng nội tiết					
Denovo	10	76,9	3	23,1	0,094
Kháng nội tiết nguyên phát	2	22,2	7	77,8	
Kháng nội tiết thứ phát	15	65,2	8	34,8	
Thuốc ức nội tiết					
AIs	17	63,0	10	37,0	0,765
Fulvestrant	5	62,5	3	37,5	
OFS + Ais/TAM	5	50,0	5	50	

Di căn tạng					
Có di căn tạng	17	68,0	8	32,0	0,179
Không di căn tạng	10	50,0	10	50,0	

Nhận xét: Bệnh nhân điều trị ở bước 1 có tỷ lệ đáp ứng 68,7% cao hơn bệnh nhân điều trị ở bước sau (41,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$

Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng điều trị với các yếu tố liên quan như tình vị trí di căn tạng hay không di căn tạng, tình

trạng kháng nội tiết hay các thuốc nội tiết phối hợp ($p > 0,05$)

3.3 Đánh giá một số tác dụng không mong muốn của phác đồ

3.3.1. Tác dụng không mong muốn liên quan đến huyết học

Bảng 4: Tác dụng không mong muốn liên quan đến huyết học

TDKMM	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%	Số BN	%
Bạch cầu hạt	15	33,4	7	15,5	8	17,8	11	24,5	4	8,8
Tiểu cầu	39	86,8	4	8,8	2	4,4	0	0	0	0
Huyết sắc tố	38	84,4	7	15,5	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn liên quan đến huyết học hay gặp là hạ bạch cầu trung tính với tỷ lệ 66,6%. Tỷ lệ hạ BC trung tính độ III, IV là 33,3%.

3.3.2. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Bảng 5. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

TDKMM	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng GOT	24	53,3	15	33,3	5	11,1	1	2,2	0	0
Tăng GPT	32	71,7	10	22,2	1	2,2	1	2,2	0	0
Tăng Bilirubin toàn phần	43	95,6	2	4,4	0	0	0	0	0	0
Chán ăn, mệt mỏi	40	88,9	5	11,1	0	0	0	0	0	0
Buồn nôn	43	95,6	2	4,4	0	0	0	0	0	0
Viêm miệng	42	93,3	3	6,7	0	0	0	0	0	0
Tiêu chảy	44	97,8	1	2,2	0	0	0	0	0	0
Biến cố tim mạch	44	97,8	1	2,2	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết thường gặp là tăng men gan và chán ăn, gặp chủ yếu ở độ I, và độ II. Tỷ lệ tăng men gan độ I là 33,3%, độ II là 11,1%. Tỷ lệ chán ăn là 11,1%. Gặp 1/45 trường hợp có khoảng QTc kéo dài.

3.4. Giảm liều

Bảng 6: Giảm liều điều trị

Giảm liều	Số lượng	Tỷ lệ %
Không giảm liều	40	88,9
Ngưng tạm thời	15	33,3
Giảm liều	5	11,1

Nhận xét: Có 15/45 BN phải tạm ngưng điều trị, chiếm 33,3%. 11,1% bệnh nhân giảm liều điều trị do tác dụng không mong muốn của phác đồ

IV. BÀN LUẬN

• Tuổi

Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $57,7 \pm 14,3$; tuổi thấp nhất 29 tuổi cao nhất 81, nhóm tuổi hay gặp nhất là độ tuổi từ 40-69 tuổi, chiếm tỷ lệ 66,4%. Trong ung thư vú, tuổi trẻ là một yếu tố tiên lượng xấu, ngay cả trong nhóm thụ thể nội tiết dương tính. Tuổi càng trẻ thì tiên lượng càng xấu. Theo nghiên cứu của Phan Thị Đỗ Quyên trên 41 bệnh nhân UTV tái phát, di căn, tuổi mắc trung bình của UTV là $51,24 \pm 1,77$ tuổi [4]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như các nghiên cứu của các tác giả khác

• Tồn thương tái phát, di căn

Trong nghiên cứu của chúng tôi, vị trí di căn thường gặp là xương, hạch, phổi, gan với tỷ lệ tương ứng là 53,3%, 46,7%, 31,1% và 28,9%. Tỷ lệ bệnh nhân di căn tạng và không di căn tạng lần lượt là 55,6% và 44,4%. Theo nghiên cứu của Phan Thị Hồng Đức, vị trí tái phát di căn gồm: Tái phát tại chỗ (11,1%), phổi (40%), gan (26,7%), xương (68,9%), hạch (40%)[5]. Các phân nhóm ung thư vú khác nhau, tỷ lệ di căn các vị trí sẽ khác nhau.

• Đáp ứng điều trị

Ung thư vú tái phát, di căn là bệnh không thể chữa khỏi. Mục tiêu điều trị là cải thiện thời gian sống thêm với các phương pháp điều trị toàn thân hiệu quả hơn. Ribociclib đã được FDA chấp thuận trong điều trị bệnh nhân ung thư vú tái phát hoặc di căn, có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính. Trong nghiên cứu MONALEESA-2,3 tỷ lệ đáp ứng

chung của phác đồ điều trị ribociclib là 40 – 43,0%[6][7]. Trong nghiên cứu RIGHT CHOICE, 222 bệnh nhân, chủ yếu là các bệnh nhân di căn tạng, bệnh tiến triển nặng hoặc tiến triển nhanh, ribociclib + nội tiết chứng minh hiệu quả vượt trội so với hóa chất. Tỷ lệ đáp ứng đạt 66,1%[8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đáp ứng toàn bộ của phác đồ là 60,0% trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 4,4%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 55,6% và có 24,4% bệnh nhân đạt bệnh giữ nguyên, như vậy lợi ích lâm sàng đạt được là 84,4%.

Bệnh nhân điều trị ở bước 1 có tỷ lệ đáp ứng 68,7% cao hơn bệnh nhân điều trị ở bước sau (41,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Không có sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng điều trị với các yếu tố liên quan như tình vị trí di căn tạng hay không di căn tạng, tình trạng kháng nội tiết hay các thuốc nội tiết phối hợp ($p > 0,05$). Tuy di căn tạng được coi là 1 yếu tố tiên lượng xấu, tuy nhiên theo thực hành hiện tại, nội tiết vẫn là chỉ định đầu tay cho bệnh nhân ung thư vú tái phát, di căn, có thụ thể nội tiết dương tính, Her2 âm tính, ngay cả trường hợp có di căn tạng.

• Tác dụng không mong muốn

Giảm bạch cầu hạt là tác dụng không mong muốn thường gặp khi điều trị bằng thuốc ribociclib kết hợp nội tiết. Trong nghiên cứu của Phan Thị Hồng Đức cho thấy tác dụng không mong muốn của phác đồ CDK4/6 kết hợp nội tiết thường gặp là giảm bạch cầu hạt và giảm hồng cầu độ 2,3[6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học gặp chủ yếu là hạ bạch cầu trung tính với tỷ lệ 66,6%, trong đó hạ bạch cầu độ I,II chiếm 33,3 %, tỷ lệ BN hạ bạch cầu trung tính độ III là 24,4%, tỷ lệ hạ BC độ IV là 8,8%. Trong nghiên cứu

này, chúng tôi không gặp BN nào hạ BC độ IV kèm theo sốt, nhiễm khuẩn. Sở dĩ vậy vì cơ chế hạ bạch cầu của các thuốc kháng CDK4/6 khác cơ chế hạ bạch cầu do hóa trị. Các bệnh nhân hạ bạch cầu chỉ cần tạm dừng điều trị 1-2 tuần là bạch cầu có thể tự về bình thường.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, các bệnh nhân được khám tim mạch trước khi điều trị bằng ĐTD và siêu âm dopple tim, và nhắc lại sau mỗi 2 tuần điều trị trong 2 tháng đầu. Chỉ có 1 bệnh nhân có khoảng QTc kéo dài.

Ribociclib là thuốc tương đối an toàn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các tác dụng không mong muốn ngoài hệ huyết học thường gặp là tăng men gan và chán ăn, phần lớn ở độ I, và độ II. Tỷ lệ tăng men gan độ I là 33,3%, độ II là 11,1%. Tỷ lệ chán ăn là 11,1%. Tuy nhiên giảm liều, bệnh hồi phục. Có 15/45 BN phải tạm ngưng điều trị, chiếm 33,3%, có 11,1% bệnh nhân giảm liều điều trị do tác dụng không mong muốn của phác đồ.

V. KẾT LUẬN

Điều trị Ribociclib phối hợp nội tiết cho tỷ lệ đáp ứng cao và an toàn, là sự lựa chọn đầu tay cho những bệnh nhân UTV tái phát, di căn có thụ thể nội tiết dương tính, HER2 âm tính bất kể tình trạng kháng nội tiết, di căn tạng hay không. Điều trị Ribociclib ở bước 1 cho tỷ lệ đáp ứng cao hơn điều trị ở những bước sau. Do vậy phác đồ nên được sử dụng rộng rãi hơn trong thực hành lâm sàng tại Việt Nam

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Tổ chức Y tế Thế giới. GLOBOCAN 2020
Ước tính tỷ lệ mắc ung thư vú toàn cầu.

2. Phan Thị Đỗ Quyên, Nguyễn Việt Cường (2023), Đánh giá hiệu quả phác đồ điều trị có Fulvestrant ở bệnh nhân ung thư vú tái phát và tiến triển sau điều trị nội tiết, Tạp chí Y học lâm sàng – Bệnh viện Trung ương Huế, (91), 97-103, 2354-1204
3. Phan Thị Hồng Đức, Nguyễn Hoàng Quý, Lương Hoàng Tiên, (2022), Bước đầu đánh giá hiệu quả và tính an toàn của thuốc ức chế CDK4/6 trên bệnh nhân ung thư vú di căn HR(+), HER2- âm tính tại bệnh viện Ung Bướu TP, Tạp chí y học Việt Nam, Tập 520 (302-314)
4. Hortobagyi GN, Stemmer SM, et al. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):942-950.
5. Mahidin E, Azim H, and ERALP Y, et al. GS1-10 Primary results from the randomized Phase II RIGHTChoice trial of premenopausal patients with aggressive HR+/HER2- advanced breast cancer treated with ribociclib + endocrine therapy vs physician's choice combination chemotherapy. Presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2022; December 6–10, 2022. San Antonio, TX. Abstract GS1-10
6. Neven P, Fasching PA, Chia S, et al. Updated overall survival (OS) results from the firstline (1L) population in the Phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- Advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL). ESMO Breast Cancer 2022; May 3-5, 2022. Abstract LBA4.
7. SEER. SEER Stat Fact Sheets: Female Breast Cancer, available at <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
8. Viet Nam - Global Cancer Observatory 2020: 1- 2

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, MÔ BỆNH HỌC VÀ THỜI GIAN SỐNG THÊM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ DƯỚI 40 TUỔI ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Vũ Thị Hồng¹, Trần Thị Kim Phụng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Phân tích thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu trên.

Đối tượng và phương pháp: Mô tả cắt ngang trên bệnh nhân ung thư vú dưới 40 tuổi được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2023.

Kết quả: Tổng số bệnh nhân trong nghiên cứu là 71. Độ tuổi trung bình là $35 \pm 3,6$. Giai đoạn bệnh hay gặp là giai đoạn II (62,0%). Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập và độ mô học 2 là hay gặp nhất với tỷ lệ lần lượt là 85,9%; 83,6%. 69,0% bệnh nhân có thụ thể nội tiết (TTNT) (+). Tỷ lệ Her-2/neu (+) là 33,8%; nhóm bệnh nhân thuộc nhóm bộ ba âm tính chiếm 31,0%. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh tại thời điểm 5 năm lần lượt là 87,6%, 76,8%.

Kết luận: Ung thư vú ở phụ nữ trẻ có một số yếu tố thuận lợi như chẩn đoán ở giai đoạn sớm, TTNT (+), nhưng còn có các yếu tố không thuận lợi như tuổi trẻ, bộc lộ Her2 làm ảnh hưởng đến tiên lượng chung của bệnh. Để xác định mối quan hệ của các đặc điểm này với kết quả điều trị

góp phần khuyến cáo về các yếu tố tiên lượng, cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học cũng như kết quả sống thêm.

Từ khóa: Ung thư vú trẻ tuổi, mô bệnh học, thụ thể nội tiết, Her-2/neu.

SUMMARY

CLINICAL, HISTOPATHOLOGICAL, AND SURVIVAL CHARACTERISTICS OF BREAST CANCER PATIENTS UNDER 40 AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Objectives: To describe clinical and histopathological characteristics and to analyze survival outcome of breast cancer patients under 40 at Thai Nguyen National Hospital.

Subjects and methods: A cross-sectional, retrospective descriptive study on patients with breast cancer patients under 40 diagnosed and treated at Thai Nguyen National Hospital from Jan 2016 to Jun 2023.

Results: 71 patients were included. The average age was 35 ± 3.6 . Stage II was the most common stage with 62.0%. Invasive ductal carcinoma and histological grade 2 were the most common, occurring in 85.9% and 83.6% of patients, respectively); 69% of patients had positive hormone receptor, triple-negative patients accounted for 31%, and the rate of Her-2/neu (+) was 33.8%; 5-year OS and DFS were 87.6% and 76.8% respectively.

Conclusion: Breast cancer in young women had some favorable factors such as mostly

¹Trường Đại học Y dược, Đại học Thái Nguyên
Chịu trách nhiệm chính: Vũ Thị Hồng
Email: vuhongbg2110@gmail.com
Ngày nhận bài: 19/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 01/10/2024
Ngày duyệt bài: 09/10/2024

diagnosed at an early stage, high prevalence of positive hormone receptor, but we also noticed unfavorable factors such as young age, HER2 (+), and triple-negative, that affected the overall prognosis. To determine the association of these characteristics with treatment outcomes in order to recommend the prognostic factors, more in-depth research on clinical and histopathological characteristics as well as survival outcomes is needed.

Keywords: Young-age breast cancer, histologic type, hormone receptor, Her-2/neu expression.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo GLOBOCAN 2020, ung thư vú là bệnh ung thư chiếm tỷ lệ cao nhất về cả tỷ lệ mới mắc và tử vong ở phụ nữ trên toàn thế giới với số ca mắc mới lên tới 2.261.419 trường hợp và 684.996 ca tử vong mỗi năm [11]. Tại Việt Nam, UTV là ung thư đứng hàng thứ nhất ở nữ với tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 34,2/100.000 dân. Ung thư vú ít gặp ở người trẻ tuổi, chỉ khoảng 7% xảy ra dưới tuổi 40 và 2,7% dưới tuổi 35 nhưng vẫn là ung thư phổ biến nhất ở phụ nữ dưới 40 tuổi và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu do ung thư ở phụ nữ trẻ [8]. Tuổi trẻ là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTV. Theo nhiều nghiên cứu, tuổi trẻ là yếu tố tiên lượng không thuận lợi [7], tỷ lệ sống thêm 5 năm

của bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán trước 40 tuổi là 84% so với 90% ở nhóm được chẩn đoán sau 40 tuổi [8]. UTV ở phụ nữ trẻ có một số đặc điểm khác biệt về lâm sàng, mô bệnh học so với nhóm phụ nữ lớn tuổi hơn với những đặc tính sinh học xâm lấn hơn như khối u có chỉ số tăng sinh cao, tỷ lệ cao xâm lấn mạch bạch huyết, u có xu hướng kém biệt hóa, tỷ lệ thụ thể nội tiết dương tính thấp hơn, tỷ lệ Her-2/neu dương

tính cao và tỷ lệ tái phát cao hơn. Ở Việt Nam, bệnh UTV đã được rất nhiều tác giả quan tâm nghiên cứu nhưng còn ít các nghiên cứu đánh giá một cách chi tiết, đầy đủ về bệnh ở nhóm phụ nữ trẻ tuổi dù nhóm tuổi này có sự khác biệt về lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị. Vì vậy nhằm tìm hiểu ung thư vú ở bệnh nhân trẻ tuổi điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái nguyên chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu:

1. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học ở bệnh nhân ung thư vú dưới 40 tuổi điều trị tại bệnh viện Trung ương Thái Nguyên.
2. Phân tích thời gian sống thêm ở nhóm bệnh nhân nghiên cứu trên.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu thực hiện trên 71 bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2023.

- Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:
 - + Bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định UTV giai đoạn I –IIIC
 - + Tuổi < 40
 - + Chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến vú nguyên phát bằng mô bệnh học.
 - + Được chẩn đoán và điều trị lần đầu
 - + Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.
 - + Có thông tin về tình trạng bệnh sau điều trị qua các lần tái khám định kỳ và/hoặc qua trả lời điện thoại/thư theo mẫu.
- Tiêu chuẩn loại trừ:
 - + Bệnh nhân được chẩn đoán, điều trị ban đầu tại các cơ sở khác.
 - + Bệnh nhân bỏ dở điều trị không phải lý do chuyên môn

+ Đang mắc bệnh phổi hợp nặng hoặc ung thư khác đang tiến triển

- Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.
Thời gian nghiên cứu: Tháng 6/2023 đến hết tháng 6/2024. Địa điểm: Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên.

Hồi cứu có theo dõi dọc hồ sơ bệnh án của các bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi điều trị tại Trung tâm Ung Bướu từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2023. Ghi nhận các thông tin theo mẫu bệnh án nghiên cứu.

* Thu thập thông tin theo mẫu bệnh án:

- Hành chính: họ tên, tuổi, giới, nghề nghiệp, ngày vào viện, ra viện.

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng,

+ Đặc điểm khối u

+ Đặc điểm hạch vùng

+ Giai đoạn bệnh

+ Kết quả xét nghiệm mô bệnh học: phân loại mô bệnh học, tình trạng thụ thể nội tiết, Her-2/neu, Ki-67.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ, thời gian sống thêm không bệnh.

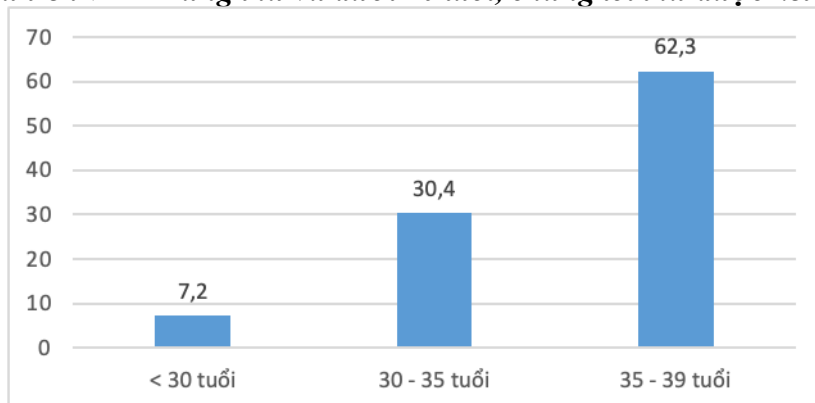
Thu thập số liệu theo mẫu bệnh án nghiên cứu. Xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 21.0.

Bài báo là một phần của đề tài nghiên cứu khoa học, tuân thủ yêu cầu về đạo đức trong nghiên cứu, đã được Hội đồng đạo đức Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên thông qua.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Nghiên cứu trên 71 BN ung thư vú dưới 40 tuổi, chúng tôi thu được kết quả như sau:



Biểu đồ 3.1. Phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi

Nhận xét: Trong tổng số 69 bệnh nhân trong nghiên cứu, độ tuổi trung bình là $35 \pm 3,6$. Bệnh nhân trẻ nhất 24 tuổi, phần lớn bệnh nhân tuổi từ 35-39 tuổi chiếm 63,3%, nhóm dưới 30 tuổi chiếm tỷ lệ thấp 7,2%.

Bảng 3.1. Giai đoạn bệnh

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Khối u (n=71)		
T1	6	8,5
T2	50	70,4
T3	7	9,9
T4	8	11,3

Hạch nách (n=71)		
N0	42	59,2
N1	19	26,8
N2	7	9,9
N3	3	4,2
Giai đoạn bệnh		
I	6	8,5
IIA	35	49,3
IIB	9	12,7
IIIA	12	16,9
IIIB	6	8,5
IIIC	3	4,2

Nhận xét:

- Khối u ở giai đoạn T2 chiếm tỷ lệ cao nhất, 70,4%, sau đó lần lượt là T4 chiếm 11,3%, T3 chiếm 9,9%, T1 chiếm 8,5%,

- Bệnh nhân phát hiện bệnh chủ yếu ở giai đoạn chưa có di căn hạch, chiếm 59,2%.

- Đa số bệnh nhân ở giai đoạn II, chiếm 62,0%.

Bảng 3.2. Phân loại các thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
UTBM thể ống xâm nhập	61	85,9
UTBM thể ống xâm lấn trở thành phần nội ống	4	5,6
UTBM thể tiêu thụ xâm lấn	4	5,6
Thể nhầy	2	2,8
Tổng số	71	100

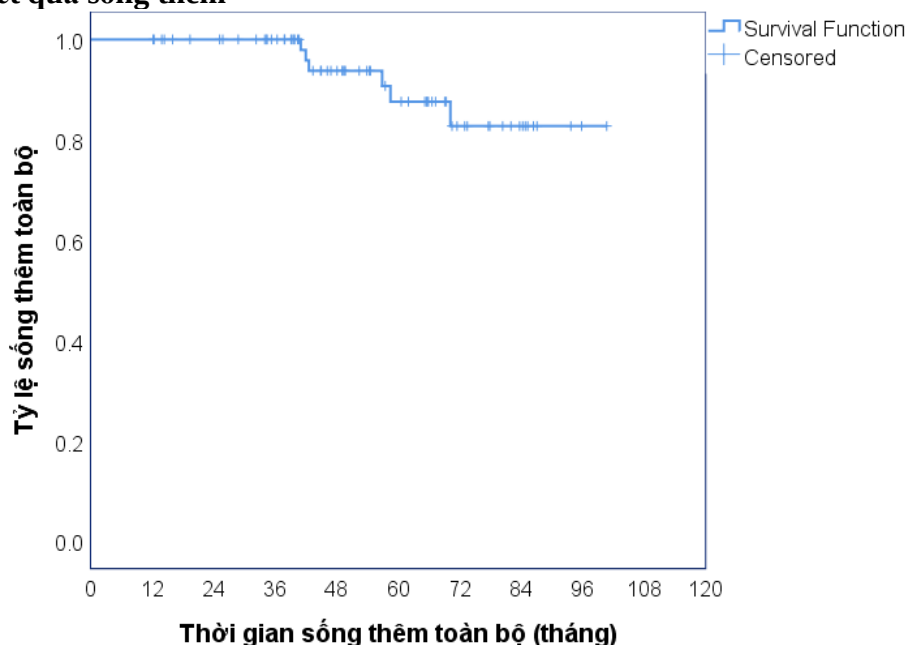
Nhận xét: 85,9% các trường hợp có giải phẫu bệnh là Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập. Các thể khác thường ít gặp.

Bảng 3.3. Đặc điểm ER, PR, HER2

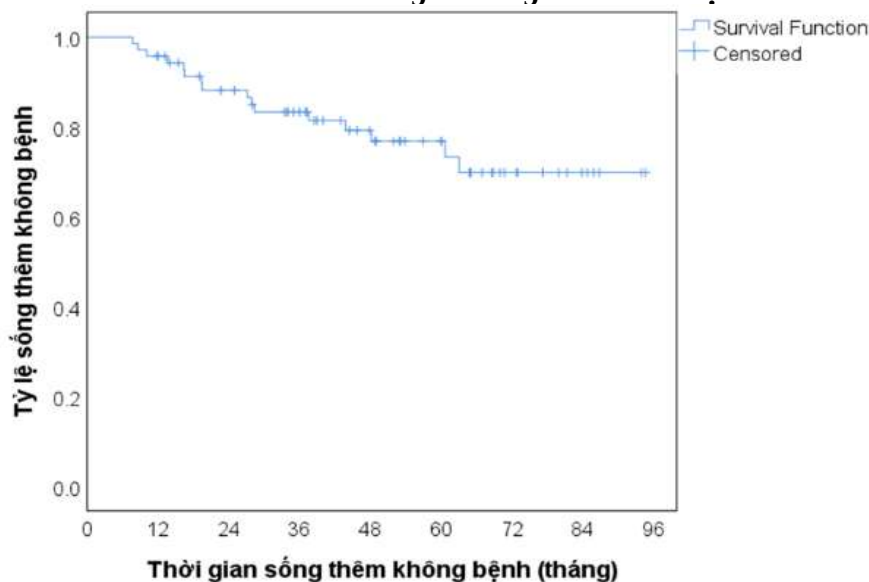
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
ER		
Âm tính	22	27,1
Dương tính	51	72,9
PR		
Âm tính	26	37,1
Dương tính	44	62,9
ER(+), PR(+)	38	53,5
ER(+), PR(-)	11	15,5
ER(-), PR(+)	0	0
ER(-), PR(-)	22	31,0
Her2/neu		
Âm tính	47	66,2
Dương tính	24	33,8
Tổng số	71	100

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân có thụ thể ER (+) là 69,0%, có PR (+) là 53,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có thụ thể nội tiết dương tính là 69,0% (trong đó, nhóm có cả ER (+) và PR(+) là 53,5%; nhóm ER(+), PR(-) là 15,5%. Tỷ lệ có HER2 (+) chiếm 33,8%.

3.2. Kết quả sống thêm



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm không bệnh

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 87,6%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh là 76,8%. Trong nghiên cứu có 16 bệnh nhân tái phát. Đến thời điểm kết thúc nghiên cứu, tỷ lệ bệnh nhân sau điều trị có di căn xa là 16,9%; bệnh nhân tái phát tại chỗ là 5,6%.

Bảng 3.4. Sống thêm không bệnh (DFS) theo các yếu tố

Đang BN: Song thien khong bnh (STB) theo các yếu tố		
Các yếu tố (n=71)	OS 5 năm (%)	p (log rank)
Giai đoạn		
I	100%	p=0,018
II	83,8%	
III	55,8%	
Di căn hạch		
Không	82,8%	p=0,208
Có	69,6%	
Thụ thể nội tiết		
Dương tính	82,8%	p=0,055
Âm tính	64,4%	
Her2/neu		
Dương tính	71,7%	p=0,360
Âm tính	79,6%	

Nhận xét: Tỷ lệ sống thêm không bệnh liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh với $p=0,018$. Sống thêm toàn bộ liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng di căn hạch, thụ thể nội tiết và Her2/neu.

Bảng 3.5. Sống thêm toàn bộ (OS) theo các yếu tố

Các yếu tố (n=71)	OS 5 năm (%)	p (log rank)
Giai đoạn		
I	100%	p=0,011
II	95,2%	
III	68,6%	
Di căn hạch		
Không	94,1%	p=0,056
Có	79,7%	
Thụ thể nội tiết		
Dương tính	100%	p<0,01
Âm tính	60,9%	
Her2/neu		
Dương tính	83,0%	p=0,360
Âm tính	89,7%	

Nhận xét: Sau điều trị 5 năm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh với $p=0,011$ và thụ thể nội tiết với $p<0,01$. Sống thêm toàn bộ liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng di căn hạch và Her2/neu.

Bảng 3.6. Tỷ lệ tái phát, di căn phân bố theo giai đoạn bệnh

Giai đoạn bệnh	Chưa tái phát, di căn		Tái phát, di căn		p^F
	n	%	n	%	
Giai đoạn I	6	100	0	0	0,022
Giai đoạn II	37	84,1	7	15,9	
Giai đoạn III	12	57,1	9	42,9	

F- Fisher's Exact test

Nhận xét: Giai đoạn bệnh muộn hơn có tỷ lệ tái phát, di căn cao hơn (giai đoạn III: 42,9%; giai đoạn II: 15,9%; giai đoạn I: 0%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán ban đầu có liên quan đến tỷ lệ mắc và tiên lượng bệnh. Tuổi trẻ là một yếu tố tiên lượng xấu, ngay cả ở nhóm có thụ thể nội tiết dương tính. Tỷ lệ sống thêm 5 năm của bệnh nhân ung thư vú được chẩn đoán trước 40 tuổi là 84% so với 90% ở nhóm được chẩn đoán sau 40 tuổi[8]. Về độ tuổi trung bình khi chẩn đoán ban đầu trong nghiên cứu của chúng tôi là $35 \pm 3,6$, thấp nhất là 24, cao nhất là 39; độ tuổi gặp nhiều nhất 35-39, chiếm 70%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự kết quả nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Long trên 89 bệnh nhân UTV dưới 40 tuổi tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội (2016) với tuổi mắc trung bình là 34,9; trong đó nhóm tuổi từ 35-40 chiếm tỷ lệ cao nhất 60,2% [1]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thế Thu trên 112 bệnh nhân UTV dưới 40 tuổi tại bệnh viện K, tuổi mắc trung bình là 34,16; từ 35-40 tuổi gặp nhiều nhất (57,2%)[3].

Giai đoạn bệnh trong UTV đóng vai trò rất quan trọng trong điều trị và tiên lượng bệnh. Giai đoạn T1,T2 chiếm đa số với tỷ lệ 78,9%, T3 và T4 chiếm tỷ lệ thấp (21,2%). Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Long, tỷ lệ phát hiện u

T1, T2 là 79,5% [1]. Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Huyền là 72,8%[2].

Tình trạng hạch nách là một trong những yếu tố tiên lượng quan trọng ảnh hưởng đến tỷ lệ tái phát và thời gian sống thêm. Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy di căn hạch (N0) chiếm tỷ lệ cao nhất 59,2%, N1 là 26,8%, N2 là 9,9%, N3 là 4,2%. Kết quả chưa di căn hạch tương tự như nghiên cứu Nguyễn Hoàng Long với tỉ lệ là 59,1% [1]. Vũ Đình Giáp nghiên cứu trên 84 BN UTV dưới 40 tuổi cũng cho kết quả là N0 gặp nhiều nhất [6]. Kết quả này tương đồng với kết quả của Wonshik Han với 53,9% số bệnh nhân chưa có di căn hạch[9].

Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất 65-90% trong các thể mô bệnh học của UTV. Nghiên cứu thấy thể ống xâm nhập hay gặp nhất (85,9%), các thể khác chiếm tỷ lệ nhỏ. Kết quả này cũng là phù hợp với nghiên cứu của nước ngoài cũng như các nghiên cứu trong nước. Theo Wonshik Han tỉ lệ này là 93%[9].

Thụ thể nội tiết dương tính có tiên lượng tốt hơn thụ thể âm tính. Trên 60% bệnh nhân có ER dương tính có đáp ứng với điều trị nội tiết. PR dương tính làm tăng tỷ lệ đáp ứng với điều trị nội tiết [5]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy ER(+) 72,9%, PR (+) 62,9%, Tỷ lệ Her-2/neu (+) là 62,9 %, nhóm bệnh nhân thuộc nhóm Triple negative chiếm 10,1%. Nhóm Luminal A có TTNT(+) và her-2/neu (-) chiếm 25,4%.

Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là giai đoạn và tình trạng di căn hạch. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ theo giai đoạn I, II, III lần lượt là 100%, 95,2%, 68,6%, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh theo giai đoạn I, II, III lần lượt là 100%, 83,8%, 55,8% . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự Vũ Đình Giáp với tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ theo giai đoạn I, II, III, IV lần lượt là 100%, 98%, 90%, tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh lần lượt là 90%, 83% và 69% (với $P < 0,05$)[6].

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 71 bệnh nhân ung thư vú trẻ tuổi được chẩn đoán và điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2023 chúng tôi nhận thấy: UTV ở phụ nữ trẻ hay gặp ở nhóm tuổi 35 - 39 tuổi. Giai đoạn II là hay gặp nhất với 62% trường hợp. Ung thư biểu mô thể ống xâm nhập chiếm 85,9%. Nhóm có bộc lộ yếu tố Her-2 và nhóm bộ ba âm tính gặp với tỷ lệ cao là 33,8% và 31,0%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm không bệnh là 76,8%. Tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ là 87,6%. Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là giai đoạn và tình trạng di căn hạch. Mặc dù ung thư vú ở phụ nữ trẻ chủ yếu được chẩn đoán ở giai đoạn sớm, có một số yếu tố thuận lợi như bộc lộ Her2, nhóm bộ ba âm tính làm ảnh hưởng đến tiên lượng chung của bệnh. Để xác định mối quan hệ của các đặc điểm này với kết quả điều trị góp phần khuyến cáo về các yếu tố tiên lượng, cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học cũng như kết quả sống thêm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hoàng Long** (2016), "Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vú ở phụ nữ trẻ tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội ", Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Nguyễn Thị Huyền** (2013), "Nghiên cứu một số đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị bệnh ung thư vú ở phụ nữ dưới 35 tuổi tại Bệnh viện K", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội.
3. **Nguyễn Thế Thu** (2008), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, kết quả điều trị bệnh ung thư vú ở phụ nữ dưới 40 tuổi tại Bệnh viện K", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú các bệnh viện, Trường Đại học Y Hà Nội.
4. **Nguyễn Trần Thúc Huân, Nguyễn Thị Phương Thủy, Phùng Phương và cs** (2020), "Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến vú ở phụ nữ lớn tuổi", Tạp chí Y học lâm sàng Huế, 66, pp. 55 - 68.
5. **Tạ Văn Tờ** (2004), "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.
6. **Vũ Đình Giáp, Lê Hồng Quang, Đoàn Thị Hồng Nhật** (2022), "Đánh giá kết quả điều trị ung thư vú ở phụ nữ trẻ tuổi tại Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An", Tạp chí Y học Việt Nam, 518 (2), pp. 100-103.
7. **Eric I, Petek Eric A, Kristek J, et al.** (2018), "Breast Cancer in Young Women: Pathologic and Immunohistochemical Features", Acta Clin Croat, 57 (3), pp. 497-502.
8. **Gabriel CA, Domchek SM** (2010), "Breast cancer in young women", Breast cancer research, 12 (5), pp. 212.
9. **Han W, Kim SW, Park IA, et al.** (2004), "Young age: an independent risk factor for disease-free survival in women with operable breast cancer", BMC Cancer, 4, pp. 82.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ SỐNG THÊM Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ CAO TUỔI ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Nguyễn Việt Chinh¹, Trần Thị Kim Phụng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân tích thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư vú cao tuổi điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên bệnh nhân được chẩn đoán và điều trị tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2016 đến tháng 6/2024.

Kết quả: 76 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu. Tuổi trung bình là $66,14 \pm 3,8$, trong đó nhóm tuổi 60-65 chiếm nhiều nhất là 34 bệnh nhân (44,7%). Bệnh ở giai đoạn II gặp nhiều nhất là 51 (67,1%) bệnh nhân, bệnh ở giai đoạn III gặp ở 17 (22,4%) bệnh nhân. Về đặc điểm mô bệnh học, 63 (82,9%) bệnh nhân có giải phẫu bệnh UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt, ER dương tính gặp ở 51 (67,1%) bệnh nhân, 24 (31,6%) bệnh nhân có bộc lộ qua mức Her2/neu. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $39,1 \pm 24,4$ tháng. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $36,9 \pm 25,8$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại thời điểm 5 năm liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh ($p < 0,001$), tình trạng di căn hạch ($p = 0,003$) và độ mô học ($p = 0,018$).

Kết luận: Ung thư vú ở phụ nữ cao hay gặp ở giai đoạn II, có thụ thể nội tiết dương tính và Her-2/neu âm tính. Tỷ lệ sống thêm có liên quan đến giai đoạn bệnh, tình trạng di căn hạch và độ mô học.

Từ khóa: Ung thư vú cao tuổi, giai đoạn, thể mô bệnh học, thụ thể nội tiết, sống thêm.

SUMMARY

THE CLINICAL, PARACLINICAL CHARACTERISTICS AND SURVIVAL OF ELDERLY BREAST CANCER PATIENTS AT THAI NGUYEN NATIONAL HOSPITAL

Objectives: To describe clinical and paraclinical characteristics, and to analyze survival outcomes of elderly breast cancer patients at Thai Nguyen National Hospital

Subjects and methods: The cross-sectional descriptive study was performed on elderly breast cancer patients treated at Thai Nguyen National Hospital from 01/2016 to 06/2024.

Result: 76 eligible patients were enrolled. Their average age was 66.14 ± 3.8 years, in which the 60-65 age group had the highest number with 34 patients (44.7%). Stage II was the most common stage with 51 patients (67.1%) while stage III was diagnosed in 17 patients (22.4%). In terms of histopathological characteristics, 63 patients (82.9%) had invasive carcinoma of no-special type breast cancer; ER-positive was observed in 51 patients (67.1%); 24 patients (31.6%) had HER-2/neu gene amplification. The average overall survival (OS)

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Việt Chinh
Email: nguyenvietchinh1901@gmail.com
Ngày nhận bài: 30/09/2024
Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024
Ngày duyệt bài: 09/10/2024

time was 39.1 ± 24.4 months. The average disease-free survival (DFS) time was 36.9 ± 25.8 months. The 5-year OS rate was statistically significantly associated with disease stage ($p < 0.001$), lymph node metastasis ($p = 0.003$), and histological grade ($p = 0.018$).

Conclusion: The most common clinical and paraclinical characteristics of elderly breast cancer patients include stage II, hormone receptor-positive, and Her-2/neu - negative. Survival rate was associated with disease stage, lymph node metastasis, and histological grade.

Keywords: Elderly breast cancer, stage, histologic type, hormone receptor, survival.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là bệnh ung thư gặp nhiều nhất ở phụ nữ trên toàn thế giới. Theo GLOBOCAN 2020, số trường hợp mắc mới UTV là 2.261.419, chiếm 11,7% số dân, đứng thứ nhất trong tổng số ung thư và số trường hợp tử vong do UTV là 684.996 chiếm 6,9% tổng số dân, đứng thứ 5 trong tổng số các loại ung thư; tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của UTV là 47,8/100.000 dân. Tại Việt Nam, số ca mắc mới UTV là 21.555 ca (25,8% ung thư nữ giới) và đứng thứ nhất trong số các ung thư gây tử vong ở nữ với số ca tử vong là 9.345 ca (chiếm 19,4%), tỷ lệ mắc chuẩn theo tuổi của UTV ở nữ là 34,2/100.000 dân⁷.

Tỷ lệ mắc UTV tăng dần theo tuổi. Hơn 50% trường hợp UTV được chẩn đoán ở bệnh nhân trên 60 tuổi. Hiện nay, số lượng người cao tuổi ngày càng tăng đi đôi với số người mắc UTV sẽ tăng dần. Các yếu tố như: Tuổi, kích thước u, số lượng hạch nách di căn, thể mô bệnh học, độ mô học, tình trạng

thụ thể nội tiết (TTNT), tình trạng biểu lộ Her-2/neu... là những yếu tố quan trọng trong điều trị và tiên lượng UTV. UTV ở phụ nữ cao tuổi được cho là có đặc tính sinh học thuận lợi hơn với tỷ lệ khối u dương tính với thụ thể nội tiết cao hơn và tỷ lệ tăng sinh thấp hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Phụ nữ cao tuổi ít có khả năng nhận được sự chăm sóc tiêu chuẩn cho căn bệnh của họ. Việc điều trị không đúng mức này có liên quan đến tỷ lệ tái phát và tử vong do UTV cao hơn, đặc biệt là ở nhóm bệnh nhân cao tuổi nhất⁵. Vì vậy nhằm tìm hiểu và góp phần cung cấp thêm bằng chứng khoa học về UTV ở người cao tuổi, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: ***Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và phân tích thời gian sống thêm ở bệnh nhân ung thư vú cao tuổi điều trị tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2016 đến tháng 06/2024.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm 76 bệnh nhân UTV nữ cao tuổi được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2016 – tháng 6/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định UTV giai đoạn I – III;
- Tuổi ≥ 60
- Tất cả bệnh nhân nữ được chẩn đoán xác định là ung thư biểu mô tuyến vú nguyên phát bằng mô bệnh học
- Được chẩn đoán và điều trị lần đầu

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Đang mắc bệnh phổi hợp nặng hoặc ung thư khác đang tiến triển.
- Tiền sử điều trị các bệnh ung thư khác trong vòng 5 năm tính từ thời điểm được chẩn đoán UTV.
- Bệnh nhân được điều trị ban đầu tại cơ sở khác.
- Bệnh nhân bỏ dở điều trị không phải lý do chuyên môn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

- Cỡ mẫu và chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện tất cả các bệnh nhân thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn trong thời gian nghiên cứu.

2.3. Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

- Số liệu được thu thập thông qua ghi chép thông tin từ gọi điện thoại, bệnh án gốc, bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất. Mỗi bệnh nhân có 01 bệnh án nghiên cứu và đưa vào nghiên cứu 01 lần.
- Xử lý số liệu bằng phần mềm tin học SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm lâm sàng

3.1.1. Nhóm tuổi

Bảng 1. Tỷ lệ phân bố bệnh theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
60 – 65	34	44,7
66- 70	30	39,5
≥ 71	12	15,8
Tổng	76	100

Nhận xét: Tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là $66,14 \pm 3,8$. Độ tuổi chiếm nhiều nhất là từ 60-65 chiếm 44,7%, tiếp theo là nhóm 66-70 tuổi chiếm 39,5%. Có 12 bệnh nhân tuổi từ 71 tuổi trở lên (15,8%).

3.1.2. Thời gian đến viện điều trị

Bảng 2. Thời gian từ khi phát hiện đến khi điều trị

Thời gian	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Dưới 1 tháng	22	28,9
1-3 tháng	27	35,5
3-6 tháng	10	13,2
Trên 6 tháng	17	22,4
Tổng	76	100

Nhận xét: Đa số bệnh nhân đến viện khám trong thời gian từ 1 -3 tháng kể từ khi phát hiện (35,5%). Tỷ lệ phát hiện bệnh sớm dưới 1 tháng là 28,9%, tỷ lệ bệnh nhân đến khám sau 3 tháng có biểu hiện bệnh chiếm 64,4%.

3.1.3. Đặc điểm khối u nguyên phát



Biểu đồ 1. Vị trí u nguyên phát

Nhận xét: Không có sự khác biệt về vị trí u giữa 2 bên vú.

Bảng 1. Kích thước u nguyên phát

Kích thước u	Số lượng	Tỷ lệ (%)
≤ 2 cm	14	18,4
$2 - \leq 5$ cm	50	65,8
> 5 cm	12	15,8
Tổng	76	100

Nhận xét: Đa số khối u có kích thước ≤ 5 cm (84,2%). Chiếm tỷ lệ cao nhất là khối u có kích thước $2 - \leq 5$ cm (65,8%).

Bảng 2. Tình trạng di căn hạch nách

Tình trạng hạch nách cùng bên	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
N0	45	59,2
N1	20	26,3
N2	8	10,5
N3	3	4,0
Tổng	76	100

Nhận xét: Tỷ lệ không di căn hạch chiếm đa số với 59,2%, thấp nhất là N3 với 4,0%.

3.1.4. Giai đoạn bệnh

Bảng 4. Giai đoạn lâm sàng

Giai đoạn lâm sàng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
I	8	10,5
IIA	40	52,6
IIB	11	14,5
IIIA	5	6,6
IIIB	9	11,9
IIIC	3	3,9
Tổng	76	100

Nhận xét: Giai đoạn bệnh II gặp nhiều nhất (67,1%), số bệnh nhân ở giai đoạn I là 10,5% và số bệnh nhân giai đoạn III là 22,4%.

3.2. Đặc điểm mô bệnh học**Bảng 5. Kết quả mô bệnh học**

Loại mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt	63	82,9
UTBM tiểu thùy xâm nhập	3	3,9
UTBM thể khác	10	13,2
Tổng số	76	100

Nhận xét: Thể mô bệnh học UTBM xâm nhập không phải loại đặc biệt chiếm tỷ lệ cao nhất 82,9%. Các thể mô bệnh học khác chiếm 13,2%.

Bảng 6. Độ mô học

Độ mô học	Số lượng	Tỷ lệ %
Không phân độ	18	23,7
Phân độ	58	76,3
Độ I	3	5,2
Độ II	39	67,2
Độ III	16	27,6

Nhận xét: Có 58 bệnh nhân được phân độ mô học. Trong đó, độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,2%, thấp nhất là độ mô học I với tỷ lệ 5,2%.

Bảng 7. Hóa mô miễn dịch

		Tuổi			
		60-65 (%)	66-70 (%)	≥ 71 (%)	Tổng số (%)
ER	(-)	12 (35,3)	10 (33,3)	3 (25,0)	25 (32,9)
	(+)	22 (64,7)	20 (66,7)	9 (75,0)	51 (67,1)
	p	0,806			
PR	(-)	17 (50,0)	13 (43,3)	4 (33,3)	34 (44,7)
	(+)	17 (50,0)	17 (56,7)	8 (66,7)	42 (55,3)
	p	0,596			
Her2/neu	(-)	22 (64,7)	21 (70,0)	9 (75,0)	52 (68,4)
	(+)	12 (35,3)	9 (30,0)	3 (25,0)	24 (31,6)
	p	0,782			
Ki-67	≤ 20%	21 (61,8)	6 (20,0)	9 (75,0)	36 (47,4)
	> 20%	13 (38,2)	24 (80,0)	3 (25,0)	40 (52,6)
	p	<0,001			
Tổng số		34	30	12	76

Nhận xét:

ER: tỷ lệ dương tính là 67,1%. Giữa 3 nhóm tuổi có sự khác biệt về ER: độ tuổi từ 60-65 dương tính là 64,7%; từ 66-70 là 66,7%; độ tuổi trên 71 dương tính là 75,0%. Khi mà độ tuổi càng cao thì tỷ lệ dương tính

ER càng cao. Sự khác biệt tỷ lệ giữa các nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,806$.

PR: tỷ lệ dương tính 55,3%. Trong đó nhóm tuổi từ 60-65 dương tính là 50,0%; từ 66-70 là 56,7%; độ tuổi trên 71 dương tính là

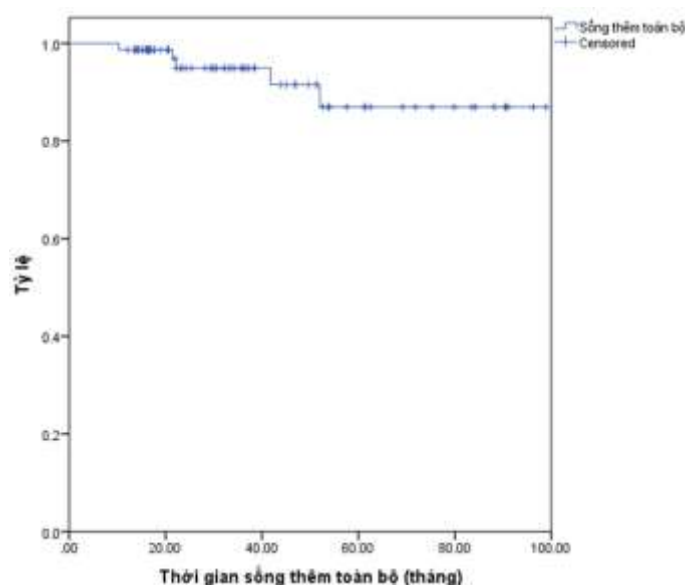
66,7%. Giữa các nhóm tuổi có sự khác biệt về tỷ lệ dương tính với PR, độ tuổi càng cao thì tỉ lệ dương tính PR càng cao, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,586$.

Her-2/neu: tỷ lệ dương tính là 31,6%. Nhóm tuổi 60-65 dương tính là 35,3%; từ 66-70 là 30,0%; độ tuổi trên 71 dương tính là 25,0%. Khi độ tuổi càng cao tỉ lệ dương tính

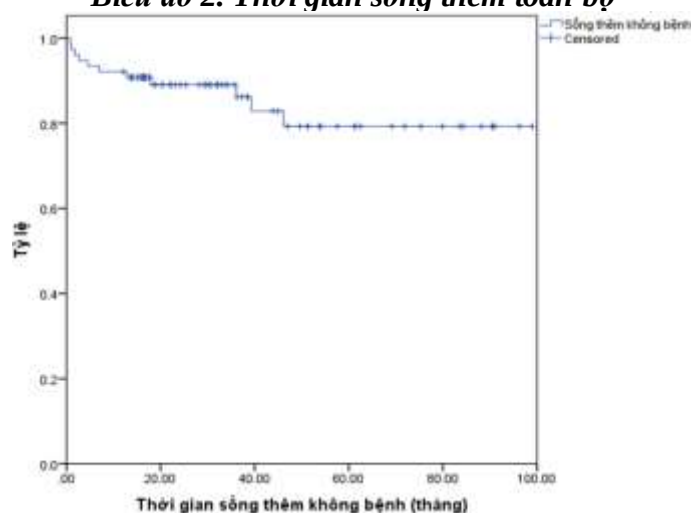
càng giảm. Khác biệt tỷ lệ giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p = 0,782$.

Ki-67: tỷ lệ Ki-67 > 20% là 52,6%. Nhóm tuổi 60-65 Ki-67 cao là 38,2%; từ 66-70 là 80,0%; độ tuổi trên 71 dương tính là 25,0%. Khác biệt tỷ lệ giữa các nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.3. Kết quả sống thêm



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm không bệnh

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $39,1 \pm 24,4$ tháng. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $36,9 \pm 25,8$ tháng.

Bảng 8. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS) theo các yếu tố

Các yếu tố (n=76)	OS 5 năm (%)	p (log rank)
Giai đoạn		
I	100%	p<0,001
II	100%	
III	70,6%	
Di căn hạch		
Không	100%	p=0,003
Có	83,9%	
Độ mô học		
I	100%	p=0,018
II	97,4%	
III	75,0%	
Thụ thể nội tiết		
Dương tính	96,3%	p<0,127
Âm tính	86,4%	
Her-2/neu		
Dương tính	95,8%	p=0,779
Âm tính	92,3%	

Nhận xét: Sau điều trị 5 năm, tỷ lệ sống thêm toàn bộ liên quan có ý nghĩa thống kê với giai đoạn bệnh với $p<0,001$, tình trạng di căn hạch với $p=0,003$ và độ mô học với $p=0,018$. Sống thêm toàn bộ liên quan không có ý nghĩa thống kê với tình trạng thụ thể nội tiết và Her-2/neu.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi của bệnh nhân tại thời điểm chẩn đoán ban đầu có liên quan đến tỷ lệ mắc và tiên lượng bệnh. Tuổi càng cao tỷ lệ mắc UTV càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là $66,14 \pm 3,8$. Độ tuổi chiếm nhiều nhất trong nghiên cứu là từ 60-65 tuổi có 34 bệnh nhân (44,7%), tuổi ≥ 71 tuổi chiếm 15,8%. Theo nghiên cứu ở bệnh nhân UTV từ 50 tuổi trở lên của Nguyễn Trần Thúc Huân (2020) tuổi trung bình là $71,55 \pm 0,82$ tuổi. Bệnh nhân

lớn tuổi nhất là 90 tuổi. Nhóm tuổi có tỷ lệ mắc bệnh cao nhất là nhóm 65-74 tuổi¹.

Đa số bệnh nhân trong nghiên cứu đến viện khám trong thời gian từ 1 - 3 tháng kể từ khi phát hiện (35,5%), tỷ lệ phát hiện bệnh sớm dưới 1 tháng là 28,9%. Tỷ lệ bệnh nhân đến khám khi phát hiện từ trên 3 tháng (64,4%) vẫn cao do đây là nhóm bệnh nhân có tuổi cao, sự tiếp cận y tế khó khăn hơn, mức độ hiểu biết và quan tâm thường thấp hơn so với nhóm bệnh nhân trẻ.

Kích thước khối u được xác định là đường kính lớn nhất của khối u vú nguyên phát, được công nhận sớm là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTV. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước khối u ≤ 5 cm chiếm đa số với tỷ lệ 84,2%. Chiếm tỷ lệ cao nhất là khối u có kích thước từ 2-5 cm (65,8%). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Vũ Xuân Kiên (2013), kích thước u hay gặp nhất là từ 2 cm đến 5 cm chiếm

81,7%. Khi bệnh nhân đến khám bệnh, 57,9% bệnh nhân không sờ thấy hạch nách trên lâm sàng, cao hơn đáng kể so với nghiên cứu của Vũ Xuân Kiên (2013) với tỷ lệ là 1,4%². Nguyên nhân của sự khác biệt này có thể là do sự phát triển của khoa học công nghệ và truyền thông, các chương trình sàng lọc UTV trên toàn quốc đã góp phần nâng cao ý thức, sự hiểu biết của người dân về UTV.

UTV thường xuất hiện một bên và ít có sự khác biệt về tỷ lệ mắc bên phải hay bên trái. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về vị trí u giữa 2 bên vú. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với nghiên cứu của Nguyễn Hoàng Long (2020) khi UTV trái chiếm 55,7% nhiều hơn bên phải là 44,3%³.

Giai đoạn bệnh là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Trong nghiên cứu này giai đoạn II gặp nhiều nhất (67,1%).

Thể mô bệnh học UTBM thể ống xâm nhập không phải loại đặc biệt chiếm tỷ lệ cao nhất với 82,9%, các thể khác ít gặp hơn. Theo các nghiên cứu trong nước khác, UTBM ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất (53,5-90%)^{1,2}. Theo nghiên cứu của Grumpelt (2016), ở những bệnh nhân ung thư vú trên 50 tuổi, UTBM ống xâm nhập chiếm tỷ lệ cao nhất (64,7% ở nhóm dưới 75 tuổi, 59,9% ở nhóm trên 75 tuổi)⁶.

Độ mô học cũng là một yếu tố tiên lượng, độ mô học càng cao tiên lượng càng xấu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 58 bệnh nhân được phân độ mô học. Trong đó, độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất là 67,2%, thấp nhất là độ mô học I với tỷ lệ 5,2%. Cũng như các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước khác, độ mô học II chiếm tỷ lệ cao nhất (63,6-81,6%), và độ mô học I chiếm tỷ lệ thấp nhất^{1,2,6}.

Thụ thể nội tiết dương tính có tiên lượng tốt hơn TTNT âm tính do liên quan đến đáp ứng với điều trị nội tiết và khi tuổi càng cao tỷ lệ TTNT dương tính càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ ER dương tính là 67,1% và tỷ lệ PR dương tính 55,3%. Theo Grumpelt (2016) nghiên cứu ở những bệnh nhân trên 50 tuổi thấy rằng tỷ lệ TTNT tăng theo tuổi (83,2% ở nhóm <75 tuổi, 88,8% ở nhóm >75 tuổi)⁶.

Bộc lộ quá mức Her-2/neu là một yếu tố tiên lượng xấu cho sống thêm không bệnh và sống thêm toàn bộ. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ Her-2 âm tính chiếm ưu thế với 68,4%, đây là một yếu tố tiên lượng tốt.

Chỉ số Ki-67 thể hiện cho mức độ phân chia tế bào, tỷ lệ Ki-67 càng cao thì mức độ phân chia tế bào càng nhanh, khả năng tái phát di căn càng cao. Tỷ lệ Ki-67 dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi là 52,6% thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lợi với 65,7%⁴.

Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là giai đoạn, tình trạng di căn hạch và độ mô học. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tỷ lệ sống thêm 5 năm toàn bộ theo giai đoạn I, II, III lần lượt là 100%, 100%, 70,6%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 76 bệnh nhân ung thư vú cao tuổi được điều trị tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2016 – tháng 06/2024 chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

Ung thư vú ở phụ nữ cao tuổi hay gặp ở nhóm 60-65 tuổi, giai đoạn bệnh hay gặp là giai đoạn II. Về đặc điểm mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư biểu mô thể ống xâm nhập, độ mô học II, thụ thể nội tiết dương

tính và Her-2/neu âm tính. Ung thư vú ở phụ nữ cao tuổi là nhóm có đặc điểm thụ thể nội tiết và Her-2 thuận lợi, tuy nhiên Ki-67 dương tính cao là yếu tố tiên lượng xấu. Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình $39,1 \pm 24,4$ tháng. Thời gian sống thêm không bệnh trung bình là $36,9 \pm 25,8$ tháng. Các yếu tố liên quan có ý nghĩa thống kê đến sống thêm toàn bộ và sống thêm không bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi là giai đoạn, tình trạng di căn hạch và độ mô học. Hiện nay, số lượng người cao tuổi ngày càng tăng đi đôi với số người mắc ung thư vú sẽ tăng dần, bên cạnh đó tỷ lệ mắc ung thư vú tăng dần theo tuổi, do đó cần có nhiều nghiên cứu sâu hơn nữa về đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học cũng như kết quả sống thêm ở bệnh nhân ung thư vú cao tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trần Thúc Huân và cộng sự**, Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư biểu mô tuyến vú ở phụ nữ lớn tuổi. Tạp chí Y học lâm sàng Huế 66, 2020, tr. 55 – 68.
2. **Vũ Xuân Kiên**, Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vú ở phụ nữ cao tuổi tại bệnh viện K. Luận văn thạc sĩ, trường Đại học Y Hà Nội, 2013.
3. **Nguyễn Hoàng Long**, Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư vú ở phụ nữ trẻ tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2016.
4. **Nguyễn Thị Lợi**, Đánh giá kết quả hóa trị bổ trợ Docetaxel- Cyclophosphamid ung thư vú ở bệnh nhân nữ cao tuổi tại Bệnh viện K. Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội, 2020.
5. **Crivellari, D. et al.** Breast cancer in the elderly. J Clin Oncol 25, 2007, tr. 1882-1890.
6. **Grumpelt, A. M. et al.** Tumor characteristics and therapy of elderly patients with breast cancer. J Cancer Res Clin Oncol 142, 2016, p.1109-1116.
7. **Sung, H. et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin 71, 2021, p.209-249.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ U LYMPHO KHÔNG HOGKIN LAN TỎA TẾ BÀO B LỚN BIỂU HIỆN TẠI VÚ

Nguyễn Thị Thu Hường^{1,2}, Đỗ Huyền Nga², Lại Thị Thanh Hà¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị u lympho không Hodgkin lan tỏa tế bào B lớn biểu hiện tại vú.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả trên người bệnh u lympho tế bào B lớn lan tỏa điều trị tại Bệnh viện K từ 2019 đến tháng 6 năm 2024.

Kết quả: Có tổng số 33 bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Giai đoạn I, II chiếm đa số với 17/33 (51,5%) bệnh nhân; nguyên phát tại vú chiếm 18/33 (54,5%) bệnh nhân; 100% điều trị hóa chất phác đồ RCHOP; 20 (60,6%) bệnh nhân được điều trị hóa chất đơn thuần, 12 (36,4%) bệnh nhân được nhận hóa chất kèm theo xạ trị củng cố, 27 (81,8%) bệnh nhân có dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ RCHOP là 84,8% (28/33 bệnh nhân), sau kết thúc điều trị là 87,9% (29/33 bệnh nhân). Tại thời điểm theo dõi trung vị 28 tháng, trung vị PFS và OS chưa đạt được, tỷ lệ PFS và OS tại thời điểm 3 năm tương ứng 64,6% và 80,4%.

Kết luận: U lympho không Hodgkin lan tỏa tế bào B lớn biểu hiện tại vú có tiên lượng tốt, vị trí tái phát thường gặp tại thần kinh trung ương và tái phát tại chỗ, do vậy cần cân nhắc dự phòng

xâm lấn và xạ trị củng cố tại vú đối với giai đoạn sớm.

Từ khóa: U lympho lan tỏa tế bào B lớn tại vú, u lympho không Hodgkin tại vú

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF PATIENTS WITH BREAST DIFFUSE LARGE B CELL NON – HODGKIN LYMPHOMA

Objective: To evaluate the treatment outcomes of patients with breast diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma

Subjects and methods: A descriptive study was conducted on patients with diffuse large B-cell lymphoma treated at Vietnam National Cancer Hospital from 2019 to June 2024.

Results: 33 eligible patients were enrolled. Stage I, II accounted for the majority with 17/33 (51.5%) patients, primary breast disease accounted for 18/33 (54.5%) patients, 100% received chemotherapy with RCHOP regimen, 20 (60.6%) patients received chemotherapy alone, 12 (36.4%) patients received chemotherapy with consolidation radiotherapy. Central nervous system (CNS) prophylaxis was given to 27 (81.8%) patients. The complete response rate after 6 cycles of RCHOP was 84.8% (28/33 patients), and after the completion of treatment, this rate was 87.9% (29/33 patients). At a median follow-up of 28 months, the median progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were not reached, with 3-year PFS and OS rates of 64.6% and 80.4%, respectively.

¹Bộ môn Ung thư – Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Thu Hường
Email: nguyenhuong.onc@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Conclusion: Breast diffuse large B-cell non-Hodgkin lymphoma has a good prognosis. Recurrent disease often occurs in the central nervous system, or locally. Thus, CNS prophylaxis and consolidative radiotherapy of the breast in the early stage should be considered.

Keywords: Diffuse large B-cell lymphoma of the breast, Breast non-Hodgkin lymphoma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U lympho biểu hiện tại vú là nhóm bệnh hiếm gặp, chiếm 1% u lympho không Hodgkin, chiếm 3% u lympho ngoài hạch và dưới 0,5% các bệnh lý ác tính tại vú.^{1,2} U lympho tại vú có thể xuất phát từ mô bạch huyết có trong ống tuyến vú hoặc tiểu thùy tuyến vú hoặc từ các hạch bạch huyết trong vú.^{3,4} U lympho nguyên phát tại vú thường biểu hiện dưới dạng khối u không đau tại vú. Dưới nhóm thường gặp nhất của u lympho tại vú là thể lan tỏa tế bào B lớn^{5,6}. U lympho tại vú có thể chia thành 2 nhóm: nguyên phát tại vú và thứ phát tại vú. Đối với u lympho nguyên phát tại vú, tổn thương lympho chỉ tại vú và có thể kèm theo hạch vùng của vú. U lympho thứ phát tại vú bao gồm tổn thương lympho tại vú, hạch vùng và các cơ quan khác ngoài vú.⁷ Tiêu chuẩn chẩn đoán u lympho nguyên phát tại vú dựa trên tiêu chuẩn của Wiseman và Liao năm 1972.⁷ Do tính chất hiếm gặp của bệnh nên hầu hết các nghiên cứu trước đây đều là những phân tích hồi cứu trên quy mô nhỏ cho các kết quả rất khác nhau về kết quả điều trị, và thực tế không có hướng dẫn điều trị riêng cho nhóm bệnh lý này. Các báo cáo hồi cứu cho thấy phẫu thuật cắt bỏ vú không mang lại lợi ích sống còn.^{8,9} Điều trị tối ưu nhất hiện tại được nhiều trung tâm đồng thuận là hóa trị phác đồ R-CHOP, cân nhắc dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương và xạ trị tại vú tổn

thương trong từng trường hợp.¹⁰ Tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị của u lympho lan tỏa tế bào B lớn biểu hiện tại vú. Do vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá kết quả điều trị trên nhóm bệnh lý hiếm gặp này.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu trên 33 người bệnh được chẩn đoán xác định u lympho không Hodgkin lan tỏa tế bào B lớn biểu hiện tại vú bằng bệnh phẩm sinh thiết tại vú, điều trị bước 1 tại Bệnh viện K từ 2019 đến tháng 6/2024, chỉ số toàn trạng ECOG từ 0-3, tổn thương đích có thể đánh giá được. Chúng tôi loại trừ các trường hợp: có tổn thương tại vú nhưng bệnh phẩm sinh thiết tại vị trí khác, u lympho tái phát, có nguy cơ tử vong cao do các bệnh mạn tính phối hợp, bệnh nhân từ chối điều trị, bỏ điều trị.

2.2. Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

2.3. Thời gian nghiên cứu: Từ 2019 đến 6/2024

2.4. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả
- Cỡ mẫu: toàn bộ, thu thập toàn bộ người bệnh đảm bảo tiêu chuẩn và loại trừ. Trong nghiên cứu chúng tôi thu thập được 33 người bệnh.
- Thu thập số liệu dựa trên thông tin trong hồ sơ bệnh án lưu trữ
- Thông tin cần thu thập:
 - + Một số đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu (tuổi, giới, thời gian diễn biến bệnh, chỉ số toàn trạng theo ECOG, vị trí tổn thương, thể mô bệnh học, tình trạng Ki67, giai đoạn bệnh theo Ann-Arbor, NCCN-IPI).
 - + Đánh giá tỷ lệ đáp ứng theo tiêu chuẩn Lugano, kết quả thời gian sống không bệnh,

thời gian sống toàn bộ (tại thời điểm 1 năm, 3 năm).

- Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. So sánh, kiểm định sự khác biệt giữa các biến định tính giữa 2 nhóm bằng test χ^2 , các so sánh có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$. Đánh giá sống thêm theo phương pháp Kaplan Meier có kiểm định Log rank test.

2.5. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng thông qua đề

cương đề tài cơ sở Bệnh viện K năm 2024. Số quyết định 3059/CV-BVK.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Từ tháng 1/2019 đến tháng 6/2024, 33 người bệnh u lympho không Hodgkin biểu hiện tại vú đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm		Số bệnh nhân	%
Tuổi	≤ 40	6	18,2
	41-60	17	51,5
	61-75	9	27,3
	>75	1	3,0
ECOG	0	28	84,8
	1	3	9,1
	2	1	3,0
	3	1	3,0
Hội chứng B		7	21,2
Thiếu máu		9	27,2
Tăng LDH		5	15,2
Tăng $\beta 2M$		15	45,5
Vị trí u tại vú	Trên trong	6	18,2
	Dưới ngoài	1	3,0
	Trên ngoài	12	36,4
	Rải rác đa ổ	11	33,3
	Toàn bộ vú	1	3,0
	Trung tâm	2	6,1
Vú	Phải	16	48,5
	Trái	10	30,3
	Hai bên	7	21,2
U bulky ($\geq 7,5$ cm)		7	21
Thể mô bệnh học	Độ ác tính cao	2	6,1
	Không tâm mầm	28	84,8
	Tâm mầm	3	9,1
Ki67	Cao $>70\%$	23	69,7

	Thấp $\leq 70\%$	10	30,3
Giai đoạn bệnh theo Ann-ArBor	PBL IE	6	18,2
	PBL IIE	11	33,3
	PBL IVE	1	3,0
	SBL	15	45,5
NCCN-IPI	Thấp	60	69,0
	Trung bình	20	23,0
	Cao	7	8,0

PBL: primary breast lymphoma – u lympho nguyên phát tại vú. SBL: Secondary breast lymphoma- u lympho thứ phát tại vú

Nhận xét: Nhóm tuổi 42-60 chiếm đa số (51,5%), ECOG chiếm đa số với 84,4%, vị trí u tại vú phải, trên ngoài vú và đa ổ thường

gặp (48,5%, 36,4% và 33,3%). Typ không tâm mầm đa số với 84,8%, nguyên phát tại vú chiếm 54,5%, phân nhóm nguy cơ thấp chiếm đa số (69%).

3.2. Kết quả điều trị

- Đặc điểm điều trị

Bảng 2: Đặc điểm điều trị

Phương pháp điều trị	Số bệnh nhân	%
Hóa chất đơn thuần*	21	63,6
Hóa chất + Xạ trị	12	36,4
Phẫu thuật **	6	18,2
Dự phòng thâm nhiễm TKTW	27	81,8

*100% người bệnh điều trị phác đồ R-CHOP

**6 trường hợp phẫu thuật do chẩn đoán ban đầu là ung thư biểu mô tuyến vú. Kết quả giải phẫu bệnh là u lympho

Nhận xét: 100% điều trị hóa chất, có 36,4% xạ trị củng cố sau hóa chất. 6 trường hợp phẫu thuật từ đầu do chẩn đoán ban đầu là ung thư biểu mô tuyến vú. Tỷ lệ dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương là 81,8%

- Kết quả tỷ lệ đáp ứng

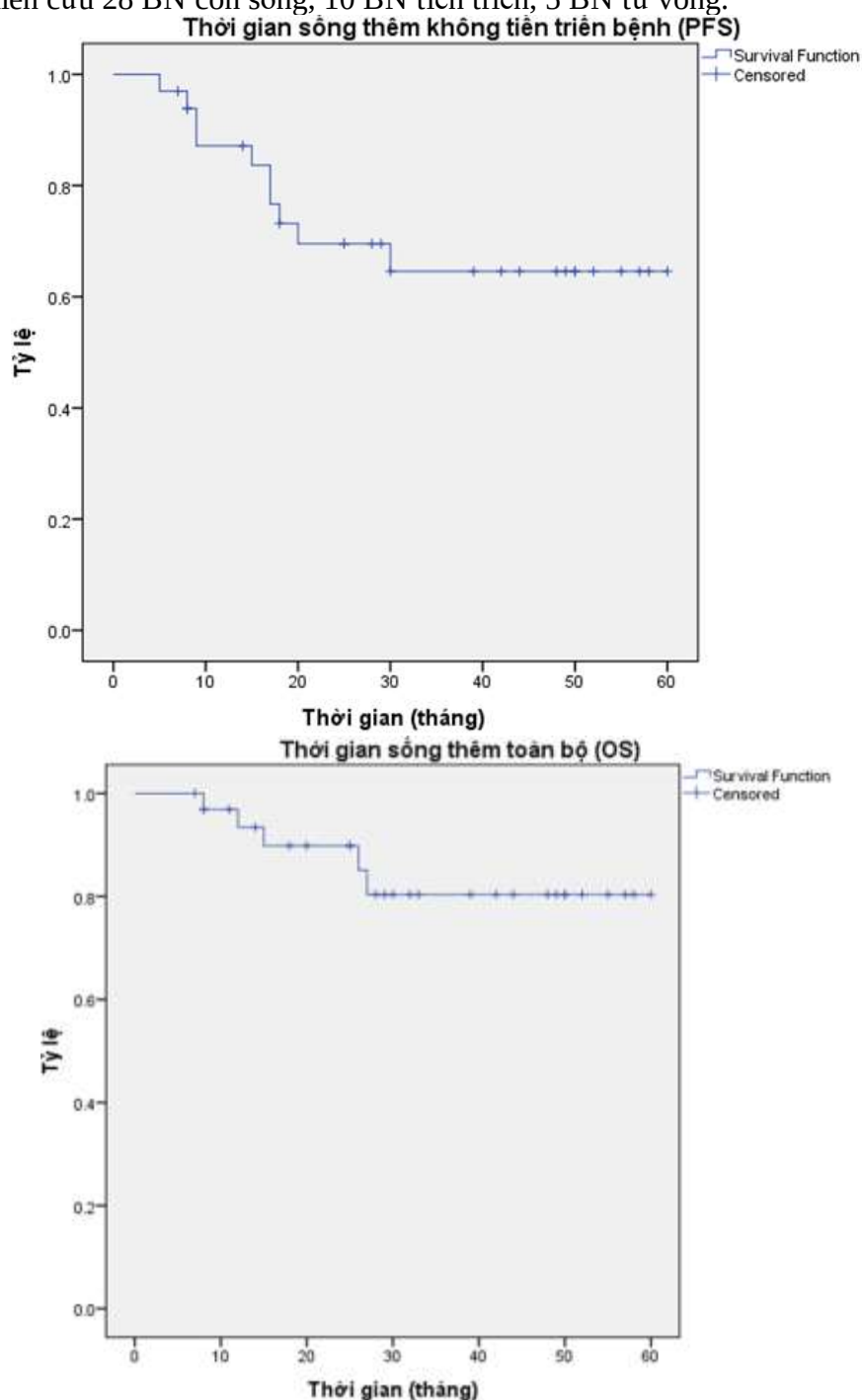
Bảng 3: Tỷ lệ đáp ứng

Đáp ứng điều trị	Sau 6 R-CHOP		Sau điều trị	
	Số BN	%	Số BN	%
Đáp ứng hoàn toàn	28	84,8	29	87,9
Đáp ứng một phần	3	9,1	2	6,1
Bệnh giữ nguyên	0	0	0	0
Bệnh tiến triển*	2	6,1	2	6,1
Tổng	33	100	33	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 6 chu kỳ RCHOP là 84,8%, sau kết thúc cả quá trình là 87,9%. Có 2 trường hợp tiến triển sau hóa trị.

- Kết quả thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống toàn bộ

Thời gian theo dõi trung vị 28 tháng, ngắn nhất 7 tháng, dài nhất 60 tháng. Tại thời điểm kết thúc nghiên cứu 28 BN còn sống, 10 BN tiến triển, 5 BN tử vong.



Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống toàn bộ

Nhận xét: Tại thời điểm theo dõi trung vị 28 tháng, PFS và OS trung vị chưa đạt được. Tỷ lệ PFS, OS tại thời điểm 3 năm tương ứng là 64,6% và 80,4%.

IV. BÀN LUẬN

Điều trị u lympho không Hodgkin phụ thuộc chính vào mô bệnh học, đối với u lympho lan tỏa tế bào B lớn phác đồ nền tảng hiện nay vẫn là R-CHOP. Thề mô bệnh học chủ yếu của u lympho tại vú chiếm đa số là u lympho lan tỏa tế bào B lớn. Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% người bệnh điều trị phác đồ RCHOP, 36,4% được xạ trị củng cố sau hóa chất và 81,8% dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương bằng truyền methotrexate liều cao. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị hóa chất cao, 84,8% đáp ứng hoàn toàn, có 2 trường hợp bệnh tiến triển xâm lấn thần kinh trung ương, 3 trường hợp đáp ứng 1 phần, 1 ca sau xạ trị củng cố chuyển từ đáp ứng một phần sang đáp ứng hoàn toàn nâng tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau kết thúc điều trị lên 87,9%. Theo tác giả Avilés A trên 96 người bệnh giai đoạn I, II, đáp ứng tốt nhất thuộc về nhóm điều trị phối hợp. Tỷ lệ đáp ứng là 20/30 bệnh nhân điều trị với xạ trị, 19/32 người bệnh điều trị hóa chất và 30/34 điều trị phối hợp.⁸ Đối với u lympho lan tỏa tế bào B lớn, mặc dù thuộc nhóm diễn tiến nhanh, tuy nhiên rất nhạy với hóa trị, điều này có thể giải thích tại sao tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn rất cao ở nhóm đối tượng này.

Với thời gian theo dõi trung vị 28 tháng, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu 10 người bệnh tiến triển, vị trí tiến triển đa dạng bao gồm tại chỗ, tại hạch nhiều vị trí, phần mềm. Có 3 trường hợp tái phát tại chỗ, 2 trong số đó không xạ trị củng cố, 4 ca tái phát tại thần kinh trung ương và đều nằm trên những người bệnh không điều trị dự phòng thâm nhiễm thần kinh trung ương. Tỷ lệ sống thêm không bệnh tiến triển tại thời điểm 1 năm và 3 năm tương ứng là 73,2% và 64,6%. Theo tác giả Avilés A, EFS tại thời điểm 10 năm cao nhất thuộc về nhóm điều trị phối hợp

83%, xạ trị 50%, hóa trị 57%. Vị trí tái phát thường gặp là thần kinh trung ương. Tác giả cũng nhấn mạnh, dự phòng xâm lấn thần kinh trung ương cần cân nhắc ngay từ điều trị ban đầu để cải thiện kết quả điều trị.⁸

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tại thời điểm kết thúc nghiên cứu có 5 trường hợp tử vong đều liên quan đến bệnh tiến triển. Tỷ lệ sống toàn bộ tại thời điểm 1 năm và 3 năm tương ứng là 89,8% và 80,4%, chưa đánh giá được thời gian trung vị tại thời điểm kết thúc nghiên cứu. Theo G Ryan, OS trung vị là 8 năm, PFS trung vị là 5,5 năm. Trong phân tích đa biến, phác đồ có anthracyclin và xạ trị cải thiện có ý nghĩa thời gian OS, không có lợi ích từ phẫu thuật. Tại thời điểm theo dõi trung vị 5,5 năm, 37% tiến triển, trong đó 16% tại chỗ hoặc đối bên, 5% tái phát tại CNS, 14% các vị trí ngoài hạch khác.⁹ Phân tích đa biến của William trên 465 người bệnh u lympho tại vú, 53% thể DLBCL, DFS 44,5%, trung vị theo dõi 48 tháng. Phẫu thuật không có lợi ích về sống thêm, xạ trị với giai đoạn I mang lại lợi ích giảm tái phát và tăng thời gian sống thêm.¹¹

Mặc dù nghiên cứu của chúng tôi hạn chế về số lượng bệnh nhân nghiên cứu, và thời gian theo dõi còn nhưng kết quả nghiên cứu cũng khá đồng thuận với các tác giả khác về tỷ lệ đáp ứng, đặc điểm tái phát, và thời gian sống thêm.

V. KẾT LUẬN

U lympho không Hodgkin lan tỏa tế bào B lớn biểu hiện tại vú tiên lượng tốt, vị trí tái phát thường gặp tại thần kinh trung ương và tái phát tại chỗ, do vậy cần cân nhắc dự phòng xâm lấn và xạ trị củng cố tại vú.

VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn Ban lãnh đạo, phòng kế hoạch tổng hợp, khoa Nội Hệ tạo huyết Bệnh viện K đã tạo mọi điều kiện giúp chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Kim SH, Ezekiel MP, Kim RY.** Primary lymphoma of the breast. *Am J Clin Oncol.* 1999;22:381–383.
2. **Shapiro CM, Mansur D.** Bilateral primary breast lymphoma. *Am J Clin Oncol.* 2001; 24:85–86.
3. **Dao AH, Adkins RB, Glick AD.** Malignant lymphoma of the breast: a review of 13 cases. *Am Surg.* 1992;58:792–796.
4. **Zack RJ, Trevisan SG, Gupta M.** Primary breast lymphoma originating in a benign intramammary lymph node. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;177:177–178.
5. **Aviv A, Tadmor T, Polliack A.** Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: looking at pathogenesis, clinical issues and therapeutic options. *Ann Oncol.* 2013;24(9): 2236–2244.
6. **Surov A, Holzhausen HJ, Wienke A, et al.** Primary and secondary breast lymphoma: prevalence, clinical signs and radiological features. *Br J Radiol.* 2012;85(1014):e195–e205.
7. **Wiseman C, Liao KT.** Primary lymphoma of the breast. *Cancer.* 1972;29(6):1705–1712
8. **Avilés A, Delgado S, Nambo MJ, Neri N, Murillo E, Cleto S.** Primary breast lymphoma: results of a controlled clinical trial. *Oncology.* 2005;69(3):256–260.
9. **Ryan G, Martinelli G, Kuper-Hommel M, et al.** Primary diffuse large B-cell lymphoma of the breast: prognostic factors and outcomes of a study by the International Extranodal Lymphoma Study Group. *Ann Oncol.* 2008;19(2):233–241.
10. **Jennings WC, Baker RS, Murray SS, et al.** Primary breast lymphoma: the role of mastectomy and the importance of lymph node status. *Ann Surg* 2007; 245:784.
11. **Yhim HY, Kang HJ, Choi YH, et al.** Clinical outcomes and prognostic factors in patients with breast diffuse large B cell lymphoma; Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) study. *BMC Cancer.* 2010;10:321.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BUỒNG TRỨNG KHÁNG PLATINUM BẰNG GEMCITABINE TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Hán Thị Bích Hợp¹, Nguyễn Thị Phương Anh²,
Trương Thị Kiều Oanh², Nguyễn Duy Khoa², Vũ Ngọc Dương²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng kháng platinum bằng gemcitabine tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng kháng platinum, được điều trị bằng phác đồ gemcitabine tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 2017 đến tháng 6 năm 2023. Đáp ứng điều trị, một số tác dụng phụ và sống thêm của bệnh nhân được ghi nhận.

Kết quả: Có 42 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu. Độ tuổi hay gặp nhất trong nghiên cứu là 50-70 tuổi chiếm 76,2%. (32/42) 20/42 (47,6%) bệnh nhân tiến triển trong khi điều trị platinum. Có 31/42 (73,8%) bệnh nhân được điều trị gemcitabine là lựa chọn đầu tiên khi kháng platinum. Tỷ lệ đáp ứng của phác đồ là 31% (13/42). Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 4,4 tháng, trung vị thời

gian sống thêm toàn bộ (OS) là 11,6 tháng. Các tác dụng phụ hay gặp bao gồm hạ huyết sắc tố ở 37/42 (88,1%) bệnh nhân, hạ bạch cầu trung tính ở 25/42 (61,9%) bệnh nhân, hạ tiểu cầu gặp ở 17/42 (40,5%) bệnh nhân và chủ yếu gặp ở độ I, II.

Kết luận: Gemcitabine là phác đồ hiệu quả và an toàn cho các bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng kháng platinum.

Từ khóa: ung thư biểu mô buồng trứng, kháng platinum, gemcitabine

SUMMARY

GEMCITABINE TREATMENT OUTCOME OF PATIENTS WITH PLATINUM-RESISTANT OVARIAN CANCER AT HA NOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: To evaluate the gemcitabine treatment outcome and side effects on patients with platinum-resistant ovarian cancer at Ha Noi Oncology Hospital.

Patients and Methods: A retrospective and prospective descriptive study was conducted on patients with platinum-resistant epithelial ovarian cancer treated with gemcitabine at Hanoi Oncology Hospital from 2017 to June 2023. Treatment response, certain side effects, and patients' survival were recorded.

Results: There were 42 eligible patients enrolled. The most common age group was 50-70 years old, accounting for 76.2%. 20/42 (47.6%) patients progressed while on platinum therapy; 31/42 (73.8%) patients received gemcitabine as

¹Bác sĩ chuyên khoa II – Trưởng khoa Nội Vụ Phụ Khoa Đầu cổ TYC – Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Thạc sĩ – Khoa Nội Vụ Phụ Khoa Đầu cổ TYC – Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Phương Anh
Email: phuonganhhmu95@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/04/2024

Ngày phản biện khoa học: 18/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

the first-line treatment for platinum resistance. The overall response rate (ORR) was 31% (13/42). The median progression-free survival (PFS) was 4.4 months, and the median overall-free survival (OS) was 11.6 months. Common side effects included anemia, occurring in 37/42 (88.1%) patients, neutropenia in 25/42 (61.9%) patients, and thrombocytopenia in 17/42 (40.5%) patients, and all were mainly at grades I and II.

Conclusion: Gemcitabine is an effective and safe regimen in platinum-resistant ovarian cancer.

Keywords: epithelial ovarian cancer, platinum-resistant, gemcitabine

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư buồng trứng (UTBT) là ung thư phụ khoa phổ biến thứ hai ở các nước phát triển và phổ biến thứ ba tại các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Theo GLOBOCAN 2020, trên toàn thế giới có gần 314.000 trường hợp ung thư buồng trứng được chẩn đoán mới và hơn 207.000 trường hợp tử vong. Tại Việt Nam, ghi nhận theo GLOBOCAN 2020 UTBT đứng thứ 21 trong các ung thư thường gặp với số ca mắc mới là 1404, và 923 ca tử vong [8].

Điều trị ban đầu của UTBMBT chủ yếu là phẫu thuật kết hợp với hoá trị, phác đồ hoá trị có chứa platinum được coi là phác đồ tiêu chuẩn. Đối với bệnh nhân UTBMBT tái phát, bệnh nhân được phân loại thành hai nhóm nhạy và kháng với platinum dựa vào thời gian tái phát từ khi kết thúc điều trị. Bệnh nhân tiến triển trong quá trình điều trị bước đầu hoặc tái phát trong khoảng thời gian ngắn hơn 6 tháng được xếp vào nhóm “kháng với platinum”.

Bệnh nhân UTBMBT kháng thuốc platinum có tiên lượng xấu, điều trị bước tiếp theo chủ yếu là hoá trị, ưu tiên phác đồ thuốc

đơn chất. Gemcitabine là một thuốc hoá chất có vai trò quan trọng trong điều trị ung thư buồng trứng kháng platinum đã được chứng minh qua nhiều nghiên cứu. Gemcitabine được sử dụng rộng rãi tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, tuy nhiên chưa có nghiên cứu về vai trò đơn chất gemcitabine trên bệnh nhân UTBMBT tái phát kháng platinum. Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: đánh giá kết quả điều trị bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng kháng platinum bằng gemcitabine tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư biểu mô buồng trứng kháng platinum, được điều trị bằng phác đồ gemcitabine đơn trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2017 đến 6/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân có chẩn đoán mô bệnh học ung thư biểu mô buồng trứng,

kháng với điều trị phác đồ hoá chất có platinum, có bằng chứng bệnh tái phát, tiến triển dựa vào: chẩn đoán hình ảnh hoặc tế bào hoặc mô bệnh học, có tổn thương đích xác định theo tiêu chuẩn RECIST 1.1. Chỉ số toàn trạng ECOG ≤ 3 . Bệnh nhân được điều trị phác đồ gemcitabine ít nhất 3 chu kỳ, có đánh giá kết thúc điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: Có bệnh lý nội khoa nặng chưa được kiểm soát (hô hấp, tim mạch, viêm gan đang hoạt động...). Mắc ung thư thứ 2, nguy cơ tử vong gần (trong vòng 3 tháng).

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Cỡ mẫu và cách chọn: Chọn mẫu thuận tiện, 42 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn, được điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2017 đến 6/2023.

Phác đồ điều trị: Gemcitabine 1000mg/m² da, truyền trong 30 phút, ngày 1, 8. Chu kì 21 ngày.

Các bước tiến hành:

- Bước 1: Xác định bệnh nhân thuộc nhóm nghiên cứu theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đã nêu

- Bước 2: Thu thập thông tin: tên, tuổi, thể mô bệnh học, thời điểm kháng platinum, số phác đồ hoá chất điều trị giai đoạn kháng platinum trước đó, số lượng vị trí di căn, chỉ số toàn trạng trước điều trị gemcitabine

- Bước 3:

+ Nhóm hồi cứu: thu thập thông tin điều trị, giảm liều, đáp ứng, thời gian sống thêm, độc tính

+ Nhóm tiền cứu: tiến hành điều trị phác đồ gemcitabine 1000mg/m² da, truyền trong

30 phút, ngày 1,8 chu kì 21 ngày, số chu kì điều trị tối thiểu 3 chu kì.

- Bước 4 (nhóm tiền cứu): đánh giá đáp ứng điều trị, sống thêm, độc tính

Đánh giá đáp ứng điều trị: Đánh giá đáp ứng điều trị sau mỗi 3 chu kì, hoặc nếu lâm sàng có chỉ định (nghi ngờ bệnh tiến triển) theo RECIST 1.1.

Đánh giá sống thêm: Dựa vào thông tin tình trạng bệnh thu thập qua hồ sơ bệnh án hoặc theo dõi, bệnh nhân đến khám lại định kì 3 tháng/lần để đánh giá

Đánh giá độc tính của phác đồ: Độc tính trên huyết học, độc tính ngoài huyết học (Theo NCI-CTCAE 5.0).

Xử lý số liệu: nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: sử dụng phần mềm SPSS 20 và các test thống kê y học.

Đạo đức nghiên cứu: Trung thực trong thu nhập số liệu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng		Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Nồng độ CA125 trước điều trị	>35 U/ml	85.7	36
	≤ 35 U/ml	14.3	6
Mô bệnh học	U thanh dịch ác tính	35	83.3
	U tế bào sáo ác tính	4	9.5
	U nhầy ác tính	2	4.8
	Ung thư biểu mô không biệt hoá	1	2.4
Số vị trí di căn	1	8	19
	2	15	35.7
	3	19	45.2
Tuổi	<50	7	16.7
	50-70	32	76.2
	>70	3	7.1

Thời điểm kháng platinum	Đang điều trị platinum	20	47.6
	<3 tháng	7	16.7
	3-6 tháng	15	35.7
Số phác đồ trước gemcitabine	0	31	73.8
	1	9	21.4
	2	2	4.8
ECOG	0	5	11.9
	1	19	45.2
	2	1	38.1
	3	2	4.8

Nhận xét: Nhóm tuổi hay gặp nhất từ 50-70 tuổi, chiếm tỉ lệ 76,2%. Tuổi lớn nhất là 87 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 41 tuổi, tuổi trung bình là: $58,9 \pm 9,4$.

Các u thanh dịch ác tính chiếm tỉ lệ cao nhất 83,3%. Các thể mô bệnh học khác bao gồm U tế bào sáng ác tính 9,5%, u nhầy ác tính 4,8% và ung thư biểu mô không biệt hoá 2,4%.

35,7% tái phát tại thời điểm 3-6 tháng sau khi điều trị hóa chất có platinum trước đó, 47,6% BN tiến triển ngay khi điều trị platinum.

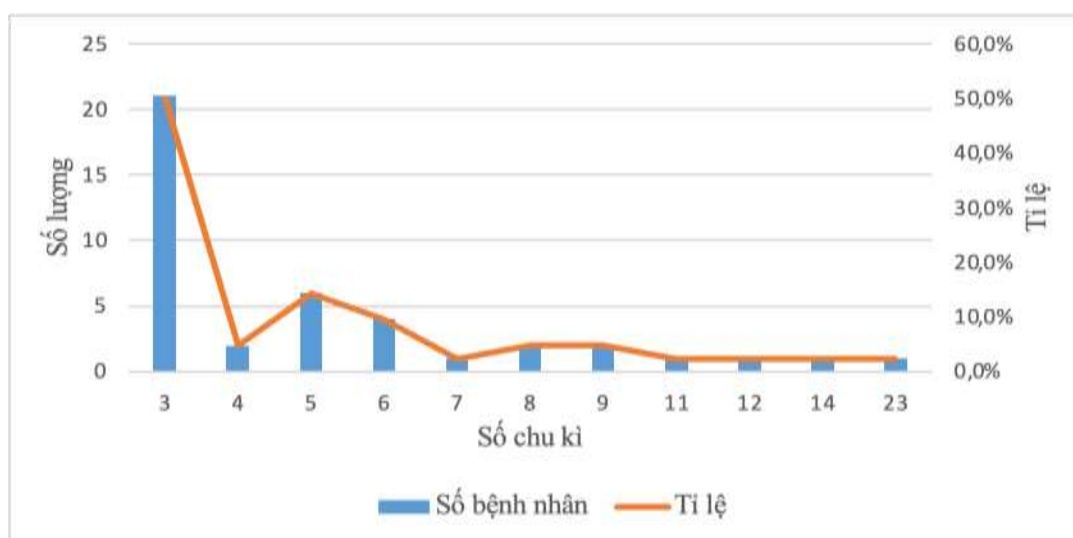
Đa phần BN được điều trị gemcitabine như là lựa chọn đầu tiên khi đã kháng platinum (73,8%); 21,4% BN đã tiến triển với 1 phác đồ, không có BN nào điều trị nhiều hơn 2 phác đồ trước đó.

Di căn 1 cơ quan chiếm 19%, di căn 2 cơ quan, chiếm 35,7%, di căn 3 cơ quan trở lên, chiếm 45,2%.

CA125 tăng ở đa số bệnh nhân ở thời điểm kháng platinum chiếm 85,7%.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

❖ Số chu kỳ điều trị



Biểu đồ 1. Số chu kỳ điều trị

Nhận xét: 50% bệnh nhân nghiên cứu chỉ điều trị 3 chu kỳ, Tổng số chu kỳ điều trị là 226, số chu kỳ trung bình: $5,38 \pm 3,9$; 1 BN được điều trị nhiều nhất 23 chu kỳ.

❖ **Đáp ứng điều trị**

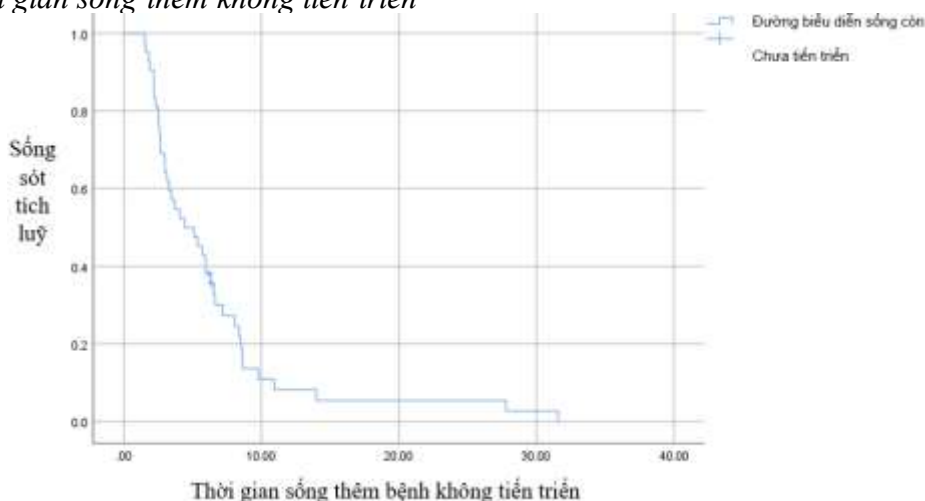
Bảng 2. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng	(n)	%
Hoàn toàn	0	0
Một phần	13	31
Bệnh giữ nguyên	8	19
Tiến triển	21	50
Tổng	42	100

Nhận xét: Không có BN đáp ứng hoàn toàn, 13 BN đáp ứng một phần, chiếm 31%, tỷ lệ đáp ứng chung là 31%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 50%.

❖ **Thời gian sống thêm**

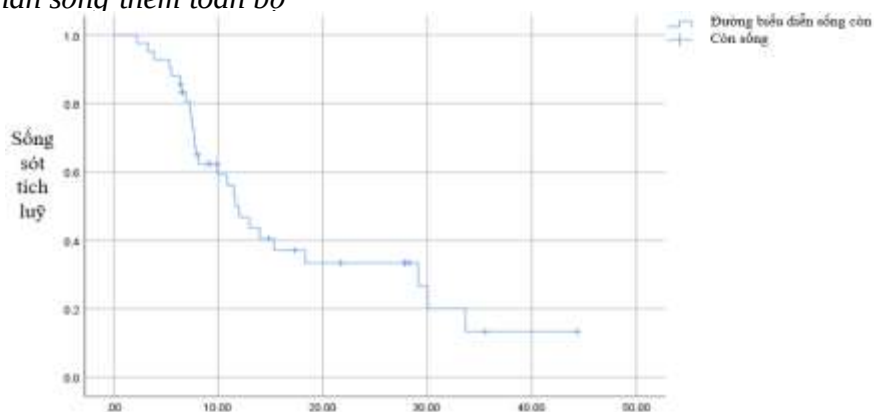
a. Thời gian sống thêm không tiến triển



Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Nhận xét: Trung vị PFS: $4,4 \pm 1,2$ tháng, dài nhất là 31,5 tháng, ngắn nhất là 1,5 tháng.

b. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Trung vị sống thêm là $11,6 \pm 1,4$ tháng. Có 15/42 BN (35,7%) còn sống khi kết thúc nghiên cứu.

Bảng 3. Thời gian sống thêm toàn bộ và một số yếu tố liên quan

Yếu tố		OS	p- đơn biến	p- đa biến
Nồng độ CA125 sau điều trị	Giảm	13,9	0,026	0,363
	Tăng	7,7		
Mô bệnh học	U thanh dịch ác tính	11,6	0,754	0,133
	U tế bào sáng ác tính	5,5		
	U nhầy ác tính	13,9		
	Ung thư biểu mô không biệt hoá	7,7		
Số vị trí di căn	1	NR	0,015	0,169
	2	7,8		
	3	13		
Tuổi	<50	33,6	0,085	0,258
	50-70	11,6		
	>70	7,3		
Thời điểm kháng platinum	Đang điều trị platinum	11,6	0,748	0,605
	<3 tháng	29,1		
	3-6 tháng	13		
Số phác đồ trước gemcitabine	0	10,8	0,189	0,95
	1	7,1		
	2	NR		
ECOG	0	NR	<0,001	0,002
	1	10,3		
	2	7,4		
	3	2,8		

Nhận xét: Trong phân tích đơn biến có mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ với nồng độ CA125 sau điều trị và chỉ số toàn trạng.

Tuy nhiên khi phân tích đa biến chỉ có mối liên quan giữa chỉ số toàn trạng ECOG

trước điều trị và sống thêm toàn bộ của quần thể nghiên cứu, bệnh nhân có ECOG càng cao thì tiên lượng sống càng thấp.

3.3. Độc tính của phác đồ

- **Giảm BC đa nhân trung tính (BCĐNTT)**

Bảng 4. Tỷ lệ giảm bạch cầu trung tính

Độ	Số BN	Tỷ lệ (%)
0	16	38,1
1	10	23,8
2	10	23,8
3	5	11,9
4	1	2,4
Tổng	42	100

Nhận xét: Giảm BCĐNTT độ 1, 2 là 47,6%. Giảm BCĐNTT độ 3, 4 là 14,3%. Không bệnh nhân nào gặp sốt hạ bạch cầu.

- Giảm huyết sắc tố (Hemoglobin)**Bảng 5. Tỷ lệ giảm huyết sắc tố**

Độ	Số BN	Tỷ lệ (%)
0	5	11,9
1	24	57,1
2	13	31
3	0	0
4	0	0
Tổng	42	100

Nhận xét: Tỷ lệ giảm huyết sắc tố độ 1, 2 là 88,1%; trong đó chủ yếu là giảm huyết sắc tố độ 1, chiếm 57,1%. Không có trường hợp BN nào thiếu máu nặng giảm huyết sắc tố độ 3,4.

- Giảm tiểu cầu**Bảng 6. Tỷ lệ giảm tiểu cầu**

Độ	Số BN	Tỷ lệ (%)
0	25	59,5
1	11	26,2
2	5	11,9
3	1	2,4
4	0	0
Tổng	42	100

Nhận xét: Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1, 2 là 38,1%, có 1 trường hợp giảm tiểu cầu độ 3 chiếm 2,4%. Không trường hợp nào có biến chứng xuất huyết.

- Tác dụng không mong muốn trên xét nghiệm sinh hóa:**Bảng 7. Tác dụng không mong muốn biểu hiện trên xét nghiệm sinh hóa**

Độc tính	Độ 0 n (%)	Độ 1 n (%)	Độ 2 n (%)	Độ 3 n (%)	Độ 4 n (%)	Tổng n (%)
Tăng AST/ALT	31(73,8)	11(26,2)	0(0)	0(0)	0(0)	42(100)
Tăng Ure/creatinine	41(97,6)	0(0)	1(2,4)	0(0)	0(0)	42(100)

Nhận xét: Độc tính trên gan gặp với tỷ lệ 26,2%, trong đó chỉ quan sát thấy độc tính độ 1, không có trường hợp nào tăng men gan độ 2, 3, 4. Tỷ lệ BN tăng ure/Creatinin độ 2 chiếm 2,4%, không có trường hợp nào độ 3,4.

IV. BÀN LUẬN**4.1. Đặc điểm bệnh nhân**

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi hay gặp nhất từ 50-70 tuổi, chiếm tỷ lệ 76,2%. Tuổi nhỏ nhất là 41, lớn nhất 87; tuổi

trung bình là $58,9 \pm 9,4$. Theo Trần Đăng Khoa (2014) nghiên cứu trên 31 trường hợp UTBT tái phát di căn đã kháng với platinum tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, nhóm BN từ 46-55 tuổi chiếm tỷ lệ 32,3%, tuổi thấp nhất là 26, cao nhất là 75, trung bình là 51,6 tuổi [1]. Nghiên cứu của Đặng Tiến Giang (2017) trên 46 bệnh nhân UTBT tái phát di căn đã kháng platinum với độ tuổi 50-70 chiếm đa số 67,4%, tuổi nhỏ nhất là 42, lớn nhất 75 tuổi, tuổi trung bình là 54,5 [2].

Hầu hết các bệnh nhân ở giai đoạn III và IV tại thời điểm chẩn đoán ban đầu, chiếm 97,6%. Giai đoạn bệnh là một yếu tố tiên lượng độc lập trong UTBT. Về mô bệnh học, các u thanh dịch ác tính chiếm tỷ lệ cao nhất 83,3%.

Thời điểm kháng platinum trong nghiên cứu này lựa chọn nhóm bệnh nhân có thời gian tái phát bệnh sau điều trị phác đồ có platinum dưới 6 tháng hoặc tiến triển trong quá trình điều trị platinum. Kết quả nghiên cứu cho thấy 37,5% tái phát tại thời điểm 3-6 tháng sau khi điều trị hóa chất có Platinum trước đó, 47,6% BN tiến triển ngay sau khi điều trị. Nhìn chung đây là nhóm bệnh nhân có tiên lượng xấu khả năng điều trị khó khăn.

73,8% BN trong nghiên cứu sử dụng gemcitabine là lựa chọn đầu tiên khi đã kháng platinum, số BN còn lại gemcitabine được sử dụng sau khi kháng topotecan/Doxorubicin Liposomal chiếm 21,4%. Điều này là phù hợp vì hiện tại chưa có phác đồ hoá chất nào chứng minh hiệu quả vượt trội hơn các phác đồ khác trong điều trị UTBM buồng trứng kháng platinum. Đặc điểm lựa chọn bệnh nhân này khác trong nghiên cứu của các tác giả khác như trong nghiên cứu của Đặng Tiến Giang (2017), David G. Mutch (2007), Maurie Markman (2003), Lund (1995) đều sử dụng gemcitabine là lựa chọn đầu tiên trong nghiên cứu [2], [7], [5], [6]. Chướng bụng, thiếu máu và sút cân là triệu chứng hay gặp trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu, chiếm tương ứng 78,6%, 23,8% và 38,1%.

CA125 là một chỉ điểm trong ung thư buồng trứng. Bệnh nhân ung thư buồng trứng có thể được theo dõi CA125 huyết thanh. CA125 thường tăng khi bệnh tiến triển, được sử dụng để theo dõi bệnh [3]. Trong một số trường hợp, bệnh nhân có CA125 tăng cao có

thể được xác định là có tiến triển bệnh (tiến triển huyết thanh học), ngay cả khi không có triệu chứng lâm sàng và hình ảnh học. CA125 cũng là một yếu tố tiên lượng sống còn ở bệnh nhân ung thư buồng trứng kháng platinum. Trong nghiên cứu của chúng tôi, ở thời điểm kháng platinum có tới 85,7% BN có tăng CA125. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả các nghiên cứu trên thế giới, CA124 tăng hoặc giảm giúp dự đoán bệnh tiến triển hay thuyên giảm ở 90% các trường hợp [3].

4.2. Đánh giá kết quả điều trị

Kết quả nghiên cứu cho thấy không có BN nào đáp ứng hoàn toàn, 13 BN đáp ứng một phần, chiếm 31%, 8 BN bệnh giữ nguyên, chiếm 19%, còn lại 50% bệnh tiến triển, tỷ lệ đáp ứng chung là 31%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và bệnh giữ nguyên) đạt 50%.

Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Đặng Tiến Giang (2017), Lorusso và CS (2006), Markman và CS (2003), David G. Mutch và CS (2007) nhưng tương đồng với Morgan-Ihrig (1991) [2], [7], [6]. Sự khác biệt này có thể do số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn khiêm tốn, đặc điểm bệnh nhân cũng khác nhau giữa các nghiên cứu.

Trong nghiên cứu thời gian sống thêm bệnh không tiến triển đạt trung vị $4,4 \pm 1,2$ tháng, dài nhất là 31,5 tháng, ngắn nhất là 1,5 tháng. Kết quả này là tương đồng với nghiên cứu của Đặng Tiến Giang và các nghiên cứu khác trên thế giới.

Trong nghiên cứu của chúng tôi trung vị sống thêm toàn bộ đạt được là $11,6 \pm 1,4$ tháng. Có 15/42 BN (35,7%) còn sống khi kết thúc nghiên cứu. Có tới 23 BN tiếp tục điều trị hoá chất sau khi tiến triển gemcitabine. Các hoá chất sử dụng bao gồm:

topotecan, LPD, docetaxel. Kết quả này là tương đồng với tác giả David G. Mutch với trung vị OS là 12,7 tháng [7]. Điều này có thể giải thích do kết hoạch dùng liều trong nghiên cứu của chúng tôi là tương đồng với tác giả David G. Mutch.

Có mối liên quan chặt chẽ giữa chỉ số toàn trạng ECOG trước điều trị gemcitabine và sống thêm toàn bộ của quần thể nghiên cứu, bệnh nhân có ECOG càng cao thì tiên lượng sống thêm càng thấp. Như trong bảng 5.9 ta có thể thấy, bệnh nhân có ECOG 0 ở thời điểm kết thúc nghiên cứu > 50% BN còn sống, ECOG 1 đạt trung vị OS là 10,3 tháng và giảm dần ECOG 2-3 với trung vị OS lần lượt là 7,4 và 2,8 tháng. Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê với $p=0,002$. Kết quả này một lần nữa chứng minh vai trò tiên lượng của ECOG trước điều trị trong UTBMBT kháng platinum như trong các nghiên cứu trên thế giới [4].

Các yếu tố khác như nồng độ CA125 sau điều trị, mô bệnh học, số vị trí di căn, độ tuổi, liều dùng, thời điểm kháng platinum và số phác đồ trước gemcitabine không là yếu tố tiên lượng sống thêm trong nghiên cứu của chúng tôi.

4.3. Đánh giá độc tính của phác đồ

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết là tác dụng phụ thường gặp nhất của nhiều phác đồ hóa trị, bao gồm tác dụng không mong muốn trên các dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

Tỷ lệ giảm BC độ 1,2 là 57,1%, giảm BC độ 3 là 4,8%, không có BN nào hạ BC độ 4. Giảm BCĐNTT độ 1,2 là 47,6%, giảm BCĐNTT độ 3,4 là 14,3%. Không bệnh nhân nào gặp sốt hạ bạch cầu.

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết độ 3, 4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn một số nghiên cứu trước đó. Có thể

là do các bệnh nhân trong quá trình điều trị được theo dõi sát và sử dụng thuốc kích thích dòng bạch cầu hạt (G-CSF) khi có giảm BCĐNTT từ độ 2, và kích cầu dự phòng ở một số bệnh nhân thể trạng kém vì vậy tỷ lệ giảm BCĐNTT độ 3, 4 trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn (14,3% so với 42% trong nghiên cứu của Agostino D và CS hay 38% trong nghiên cứu của David G. Mutch) [7].

Trong nghiên cứu của chúng tôi không có bệnh nhân thiếu máu nặng, tương tự trong nghiên cứu của Đặng Tiến Giang, các BN khi thu tuyển vào nghiên cứu chức năng tủy xương trước điều trị được đánh giá kỹ lưỡng, bệnh nhân được sử dụng liều lượng phù hợp, mục đích vừa điều trị vừa theo dõi đảm bảo chất lượng sống cho bệnh nhân. Khi bệnh nhân có biểu hiện thiếu máu, đều được truyền máu nâng đỡ thể trạng, đảm bảo bệnh nhân tuân thủ việc điều trị, cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân.

Tỷ lệ giảm tiểu cầu độ 1,2 là 38,1%, có 1 trường hợp giảm tiểu cầu độ 3 chiếm 2,4%. Kết quả này là tương tự với nghiên cứu của David G. Mutch và thấp hơn các nghiên cứu của Đặng Tiến Giang và của D' Agostino và CS [2], [7].

Tác dụng không mong muốn trên chức năng gan gặp với tỷ lệ 26,2%, trong đó chủ yếu là độc tính độ 1, không có trường hợp nào tăng men gan độ 2, 3, 4. Do thuốc nghiên cứu chủ yếu chuyển hóa qua gan, việc ảnh hưởng đến chức năng gan khó có thể tránh khỏi. Nhưng trong nghiên cứu chúng tôi nhận thấy tác dụng phụ không mong muốn thường nhẹ và ít ảnh hưởng tới quá trình điều trị.

Tỷ lệ BN tăng ure/creatinin độ 1, 2 chiếm 0 và 2,4%, không có trường hợp nào độ 3, 4. Tác dụng không mong muốn trên thận gặp ở rất ít bệnh nhân các bệnh nhân này chủ yếu

do bệnh lý tái phát gây chèn ép ảnh hưởng đến chức năng thận.

V. KẾT LUẬN

Như vậy phác đồ đơn hóa trị gemcitabin có hiệu quả trong điều trị UTBMBT tái phát kháng platinum, tác dụng không mong muốn thường gặp trên hệ tạo huyết và chức năng gan thận, các tác dụng không mong muốn thường nhẹ chủ yếu độ 1, 2, bệnh nhân có khả năng dung nạp, kiểm soát tốt trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Trọng Hiếu T.Đ.K.** (2015). Đánh giá đáp ứng và độc tính của Topotecan trong điều trị ung thư biểu mô buồng trứng giai đoạn tiến xa/ di căn đã kháng với platinum tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, từ 2013-2014. Tạp chí ung thư học Việt Nam, 5, 32–37.
2. **Đặng Tiến Giang** (2017), Đánh giá kết quả điều trị ung thư buồng trứng tái phát kháng platin bằng gemcitabine tại bệnh viện K, Thạc sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.
3. **Charkhchi P., Cybulski C., Gronwald J. và cộng sự.** (2020). CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. Cancers (Basel), 12(12), 3730.
4. **Lee C.K., Asher R., Friedlander M. và cộng sự.** (2019). Development and validation of a prognostic nomogram for overall survival in patients with platinum-resistant ovarian cancer treated with chemotherapy. Eur J Cancer, 117, 99–106.
5. **Lund B., Hansen O.P., Neijt J.P. và cộng sự.** (1995). Phase II study of gemcitabine in previously platinum-treated ovarian cancer patients. Anticancer Drugs, 6 Suppl 6, 61–62.
6. **Markman M., Webster K., Zanotti K. và cộng sự.** (2003). Phase 2 trial of single-agent gemcitabine in platinum-paclitaxel refractory ovarian cancer. Gynecol Oncol, 90(3), 593–596.
7. **Mutch D.G., Orlando M., Goss T. và cộng sự.** (2007). Randomized phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-resistant ovarian cancer. J Clin Oncol, 25(19), 2811–2818.
8. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. và cộng sự.** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians, 71(3), 209–249.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BUỒNG TRỨNG CÓ ĐỘT BIẾN GEN BRCA1/2 TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Thị Yên¹, Phạm Thị Hân²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Đột biến BRCA1/2 đã được xác định có liên quan đến nhiều khía cạnh khác nhau của ung thư buồng trứng. Hiện tại còn thiếu các dữ liệu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư buồng trứng mang đột biến BRCA1/2 tại Việt Nam.

Đối tượng, phương pháp: Nghiên cứu mô tả chùm ca bệnh trên 35 bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học, hóa mô miễn dịch là ung thư biểu mô buồng trứng; có mẫu máu hoặc mẫu mô xét nghiệm khẳng định có đột biến BRCA1/2 thực hiện tại Bệnh viện K hoặc Bệnh viện Vinmec từ tháng 4-2022 đến tháng 4-2023 nhằm đánh giá các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân ung thư buồng trứng mang đột biến BRCA1/2.

Kết quả: Nhóm bệnh nhân > 50 tuổi chiếm đa số (60%) và hầu hết thời gian diễn biến bệnh kéo dài > 1 tháng (97,2%) trước nhập viện. Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là căng tức bụng, chiếm 71,4%. Có 3 bệnh nhân có tiền sử ung thư vú và 3 bệnh nhân có tiền sử gia đình có chị, em gái được chẩn đoán ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu ở giai đoạn III (74,2%), thể mô bệnh học thanh dịch độ cao chiếm tỷ lệ cao nhất

94,4%. Đột biến BRCA1 chiếm ưu thế với tỷ lệ 87,5%, các đột biến chủ yếu trên 185delAG và 5382insC tại BRCA 1 và 6174delT trên BRCA2.

Kết luận: Các bệnh nhân ung thư buồng trứng mang đột biến BRCA1/2 có tiên lượng xấu. Tỷ lệ đột biến BRCA1 cao hơn. Cần xác định tình trạng đột biến BRCA1/2 trên các bệnh nhân ung thư vú và ung thư buồng trứng, đặc biệt nhóm nguy cơ cao để có kế hoạch điều trị tối ưu, dự phòng và sàng lọc phù hợp.

Từ khóa: ung thư buồng trứng, đột biến BRCA1/2, điều trị ung thư buồng trứng

SUMMARY

CLINICAL AND PARACLINICAL CHARACTERISTICS OVARIAN CANCER PATIENTS WITH BRCA1/2 MUTATION IN K HOSPITAL

Background: BRCA1/2 mutations have been identified to be associated with various aspects of ovarian cancer. Currently, there is still a lack of data on the clinical and paraclinical characteristics of ovarian cancer patients with BRCA1/2 mutations in Vietnam.

Methods: This is a descriptive case series of 35 patients who were diagnosed with ovarian carcinoma confirmed by histopathology and immunohistochemistry and who had blood or tissue samples confirmed to have BRCA1/2 mutations. The study aimed to evaluate clinical and paraclinical characteristics and was conducted at K Hospital or Vinmec Hospital from April 2022 to April 2023.

Results: The majority of patients were over 50 years old (60%), and most had a disease

¹Khoa Nội Quán Sứ, Bệnh Viện K, Hà Nội

²Khoa Giải Phẫu Bệnh, Bệnh Viện K, Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Lê Thị Yên

Email: leyenbv@gmail.com

Ngày nhận bài: 26/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

course lasting more than one month (97.2%). The most common symptom was abdominal distension, accounting for 71.4%. Three patients had a history of breast cancer, and three patients had a family history of sisters diagnosed with breast or ovarian cancer. The majority of patients were initially diagnosed at stage III (74.2%), with high-grade serous histopathology being the most common (94.4%). BRCA1 mutations were predominant, accounting for 87.5% of patients, with the most common mutations being 185delAG and 5382insC in BRCA1 and 6174delT in BRCA2.

Conclusions: Ovarian cancer patients with BRCA1/2 gene mutations have severe prognosis. BRCA1 mutation is predominant. Evaluation of BRCA1/2 in ovarian and breast cancer patients, especially among high-risk group, is necessary to have optimal therapeutics and suitable screening and prevention strategies.

Keywords: ovarian cancer, BRCA1/2 mutations, ovarian cancer treatment.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu từ GLOBOCAN 2020, thế giới có 313.959 người chẩn đoán mới UTBT, tỷ lệ mắc bệnh 6,2/100.000 người, ước tính tử vong 161.996 người¹. Tại Việt Nam, năm 2020 số ca UTBT mắc mới là 1.404 trường hợp và 923 trường hợp tử vong.

Theo phân loại mô bệnh học, ung thư buồng trứng được chia thành 3 nhóm chính sau: ung thư biểu mô, u đệm sinh dục và u tế bào mầm². Ung thư biểu mô buồng trứng (UTBMBT) hay gặp đột biến gen BRCA1/2. Các gen BRCA sản xuất protein giúp sửa chữa các DNA bị bắt cặp sai. Khi các gen này bị đột biến, cơ thể mất khả năng sửa chữa DNA đúng cách, khiến cho các tế bào trong cơ thể nhân lên mất kiểm soát và hình thành nên bệnh ung thư. Khi cá thể nhận

được đột biến BRCA1/2 từ cha hoặc mẹ, tình trạng này được gọi là đột biến dòng mầm và được di truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác. Không giống như đột biến BRCA1/2 dòng mầm, đột biến dòng sinh dưỡng (đột biến soma) chỉ hình thành nên ung thư khi trong suốt cuộc đời của một cá thể xuất hiện hai lần đột biến BRCA và đột biến soma chỉ hiện diện trong mô ung thư khi được xét nghiệm. Việt Nam thuộc khu vực Châu Á có tỷ lệ thấp mang đột biến BRCA. Những hiểu biết về sự phân bố đột biến gen BRCA1/2 trong từng quần thể là công cụ hữu ích cho đánh giá rủi ro, góp phần đưa ra các chiến lược giảm nguy cơ phát triển bệnh, đồng thời cũng đưa ra các khuyến cáo hiệu quả về lựa chọn phương pháp điều trị và các tư vấn di truyền cho các thành viên trong gia đình bệnh nhân để có phương án phòng bệnh phù hợp³.

Hiện tại các dữ liệu về tình trạng đột biến BRCA1/2 trên các bệnh nhân ung thư buồng trứng ở Việt Nam còn tương đối hạn chế, một phần do kỹ thuật xét nghiệm phát hiện đột biến gen BRCA1/2 mới được triển khai tại Việt Nam, chưa có nhiều trung tâm giải phẫu bệnh có thể thực hiện được, do vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: ***Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh nhân ung thư buồng trứng có mang đột biến gen BRCA1/2 tại Bệnh viện K.***

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học, hóa mô miễn dịch là ung thư biểu mô buồng trứng; có mẫu máu hoặc mẫu mô xét nghiệm khẳng định có đột biến BRCA1/2 thực hiện tại Bệnh viện K hoặc Bệnh viện Vinmec.

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 4/2022-4/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư biểu mô buồng trứng bằng xét nghiệm mô bệnh học

Có kết quả xét nghiệm BRCA1/2 đột biến qua mẫu mô hoặc mẫu máu

Có hồ sơ ghi nhận thông tin đầy đủ về chẩn đoán và điều trị

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

Các bệnh nhân không phù hợp với tiêu chuẩn chọn vào nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh, chọn mẫu toàn bộ trong thời gian từ tháng 4/2022-4/2023.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Ghi nhận các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của bệnh nhân nghiên cứu

Cách tiến hành

- Lựa chọn các hồ sơ đáp ứng đầy đủ các thông tin: khẳng định ung thư biểu mô buồng trứng bằng mô bệnh học hoặc hóa mô miễn dịch, có kết quả xét nghiệm đột biến gen BRCA1/2 bằng mẫu máu hoặc mẫu mô.

- Khai thác các thông tin về tiền sử bản thân, tiền sử gia đình.

- Ghi nhận các thông tin về triệu chứng cơ năng, các thông tin về triệu chứng thực thể khi phát hiện bệnh.

- Ghi nhận các thông tin về các xét nghiệm cận lâm sàng:

○ Kích thước u trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (siêu âm, CTScan ổ bụng, MRI ổ bụng).

○ Nồng độ chỉ điểm u trước và sau điều trị.

○ Thẻ mô bệnh học.

○ Tình trạng đột biến BRCA1/2 dòng mầm, somatic.

○ Các phương pháp điều trị (hóa chất trước, phẫu thuật, hóa chất bổ trợ, thuốc ức chế tạo mạch, thuốc ức chế PARP...).

2.3. Xử lý số liệu

- Các trường hợp nghiên cứu được ghi nhận đầy đủ thông tin và mã hóa dữ liệu.

- Nhập số liệu bằng phần mềm Epidata.

- Xử lý số liệu trên phần mềm R 3.5.1:

- Áp dụng test χ^2 để so sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ, tính giá trị p. Các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

2.4. Vấn đề y đức

- Tất cả các thông tin khai thác từ bệnh nhân và hồ sơ bệnh án đều được giữ bí mật.

- Nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, đánh giá tiên lượng bệnh, phục vụ công tác chăm sóc sức khỏe nhân dân và nâng cao chất lượng cuộc sống cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Bảng 3.1: Đặc điểm lâm sàng

	Đặc điểm	Kết quả	%
Tuổi	< 40 tuổi	1	2,8
	40-50 tuổi	13	37,2
	> 50 tuổi	21	60

Thời gian phát hiện bệnh		Dưới 1 tháng	1	2,8
		Trên 1 tháng	34	97,2
Triệu chứng lâm sàng		Căng tức hạ vị	25	71,4
		Mệt mỏi, sút cân	18	40,9
		Bụng to	15	42
		Tình cờ	2	5
		Tiền sử	Bản thân	UT vú
UT buồng trứng	0			0
Gia đình	UT có thể liên quan đến đột biến BRCA		3	8,6
	Ung thư khác		1	2,8
Giai đoạn bệnh		I	1	2,8
		II	0	0
		III	26	74,2
		IV	8	22,8
N			35	100

Nhận xét: Kết quả cho thấy trong số 35 bệnh nhân nghiên cứu có tuổi thấp nhất là 39, cao nhất 76. Nhóm tuổi >50 tuổi chiếm phần lớn 60%. Đa số các bệnh nhân có diễn biến bệnh dài, các triệu chứng ảnh hưởng đến chất lượng sống mới đi khám bệnh. Triệu chứng cơ năng hay gặp nhất là căng tức bụng, chiếm 71,4%, có 5% bệnh nhân thăm

khám tình cờ phát hiện ra bệnh. Ghi nhận 3 bệnh nhân có tiền sử ung thư vú và 3 bệnh nhân có tiền sử trong gia đình có chị, em gái được chẩn đoán ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng. Phần lớn bệnh nhân được chẩn đoán ban đầu ở giai đoạn III, chiếm 74,2%, không gặp bệnh nhân nào ở giai đoạn II.

3.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.2: Thể mô bệnh học

Thể mô bệnh học	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Carcinoma thanh dịch độ cao	33	94,4
Dạng nội mạc	1	2,8
Nhóm tế bào sáng	1	2,8
N	35	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tuyến thanh dịch độ cao chiếm tỷ lệ cao nhất 94,4%.

Bảng 3.3: Đột biến BRCA

Đột biến BRCA	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
BRCA 1	25	87,5
BRCA 2	15	12,5
Cả BRCA1 và BRCA2	0	0
N	35	100

Nhận xét: Đột biến BRCA1 chiếm ưu thế với tỷ lệ 87,5%, không gặp bệnh nhân nào có cả 2 gen đột biến BRCA

Bảng 3.4: Đột biến nucleotide trên ADN

Đột biến	Biến dị	Tần suất
BRCA1	NM-007294.4: c.85G>T(p.Glu29Ter)	78,9
BRCA1	NM-007294.4:c.5251C>T(p.Arg1751Ter)	43,43
BRCA1	NM-007294.4:c.4997dup p.(	70,65
BRCA1	NM.007294.4:C66dup p.(Glu23ArgfsTer18)	75,89
BRCA1	NM-007294.4:c.4484+1G>C:p	81,64
BRCA1	NM-007294.4:c.4327C>T p.R1443	78,96
BRCA1	NM-007294.4:c.4997dup p.(	71,97
BRCA1	NM-007294.4:c 1016del p.(Lys339ArgfsTer)	81,60
BRCA1	NM-007294.4:c.2857del p.(Cys953ValfsTer47)	62,77
BRCA1	NM-007294.4c3700.3704del	72,15
BRCA1	NM-007294.4:exon 17:c.4997dup.p Tyr 1666 Ter	58,44
BRCA1	NM-007294.4:c.4556del p.N1519fs*29	48,27
BRCA1	NM-007294.4:c.4327C>T p.R1443	69,47
BRCA1	NM-007294.4:exon 22:c.5335 del p.Q 1779Nfs	64,53
BRCA1	NM-007294.4:c.3718C>Tp (Gin1240Ter)	52,44
BRCA1	NM-007294.4:c.4484+1G>C:p	49,25
BRCA1	NM-007294.4c.4997dup.p (Tyr1666Ter)	80,2
BRCA1	NM-007294.4:c.2269del(pV757Ffs8)	30,99
BRCA1	NM-007294.4c3700.3704del	42,47
BRCA1	NM-007294.4:c.2269del(pV757Ffs8)	50.12
BRCA1	c.2783del	50,68
BRCA1	C.4185G>A(p.Q1395Q)	70,39
BRCA1	C.5068A>C (p.K1690Q)	70,96 (VUS)
BRCA1	C4997dup (p.Tyr1666Ter)	62,20
BRCA1	NM-007294.4:c.3718C>Tp (Gin1240Ter)	45,47
BRCA2	c.1813del p.1605YfsTer9	5,49
BRCA2	NM-000059.3:c.7063G>T p(Glu2355Ter)	67,7
BRCA2	NM-000059.3:c181delA (pe605Tyrfs Ter9)	0,75
BRCA2	NM-000059.3:c.2410G>Tp (Glu804Ter)	36,45
BRCA2	NM-000059.3:c181delA (pe605Tyrfs Ter9)	67,48
BRCA2	NM-000059.3:c181delA (pe605Tyrfs Ter9)	35,5
BRCA2	NM-000059.3:c.7063G>T p.(Glu2355Ter)	73,99
BRCA2	NM-000059.3:c.2410G>Tp (Glu804Ter)	74,57
BRCA2	NM-000059.3:c.2410G>Tp (Glu804Ter)	54,57
BRCA2	NM-000059.3:c.9376C>T p.Gin3126Ter	83,72

Nhận xét: Trong số 35 bệnh nhân được phân tích, gặp 1 bệnh nhân có biến thể VUS.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi mắc bệnh cao nhất là > 50 tuổi, chiếm tỷ lệ 60%, trong khi tuổi < 40 chỉ gặp một bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 2,8%, bệnh nhân trẻ tuổi nhất 39 tuổi, cao nhất 76 tuổi. Theo SEER (Chương trình Giám sát, Dịch tễ học và Kết quả Cuối cùng) của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ, độ tuổi trung bình chung của UTBMBT được chẩn đoán là 63 tuổi. Với các bệnh nhân có đột biến BRCA, tuổi khởi phát là yếu tố quan trọng trong dự báo sàng lọc và tư vấn di truyền. Một số nghiên cứu cho thấy người Do Thái có tỷ lệ đột biến BRCA ngày càng tăng. Tác giả Xiaohua Wu và cộng sự cũng ghi nhận tuổi mắc bệnh trung bình tại thời điểm chẩn đoán là 52 tuổi⁴. Trong một phân tích hơn 8000 trường hợp ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng, nguy cơ tích lũy trung bình phát triển ung thư buồng trứng với đột biến BRCA1/ 2 lần lượt là 39% và 11%. Các tác giả cũng tìm thấy bằng chứng thuyết phục về sự khác biệt về tuổi khởi phát bệnh giữa cá thể mang đột biến BRCA1 và BRCA2, trong đó bệnh nhân mang đột biến BRCA1 có nguy cơ gia tăng sau 40 tuổi và bệnh nhân mang đột biến BRCA2 sẽ tăng cao sau 50 tuổi. Điều này thực sự trở nên quan trọng khi tư vấn cho bệnh nhân trong sàng lọc, phát hiện sớm nguy cơ mắc bệnh khi cá thể đó đã xác định mang gen đột biến BRCA.

Đối với chẩn đoán UTBMBT nói chung, các triệu chứng: căng tức hạ vị, bụng to, sờ

thấy u, triệu chứng đường tiết niệu hoặc thay đổi đường tiêu hóa thường bị ảnh hưởng ở giai đoạn muộn đến toàn trạng của bệnh nhân trong khi ở giai đoạn sớm rất kín đáo. Trong nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng thường gặp nhất là căng tức hạ vị với 25 bệnh nhân (71,4%), sau đó là triệu chứng bụng to, chiếm tỷ lệ 42%, bệnh nhân không triệu chứng đi khám tình cờ chiếm tỷ lệ 5%, các kết quả này tương đồng với một số nghiên cứu về UTBMBT nói chung. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với thời gian khiến bệnh nhân phải đến phòng khám khám bệnh > 1 tháng là 97,2%, điều này cho thấy việc khám sức khỏe định kỳ hoặc phát hiện các triệu chứng, dấu hiệu sớm của bệnh của bệnh nhân còn tương đối thấp, dẫn tới tỷ lệ bệnh được phát hiện chủ yếu ở giai đoạn muộn, trong đó giai đoạn III chiếm 74,2% và giai đoạn IV là 22,8%, chỉ có 1 bệnh nhân đi khám sức khỏe định kỳ được phát hiện ở giai đoạn I, với thể mô bệnh học là tế bào sáng, chiếm tỷ lệ 2,8%. Trong các tài liệu nghiên cứu về đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân UTBT có đột biến BRCA, các tác giả nhận thấy không có sự khác biệt nhiều khi so sánh với nhóm UTBT nói chung, điểm khác biệt nhất vẫn là tuổi khi được chẩn đoán ra bệnh, với các bệnh nhân có mang đột biến, lứa tuổi chẩn đoán sẽ sớm hơn, đặc biệt là nhóm bệnh nhân mang đột biến gen BRCA1. Trong nghiên cứu của chúng tôi các bệnh nhân có xét nghiệm đột biến BRCA khi khai thác tiền sử có 3 bệnh nhân đã điều trị ung thư vú trước đó, trong đó có ghi nhận một bệnh nhân được chẩn đoán ung thư hai vú tại thời điểm trước chẩn đoán ung thư buồng trứng 12 năm và 10 năm, bệnh nhân này có

kết quả hóa mô miễn dịch của ung thư vú 2 bên đều là thể tam âm, tuy nhiên tại thời điểm chẩn đoán đột biến BRCA lại tiến hành xét nghiệm trên mẫu mô của buồng trứng nên chúng tôi cũng không khẳng định là bệnh nhân có đột biến dòng mầm hay dòng soma. Có ghi nhận một trường hợp bệnh nhân có đột biến BRCA mẫu mô có tiền sử trước đó 12 năm được chẩn đoán ung thư vú và có người thân trong gia đình là em gái được chẩn đoán và điều trị ung thư buồng trứng. Như vậy ghi nhận tỷ lệ đột biến BRCA trên tiền sử ung thư liên quan tới gen này chiếm tỷ lệ 8,6%. Các bệnh nhân này đều ghi nhận đột biến gen BRCA1. Có 3 bệnh nhân được ghi nhận có tiền sử người thân được chẩn đoán ung thư vú và buồng trứng, chiếm tỷ lệ 8,6%, các bệnh nhân này đều là đột biến gen BRCA1. Theo thống kê của Lim và cộng sự cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có đột biến BRCA không có tiền sử ung thư vú/buồng trứng trước đó khoảng 10%. Trong khi đó 60-70% các bệnh nhân có tiền sử gia đình được chẩn đoán ung thư có liên quan đến đột biến gen BRCA⁵. Tương tự tác giả Risch HA nghiên cứu quần thể bệnh nhân Canada nhận thấy 19% bệnh nhân có thể hệ thứ nhất mắc bệnh ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng trong khi chỉ có 6,5% bệnh nhân không có yếu tố nguy cơ di truyền được phát hiện bệnh. Điều này phù hợp với phát hiện cho thấy 4,4% và 68,4% bệnh nhân không có và có tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư có đột biến BRCA. Nếu bệnh nhân được lựa chọn dựa trên tiền sử gia đình mắc bệnh ung thư thì ít nhất 30% bệnh nhân có thể bị bỏ sót.

4.2. Đặc điểm cận lâm sàng

Với 35 bệnh nhân trong nghiên cứu, tỷ lệ

đột biến BRCA trong nhóm thanh dịch độ cao chiếm ưu thế, với 96,4%, nhóm mô bệnh học dạng nội mạc tử cung và nhóm tế bào sáng chiếm tỷ lệ bằng nhau, 2,8%. Tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi có phần cao hơn so với các tác giả khác trên. Theo thống kê thì tỷ lệ người châu Á đột biến gen BRCA dao động khoảng 12-29%⁷. Theo thống kê của tác giả Pal T và cộng sự nghiên cứu trên 209 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ đột biến BRCA là 15,3%, trong đó nhóm khối u thanh dịch độ cao chiếm 63%. Trong tế bào bình thường của cơ thể luôn có những gen kiểm soát, kiểm chế hiện tượng tăng sinh để duy trì đúng mức tốc độ phân bào, đó là những gen ức chế khối u, BRCA1 và BRCA2 thuộc nhóm gen mã hóa protein có chức năng ức chế khối u. Những protein này giúp sửa chữa ADN hư hỏng, do đó đóng một vai trò quan trọng trong việc đảm bảo sự ổn định của vật liệu di truyền của tế bào. Khi một trong những alen của gen bị đột biến, sản phẩm protein của nó không thực hiện được chức năng hoặc thực hiện không chính xác, ADN hư hỏng không được sửa chữa đúng cách. Kết quả là các tế bào tăng sinh không kiểm soát, từ đó phát sinh khối u. Trong số 35 bệnh nhân được nghiên cứu, có 25 bệnh nhân có đột biến BRCA1 chiếm tỷ lệ 87,5% và 15 bệnh nhân có đột biến gen BRCA2, chiếm tỷ lệ 12,5% và không ghi nhận bệnh nhân nào có đồng thời cả hai đột biến BRCA1/2. Trong số đó có ghi nhận một trường hợp bệnh nhân có đột biến thể VUS. Có 34 bệnh nhân được tiến hành giải trình tự gen trên mẫu mô cho kết quả dương tính trong khi chỉ có một bệnh nhân được làm mẫu máu phát hiện được đột biến dòng mầm. Do điều kiện

kinh tế của bệnh nhân và hiện tại xét nghiệm được hỗ trợ nên các bệnh nhân khi có kết quả dương tính thì dừng ở đó để lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp phụ thuộc tình trạng bệnh và điều kiện kinh tế của bệnh nhân mà không được tiến hành phân tích trên mẫu máu để xác định bản chất nguồn gốc đột biến dòng soma hay dòng sinh dưỡng. Điều này phần nào ảnh hưởng tới việc tư vấn di truyền cho các bệnh nhân và người thân trong gia đình bệnh nhân khi phát hiện có đột biến BRCA. Xét nghiệm BRCA được khuyến nghị thực hiện ở tất cả bệnh nhân mắc UTBMBT bao gồm ung thư ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc. Mặc dù đột biến gặp tỷ lệ cao ở nhóm thanh dịch độ cao và tỷ lệ thấp ở nhóm nội mạc tử cung và tế bào sáng, nhưng các báo cáo vẫn ghi nhận một tỷ lệ nhỏ đột biến BRCA gặp ở các thể mô bệnh học này. Có bằng chứng cho thấy ung thư ống dẫn trứng và phúc mạc cũng liên quan đến đột biến BRCA, và tỷ lệ bệnh nhân mang gen BRCA đột biến sẽ hình thành nên ung thư vôi trứng, ung thư phúc mạc nguyên phát cao hơn những người không mang gen BRCA này nhiều lần. Nếu bệnh chẩn đoán ở giai đoạn muộn thì rất khó phân biệt rạch rời nguyên phát từ ung thư buồng trứng, vôi trứng hay phúc mạc. Các nghiên cứu trước đây cho thấy 20–40% bệnh nhân mắc các bệnh ung thư ở các vị trí này có đột biến BRCA. Mặc dù số lượng bệnh nhân còn hạn chế nhưng đột biến BRCA có xu hướng cao hơn ở ung thư ống dẫn trứng và ung thư phúc mạc, lần lượt là 60% và 50%. Tương tự, khi nghiên cứu trên quần thể dân số Do Thái, Douglas A thấy rằng tỷ lệ đột biến BRCA gặp ở vôi trứng là 17% và gặp ở phúc

mạc nguyên phát là 41%, các đột biến này thường xảy ra ở bệnh nhân trẻ tuổi và tiên lượng sống cũng tốt hơn khi so sánh với quần thể bệnh nhân không có đột biến gen BRCA. Khi đi sâu vào phân tích đặc điểm đột biến BRCA trong nhóm các bệnh nhân này, tác giả nhận thấy các đột biến chủ yếu trên 185delAG và 5382insC tại BRCA 1 và 6174delT trên BRCA2⁸. Trong số 35 bệnh nhân của chúng tôi, có lẽ số lượng bệnh nhân chưa nhiều nên chúng tôi chưa thể ghi nhận sự khác biệt tỷ lệ đột biến trên các nucleotid của gen BRCA. Trong nghiên cứu của tác giả T. Yu. Smirnova trên các bệnh nhân UTBMBT ở Nga cho thấy chủ yếu là đột biến xảy ra trên BRCA1 (86%), trong đó đột biến 538insC chiếm ưu thế (58%)⁹. Trong nghiên cứu của tác giả Nancy Hamel và cộng sự nhận thấy tỷ lệ đột biến BRCA1 c.5266dupC (5382insC) trong quần thể dân cư châu Âu có tỷ lệ cao. Khi nghiên cứu trên quần thể bệnh nhân Do Thái, R Moslehi nhận thấy đột biến gen BRCA khoảng 2% trong cộng đồng, trong đó phân bố hai đột biến ở BRCA1 (185delAG và 5382insC) và một đột biến ở BRCA2 (6174delT) chiếm ưu thế và các tác giả nhận thấy mỗi đột biến đều có liên quan đến việc tăng nguy cơ mắc ung thư buồng trứng khác nhau¹⁰.

V. KẾT LUẬN

Đa số bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, với mô bệnh học chủ yếu là ung thư biểu mô thanh dịch độ cao. Đột biến gen BRCA1 chiếm tỷ lệ cao trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu, đặc biệt là các đột biến 185delAG và 5382insC.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Global Cancer Statistics** 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries - PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
2. **Devouassoux-Shisheboran M, Genestie C.** Pathobiology of ovarian carcinomas. *Chin J Cancer*. 2015;34(1):50-55.
3. **Frank TS, Deffenbaugh AM, Reid JE, et al.** Clinical characteristics of individuals with germline mutations in BRCA1 and BRCA2: analysis of 10,000 individuals. *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1480-1490.
4. **Wu X., Wu L., Kong B., Liu J., Yin R., Wen H.** The first nationwide multicenter prevalence study of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in Chinese ovarian cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2017; 27:1650–1657.
5. **Young Israeli women with epithelial ovarian cancer: prevalence of BRCA mutations and clinical correlates - PubMed.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28657222/>
6. **Moslehi R, Chu W, Karlan B, et al.:** BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet* 66 (4): 1259-72, 2000.
7. **Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al.** BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-2816.
8. **BRCA1 and BRCA2 Testing through Next Generation Sequencing in a Small Cohort of Italian Breast/Ovarian Cancer Patients: Novel Pathogenic and Unknown Clinical Significance Variants - PubMed.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31336956/>
9. **Prevalence and penetrance of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer - PubMed.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11179017/>
10. **Evaluation of germline BRCA1 and BRCA2 mutations in a multi-ethnic Asian cohort of ovarian cancer patients - PubMed.** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26541979/>

KẾT QUẢ PHẪU THUẬT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN I, IIA1 TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Đức Long¹, Vũ Kiên¹, Ngô Minh Phúc¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1; đánh giá kết quả phẫu thuật UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ năm 2015 – 2022. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc trên 119 BN được chẩn đoán UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1 được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2022 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. **Kết quả:** Nhóm tuổi hay gặp là 50-59 tuổi chiếm 37%. Đặc điểm đại thể hay gặp là thể sùi chiếm 59,7%. Giai đoạn theo FIGO IA1, IA2, IB1 và IIA1 lần lượt là 17,6%, 12,6%, 67,2% và 2,5%. Mô bệnh học ung thư biểu mô vảy, tuyến vảy, tuyến lần lượt là 79,0%, 16,0% và 5,0%. 100% BN được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn, giai đoạn IA phẫu thuật Wertheim typ II có 36 BN, giai đoạn IB1, IIA1 phẫu thuật Wertheim typ III có 83 BN. Không có BN nào chảy máu trong và sau mổ, nhiễm trùng sau mổ, rò tiết niệu, tạo dịch bạch huyết trong ổ bụng. Thời gian nằm viện trung bình là $6,76 \pm 0,95$ ngày. BN có bí tiểu sau mổ chiếm 12,6%. Có 4 BN (3,4%) tái phát móm cụt âm đạo, 1 BN (0,8%) tái phát hạch chậu. Tỷ lệ BN xuất hiện di căn phổi và tử vong là 2,5%. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm

chung là 92,9%. Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm giai đoạn IA là 100%, giai đoạn IB1 là 87,3%, giai đoạn IIA1 là 66,7%. **Kết luận:** Phẫu thuật cắt tử cung triệt căn nên được áp dụng cho UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1 với nhiều ưu điểm của phương pháp này.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, cắt tử cung triệt căn.

SUMMARY

OUTCOMES OF RADICAL HYSTERECTOMY IN STAGE IA, IB1, IIA1 CERVICAL CANCER AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: Our study aims to describe the clinical and paraclinical characteristics and to evaluate surgical outcomes of stage IA, IB1, and IIA1 cervical cancer at Hanoi Oncology Hospital from 2015 to 2022. **Patients and Methods:** A retrospective, descriptive study on 119 patients with stage IA, IB1, and IIA1 cervical cancer, undergoing radical hysterectomy at Hanoi Oncology Hospital from 1/2015 to 12/2022. **Results:** The most common age group is 50-59 years old, accounting for 37%. Condyloma type is the most common, accounting for 59.7%. The FIGO stages IA1, IA2, IB1 and IIA1 are 17.6%, 12.6%, 67.2% and 2.5%, respectively. The histopathology of squamous, adenosquamous and glandular carcinoma is 79.0%, 16.0% and 5.0%, respectively. All patients were treated with radical hysterectomy, including stage IA with Wertheim type II surgery (36 patients), and stage IB1, IIA1 with Wertheim type III surgery (83 patients). No patient had intraoperative or

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Ngô Minh Phúc

Email: ngophuc.hmu18@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

postoperative bleeding, postoperative infection, urinary fistula, or intra-abdominal lymphatic fluid. The average hospital stay was 6.76 ± 0.95 days. Postoperative urinary retention occurred in 15 patients (12.6%). Four patients (3.4%) had vaginal stump recurrence, one had pelvic lymph node recurrence (0.8%). Three patients had lung metastasis and died (2.5%). 5-year OS was 92.9% in all stages, 100% in stage IA, 87.3% in stage IB1, and 66.7% in stage IIA1. **Conclusion:** Radical hysterectomy should be applied for stage IA, IB1, and IIA1 cervical cancer since this method has many advantages.

Keywords: cervical cancer, radical hysterectomy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là một trong những bệnh ung thư thường gặp nhất ở phụ nữ nhiều nước trên thế giới. Theo GLOBOCAN năm 2020, trên thế giới có 604.127 người mới mắc, chiếm 6,5%, đứng thứ 4 trong tất cả các loại ung thư ở nữ giới và có 341.831 người tử vong vì ung thư cổ tử cung. Tại Việt Nam, năm 2020 có 4.132 ca mới mắc và 2.223 ca tử vong.

Tại Việt Nam, UTCTC là một trong những bệnh ung thư phổ biến thường gặp ở phụ nữ. Tại Thành Phố Hồ Chí Minh, UTCTC đứng thứ hai ở phụ nữ với tỷ lệ 16,5/100.000 dân. Ngày càng nhiều phụ nữ trẻ được phát hiện bệnh ở những giai đoạn sớm.

Do tỷ lệ UTCTC hàng năm vẫn gia tăng và tính chất nguy hiểm của bệnh, nên UTCTC vẫn không ngừng được nghiên cứu một cách tích cực, chặt chẽ trên mọi phương diện, từ lâm sàng, sàng lọc phát hiện sớm,

sinh học phân tử, mô bệnh học, miễn dịch, nội tiết, đặc biệt là phương pháp điều trị.

Chỉ định điều trị UTCTC phụ thuộc nhiều yếu tố, trong đó quan trọng nhất là những yếu tố liên quan đến mức độ lan tràn của bệnh như: giai đoạn bệnh, kích thước u, tình trạng di căn hạch...

Cho tới nay phác đồ điều trị ung thư ngày càng được hoàn thiện. Từ thế kỉ thứ XIX, điều trị UTCTC chỉ là phẫu thuật đơn thuần, xạ trị được áp dụng lần đầu tiên vào năm 1913 tại Mỹ. Đặc biệt trong phẫu thuật cũng có nhiều sự cải tiến, từ cắt tử cung đơn thuần, cắt tử cung mở rộng – nạo vét hạch chậu tới phẫu thuật bảo tồn ở những phụ nữ còn nhu cầu sinh sản.

Ngày nay có nhiều phương pháp được lựa chọn để điều trị UTCTC như phẫu thuật triệt căn, xạ tiền phẫu sau đó phẫu thuật, xạ triệt căn, hóa xạ trị đồng thời. Mỗi phương pháp có những ưu nhược điểm riêng. Đối với giai đoạn sớm IA, IB1, IIA1 cũng có nhiều phương pháp khác nhau, trong đó có phẫu thuật triệt căn. Phẫu thuật triệt căn giúp phụ nữ trẻ bảo tồn được buồng trứng, tránh các biến chứng của xạ trị gây ra, thời gian nằm viện ngắn, đồng thời có thể xác định được sớm tình trạng di căn hạch chậu để có phương pháp điều trị thích hợp.

Ở Việt Nam đã có một vài nghiên cứu về điều trị UTCTC giai đoạn sớm bằng phẫu thuật triệt căn, tuy nhiên số lượng còn ít. Tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, phương pháp phẫu thuật triệt căn đối với ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm được chỉ định nhiều nhất. Với mong muốn không ngừng cải thiện

kết quả điều trị cho bệnh nhân chúng tôi làm đề tài này với mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

2. Đánh giá kết quả phẫu thuật UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ năm 2015 – 2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 119 bệnh nhân chẩn đoán UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1 được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn từ tháng 1 năm 2015 đến tháng 12 năm 2022 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Các bệnh nhân được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư cổ tử cung
- Giai đoạn là IA, IB1, IIA1 theo phân loại của (FIGO, 2018) và phân loại TNM theo AJCC 8 (2017). Chẩn đoán giai đoạn dựa vào lâm sàng thăm khám bằng tay, bằng đặt mỏ vịt, cận lâm sàng (siêu âm ổ bụng, tiểu khung, chụp XQ phổi, CT, MRI tiểu khung).

- Được điều trị bằng phẫu thuật triệt căn tại bệnh viện ung bướu Hà Nội từ 1/2015-12/2022, phẫu thuật Wertheim typ II với giai đoạn IA, Typ III với giai đoạn IB1, giai đoạn IIA1.

- Được xạ trị bổ trợ, hóa chất bổ trợ sau phẫu thuật nếu có chỉ định.

- Chưa can thiệp tại tuyến trước

- Không có các bệnh ung thư khác kèm theo.

- Có thông tin về bệnh nhân sau điều trị qua các lần tái khám hoặc thông tin trả lời của bệnh nhân qua gọi điện

- Có đầy đủ hồ sơ lưu trữ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- UTCTC thể thần kinh nội tiết
- Có di căn hạch chậu, bít theo kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh sau mổ, giai đoạn sau mổ không phải giai đoạn IA, IB1, IIA1.

- Ung thư là nơi khác di căn đến hoặc các loại sarcoma cổ tử cung, lymphoma

- Có xạ trị trước khi phẫu thuật

- Bỏ điều trị hoặc bệnh nhân điều trị không đầy đủ, không đúng phác đồ

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả hồi cứu có theo dõi dọc.

Các bước tiến hành: Sử dụng hồ sơ bệnh án các trường hợp bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn IA, IB1, IIA1.

- Chuẩn bị công cụ thu thập số liệu: Bệnh án nghiên cứu

- Liên hệ lập danh sách bệnh nhân và thống nhất việc mượn các hồ sơ bệnh án:

- Tiến hành thu thập số liệu theo các bệnh án nghiên cứu được in sẵn: Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu, thu thập các thông tin dựa vào mẫu bệnh án nghiên cứu đã được chuẩn bị sẵn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

• **Tuổi**



Biểu đồ 3.1. Phân bố nhóm tuổi bệnh nhân

Nhận xét: Tuổi trung bình: 54,35 tuổi. Tuổi cao nhất 77 tuổi và nhỏ nhất 34 tuổi. Khoảng tuổi hay gặp nhất 50-59 tuổi, chiếm 37%.

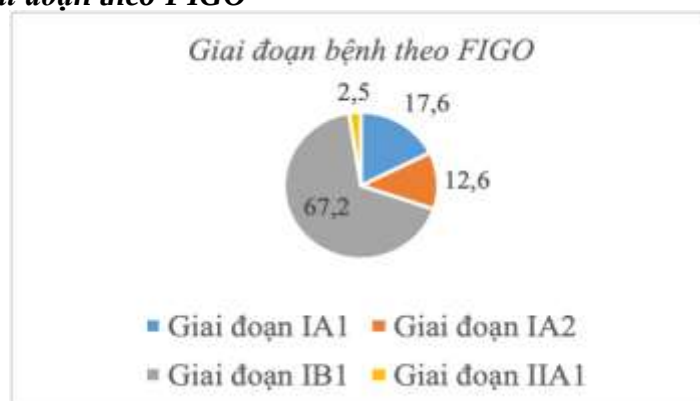
• **Đặc điểm đại thể**

Bảng 3.1. Đặc điểm tổn thương đại thể cổ tử cung

Kiểu tổn thương	n	Tỷ lệ %
Sùi	71	59,7
Loét	13	10,9
Sùi - Loét - Thâm nhiễm	10	8,4
Không rõ tổn thương	25	21,0
Tổng	119	100

Nhận xét: Tổn thương đại thể hay gặp là thể sùi chiếm 59,7%. Những tổn thương không thấy trên đại thể cũng chiếm một tỉ lệ khá cao 21%. Tổn thương đại thể sùi-loét- thâm nhiễm chiếm tỉ lệ thấp nhất với 8,4%.

• **Phân loại giai đoạn theo FIGO**



Biểu đồ 3.2. Phân loại giai đoạn bệnh theo FIGO

Nhận xét: Giai đoạn IB1 có tỷ lệ cao nhất: chiếm tới 67,2%. Giai đoạn IIA1 có tỷ lệ thấp nhất với 3 trường hợp chiếm tỉ lệ 2,5%.

- **Phân loại kích thước tổn thương**

Bảng 3.2. Phân loại kích thước tổn thương.

Kích thước tổn thương	N	Tỷ lệ %
KTU >2cm	0	0
1cm ≤ KTU ≤ 2cm	63	52,9
KTU <1cm	56	47,1
Tổng	119	100

Nhận xét: Kích thước tổn thương từ 1 đến 2 cm có 63 trường hợp chiếm 52,9%. Kích thước tổn thương dưới 1cm có 57 trường hợp chiếm 47,1%.

- **Phân loại mô bệnh học**

Bảng 3.3. Phân loại mô bệnh học

Loại mô bệnh học	N	Tỷ lệ %
UTBM vảy	94	79,0
UTBM tuyến	6	5,0
UTBM tuyến vảy	19	16,0
Tổng	119	100

Nhận xét: Ung thư biểu mô tế bào vảy chiếm tỷ lệ cao nhất với 94 trường hợp chiếm 79%. Ung thư biểu mô tuyến thấp nhất với 6 trường hợp chiếm tỷ lệ 5%. Ung thư biểu mô tuyến vảy có 19 trường hợp chiếm tỷ lệ 16%.

Kết quả điều trị

- **Thời gian nằm viện sau mổ**

Bảng 3.4. Thời gian nằm viện sau mổ

Thời gian(ngày)	Số lượng	Tỷ lệ %
≤ 3 ngày	0	0,0
4- 5 ngày	12	10,1
6-7 ngày	92	77,3
>7 ngày	15	12,6
Tổng	119	100
Thời gian nằm viện trung bình		6,76 ± 0,95

Nhận xét: Thời gian nằm viện trung bình là 6,76 ± 0,95 ngày kể từ lúc phẫu thuật, không có bệnh nhân nào nằm viện quá 10 ngày. Tất cả bệnh nhân sau ra viện đều được thăm khám định kỳ theo hẹn.

- **Tai biến trong và sau mổ**

Bảng 3.5. Tai biến trong và sau mổ

Tai biến		Số lượng	Tỷ lệ %
Trong mổ	Tai biến gây mê	0	0
	Tràn khí	0	0
	Chảy máu nhiều	0	0
	Tổn thương hệ tiết niệu	0	0
	Tổn thương hệ tiêu hóa	0	0

Sau mổ	Chảy máu trong	0	0
	Tụ máu mòm cắt	0	0
	Bí tiểu sau mổ	15	12,6
	Tổn thương hệ tiết niệu	0	0
	Nhiễm khuẩn mòm cắt	0	0
	Nhiễm khuẩn thành bụng	0	0
	Ứ dịch bạch huyết	0	0
	Đờ bàng quang	0	0
	Tử vong	0	0

Nhận xét: Trong phẫu thuật, không có bệnh nhân nào chảy máu, tai biến trong mổ. Sau phẫu thuật không có bệnh nhân nhiễm trùng sau mổ, không có bệnh nhân nào rò tiết niệu. Có 15 bệnh nhân bí tiểu sau mổ (sau khi rút sonde tiểu) trên tổng số 119 bệnh nhân, chiếm 12,6%. Trong số 15 bệnh nhân

có bí tiểu sau mổ thì 14 bệnh nhân là sau phẫu thuật Wertheim typ III. Triệu chứng bí tiểu này dần biến mất sau khi ra viện. Không thấy bệnh nhân nào có tạo dịch bạch huyết trong ổ bụng.

• **Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật**

Bảng 3.6. Điều trị hỗ trợ sau phẫu thuật

	Số lượng	Tỷ lệ %
Không điều trị	57	47,9
Xạ trị hỗ trợ	62	52,1
Hóa chất hỗ trợ	0	0
Hóa xạ đồng thời	0	0
Tổng	119	100

Nhận xét: Có 62 trường hợp điều trị xạ trị hỗ trợ sau phẫu thuật, chiếm 52,1%. Đây là các trường hợp giai đoạn IIA1 và IB2 yếu tố nguy cơ cao.

• **Tái phát, di căn**

Bảng 3.7. Tỷ lệ tái phát, di căn

	Số lượng	Tỷ lệ %
Không tái phát – di căn	113	95,0
Tái phát tại chỗ	4	3,4
Tái phát tại vùng	1	0,8
Di căn	3	2,5

Nhận xét: Có 4 bệnh nhân có tái phát mòm cắt âm đạo và hai trong số đó đã tử vong sau khi di căn phổi (hai bệnh nhân tử vong sau 23 tháng và 30 tháng từ khi được điều trị). Có một trường hợp tái phát tại hạch chậu sau 20 tháng điều trị. Trường hợp này

đã được điều trị theo đúng phác đồ ung thư cổ tử cung tái phát. Có một trường hợp di căn xa (di căn phổi) sau 2 năm và đã tử vong sau 33 tháng

• **Mối liên quan giữa tuổi với tái phát – di căn**

Bảng 3.8. Mối liên quan giữa nhóm tuổi với tái phát-di căn

TP-DC \ Tuổi	≤50 Tuổi		>50 Tuổi		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
TP-DC	2	1,7	4	3,4	6	5,0
Không TP-DC	46	38,7	67	56,3	113	95,0
Tổng	48	40,3	71	59,7	119	100,0

Nhận xét: Nhóm tuổi dưới 50 có 2 trường hợp tái phát – di căn, còn lại 4 trường hợp tái phát-di căn ở nhóm tuổi trên 50. Nhận thấy sự liên quan không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm tuổi với tái phát-di căn $p=1,0$.

- **Mối liên quan giữa kích thước tổn thương với tái phát, di căn**

Bảng 3.9. Liên quan giữa kích thước tổn thương với tái phát di căn

TP-DC \ KT U	$1\text{cm} \leq \text{KTU} \leq 2\text{cm}$		KT U ≤ 1cm		Tổng	
	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %	Số lượng	Tỷ lệ %
TP-DC	6	100,0	0	0,0	6	100,0
Không TP-DC	57	95,0	56	93,3	113	95,0
Tổng	63	100,0	56	93,3	119	100,0

Nhận xét: Sự liên quan giữa kích thước tổn thương với tái phát di căn không có ý nghĩa thống kê với $p=0,241$ lớn hơn 0,05.

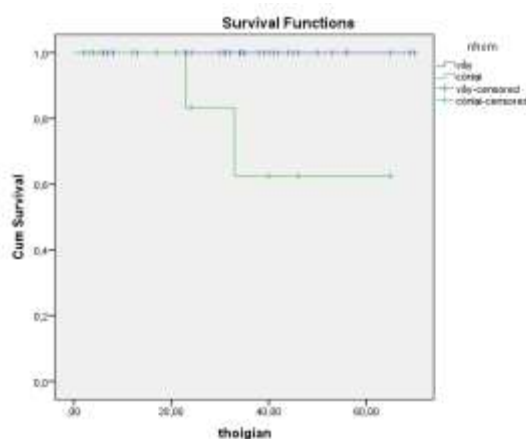
- **Mối liên quan giữa giai đoạn bệnh với tái phát và di căn**

Bảng 3.10. Quan hệ giữa tái phát-di căn với giai đoạn bệnh

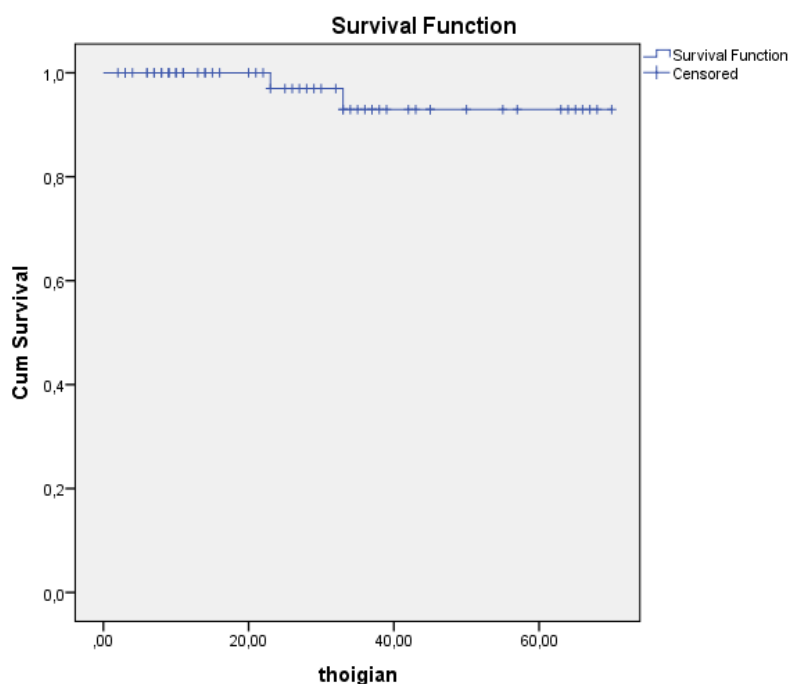
TP-DC \ Giai đoạn	IA		IB		IIA1		Tổng	
	N	%	n	%	n	%	N	%
TP-DC	0	0,0	5	4,2	1	0,8	6	5,0
KHÔNG TP-DC	36	30,3	75	63,0	2	1,7	113	95,0
Tổng	36	30,3	80	67,2	3	2,5	119	100,0

Nhận xét: Sự khác biệt giữa các giai đoạn bệnh với tái phát và di căn không có ý nghĩa thống kê với $p=0,546$ lớn hơn 0,05.

- **Thời gian sống thêm**

**Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giải phẫu bệnh lý**

Nhận xét: Sự khác biệt về thời gian sống thêm giữa hai loại giải phẫu bệnh lý có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$.



Biểu đồ 3.4. Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ 5 năm chung cho các giai đoạn bệnh là 92,9%.

là 17,6%, 12,6%, 69,2%, 2,5%.

Đặc điểm mô bệnh học: Thể mô bệnh học hay gặp nhất là ung thư biểu mô vảy, sau đó là ung thư biểu mô tuyến vảy, ung thư biểu mô tuyến với tỉ lệ lần lượt 79,0%, 16,0%, 5,0%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Tuổi: Nhóm bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn sớm phân bố nhiều ở nhóm tuổi từ 40 đến 60 tuổi, tuổi trung bình 51,35. Trong đó gặp nhiều nhất là 50 đến 59 tuổi chiếm 37%, tuổi trẻ nhất gặp là 34 tuổi, cao nhất là 77 tuổi.

Đặc điểm tổn thương và giai đoạn bệnh: Tổn thương thể sùi hay gặp nhất với 71 trường hợp chiếm 59,7%, tiếp theo là thể loét có 13 trường hợp chiếm 10,9%, thể sùi loét có 10 trường hợp chiếm 8,4%, Có 25 trường hợp chiếm 21% là không thấy hình ảnh tổn thương đại thể. Giai đoạn IA gồm (IA1, IA2) và giai đoạn IB1, IIA1 tỉ lệ phân bố lần lượt

Điều trị: 36 trường hợp giai đoạn IA được phẫu thuật Wertheim typ II, 80 trường hợp giai đoạn IB1, 3 trường hợp giai đoạn IIA1 được phẫu thuật Wertheim typ III, không có trường hợp nào có xâm lấn Parametrium sau phẫu thuật, tất cả diện cắt âm đạo sau mổ đều không còn tổ chức ung thư.

Các tai biến trong và sau mổ của chúng tôi ghi nhận không có bệnh nhân nào chảy máu, không có bệnh nhân nhiễm trùng sau mổ, không có bệnh nhân nào dò tiết niệu. Bệnh nhân bí tiểu sau mổ có 15 bệnh nhân

trên tổng số 119 bệnh nhân chiếm 12,6%. Tất cả số bệnh nhân bí tiểu này lúc xuất viện thì triệu chứng bí tiểu đều biến mất. Không ghi nhận thấy bệnh nhân nào có hình thành nang bạch huyết trong ổ bụng sau mổ. Thời gian nằm viện trung bình là $6,76 \pm 0,95$ ngày.

Tỉ lệ tái phát, di căn: không có bệnh nhân nào có diện cắt âm đạo dương tính sau phẫu thuật. Có 4 bệnh nhân có tái phát mòm cắt âm đạo (3,4%) và hai trong số đó đã tử vong sau khi di căn phổi, có 1 trường hợp tái phát hạch chậu (0,8%). Có 3 trường hợp di căn phổi và tử vong.

Sự liên quan về tái phát di căn giữa các giai đoạn: không có sự liên quan về mặt tái phát di căn giữa các giai đoạn.

Tỉ lệ sống 5 năm toàn bộ chung cho các giai đoạn là 92,9%. Sống thêm toàn bộ 5 năm giai đoạn IA, IB1, IIA1 lần lượt là 100%, 87,3% và 66,7%.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phẫu thuật triệt căn nên được áp dụng cho UTCTC giai đoạn IA, IB1, IIA1 vì kết quả sống thêm tốt, an toàn và tỉ lệ biến chứng thấp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Đặng Thị Việt Bắc**, Nhận xét đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và một số yếu tố nguy cơ tái phát, di căn sau điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn I-II tại bệnh viện K Hà Nội. Luận văn thạc sỹ Y học, trường Đại học Y Hà Nội.
2. **Nguyễn Văn Tuyên**, Kết quả điều trị ung thư cổ tử cung bằng phương pháp phẫu thuật triệt căn. Tạp chí y học Việt Nam Tập 407 tháng 6 – số 2 (2013) trang 6-10.
3. **AJCC** (2018), Cancer staging manual cervical uteri, eight edition.
4. **NCCN Guidelines Version 3.2022** cervical cancer, overview.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN, TÁI PHÁT, DI CĂN BẰNG PHÁC ĐỒ HÓA CHẤT PACLITAXEL – PLATIN KẾT HỢP BEVACIZUMAB TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Đinh Thị Hải Duyên¹, Lê Văn Quảng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và tác dụng không mong muốn của phác đồ paclitaxel – platin kết hợp bevacizumab trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển, tái phát, di căn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu tiến hành trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, tiến triển, di căn được điều trị phác đồ TC (paclitaxel-carboplatin/cisplatin) kết hợp bevacizumab tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2020 đến 01/2024.

Kết quả: 51 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu. Bệnh nhân tái phát sau điều trị hay gặp nhất ở giai đoạn III là 18/51 bệnh nhân, chiếm 35,3%. Có 9/51 (17,6%) bệnh nhân di căn xa ngay tại thời điểm chẩn đoán. Về đáp ứng, 11/51 (21,5%) bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, 28/51 (54,9%) bệnh nhân đạt đáp ứng một phần, tỷ lệ bệnh nhân đạt kiểm soát bệnh là 88,2%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS) là 9,2 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ (OS) là 19,2 tháng. Tác dụng không mong muốn chủ yếu gặp ở độ 1 và 2. Các tác dụng không mong muốn thường gặp là buồn nôn,

hạ bạch cầu trung tính, tiêu chảy và thiếu máu, lần lượt là 21/51 (41,2%), 18/51 (35,3%), 15/51 (29,4%) và 14/51 (27,5%) bệnh nhân. Ghi nhận 7/51 (13,7%) bệnh nhân có chảy máu và 2/51 (3,9%) bệnh nhân có THA độ 2 trong quá trình điều trị bevacizumab.

Kết luận: Phác đồ paclitaxel-platin kết hợp bevacizumab cho kết quả điều trị khả quan và tương đối an toàn.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, Bevacizumab, TC

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF PATIENTS WITH PROGRESSIVE, RECURRENT, METASTATIC CERVICAL CANCER USING TC CHEMOTHERAPY REGIMEN PLUS BEVACIZUMAB AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: To evaluate the treatment outcomes and toxicity of the TC chemotherapy regimen plus bevacizumab in patients with advanced, recurrent, and metastatic cervical cancer at Hanoi Oncology Hospital.

Subjects and Methods: A retrospective and prospective descriptive study was conducted on patients with recurrent, advanced, metastatic cervical cancer treated with TC regimen (paclitaxel-carboplatin/cisplatin) combined with bevacizumab at Hanoi Oncology Hospital from January 2020 to January 2024.

Results: 51 eligible patients were enrolled. Patients who relapsed after treatment were most commonly in stage III, for 35.3% (18/51). There

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Đinh Thị Hải Duyên

Email: dinhhaiduyen1986@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

were 9/51 (17.6%) patients with distant metastasis at the time of diagnosis. Regarding response, 11/51 (21.5%) patients achieved complete response, 28/51 (54.9%) patients achieved partial response, and the clinical benefit rate was 88.2%. The median progression-free survival (PFS) was 9.2 months, and the median overall survival (OS) was 19.2 months. Adverse events were mainly grade 1 and 2. Common adverse events were nausea, neutropenia, diarrhea, and anemia, occurring in 21/51 (41.2%), 18/51 (35.3%), 15/51 (29.4%), and 14/51 (27.5%) patients, respectively. Seven patients (13.7%) had bleeding and 2/51 (3.9%) patients had grade 2 hypertension during bevacizumab treatment.

Conclusion: The regimen yielded favorable treatment outcomes and was relatively safe.

Keywords: Cervical cancer, Bevacizumab, TC.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là một trong những bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở phụ nữ. Theo GLOBOCAN 2022, trên thế giới có 662.301 ca mắc mới và 348.874 ca tử vong, đứng thứ 8 cả về tỷ lệ mắc mới và thứ 9 về tỉ lệ tử vong. Tại Việt Nam mỗi năm trung bình có 4612 ca mắc mới và 2571 ca tử vong, đứng thứ 11 về tỷ lệ mắc mới.¹

Di căn ngay tại thời điểm chẩn đoán trong ung thư cổ tử cung là không thường gặp. Tuy nhiên, sau khi điều trị, tỷ lệ tiến triển, tái phát, di căn xa dao động khoảng 15 - 61%.² Với những bệnh nhân giai đoạn tiến triển, tái phát, di căn không có chỉ định điều trị tại chỗ tại vùng, hóa trị là phương pháp điều trị nền tảng để kiểm soát, giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng của UTCTC đối với hóa trị còn khiêm

tốn. Sự ra đời những phương pháp điều trị mới để cải thiện thời gian sống thêm và chất lượng cuộc sống ở nhóm bệnh nhân này là tất yếu; trong số các tác nhân sinh học mới, liệu pháp chống tăng sinh mạch là một trong những thuốc đã chứng minh qua nhiều nghiên cứu lớn mang lại hiệu quả cao trong điều trị nhiều bệnh ung thư.

Yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) là yếu tố trung gian chính của sự hình thành mạch khối u. Bevacizumab, một kháng thể đơn dòng trung hòa VEGF được nhân tính hóa, có hoạt tính đơn tác nhân trong ung thư biểu mô cổ tử cung tiến triển, tái phát, di căn đã được điều trị trước đó.^{3,4} Tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, điều trị UTCTC tiến triển, tái phát, di căn bằng phác đồ hóa chất kết hợp với bevacizumab đã bắt đầu tiến hành năm 2016 đã được đưa vào trong các hướng dẫn điều trị UTCTC được phê duyệt tại Mỹ, Châu Âu và hướng dẫn điều trị của Bộ y tế Việt Nam.⁵ Mặc dù đã có báo cáo trước đây của chúng tôi đánh giá bước đầu của phác đồ này, tuy nhiên còn chưa đầy đủ về thông tin tiên lượng sống. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: **"Kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển, tái phát, di căn bằng phác đồ hóa chất paclitaxel – platin kết hợp bevacizumab tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội"** với hai mục tiêu:

1. Đánh giá kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển, tái phát, di căn bằng phác đồ hóa chất paclitaxel – platin kết hợp bevacizumab tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội
2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của phác đồ điều trị trên nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 51 bệnh nhân được điều trị chuẩn theo phác đồ paclitaxel – platin kết hợp bevacizumab tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội trong 4 năm từ tháng 1/2020 đến tháng 1/2024.

2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- BN được chẩn đoán xác định là UTCTC dựa vào kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy hoặc ung thư biểu mô tuyến xâm nhập.

- Giai đoạn tiến triển, tái phát, di căn xa sau điều trị triệt căn bằng phẫu thuật, xạ trị, hóa xạ trị đồng thời hoặc di căn tại thời điểm chẩn đoán, không có chỉ định điều trị tại chỗ, tại vùng.

- Chỉ số toàn trạng: PS (Performance Status) từ 0-2.

- Có tổn thương đích đánh giá được đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1.

- Điều trị ít nhất 3 chu kỳ bevacizumab phối hợp TC.

- Chức năng gan thận tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.

- Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ thông tin trong điều trị và theo dõi sau điều trị.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân mắc các bệnh mãn tính khác có nguy cơ tử vong gần.

- Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.

- Có di căn não.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

- Phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu

- Mẫu và phương pháp chọn mẫu. Lấy mẫu thuận tiện: 51 BN tham gia NC

2.2.2. Cách thức tiến hành nghiên cứu

- Bước 1: Lựa chọn bệnh nhân phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu.

- Bước 2: Đánh giá kết quả điều trị về tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển, sống thêm toàn bộ; ghi nhận các tác dụng không mong muốn theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính của NCI-CTCAE 5.0.

2.3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu mô tả, không can thiệp vào quá trình điều trị của người bệnh. Các thông tin về tình trạng bệnh và các thông tin khác của bệnh nhân được giữ kín. Kết quả nghiên cứu chỉ nhằm mục đích nâng cao chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống cho người bệnh, không nhằm mục đích nào khác.

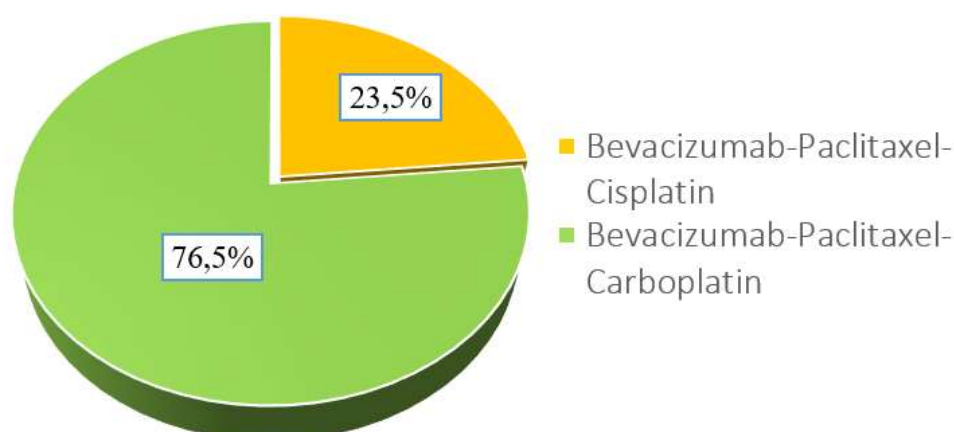
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Thông tin bệnh nhân và điều trị

Bảng 3.1. Giai đoạn bệnh ban đầu

Giai đoạn	Số BN	Tỷ lệ (%)
I	12	23,5
II	11	21,6
III	18	35,3
IVA	1	2,0
IVB	9	17,6
Tổng	51	100

Nhận xét: Tại thời điểm chẩn đoán tỷ lệ BN tái phát sau điều trị cao nhất là giai đoạn III chiếm 35,3%. Tỷ lệ di căn xa ngay từ thời điểm chẩn đoán chưa qua điều trị là 17,6%.



Biểu đồ 3.1. Phác đồ hóa chất được sử dụng

Nhận xét: Tỷ lệ BN dùng phác đồ bevacizumab-paclitaxel-cisplatin; bevacizumab-paclitaxel-carboplatin lần lượt là 23,5% và 76,5%. 100% bệnh nhân điều trị liệu hóa chất ở mức >90% liều tiêu chuẩn.

Bảng 3.2. Số chu kỳ bệnh nhân đã điều trị

Đặc điểm số lượng chu kỳ điều trị	Giá trị
Tổng số chu kỳ điều trị	293
Trung bình	$5,7 \pm 2,3$
Giá trị nhỏ nhất	3
Giá trị lớn nhất	12

Nhận xét: Tổng số chu kỳ điều trị cho 51 BN là 293. Số chu kỳ đã điều trị trung bình là: $5,7 \pm 2,3$. Bệnh nhân được điều trị ít nhất 3 chu kỳ, điều trị nhiều nhất là 12 chu kỳ.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Đánh giá đáp ứng điều trị

Bảng 3.3. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị của bệnh nhân

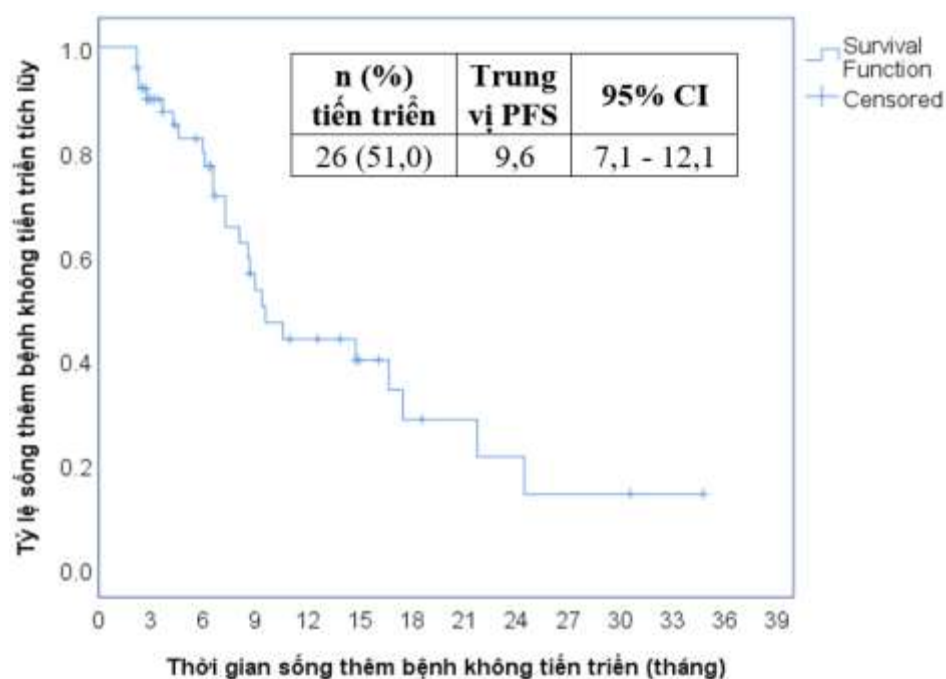
Đặc điểm	Số BN (n=51)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng điều trị		
Đáp ứng hoàn toàn (CR)	11	21,5
Đáp ứng một phần (PR)	28	54,9
Bệnh giữ nguyên (SD)	6	11,8
Bệnh tiến triển (PD)	6	11,8
Tổng	51	100
Tỷ lệ đạt lợi ích lâm sàng	45	88,2

Nhận xét: Tỷ lệ BN đáp ứng hoàn toàn chiếm 21,5%. Hơn nửa số BN đáp ứng một phần (54,9%), tỷ lệ bệnh giữ nguyên là 11,8%. Tỷ lệ đạt lợi ích lâm sàng là 88,2%.

Trong quá trình điều trị có 6 bệnh nhân bệnh tiến triển chiếm 11,8%.

3.2.2. Thời gian sống thêm

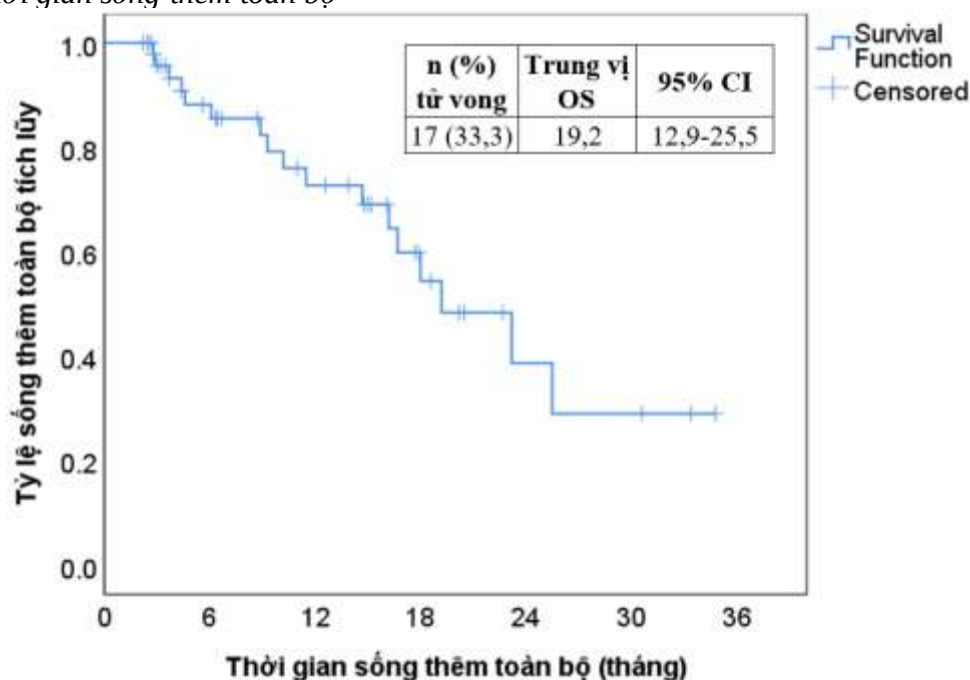
a. Thời gian sống thêm không tiến triển



Biểu đồ 3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (n=51)

Nhận xét: Kết thúc thời gian theo dõi ghi nhận 26/51 BN đã tiến triển. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển có trung vị là 9,6 tháng (95%CI: 7,1 - 12,1).

b. Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ (n=51)

Nhận xét: Kết thúc thời gian theo dõi ghi nhận 17/51 BN (33,3%) đã tử vong. Giá trị trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 19,2 tháng (95% CI: 12,9-25,5).

3.3. Tác dụng không mong muốn

Bảng 3.4. Tác dụng không mong muốn chung của phác đồ

TDKMM	Mọi mức độ (1 - 4)		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ bạch cầu hạt	18	35,3	9	17,7	4	7,8	2	3,9	3	5,9
Hạ tiểu cầu	9	17,7	6	11,8	2	3,9	1	2,0	0	0
Thiếu máu	14	27,5	11	21,6	3	5,9	0	0	0	0
Buồn nôn, nôn	21	41,2	13	25,5	8	15,7	0	0	0	0
Viêm miệng	7	13,7	5	9,8	2	3,9	0	0	0	0
Tiêu chảy	15	29,4	9	17,7	4	7,8	2	3,9	0	0
Tăng men gan	7	13,7	6	11,7	1	2,0	0	0	0	0
Suy thận	2	3,9	2	3,9	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết chủ yếu gặp độ 1,2. Tỷ lệ bệnh nhân hạ bạch cầu hạt độ 3 (3,9%) và 3 bệnh nhân hạ bạch cầu hạt độ 4 (5,9%). Có 1 bệnh nhân có hạ tiểu độ 3 (2,0%). Có 2/51 bệnh nhân tiêu chảy độ 3.

Bảng 3.5. Tác dụng không mong muốn liên quan đến bevacizumab

TDKMM	Mọi mức độ (1 - 4)		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng huyết áp	2	3,9	0	0	2	3,9	0	0	0	0
Chảy máu	7	13,7								
Vị trí chảy máu (n=7)										
Đại tiện ra máu	1	14,3								
Ra máu âm đạo	2	28,6								
Tiểu máu	4	57,1								

Nhận xét: Ghi nhận 2/51 bệnh nhân có THA độ 2 trong quá trình điều trị bevacizumab. Tỷ lệ biến chứng chảy máu là 13,7%. Không ghi nhận trường hợp nào thủng tiêu hóa hoặc huyết khối.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Thông tin bệnh nhân và điều trị

Giai đoạn bệnh ban đầu là yếu tố quyết định dự đoán khả năng tái phát di căn của bệnh ung thư nói chung và ung thư cổ tử

cung nói riêng. Bệnh nhân giai đoạn càng muộn thì tỷ lệ tái phát di căn càng cao và thời gian xuất hiện tái phát di căn sau điều trị càng sớm. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 82,4% trường hợp tái phát sau điều trị, trong khi đó chỉ có 17,6% trường hợp có di căn xa ngay từ thời điểm chẩn đoán. Kết quả tương đồng với nghiên cứu GOG-240 cho thấy tỷ lệ di căn ngay từ đầu là 17,2%.⁵

Trong nghiên cứu của chúng tôi, phác đồ hóa chất dùng kết hợp với bevacizumab là

paclitaxel-cisplatin chiếm 23,5% và paclitaxel-carboplatin chiếm 76,5%. Cơ sở chọn phác đồ điều trị cisplatin hay carboplatin dựa trên kết quả của nghiên cứu JCOG 0505, với bệnh nhân chưa điều trị cisplatin trước đó sẽ ưu tiên dùng phác đồ cisplatin nếu không có chống chỉ định do kết quả nghiên cứu này cho thấy trên nhóm bệnh nhân này có tiên lượng sống và đáp ứng tốt hơn khi điều trị cisplatin thay vì carboplatin, bệnh nhân đã điều trị cisplatin trước đó sẽ được điều trị phác đồ chứa carboplatin. Nghiên cứu JGOG 0505 tiến hành trên 253 bệnh nhân UTCTC tái phát di căn, kết quả chung phác đồ carboplatin - paclitaxel tương đương với phác đồ cisplatin - paclitaxel.⁶

4.2. Kết quả điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 51 bệnh nhân ung thư CTC tái phát di căn được điều trị hóa chất paclitaxel-cisplatin hoặc paclitaxel-carboplatin kết hợp bevacizumab, có 11/51 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm 21,5%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 54,9%, tỷ lệ đáp ứng chung là 76,4%, tỷ lệ bệnh giữ nguyên chiếm 11,8%, tỷ lệ bệnh nhân đạt được lợi ích lâm sàng là 88,2%. Trong nghiên cứu GOG-240 với đối tượng bệnh nhân như trên chia làm 2 nhánh, điều trị hoá chất đơn thuần ở nhánh 1, kết hợp thêm bevacizumab ở nhánh 2. Kết quả tỷ lệ đáp ứng ở nhánh 2 là 50,4% so với nhánh 1 là 45%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 15,7% so với nhánh 1 là 7,8%. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ đáp ứng chung cao hơn so với nghiên cứu GOG 240, tuy nhiên có 6,96% số bệnh nhân trong nghiên cứu

GOG 240 không có thông tin đánh giá nên kết quả về tỷ lệ đáp ứng có thể còn cao hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9,2 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 19,2 tháng. Kết quả tương đồng với nghiên cứu pha III GOG 240 đánh giá lợi ích của việc kết hợp thêm bevacizumab có thời gian sống thêm không tiến triển trung vị và toàn bộ trung vị lần lượt là 8,2 tháng và 17 tháng; trong nghiên cứu này thì thời gian sống thêm không tiến triển và toàn bộ ở nhánh điều trị hoá chất đơn thuần lần lượt là 5,7 và 13,3 tháng.⁵

4.3. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết là tác dụng phụ thường gặp nhất của nhiều phác đồ hóa chất, bao gồm tác dụng phụ trên các dòng hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết thường gặp nhất là hạ bạch cầu đa nhân trung tính chiếm 35,3% trong đó chủ yếu hạ bạch cầu hạt độ 1-2 là 25,5% và độ 3-4 là 9,8%; tỷ lệ bệnh nhân có hạ tiểu cầu là 17,7%; trong đó gặp chủ yếu là độ 1-2; chỉ có 1/51 bệnh nhân hạ tiểu cầu độ 3; tác dụng phụ thiếu máu do điều trị hóa chất chỉ gặp ở độ 1-2 (độ 1: 21,6%; độ 2: 5,9%).

Về tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết, tác dụng phụ trên gan biểu hiện qua tăng men gan AST/ALT ít gặp với tỷ lệ 13,7% trong đó chủ yếu là độ I là 11,7%, độ 2 là 2%; 3,9% bệnh nhân có tăng creatinin trong quá trình điều trị và chỉ ở độ 1; tỷ lệ

BN nôn, buồn nôn là 41,2%, viêm miệng 13,7%, tiêu chảy 29,4%.

Biến chứng liên quan đến điều trị bevacizumab cũng tương đối ít gặp. Ghi nhận 2/51 bệnh nhân có THA độ 2 trong quá trình điều trị bevacizumab. Tỷ lệ biến chứng chảy máu là 13,7%. Không ghi nhận trường hợp nào thủng tiêu hóa hoặc huyết khối.

Như vậy, các tác dụng phụ trên hệ tạo huyết cũng như ngoài hệ tạo huyết đều gặp với những tỉ lệ thấp và không gặp ở mức độ nặng. Hầu hết các trường hợp gặp tác dụng phụ đều có thể khắc phục hoặc dự phòng được mà không cần giảm liều hóa chất hoặc ngừng điều trị.

V. KẾT LUẬN

Phác đồ hoá chất Paclitaxel – platin kết hợp với bevacizumab có hiệu quả cao hơn điều trị hoá trị đơn thuần với bệnh nhân ung thư cổ tử cung giai đoạn tiến triển, tái phát, di căn với độc tính dung nạp tương tự phác đồ hoá chất đơn thuần, các độc tính liên quan đến bevacizumab tương đối thấp và có thể quản lý được.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-263.
2. **SEER Cancer Statistics Review 1975-2006 - Previous Version - SEER Cancer Statistics.**
3. **Monk BJ, Sill MW, Burger RA, Gray HJ, Buekers TE, Roman LD.** Phase II trial of bevacizumab in the treatment of persistent or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2009;27(7):1069-1074.
4. **Ferrara N, Hillan KJ, Gerber HP, Novotny W.** Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2004;3(5):391-400.
5. **Tewari KS, Sill MW, Long HJ, et al.** Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(8):734-743.
6. **Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al.** Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2015;33(19):2129-2135.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TIỀN LIỆT TUYẾN GIAI ĐOẠN IV BẰNG DOCETAXEL KẾT HỢP VỚI LIỆU PHÁP ỨC CHẾ ANDROGEN

Phùng Ngọc Nam¹, Nguyễn Thị Thu Hương²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị, tác dụng không mong muốn của phác đồ Docetaxel kết hợp với liệu pháp ức chế Androgen (ADT) trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV có yếu tố tiên lượng xấu.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả hồi cứu trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV điều trị với Docetaxel và ADT tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2019 đến 9/2024.

Kết quả: 40 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 66 tuổi và 36 (90%) bệnh nhân có chỉ số PS 0-1. Điểm gleason thường gặp là 8-10, ở 27/40 (67,5%) bệnh nhân. PSA trung bình trước điều trị là 314 ng/ml. Vị trí di căn thường gặp là xương 37/40 (92,5%) bệnh nhân, hạch 28/40 (70%). Về kết quả điều trị, có 34 (85%) bệnh nhân đạt đáp ứng 1 phần, 6 (15%) bệnh nhân bệnh giữ nguyên. Tỷ lệ đạt PSA ≤ 4 ng/ml trong khoảng thời gian ≤ 6 tháng là 70% (28 bệnh nhân). Tỷ lệ bệnh nhân đạt PSA $< 0,2$ ng/ml tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng là 30% (12 bệnh nhân) và 37,5% (15 bệnh nhân). Thời gian trung bình đến tiến triển lâm sàng là 23,8 tháng.

Thời gian đến kháng cắt tinh hoàn trung bình là 22,9 tháng. Tác dụng không mong muốn thường gặp là hạ bạch cầu trung tính, gặp ở 24 (60%) bệnh nhân, trong đó 6 (15%) bệnh nhân từ độ 3 trở lên.

Kết luận: Docetaxel là phác đồ có hiệu quả tốt trong điều trị ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV có yếu tố tiên lượng xấu với tác dụng không mong muốn chủ yếu là hạ bạch cầu.

Từ khóa: Ung thư tuyến tiền liệt, giai đoạn IV, docetaxel, ức chế androgen

SUMMARY

OUTCOMES OF FIRST-LINE TREATMENT WITH DOCETAXEL COMBINED WITH ANDROGEN DEPRIVATION THERAPY IN PATIENTS WITH STAGE IV PROSTATE CANCER

Purpose: To evaluate treatment outcomes and side effects of Docetaxel combined with Androgen deprivation therapy (ADT) in patients with stage IV prostate cancer with poor prognostic factors.

Materials and methods: Retrospective descriptive study was conducted on stage-IV prostate cancer patients treated with Docetaxel and ADT at Hanoi Oncology Hospital from January 2019 to September 2024.

Results: 40 patients were enrolled. Their mean age was 66 years, and 36 (90%) patients had PS score of 0-1. Most patients (27 cases – 67.5%) had the Gleason score of 8-10s. The mean pre-treatment PSA was 314 ng/ml. The

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Trường đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Ngọc Nam

Email: dr.p.nam@gmail.com

Ngày nhận bài: 18/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 01/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

common metastatic sites were bone, observed in 37/40 (92.5%) patients and lymph nodes, in 28/40 (70%) patients. Regarding the treatment response, 34 (85%) patients achieved a partial response, and 6 (15%) patients had stable disease. The rate of achieving PSA ≤ 4 ng/ml within ≤ 6 months was 70% (28 patients). The rate of patients achieving PSA < 0.2 ng/ml at 6 months and 12 months was 30% (12 patients) and 37.5% (15 patients). The median time to progression was 23.8 months. The median time to castration resistance was 22.9 months. The most common side effect was neutropenia, occurring in 24 (60%) patients, 6 (15%) of them were at grade 3 or higher.

Conclusion: Docetaxel is an effective regimen in the treatment of stage IV prostate cancer with poor prognostic factors, with the common side effect being leukopenia.

Keywords: Prostate cancer, stage IV, docetaxel, androgen deprivation therapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2020, trên thế giới ung thư tuyến tiền liệt là loại ung thư đứng thứ hai về tỉ lệ mắc mới ở nam giới với tỉ lệ 30,7/100.000 dân và đứng thứ 6 về tỉ lệ tử vong với tỉ lệ 7,7/100.000 dân. Tại Việt Nam, UTTL đứng thứ 5 về tỉ lệ mắc mới với tỉ lệ 12,2/100000 dân và đứng thứ 7 về tỉ lệ tử vong với tỉ lệ 5,1/100000 dân. Bệnh thường phát hiện muộn, khoảng 1 nửa số bệnh nhân khi chẩn đoán đã có di căn xa, vị trí di căn thường gặp là phổi và xương[8].

Điều trị dựa vào phân loại các yếu tố nguy cơ (giai đoạn bệnh TNM, điểm Gleason, nồng độ PSA và thời gian mong đợi sống). Các phương pháp điều trị bao gồm: phẫu thuật, xạ trị (xạ trị chiếu ngoài, xạ trị áp sát), nội tiết và hóa trị[8].

UTTL ở giai đoạn di căn, điều trị nội tiết với liệu pháp ức chế androgen là điều trị cơ bản. Với những bệnh nhân có yếu tố tiên lượng xấu điều trị hóa trị Docetaxel kết hợp với cắt tinh hoàn đã được chứng minh làm tăng hiệu quả điều trị qua nhiều nghiên cứu trên thế giới, như nghiên cứu CHAARTED cho kết quả cải thiện OS có ý nghĩa thống kê ở nhóm bệnh nhân điều trị kết hợp là 51,2 tháng so với 34,4 tháng ở nhóm điều trị liệu pháp ức chế Androgen đơn thuần. Docetaxel cũng đã được đưa vào các hướng dẫn thực hành lâm sàng như NCCN, ASMO, hướng dẫn chẩn đoán và điều trị của bộ y tế...[8].

Tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá về phác đồ Docetaxel kết hợp với liệu pháp ức chế Androgen bước 1 trên nhóm bệnh nhân UTTL giai đoạn IV. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với mục tiêu: **Đánh giá kết quả điều trị, tác dụng không mong muốn của phác đồ Docetaxel kết hợp với liệu pháp ức chế Androgen trên bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV có yếu tố tiên lượng xấu.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: từ 01/2019 đến 9/2024
- Địa điểm: bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Đối tượng nghiên cứu: bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV điều trị với Docetaxel và liệu pháp ức chế androgen tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2019 đến 9/2024.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
 - + Từ 18 tuổi trở lên
 - + Chẩn đoán xác định bằng mô học là Adenocarcinoma tuyến tiền liệt
 - + Bệnh được chẩn đoán xác định giai đoạn IV với các yếu tố tiên lượng xấu: di căn

nội tạng và/hoặc có từ 4 vị trí di căn xương trở lên trong đó ít nhất một tổn thương ngoài khung chậu và cột sống.[8]

+ Tổng trạng theo ECOG/WHO là 0 đến 2.

+ Có đầy đủ thông tin

- Tiêu chuẩn loại trừ

+ Những chống chỉ định y khoa đối với điều trị Docetaxel và liệu pháp ức chế androgen: suy thận (mức lọc cầu thận < 30 ml/phút), suy tủy, suy tim NYHA 3 trở lên, Alanine aminotransferase (ALT) và aspartate aminotransferase (AST) > 2,5x giới hạn bình thường trên (ULN) nếu không có bằng chứng di căn gan hoặc > 5x ULN khi có di căn gan.

+ Những BN ngưng dùng thuốc (khi bệnh chưa có dấu hiệu tiến triển) vì lý do chủ quan của BN và người nhà, BN từ chối hợp tác, không theo dõi được.

+ Được biết hoặc nghi ngờ quá mẫn với bất kỳ thành phần nào của phác đồ điều trị.

+ Bằng chứng sa sút trí tuệ, thay đổi trạng thái tinh thần, hoặc bất kỳ tình trạng về tâm thần nào khác làm cho bệnh nhân không thể hiểu và trả lời bằng câu hỏi nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu:

- **Thiết kế nghiên cứu:** nghiên cứu mô tả hồi cứu

- **Mẫu và phương pháp chọn mẫu:**

Phương pháp chọn mẫu: chọn mẫu thuận tiện

Cỡ mẫu: 40 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ được thu thập thông tin.

Bước 1: Thu thập thông tin trước điều trị: theo bệnh án nghiên cứu

Bước 2: Thu thập thông tin quá trình điều trị

- Bệnh nhân được điều trị bằng phác đồ Docetaxel kết hợp ADT như sau

+ Docetaxel 75 mg/m² truyền ngày 1 chu kỳ 21 ngày. Tổng số chu kỳ tối đa là 6 hoặc khi bệnh tiến triển hay có tác dụng phụ cần phải ngừng điều trị.

+ Cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật hoặc bằng thuốc (Goserelin tiêm dưới da ngày 1 chu kỳ 28 ngày)

+ Bicalutamide uống 1 viên/ngày bắt đầu trước điều trị cắt tinh hoàn bằng thuốc đồng vận LHRH (ví dụ: Goserelin...) ít nhất 7 ngày có thể kéo dài đến 1 tháng.

- Các điều trị phối hợp khác: di căn xương (tia xạ giảm đau, chống chèn ép, các thuốc ức chế hủy xương), di căn não (xạ trị toàn não hoặc xạ phẫu) được ghi nhận trong quá trình điều trị.

- Sau 6 chu kỳ điều trị nếu bệnh đáp ứng hoặc giữ nguyên bệnh nhân được ngừng điều trị Docetaxel và tiếp tục điều trị ADT, theo dõi định kỳ 3 tháng/lần. Nếu bệnh tiến triển, bệnh nhân được tiếp tục điều trị đặc hiệu bước 2 hoặc điều trị chăm sóc giảm nhẹ.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

Sau mỗi đợt điều trị BN được ghi nhận những đáp ứng lâm sàng và các tác dụng không mong muốn, xét nghiệm PSA, công thức máu, sinh hóa máu.

Các BN có triệu chứng lâm sàng thuyên giảm hoặc ổn định được làm các xét nghiệm đánh giá mỗi 3 tháng/lần, bao gồm chụp Cộng hưởng từ vùng chậu, chụp cắt lớp lồng ngực – bụng, chụp MRI hoặc cắt lớp sọ não đối với những trường hợp có di căn não, xét nghiệm PSA, công thức máu, sinh hóa máu. Với bệnh nhân có triệu chứng tiến triển trên lâm sàng hoặc sinh hóa có thể được đánh giá sớm.

Đánh giá đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (mô mềm) và/hoặc PCWG3 (xương), đáp ứng PSA (tỉ lệ bệnh nhân đạt PSA ≤ 0,2 ng/ml sau 3, 6 và 12

tháng, tỉ lệ bệnh nhân đạt PSA ≤ 4 ng/ml trong thời gian ≤ 6 tháng), thời gian trung bình đến kháng cắt tinh hoàn, thời gian trung bình đến tiến triển lâm sàng (cPFS).

Đánh giá tác dụng không mong muốn:

dựa vào phân độ của WHO và Viện Ung thư Hoa Kỳ NCI – CTCAE.

Thu thập và xử lý số liệu: Các thông tin thu thập được mã hoá và xử lý trên phần mềm SPSS 25.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Tuổi trung bình	66	
Chỉ số PSA trung bình	314	
Chỉ số toàn trạng		
0	15	37,5
1	21	52,5
2	4	10
Chỉ số Gleason		
Không xác định	2	5
7	11	27,5
8-10	27	67,5
Vị trí di căn		
Phổi	11	27,5
Hạch	28	70
Xương	37	92,5
Gan	3	7,5

Nhận xét: 92,5% tổng số bệnh nhân có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa đi kèm. 90% có chỉ số toàn trạng 0 và 1. Điểm Gleason từ 8-10 chiếm tỉ lệ cao nhất 67,5%. Xương là vị trí di căn thường gặp nhất chiếm 92,5%.

Đặc điểm phương pháp điều trị

Bảng 3.2. Đặc điểm về phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị		Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Điều trị đủ 6 chu kỳ Docetaxel		40	100
Điều trị cắt tinh hoàn	Phẫu thuật	19	47,5
	Nội khoa	21	52,5
Điều trị phối hợp	Xạ trị triệu chứng	6	15
	Điều trị thuốc chống hủy xương	37	92,5

Nhận xét: 100% bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ hóa trị. Tỉ lệ điều trị cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật và nội khoa gần tương đương nhau. 6 bệnh nhân (15%) cần xạ trị triệu chứng làm giảm chèn ép, giảm đau do tổn

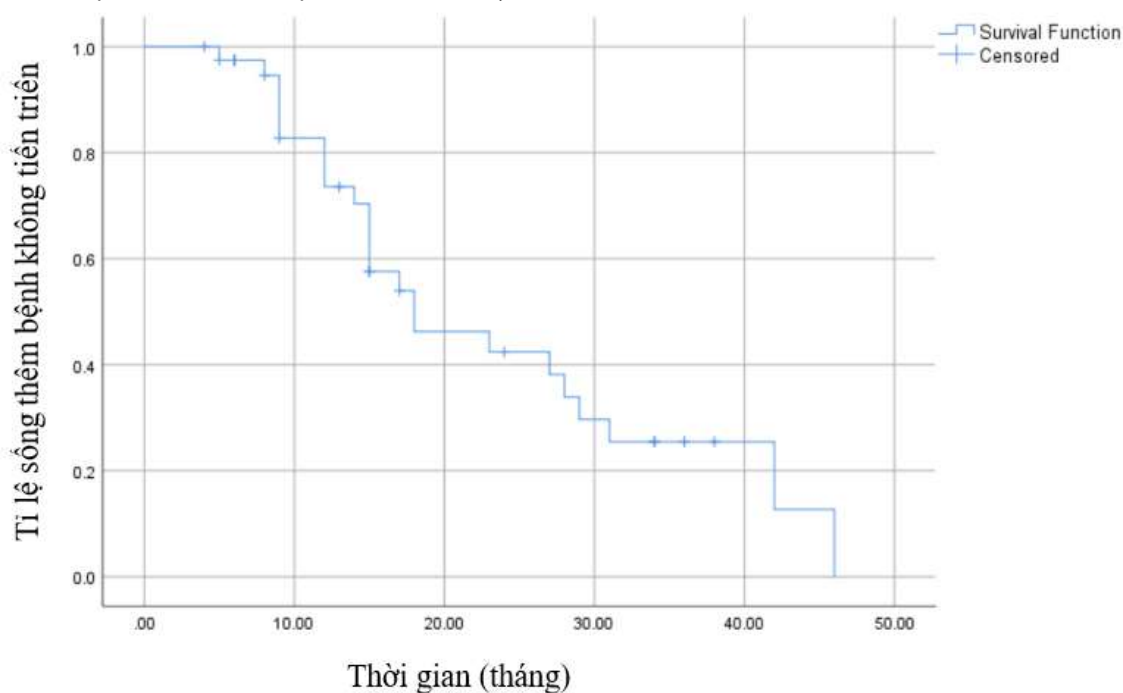
thương xâm lấn hoặc di căn xương. Tất cả các bệnh nhân có di căn xương đều được điều trị acid Zoledronic.

Đáp ứng điều trị

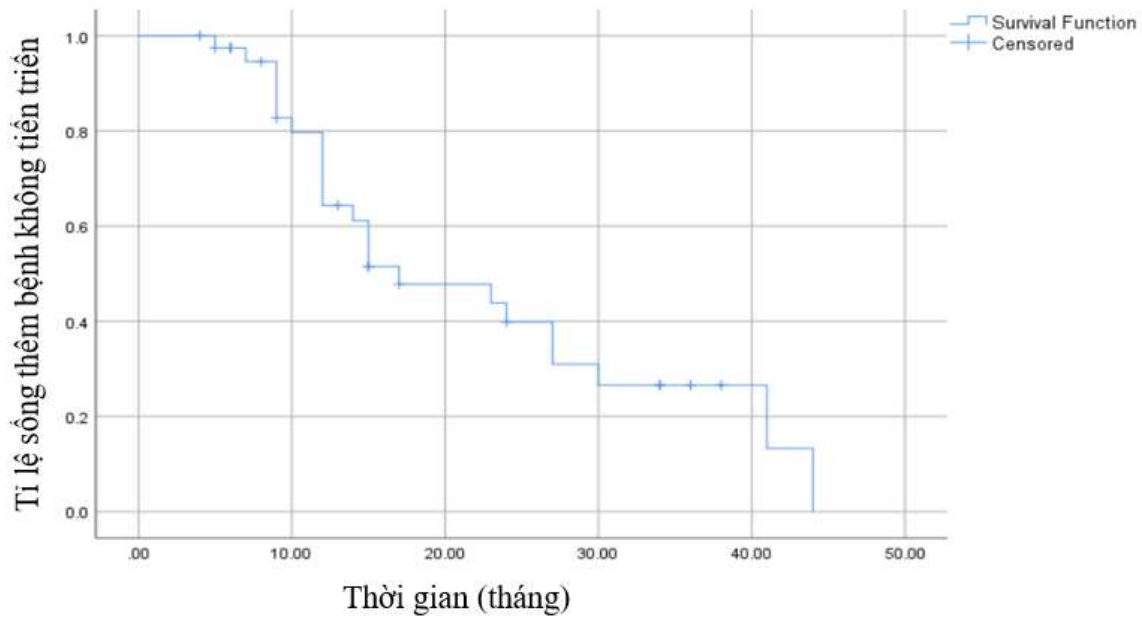
Bảng 3.3. Đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST và đáp ứng PSA

Đáp ứng		n	%
Đáp ứng khách quan theo tiêu chuẩn RECIST	Đáp ứng hoàn toàn	0	0
	Đáp ứng một phần	34	85
	Bệnh giữ nguyên	6	15
	Bệnh tiến triển	0	0
Chỉ số PSA đạt < 4 ng/ml	≤6 tháng	28	70
	>6 tháng	12	30
Tỉ lệ đáp ứng PSA ≤ 0,2 ng/ml	6 tháng	12	30
	12 tháng	15	37,5

Nhận xét: 100% bệnh nhân trong nghiên cứu đều có đáp ứng với điều trị, trong đó 85% đáp ứng 1 phần và 15% bệnh giữ nguyên. Phần lớn bệnh nhân đạt mức PSA dưới 4 ng/ml trong vòng 6 tháng (70%). Số bệnh nhân còn đáp ứng PSA ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng chiếm tỉ lệ khá cao lần lượt là 30% và 37,5%.

**Biểu đồ 3.1. Thời gian đáp ứng đến khi tiến triển lâm sàng**

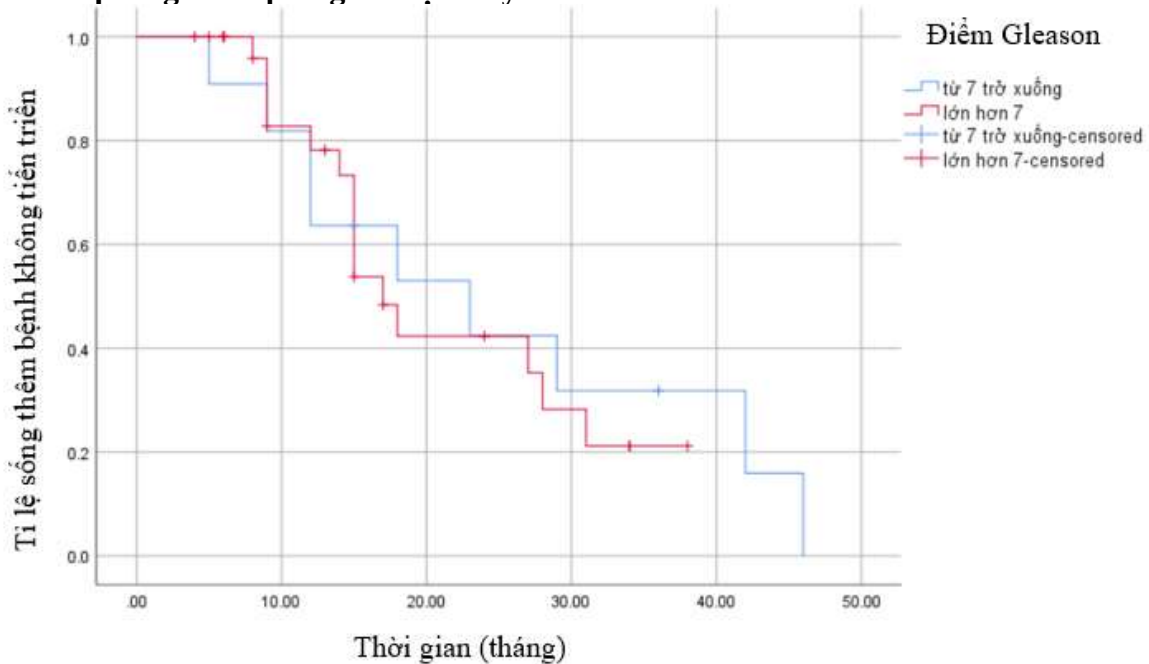
Nhận xét: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển lâm sàng trung bình là 23,8 tháng với 95% CI: 18,9 – 28,8



Biểu đồ 3.2. Thời gian đáp ứng đến khi kháng cắt tinh hoàn

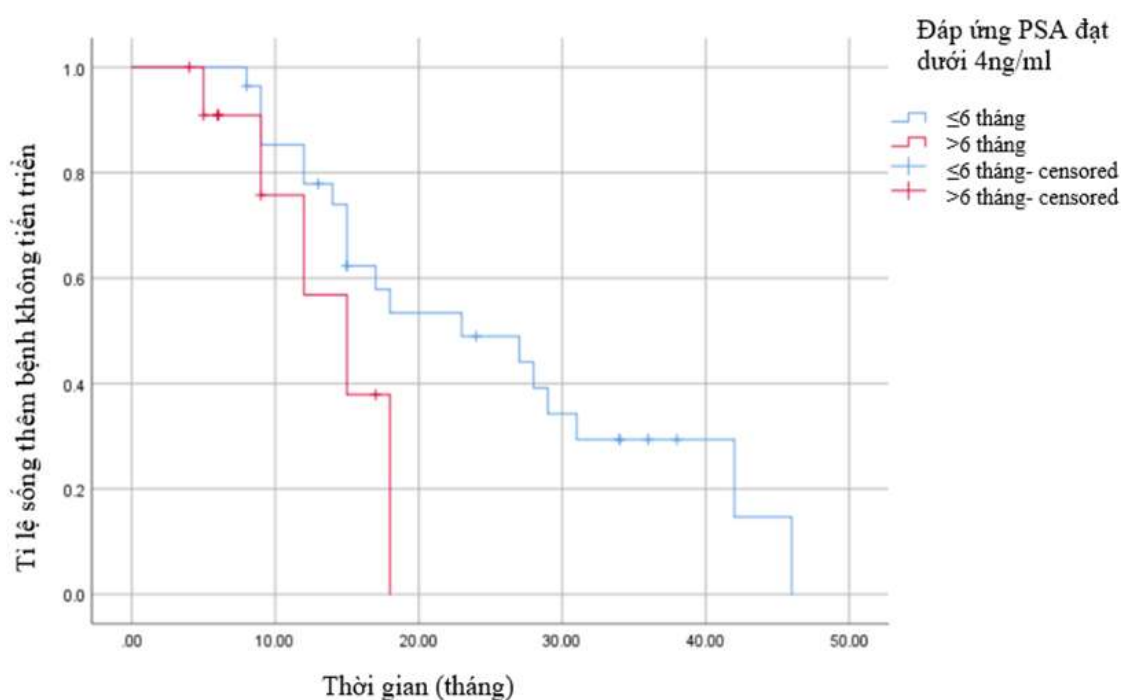
Nhận xét: Thời gian đáp ứng đến khi kháng cắt tinh hoàn trung bình là 22,9 tháng với 95% CI: 18,1 – 27,8 (24 bệnh nhân tiến triển)

Liên quan giữa đáp ứng và một vài yếu tố khác



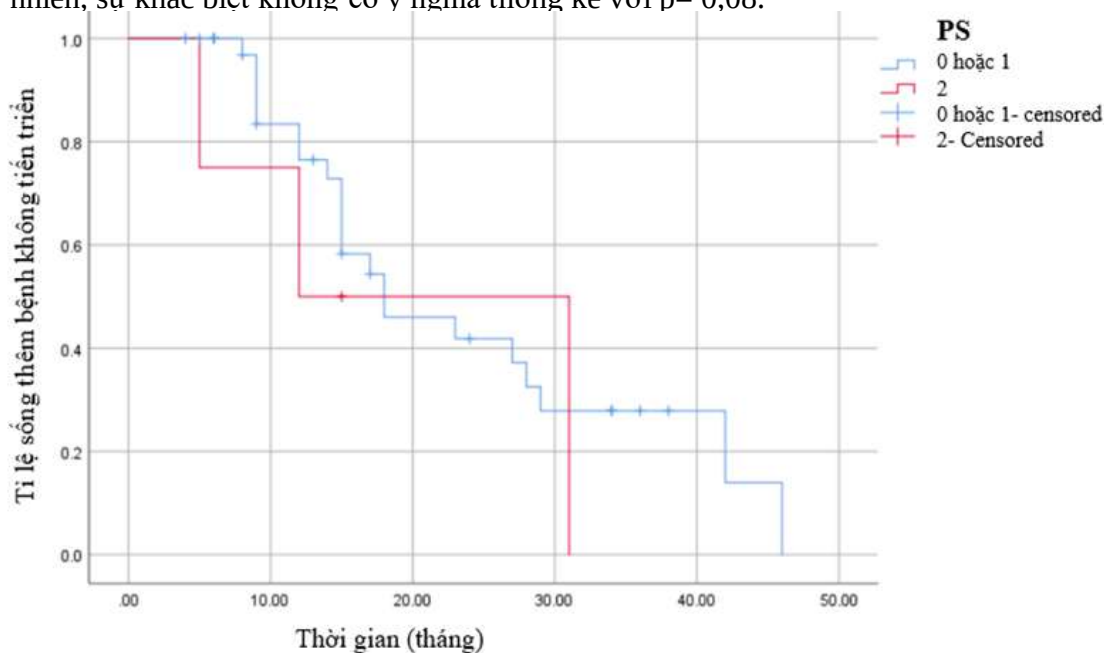
Biểu đồ 3.3. Liên quan thời gian đáp ứng đến tiến triển lâm sàng với điểm Gleason

Nhận xét: Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển lâm sàng của nhóm có điểm Gleason ≤ 7 là $24,9 \pm 4,8$ và nhóm Gleason > 7 là $21,8 \pm 2,4$. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $P=0,7$



Bảng 3.4. Liên quan thời gian đáp ứng đến tiến triển lâm sàng với thời gian đáp ứng PSA

Nhận xét: Thời gian đáp ứng trung bình của nhóm đạt đáp ứng PSA ≤ 4 ng/ml dưới 6 tháng là $25,6 \pm 2,8$ tháng cao hơn nhóm đạt đáp ứng PSA trên 6 tháng là $13,8 \pm 1,8$ tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,08$.



Bảng 3.5. Liên quan thời gian đáp ứng đến tiến triển lâm sàng với chỉ số toàn trạng

Nhận xét: Thời gian đáp ứng trung bình của nhóm PS < 2 là $24,3 \pm 2,7$ tháng lớn hơn nhóm PS=2 là $19,7 \pm 7,1$ tháng. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p = 0,51$.

Tác dụng không mong muốn**Bảng 3.4. Các tác dụng phụ gặp phải**

Tác dụng phụ	Tổng		Độ 3,4	
	n	%	N	%
Hạ bạch cầu trung tính	34	60	6	15
Sốt hạ bạch cầu	1	2,5	1	2,5
Thiếu máu	10	25	0	0
Buồn nôn	15	37,5	0	0
Mệt mỏi	14	35	0	0
Rối loạn thần kinh cảm giác	6	15	0	0
Phù ngoại biên	14	35	0	0
Khác	3	7,5	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ thường gặp là hạ bạch cầu trung tính (60%), trong đó, độ ≥ 3 chiếm 15%. Một số tác dụng phụ hay gặp khác như: phù ngoại vi (35%), thiếu máu (25%), buồn nôn (37,5%), mệt mỏi (35%), rối loạn thần kinh cảm giác (15%) và một số tác dụng phụ khác xuất hiện với tỉ lệ thấp như: đau nhức khớp, rụng tóc... nhưng đều ở độ 1 hoặc 2.

IV. BÀN LUẬN**Một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả bệnh nhân đều trên 40 tuổi. Tuổi trung bình là $66 \pm 7,7$ và thấp nhất là 45 tuổi, cao nhất là 81 tuổi. Chỉ số toàn trạng PS = 2 chiếm 10% cao hơn so với nghiên cứu CHARTED (2015) là 1,5 % [7]. Điều này có thể được giải thích là do nhóm bệnh nhân nghiên cứu có số tuổi trung bình cao, nhiều bệnh phối hợp, đồng thời toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu đều là nhóm yếu tố nguy cơ cao điều này là khác biệt so với nghiên cứu của Sea Won Lee và nghiên cứu CHARTED (một phần bệnh nhân trong nghiên cứu là yếu tố nguy cơ thấp). Đây cũng có thể là lý do dẫn đến chỉ số PSA trung bình (314) cao hơn trong một số nghiên

cứ như CHARTED (2015)[7] có PSA trung bình là 50,2, nghiên cứu GETUG-AFU 15[5] là 26,7, nghiên cứu STAMPEDE[1] là 102, nghiên cứu của Whi-An Kwon (2019)[6] là 131.

Về vị trí di căn, kết quả của nghiên cứu tương đồng với báo cáo của những nghiên cứu về ung thư tuyến tiền liệt trước đây như nghiên cứu GETUG-AFU 15 có di căn xương chiếm 81%, hạch 52%, phổi 11%, gan 5%. Nghiên cứu STAMPEDE [1] có di căn xương chiếm 88%, hạch 31 %, phổi 5%, gan 2%.

Đánh giá kết quả điều trị**Đặc điểm phương pháp điều trị**

Điều trị nội tiết bằng liệu pháp ức chế Androgen là điều trị cơ bản trong ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn IV. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ điều trị cắt tinh hoàn bằng phẫu thuật và bằng thuốc gần tương đương nhau. Kết quả này có sự khác biệt với nghiên cứu LATITUDE[3] có tỉ lệ cắt tinh hoàn ngoại khoa chỉ 13%, cắt tinh hoàn nội khoa là 80%. Hiện nay, việc lựa chọn phương pháp cắt tinh hoàn phụ thuộc nhiều vào sự tư vấn, quan điểm về từng phương pháp của các bác sĩ, cung ứng thuốc của từng cơ sở điều trị, cùng với lựa chọn của bệnh nhân. Nhận thấy trong các nghiên cứu ở các nước phát

triển, việc cắt tinh hoàn bằng thuốc ngày càng chiếm ưu thế.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân có di căn xương chiếm tỷ lệ cao. Vì vậy, sự kết hợp điều trị cơ bản với điều trị xạ trị giảm đau hay điều trị kết hợp Acid Zoledronic thường được áp dụng trên lâm sàng. Trong nghiên cứu của tác giả Đỗ Anh Tú (2023) ghi nhận tỉ lệ điều trị tia xạ giảm đau là 32,3% và Acid Zoledronic là 67,7%.[4]

Đáp ứng điều trị

Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân điều trị đủ 6 chu kỳ Docetaxel trong đó có 85% (34/40 bệnh nhân) đáp ứng 1 phần, 15 % (6 bệnh nhân) bệnh giữ nguyên theo tiêu chuẩn RECIST. Kết quả này tương đồng với các nghiên cứu GETUG-AFU 15, CHARRTED: tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều đáp ứng với điều trị sau 6 chu kỳ Docetaxel.

Tình trạng đáp ứng $PSA \leq 0,2$ ng/ml của bệnh nhân sau 6 tháng và 12 tháng là một yếu tố tiên lượng tình trạng đáp ứng của bệnh nhân qua các nghiên cứu như nghiên cứu của Hussain (2006)[2]. Trong nghiên cứu, số bệnh nhân còn đáp ứng $PSA \leq 0,2$ ng/ml ở thời điểm 6 tháng và 12 tháng chiếm tỉ lệ khá cao lần lượt là 30% và 37,5%. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Whi-An Kwon (2019) tỉ lệ còn đáp ứng về PSA ở tháng thứ 6 và 12 lần lượt là 41% và 45% và gần tương đồng với nghiên cứu CHARRTED với kết quả lần lượt là 32% và 27,7%.[6], [7]. Nhận thấy tỷ lệ bệnh nhân đạt mức $PSA \leq 0,2$ ng/ml ở 12 tháng cao hơn ở thời điểm 6 tháng, kết quả giống với nghiên cứu của Whi-An Kwon (2019), điều này cho thấy sự đáp ứng giảm PSA còn kéo dài hơn 6 tháng ở một số bệnh nhân.

Theo nghiên cứu của Hussain (2006)[2], những bệnh nhân đáp ứng $PSA \leq 4$ ng/ml ở thời điểm trước 6 tháng cải thiện về OS có ý nghĩa thống kê so với nhóm $PSA > 4$ ng/ml. Trong nghiên cứu này, có 70% bệnh nhân đạt $PSA \leq 4$ ng/ml ở thời điểm trước 6 tháng.

Thời gian đáp ứng đến kháng cắt tinh hoàn và một số yếu tố liên quan

Trong nghiên cứu cho thấy kết quả thấp hơn về cPFS và gần tương đồng về thời gian tiến triển trung bình đến kháng cắt tinh hoàn so với nghiên cứu CHARRTED (kết quả lần lượt là 33 và 19,4 tháng).[7] Theo như định nghĩa về cPFS là thời gian từ khi điều trị đến khi xuất hiện 1 trong những thay đổi sau: bệnh tiến triển triệu chứng do bệnh ung thư trên lâm sàng, tiến triển hình ảnh học, bắt đầu điều trị mới hoặc tử vong. Nhận thấy rằng thời gian xuất hiện triệu chứng trên lâm sàng hoặc tiến triển về hình ảnh học có thể đến sau khi bệnh nhân đã đủ tiêu chuẩn chẩn đoán kháng cắt tinh hoàn qua xét nghiệm PSA, do vậy thời gian cPFS có xu hướng dài hơn thời gian tiến triển đến kháng cắt tinh hoàn. Tuy nhiên, có sự khác biệt về cPFS trong 2 nghiên cứu có thể do dự thay đổi quan điểm điều trị sớm hơn, cũng như sự có mặt của nhiều thuốc mới điều trị trong giai đoạn kháng cắt tinh hoàn, nên kết quả cPFS trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu CHARRTED (công bố năm 2015).

Khi phân tích mối tương quan giữa thời gian sống bệnh không tiến triển lâm sàng với một số yếu tố như: đáp ứng $PSA \leq 4$ ng/ml ở thời điểm trước 6 tháng, tác dụng phụ độ từ độ 3 trở lên, điểm Gleason, chỉ số toàn trạng. Kết quả cho thấy sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Tuy nhiên, nhận thấy xu hướng cải thiện về thời gian sống bệnh không tiến triển ở nhóm có đáp ứng

PSA $\leq$ 4 ng/ml ở thời điểm trước 6 tháng lớn hơn ở nhóm trên 6 tháng.

Tác dụng không mong muốn

Kết quả từ nghiên cứu cho thấy, có sự tương đồng với một số nghiên cứu trước đây như nghiên cứu GETUG-AFU 15 cho thấy một số tác dụng phụ hay gặp nhất là hạ bạch cầu trung tính chiếm 50 % trong đó độ 3 trở lên gặp 32 %, mệt mỏi 74%, thiếu máu 72 %, buồn nôn 29%. Như vậy, có thể thấy rằng phác đồ nghiên cứu có khả năng dung nạp khá tốt, với tỉ lệ tác dụng phụ nghiêm trọng chủ yếu là hạ bạch cầu trung tính. Trong quá trình thực hành lâm sàng cần đặc biệt chú ý đến tác dụng phụ này để có kế hoạch dự phòng và theo dõi. Ngoài ra, tác dụng phụ mệt mỏi, thiếu máu, rối loạn thần kinh cảm giác, phù ngoại vi là những tác dụng phụ hay gặp tuy thường ở mức độ nhẹ nhưng ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cũng như tâm lý của bệnh nhân, vì vậy cần có sự tư vấn, chăm sóc, động viên kịp thời của nhân viên y tế.

V. KẾT LUẬN

- Bệnh đáp ứng một phần chiếm 85%, 15% bệnh giữ nguyên
- Tỉ lệ bệnh nhân đạt PSA $<$ 4 ng/ml trong khoảng thời gian $\leq$ 6 tháng là 70%
- Tỉ lệ bệnh nhân đạt PSA $<$ 0,2 ng/ml tại thời điểm 6 tháng và 12 tháng là 30 % và 37,5%
- Thời gian sống không bệnh tiến triển lâm sàng trung bình là 23,8 tháng
- Thời gian đến kháng cắt tinh hoàn trung bình là 22,9 tháng
- Tác dụng phụ thường gặp là hạ bạch cầu trung tính (60%), trong đó, độ $\geq$ 3 chiếm 15%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Clarke N W, Ali A, Ingleby F C, et al** (2019). "Addition of docetaxel to hormonal therapy in low- and high-burden metastatic hormone sensitive prostate cancer: long-term survival results from the STAMPEDE trial". *Ann Oncol*, 30 (12), 1992-2003.
2. **Hussain M, Tangen C M, Higano C, et al** (2006). "Absolute prostate-specific antigen value after androgen deprivation is a strong independent predictor of survival in new metastatic prostate cancer: data from Southwest Oncology Group Trial 9346 (INT-0162)". *J Clin Oncol*, 24 (24), 3984-3990.
3. **Kumar G** (2020). "LATITUDE: A landmark trial for high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer: Final overall survival analysis". *Indian J Urol*, 36 (1), 71-72.
4. **Đỗ Anh Tú D T L** (2023). " KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC ĐẦU CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT KHÁNG CẮT TINH HOÀN THEO THEO PHÁC ĐỒ DOCETAXEL – PREDNISOLONE". *Tạp Chí Y học Việt Nam*, 1 532.
5. **Gravis G, Boher J-M, Joly F, et al** (2015). "Androgen deprivation therapy (ADT) plus docetaxel (D) versus ADT alone for hormone-naïve metastatic prostate cancer (PCa): Long-term analysis of the GETUG-AFU 15 phase III trial". *Journal of Clinical Oncology*, 33 (7_suppl), 140-140.
6. **Kwon W A, Joung J Y, Lee J E, et al** (2019). "Use of docetaxel plus androgen deprivation therapy for metastatic hormone-sensitive prostate cancer in Korean patients: A retrospective study". 60 (3), 195-201.
7. **Sweeney C J, Chen Y-H, Carducci M, et al** (2015). "Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer". *New England Journal of Medicine*, 373 (8), 737-746.
8. **Khoa P T L N K G T M T** (2020). *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh Ung Bướu*

TIÊU HÓA - TIẾT NIỆU

**ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ SỚM UNG THƯ TRỰC TRÀNG THẤP
(T3,4N0-2M0) ĐƯỢC HÓA XẠ TRỊ BỔ TRỢ TRƯỚC
TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI**

Trần Quang Kiên¹, Phạm Anh Đức¹, Bùi Vinh Quang¹,
Nguyễn Thị Hải Lệ¹, Đỗ Thị Soan¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả sớm và một số tác dụng phụ của phác đồ điều trị ung thư trực tràng thấp (T3,4N0-2M0) được hóa xạ trị bổ trợ trước tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2022 đến 8/2023

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả kết hợp hồi cứu với tiền cứu trên bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn T3,4N0-2M0 được hóa xạ trị đồng thời. Kết quả điều trị được đánh giá bằng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh sau kết thúc điều trị hóa xạ trị đồng thời 06-08 tuần.

Kết quả: 41 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình là 56, tỉ lệ nam/nữ là 4,86/1. Có 39 (95,1%) trường hợp giai đoạn T3, 2 (4,9%) trường hợp giai đoạn T4. Bệnh nhân có hạch chủ yếu N1 với 20 trường hợp (48,7%), N0 với 14 trường hợp (34,1%) và N2 với 7 trường hợp (17%). Đáp ứng sau điều trị ghi nhận trên 25 (60,9%) bệnh nhân, trong đó 4 (9,7%) bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn. Tác dụng phụ của xạ trị hay gặp nhất là viêm niêm mạc ống hậu môn, trực tràng, trong đó 36

(87,8%) bệnh nhân viêm độ I, 5 (12,2%) bệnh nhân viêm độ II và 32 (78,0%) đau vùng tăng sinh môn. Các tác dụng phụ của capecitabine chủ yếu là hội chứng bàn tay chân độ I (2 bệnh nhân), tăng men gan độ I, II (3 bệnh nhân), tăng creatinine độ I (3 bệnh nhân).

Kết luận: điều trị ung thư trực tràng thấp T3,4N0-2M0 bằng hóa xạ trị bổ trợ trước phẫu thuật là phương pháp hiệu quả, an toàn.

Từ khóa: ung thư trực tràng thấp, hóa xạ trị bổ trợ trước, phẫu thuật.

SUMMARY**CLINICAL RESPONSE TO
NEOADJUVANT
CHEMORADIOOTHERAPY IN LOWER
LOCALLY ADVANCED RECTAL
CANCER**

Objectives: To evaluate the clinical response subsequent to neoadjuvant chemoradiotherapy in lower locally advanced rectal cancer and adverse effects of this treatment at the Hanoi Oncology Hospital from January 2022 to August 2023

Subjects and methods: Retrospective descriptive study on patients with histologically-proven rectal adenocarcinoma, T3,4N0-2M0, were treated with preoperative radiotherapy and concurrent Capecitabine. Treatment response were evaluated by clinical and imaging diagnostics 06-08 weeks after completion of concurrent chemoradiotherapy.

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Quang Kiên

Email: kientq@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 17/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Results: Totally 41 eligible patients were enrolled. Their median age was 56, with male-female ratio of 4.86:1. Majority (39 patients-95.1%) were at T3 stage, the other 2 patients were at T4 stage. The N1 stage were predominant with 20 patients (48.7%), following by N0 with 14 patients (34.1%), and N2 with 7 patients (17%). The response rate after preoperative treatment was high (60.9% - 25/41 patients), of which 4 patients (9.7%) achieved a complete response. The most common adverse effect of radiation was rectal-anal mucositis including 36 patients (87.8%) at grade I, 12.2% (5 patients) at grade II; 32 patients (78%) experienced perineal pain. The adverse effects of Capecitabine were mostly grade-I hand-foot syndrome (2 patients), grade I and II elevated transaminases (3 patients) and grade-I elevated creatinine (3 patients).

Conclusion: Neoadjuvant chemoradiotherapy is an effective and safe modality for treating lower locally advanced rectal cancer (T3,4N0-2M0).

Keywords: lower rectal cancer, neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy, radical surgery.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng (UTTT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở nước ta và các nước trên thế giới. Tỷ lệ mắc UTTT trên thế giới ngày càng tăng. Vì vậy, phương pháp điều trị ung thư trực tràng ngày càng được quan tâm và cập nhật, với mục đích đem lại hiệu quả về cả chất lượng cuộc sống và thời gian sống thêm cho bệnh nhân.

Hiện nay, bệnh nhân UTTT đến khám bệnh ở giai đoạn muộn, khi tổn thương đã xâm lấn tổ chức xung quanh còn cao, nên tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật triệt căn và phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn thấp đặc biệt đối với những khối u trực

tràng thấp đã có xâm lấn xung quanh (T4). Tuy nhiên, việc điều trị này cũng mang lại nhiều bất lợi về chất lượng sống cho bệnh nhân, khiến người bệnh phải mang hậu môn nhân tạo suốt đời, gặp khó khăn trong sinh hoạt cũng như trong cuộc sống hằng ngày. Đã có nhiều nghiên cứu điều trị kết hợp đồng thời Capecitabine với xạ trị trước mổ liều 45-50,4Gy cho bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy có kết quả khả quan: giúp hạ thấp giai đoạn bệnh, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật và tăng tỷ lệ bảo tồn cơ thắt hậu môn. Tuy nhiên, trong phần lớn các nghiên cứu này, những bệnh nhân ung thư trực tràng thấp chủ yếu được phẫu thuật cắt cụt trực tràng đường bụng tăng sinh mô đưa đoạn đại tràng ra làm hậu môn nhân tạo vĩnh viễn, mà chưa có nghiên cứu nào đánh giá về kết quả điều trị đối với các bệnh nhân ung thư trực tràng thấp sau hóa xạ tiền phẫu kết hợp phẫu thuật bảo tồn cơ thắt.

Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Đánh giá kết quả điều trị sớm ung thư trực tràng thấp (T3,4N0-2M0) được hóa xạ trị bổ trợ trước”** với hai mục tiêu: **Đánh giá kết quả điều trị sớm ung thư trực tràng thấp (T3,4N0-2M0) được hóa xạ trị bổ trợ trước và đánh giá một số độc tính và tác dụng phụ của phác đồ.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tổng số 41 bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư trực tràng thấp giai đoạn T3,4N0-2M0 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 01/2022 đến tháng 8/2023 được hóa xạ trị tiền phẫu.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư trực tràng thấp:

+ U trực tràng cách rìa hậu môn dưới 5cm

+ Có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến

+ Có chỉ định hóa xạ trước mổ: u ở giai đoạn T3, 4, có hoặc không có di căn hạch vùng và chưa có di căn xa, không mắc bệnh ung thư thứ 2.

- Thể trạng còn tốt: chỉ số ECOG 0 -2.

- Được điều trị hóa xạ trị đồng thời trước.

- Có hồ sơ, thông tin lưu trữ ghi chép đầy đủ.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Mắc các bệnh mạn tính trầm trọng, mất thông tin theo dõi.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2022 đến tháng 9 năm 2023 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

2.2.2. Thiết kế và quy trình nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu.

2.2.3. Cơ mẫu nghiên cứu: Sử dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện trên bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 01/2022 đến tháng 8/2023. 41 bệnh nhân được chọn vào nghiên cứu.

2.2.4. Các bước tiến hành nghiên cứu: Sau khi bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trực tràng thấp giai đoạn T3-4N0-2 có đầy đủ tiêu chuẩn được điều trị hóa xạ đồng thời: xạ trị tổng liều 45Gy, phân liều, 180 cGy/ ngày, 5 ngày/tuần, hóa chất Capecitabine

825mg/m² hai lần mỗi ngày trong các ngày xạ trị (5 ngày/tuần)

Bệnh nhân được làm các xét nghiệm hàng tuần. Đánh giá đáp ứng điều trị sau 6-8 tuần sau khi kết thúc xạ trị.

2.2.5. Các độc tính và tác dụng phụ của phác đồ: Phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư theo tiêu chuẩn của tổ chức y tế thế giới. Độc tính trên cơ quan tạo máu, độc tính với gan, thận. Độc tính trên đường tiêu hóa, cơ quan tiết niệu và da.

2.2.6. Đánh giá đáp ứng điều trị và độc tính.

Triệu chứng cơ năng

Triệu chứng thực thể và cận lâm sàng: Hình dạng khối u trước và sau điều trị, thể tích khối u trước và sau điều trị so với chu vi trực tràng, đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho khối u đặc RECIST, đánh giá đáp ứng dựa vào thăm khám trực tràng trước và sau điều trị, đánh giá đáp ứng dựa vào cộng hưởng từ 1.5Tesla.

Đánh giá độc tính: mức độ tăng AST/ALT, mức độ tăng Creatinin, độc tính bàn tay bàn chân, các tác dụng phụ không mong muốn trên hệ tiêu hóa, hệ tiết niệu – sinh dục, tác dụng phụ trên da, độc tính trên hệ tạo huyết

2.2.7. Xử lý và phân tích số liệu

Các số liệu thu thập được mã hoá trên máy vi tính và xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0.

2.2.8. Đạo đức nghiên cứu: Trung thực trong thu nhập số liệu.

III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân
Nam:Nữ	34:7
Độ tuổi trung bình, năm (khoảng)	56 (30-80)
Phân độ mô bệnh học	
Ung thư biểu mô tuyến kém biệt hóa	10
Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa	28
Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa cao	3
Xâm lấn tại chỗ trên MRI	
T3	39
T4	2
Tổn thương hạch trên MRI	
N0	14
N1	20
N2	7
Mức độ di động	
Di động so với thành trực tràng	0
Di động với tổ chức xung quanh	1
Di động hạn chế	30
Cố định	10

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân nam:nữ là 4,86/1. Độ tuổi trung bình là 56, dao động từ 30 đến 80 tuổi. Có 39 (95,1%) trường hợp giai đoạn T3, 2 (4,9%) trường hợp giai đoạn T4. Bệnh nhân có hạch chủ yếu N1 với 20 trường hợp (48,7%), N0 với 14 trường hợp (34,1%) và N2 với 7 trường hợp (17%). 100% bệnh nhân được thăm khám trực tràng trước mổ, 100%

trường hợp đều sờ thấy khối u trực tràng. Trong đó, Có 1 (2,4%) trường hợp khối u di động so với tổ chức xung quanh, 30 (73,1%) trường hợp khối u còn di động, 10 (24,4%) khối u cố định, không gặp trường hợp nào u di động so với thành trực tràng khi thăm khám.

3.2. Đáp ứng của bệnh nhân sau hóa xạ trị

Bảng 2: Đánh giá đáp ứng của bệnh nhân sau điều trị HXĐT

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân
Đáp ứng cơ năng (trước->sau điều trị)	Số lần đại tiện <3 lần/ngày
	Đi ngoài ra máu
	Đau hậu môn/vùng chậu
	Táo bón
Khối u: Trước-> sau điều trị	T3: 39->16 T4: 2->0

Hạch vùng: trước-> sau điều trị		N0: 14->33 N1: 20->7 N2: 7->1
CEA trung bình trước và sau điều trị		9,75±2,8->4,32±0,49
Đáp ứng trên nội soi: Trước-> sau điều trị		
Sùi		12->16
Loét		5->18
Sùi + loét		24->7
Đáp ứng sau điều trị hóa xạ		
Đáp ứng hoàn toàn		4
Đáp ứng một phần		21
Bệnh ổn định		16
Bệnh tiến triển		0
Đáp ứng trên giải phẫu bệnh	Còn u	38
	Hết u	3

Qua nghiên cứu, chúng tôi thấy có 92,7% bệnh nhân giảm số lần đại tiện trong ngày, 100% bệnh nhân hết đi ngoài phân máu, 85,7% bệnh nhân hết đau vùng hậu môn/vùng chậu, 81,8% bệnh nhân hết táo bón. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng sau điều trị cao (60,9%) trong đó 9,7 % bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Đồng thời chỉ số CEA trước và sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê. Trước điều trị u chủ yếu dạng sùi loét (58,5%), sau điều trị u chủ yếu dạng loét (43,9%)

3.3. Độc tính gặp trong quá trình điều trị

Bảng 3: Độc tính của hóa xạ trị trong quá trình điều trị

Đặc điểm	Số lượng bệnh nhân
Độc tính trên sinh hóa	
Tăng AST/ALT độ I	1
Tăng AST/ALT độ II	2
Tăng Creatinin độ I	3
Độc tính bàn tay bàn chân	
Độ 0	39
Độ I	2
Độ II	0
Độ III	0
Độ IV	0
Tác dụng phụ trên hệ tiết niệu sinh dục	
Viêm bàng quang	5
Viêm âm đạo	4

Tác dụng của xạ trị trên hệ tiêu hóa	
Viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng	36
Loét hậu môn-trực tràng	27
Viêm ruột non	2
Thủng ruột	0
Tắc ruột	0
Tác dụng phụ xạ trị trên da	
Đau vùng tăng sinh môn	32
Loét da	24

Bên cạnh đó, chúng tôi cũng quan tâm đến độc tính của hóa xạ trị trong quá trình điều trị của bệnh nhân. Có 2 trường hợp tăng men gan độ II, 2 bệnh nhân có xuất hiện hội chứng bàn tay bàn chân mức độ nhẹ. Tác dụng phụ của xạ trị hay gặp nhất là viêm niêm mạc ống hậu môn, trực tràng (36 bệnh nhân viêm độ I, 5 bệnh nhân viêm độ II) và đau vùng tăng sinh môn (32 bệnh nhân).

IV. BÀN LUẬN

Trong điều trị ung thư trực tràng, đặc biệt là ung thư trực tràng thấp việc đánh giá đúng giai đoạn trước phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng trong việc đưa ra chiến lược điều trị phù hợp. Quyết định hóa xạ trị trước mổ, hay phẫu thuật ngay tại thời điểm chẩn đoán cũng là một thách thức đối với bác sỹ ung thư, phụ thuộc vào nhiều yếu tố có thể kể đến: triệu chứng lâm sàng, hình ảnh cận lâm sàng, trang thiết bị sẵn có và kinh nghiệm của bác sỹ thăm khám, chẩn đoán.

Qua nghiên cứu cho thấy hóa xạ trị trước mổ cho thấy hiệu quả trên triệu chứng lâm sàng cải thiện nhiều (hết đi ngoài ra máu 100%; số lần đại tiện trong ngày giảm xuống dưới 3 lần/ngày: 92,7%). Kết quả này của

chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương, khi tác giả cho thấy đa số các bệnh nhân có các triệu chứng được cải thiện nhiều sau điều trị (đi ngoài ra máu cải thiện 86,6%; số lần đại tiện trong ngày giảm xuống dưới 3 lần/ngày: 89,7% đi ngoài phân thành khuôn 72,4%, hết táo bón 73,3%) [1]. Việc thăm trực tràng là cần thiết sau hóa xạ trị đồng thời, trường hợp khối u cố định hoặc tiến triển sẽ rất khó để có thể phẫu thuật cũng như bảo tồn cơ thắt. Nhóm bệnh nhân của chúng tôi nghiên cứu đều có tiến triển bệnh tốt lên so với trước khi điều trị, đa số khối u di động đều được phẫu thuật viên có kinh nghiệm thăm khám đánh giá để phẫu thuật triệt căn cho bệnh nhân.

Trên nội soi, trước điều trị, u chủ yếu có dạng sùi loét (58,5 %) và sùi (29,3%). Sau điều trị, u chủ yếu có dạng loét (43,9%) và sùi (39%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Điều này phù hợp do điều trị hóa xạ trị làm thu nhỏ kích thước u hoại tử, dẫn tới loét bề mặt u. Nghiên cứu của Phạm Cẩm phương cho thấy, so với trước điều trị tỷ lệ bệnh nhân có hình dạng khối u sùi+loét, loét sau điều trị tăng lên (25,3% và 86,2%, tương ứng)[1]. Bên cạnh đó, cộng hưởng từ

cho phép đánh giá đáp ứng khách quan sau điều trị. Qua so sánh tổn thương u và hạch trên hình ảnh cộng hưởng chúng tôi thấy rằng so với trước điều trị, cả khối u và hạch đều giảm giai đoạn với $p < 0,05$. Nougaret S Fau – Rouanet và cộng sự đã tiến hành nghiên cứu trên 42 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp được điều trị hóa xạ trị trước mổ cho thấy nếu thể tích khối u giảm $\geq 70\%$ thì thường BN có đáp ứng tốt trên MBH (mức độ thoái triển u độ 3 hoặc 4) [2].

CEA (Carcino-Embryonic Antigen) hay kháng nguyên ung thư bào thai là một trong những chất chỉ điểm ung thư quan trọng trong ung thư trực tràng. Kết quả của chúng tôi cho thấy, giá trị trung bình của nồng độ CEA trước điều trị $9,75 \pm 2,8 \text{ ng/ml}$. Giá trị trung bình của nồng độ CEA sau điều trị: $4,32 \pm 0,49 \text{ ng/ml}$. So sánh nồng độ CEA trung bình trước và sau điều trị cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,034$. So sánh hiệu quả điều trị, kết quả của chúng tôi tương đồng với nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương, khi tác giả sử dụng hóa xạ trị kết hợp cho thấy, trước điều trị có 59,8% số bệnh nhân có nồng độ $\text{CEA} \leq 5,0 \text{ ng/ml}$; sau điều trị tỷ lệ này đã tăng lên 73,6% [1]. Nghiên cứu của Trần Quang Kiên sử dụng phương cho hiệu quả khi tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ $\text{CEA} > 5 \text{ ng/ml}$ trước điều trị là 44,1%; sau điều trị là 20,6%. Nghiên cứu khác của Võ Quốc Hưng tiến hành xạ trị cho các bệnh nhân cho thấy nồng độ $\text{CEA} \geq 5 \text{ ng/ml}$ trước xạ trị 46,2%, sau xạ trị giảm còn 29,5% [3].

Các nghiên cứu cho thấy điều trị hóa xạ trị cho kết quả đáp ứng hoàn toàn trên mô bệnh học thay đổi từ 6-12% (liều xạ trị từ 45-50,4Gy kết hợp với hóa trị có 5FU). Hóa chất sẽ làm tăng độ nhạy cảm của tế bào ung thư với tia xạ đồng thời tăng sức chịu đựng của tế bào lành đối với xạ trị. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ đáp ứng một phần sau điều trị cao chiếm 51,2%; tỷ lệ bệnh nhân ổn định là 39%, bệnh tiến triển là 0% và đáp ứng hoàn toàn gặp ở 4 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 9,7%. So với các nghiên cứu khác, kết quả này tương đương nghiên cứu của Phạm Cẩm Phương và Phạm Khánh Toàn. Đồng thời, kết quả cũng phù hợp với các tác giả trên thế giới: Tác giả Kim JC (2005): 98% bệnh nhân phẫu thuật triệt căn được thực hiện sau hoá xạ trị. 74% bệnh nhân bảo tồn được cơ thắt hậu môn [4]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân ung thư trực tràng giai đoạn T4 là: 4,8%, 100% bệnh nhân có đáp ứng bệnh sau điều trị xạ trị và hạ thấp giai đoạn bệnh 100% đều được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt hậu môn. Tỷ lệ còn u trên giải phẫu bệnh là 38/41 (92,7%), số bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn trên giải phẫu bệnh là 3/41 (7,3%). Điều này chứng tỏ vai trò của xạ trị đối với ung thư trực tràng có hiệu quả trong các bệnh nhân ung thư trực tràng thấp có đáp ứng sau xạ trị và được phẫu thuật bảo tồn cơ thắt.

Các tác dụng phụ: Phác đồ điều trị của chúng tôi là kết hợp hóa chất và tia xạ đồng thời vì vậy việc đánh giá toàn trạng bệnh nhân trước và theo dõi sát trong quá trình điều trị là rất quan trọng. Các tác dụng phụ

thường gặp: tăng men gan, viêm niêm mạc ống hậu môn, trực tràng, đau tăng sinh môn.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 41 bệnh nhân ung thư trực tràng thấp giai đoạn T3,4N0-2M0 được hóa xạ trị tiền phẫu tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 01/2022 đến 08/2023, chúng tôi nhận thấy hóa xạ trị đã đạt được hiệu quả nhất định trong giảm giai đoạn, góp phần tăng tỉ lệ bảo tồn cơ thắt ở bệnh nhân ung thư trực tràng thấp.

Vai trò của hóa xạ trị trước phẫu thuật ngày càng được quan tâm không ở nước ta nói riêng và trên thế giới nói chung. Tuy nhiên liên quan đến chi phí cao và trang thiết bị hiện đại, đòi hỏi kỹ thuật chuyên môn cao đang là khó khăn lớn trong việc tiếp cận với nhiều cơ sở y tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Phạm Cẩm Phương.** Đánh giá hiệu quả của xạ trị kết hợp capecitabine trước mổ trong ung thư trực tràng thấp tiến triển tại chỗ. Luận án Tiến sỹ. Trường Đại học Y Hà Nội; 2013.
2. **Nougaret S, Rouanet P, Molinari N, et al.** MR volumetric measurement of low rectal cancer helps predict tumor response and outcome after combined chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2012;263:409–418
3. **Võ Quốc Hưng.** Kết quả điều trị ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng xạ trị gia tốc trước phẫu thuật kết hợp với capecitabine. Luận văn tiến sỹ y học. Trường Đại học Y Hà Nội; 2022.
4. **Kim JC, Kim TW, Kim JH, et al.** Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. Oct 1 2005;63(2):346-53. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.02.046

NHẬN XÉT GIÁ TRỊ CỦA XÉT NGHIỆM CEA TRONG THEO DÕI ĐÁP ỨNG HÓA TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN TÁI PHÁT, DI CĂN

Nguyễn Thị Mai Lan¹, Nguyễn Quốc Hùng²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Tìm hiểu giá trị dự đoán của CEA trong đánh giá đáp ứng với hóa trị ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn tái phát, di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn tái phát, di căn được điều trị hóa trị từ 1/2018 đến năm 1/2023 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Kết quả: Nghiên cứu thực hiện trên 100 bệnh nhân, trong đó nồng độ CEA cao nhất ở nhóm người bệnh có u nguyên phát ở đại tràng trái (161,8 ng/ml), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$). Nồng độ CEA cao hơn ở nhóm di căn đa ổ (156,3 ng/ml), ung thư biểu mô tuyến nhầy (303,6 ng/ml) và có mức độ biệt hóa tế bào thấp (319,3 ng/ml), sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa ($p<0,05$). Giá trị của CEA trong đánh giá bệnh đáp ứng (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần) có độ nhạy là 75,8%, độ đặc hiệu 79,8%, giá trị dự báo dương tính 57,4%; giá trị dự báo âm tính 90,1%, và chẩn đoán chính xác là 78,8%. Giá trị của CEA trong đánh giá bệnh tiến triển có độ nhạy là 81,6%, độ đặc hiệu 80,4%; giá trị dự báo dương tính 62,3%; giá trị dự báo âm tính 91,7%, và chẩn đoán chính xác là 80,8%.

Kết luận: Việc theo dõi và đánh giá đáp ứng với hóa trị ở bệnh nhân ung thư đại trực tràng bằng CEA là hữu ích, đặc biệt với dự báo nguy cơ bệnh tiến triển.

Từ khóa: CEA, ung thư đại trực tràng, đáp ứng, hóa trị

SUMMARY

PREDICTIVE VALUE OF CEA SERUM IN MONITORING CHEMOTHERAPY RESPONSE OF RECURRENT AND METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS

Objective: To investigate the predictive value of CEA in assessing response to chemotherapy in patients with recurrent and metastatic colorectal cancer.

Subjects and methods: A retrospective descriptive study on patients with recurrent and metastatic colorectal cancer who were treated with chemotherapy from January 2018 to January 2023 at Hanoi Oncology Hospital.

Results: 100 patients were included in the study. The highest CEA level was in the group of patients with left colon primary tumor (161.8 ng/ml); however, the difference was not significant ($p>0.05$). The CEA level was higher in the group with multifocal metastasis (156.3 ng/ml), mucinous adenocarcinoma (303.6 ng/ml) and poorly differentiated tumor (319.3 ng/ml), the difference among the groups was significant ($p<0.05$). In assessing response (including complete response and partial response), the CEA level has a sensitivity of 75.8%, specificity of 79.8%, positive predictive value of 57.4%,

¹Trưởng khoa khoa Nội 2

²Bác sỹ khoa Nội 2, phòng HTQT-NCKH

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Quốc Hùng

Email: hungnq@bvbh.vn

Ngày nhận bài: 03/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 23/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

negative predictive value of 90.1%, and diagnostic accuracy of 78.8%. In assessing progression, the CEA level has a sensitivity of 81.6%, specificity of 80.4%, positive predictive value of 62.3%, negative predictive value of 91.7%, and diagnostic accuracy of 80.8%.

Conclusion: Using CEA is valuable in monitoring and evaluating chemotherapy response of colorectal cancer patients, especially in predicting the risk of disease progression.

Keywords: CEA, colorectal cancer, response, chemotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là bệnh lý thường gặp, đứng hàng thứ 3 về tỷ lệ mắc và thứ 2 về tỷ lệ tử vong trong số các bệnh lý ung thư. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng đứng hàng thứ 4 ở nam và hàng thứ 2 ở nữ và bệnh đang xu hướng tăng lên trong những năm gần đây [1]. Hiện nay vẫn có một tỷ lệ không nhỏ bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn muộn, đã có tiến triển di căn. Trong thực hành lâm sàng, việc đánh giá đáp ứng của các khối u đặc nói chung và UTĐTT nói riêng chủ yếu dựa vào các thăm khám lâm sàng và các thay đổi trên chẩn đoán hình ảnh theo tiêu chuẩn về đáp ứng của khối u RECIST. Bên cạnh các phương pháp đánh giá kết quả bằng lâm sàng và hình ảnh, một số tác giả đã đề xuất đưa CEA (carcinoembryonic antigen) như một yếu tố đánh giá và theo dõi điều trị hóa trị UTĐTT, tuy nhiên vấn đề này còn gặp nhiều tranh luận. Một số nghiên cứu đã được tiến hành và đã chứng minh được vai trò của CEA như một phương tiện bổ sung cho các phương pháp chẩn đoán hình ảnh trong đánh giá đáp ứng và theo dõi kết quả sau hóa trị. Theo

hướng dẫn của Hiệp hội ung thư lâm sàng Mỹ (ASCO), xét nghiệm CEA cũng được xem là xét nghiệm theo dõi kết quả hóa trị [2]. Tuy nhiên các tiếp cận này còn chưa đạt được đồng thuận cao. Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Nhận xét giá trị của xét nghiệm CEA trong theo dõi đáp ứng hóa trị ung thư đại trực tràng giai đoạn tái phát di căn” với mục tiêu: *Nhận xét sự thay đổi của CEA liên quan đến đáp ứng với hóa trị các bệnh nhân UTĐTT giai đoạn tái phát, di căn.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn tái phát, di căn được điều trị hóa trị từ 1/2018 đến năm 1/2023 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Tiêu chuẩn lựa chọn

+ Các bệnh nhân được chẩn đoán UTĐTT giai đoạn tái phát hoặc di căn không có khả năng phẫu thuật triệt căn ngay từ đầu.

+ Có kết quả mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

+ Có xét nghiệm CEA tăng trước điều trị >5 ng/ml.

+ Được điều trị hóa chất bước 1 bằng phác đồ có Oxaliplatin hoặc Irinotecan.

+ Được theo dõi và đánh giá nồng độ CEA sau mỗi 3 đợt điều trị.

+ Được điều trị tối thiểu là 6 chu kỳ hóa trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

+ Các bệnh nhân không tăng CEA trước điều trị.

+ Không đánh giá đầy đủ xét nghiệm CEA.

+ Mắc các bệnh ung thư khác.
+ Bệnh lý gan, thận tiến triển nặng kèm theo.

+ Bệnh nhân giai đoạn tái phát, di căn đã được phẫu thuật cắt bỏ khối u và/hoặc tổn thương di căn

2.2. Phương pháp nghiên cứu

+ Nghiên cứu mô tả hồi cứu

+ Cỡ mẫu thuận tiện

2.3. Biến số, chỉ số

- Nồng độ CEA trung bình trước và sau hóa trị

- Tỷ lệ tăng và giảm của CEA trước hóa trị, sau 3 đợt và 6 đợt hóa trị đầu tiên, và giá trị CEA sau mỗi 3 đợt có kết quả đánh giá cùng với xét nghiệm chẩn đoán hình ảnh.

- Tỷ lệ bệnh đáp ứng hoàn toàn, một phần, ổn định và tiến triển trên CLVT và theo CEA

- Tính độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự đoán dương tính và âm tính, độ chính xác của CEA trong đánh giá đáp ứng điều trị.

- Các tiêu chuẩn dùng trong nghiên cứu:

Đánh giá đáp ứng theo CEA: Đánh giá đáp ứng hóa trị theo tiêu chuẩn CEA theo nghiên cứu của Gang Mi Kim và cộng sự

- Đáp ứng hoàn toàn (CR): Nồng độ CEA huyết thanh 0-5,0 ng/ml

- Đáp ứng một phần (PR): giảm ít nhất 30% so với giá trị trước đó

- Bệnh tiến triển (PD): tăng ít nhất 20% so với giá trị trước đó

- Bệnh ổn định (SD): không phù hợp với các tiêu chuẩn trên

Đánh giá đáp ứng theo CT dựa trên tiêu chuẩn RECIST 1.1: Đánh giá đáp ứng của

khối u theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 dựa theo phim chụp cắt lớp vi tính đo các tổn thương đích trước và sau khi đánh giá.

- Các chỉ số khác:

Độ nhạy = số lần (+) thật/ số lần (+) thật + số lần (-) giả

Độ đặc hiệu = số lần (-) thật / số lần (+) giả + số lần (-) thật

Giá trị dự báo dương tính = số lần (+) thật/ số lần (+) thật + số lần (+) giả

Giá trị dự báo âm tính = số lần (-) thật/ số lần (-) giả + số lần (-) thật

Độ chính xác = số lần (+) thật + số lần (-) thật / tổng số lần đánh giá.

Xét nghiệm CEA được đánh giá và so sánh với đáp ứng trên chẩn đoán hình ảnh là chụp CLVT bụng, tiểu khung hoặc ngực.

2.4. Phương pháp và công cụ thu thập số liệu

+ Các số liệu thu thập được mã hóa và xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0

+ Các thuật toán thống kê gồm: Dùng test χ^2 hoặc test Fisher để kiểm định ý nghĩa thống kê khi so sánh

các tỷ lệ.

2.5. Vấn đề đạo đức nghiên cứu: Vì đây là nghiên cứu phân tích vai trò của chất chỉ điểm u trong đánh giá đáp ứng hóa trị nên không có bất kỳ tác động và can thiệp nào trên đối tượng nghiên cứu. Kết quả của nghiên cứu nhằm phục vụ cho công tác điều trị và chăm sóc bệnh nhân.

2.6. Sai số và cách khắc phục sai số

Các sai số có thể gặp phải: Sai số do thiếu thông tin cần thiết trong hồ sơ bệnh án, sai số do công cụ đo lường.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đáp ứng điều trị

Bảng 1. Nồng độ CEA trung bình trước điều trị theo một số yếu tố

Đặc điểm		CEA trung bình trước điều trị (ng/ml)	p
Vị trí u nguyên phát	Đại tràng phải	33,7	0,235
	Đại tràng ngang	12,0	
	Đại tràng trái	161,8	
	Trực tràng	132,2	
Số lượng di căn	Đơn ổ	81,4	0,047
	Đa ổ	156,3	
Thể giải phẫu bệnh	UTBM tuyến	97,1	0,03
	UTBM tuyến nhầy	303,6	
Độ biệt hóa tế bào	Biệt hóa cao	19,3	0,02
	Biệt hóa vừa	80,9	
	Biệt hóa thấp	319,3	

Nhận xét: Nồng độ CEA cao nhất ở nhóm người bệnh có u nguyên phát ở đại tràng trái (161,8 ng/ml), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$). Nồng độ CEA cao hơn ở nhóm di căn đa ổ (156,3 ng/ml), ung thư biểu mô tuyến nhầy (303,6 ng/ml) và có mức độ biệt hóa tế bào thấp (319,3 ng/ml), sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa ($p<0,05$).

Bảng 2. Tỷ lệ thay đổi CEA trước và sau 3 chu kỳ điều trị

		CEA		Tổng số
		Giảm	Tăng	
Đáp ứng sau 3 chu kỳ theo RECIST	Hoàn toàn	2	0	2
		100,0	0,0	100,0
	Một phần	34	4	38
		89,5	10,5	100,0
	Ổn định	36	14	47
		72,0	28,0	100,0
	Tiến triển	1	9	11
		10,0	90,0	100,0
Tổng số		73	27	100
		73,0	27,0	100,0

$p=0,001$

Nhận xét: Tỷ lệ CEA giảm sau 3 chu kỳ điều trị cao nhất ở nhóm đáp ứng hoàn toàn (100,0%), một phần (89,5%), ổn định (72,0%) và tiến triển (10,0%). Tỷ lệ giảm CEA trước và sau 3 chu kỳ điều trị có ý nghĩa giữa các nhóm đáp ứng và không đáp ứng với $p=0,001$.

Bảng 3. Tỷ lệ thay đổi CEA giữa 3 và 6 chu kỳ điều trị

		CEA		Tổng số
		Giảm	Tăng	
Đáp ứng sau 6 chu kỳ theo RECIST	Hoàn toàn	1	2	3
		33,3	66,7	100,0
	Một phần	17	5	22
		77,3	22,7	100,0
	Ổn định	17	21	38
		44,7	55,3	100,0
	Tiến triển	4	33	36
		10,8	89,2	100,0
Tổng số		39	61	100
		39,0	61,0	100,0

 $p=0,001$

Nhận xét: Tỷ lệ CEA giảm sau 6 chu kỳ điều trị cao nhất ở nhóm đáp ứng một phần (77,3%), và ổn định (44,7%). Tỷ lệ tăng CEA sau 6 chu kỳ so với 3 chu kỳ cao nhất ở nhóm tiến triển (89,2%) và nhóm ổn định

(55,3%). Tỷ lệ giảm CEA giữa 3 và 6 chu kỳ điều trị có ý nghĩa giữa các nhóm đáp ứng và không đáp ứng với $p=0,001$.

3.2. Giá trị của CEA trong dự báo đáp ứng của bệnh

Bảng 4. Tổng số lượt đánh giá sự thay đổi đáp ứng theo CEA và RECIST

Phân loại		Đáp ứng theo RECIST				
		Hoàn toàn	Một phần	Ổn định	Tiến triển	Tổng
Đáp ứng theo CEA	Hoàn toàn	4	16	8	0	28
	Một phần	0	30	25	4	59
	Ổn định	1	12	48	9	70
	Tiến triển	0	3	32	58	93
	Tổng	5	61	113	71	250

Nhận xét:

Sau khi đánh giá 100 bệnh nhân sau 6 chu kỳ điều trị, các bệnh nhân tiếp tục được điều trị và nhóm nghiên cứu tiếp tục đánh giá mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ CEA và đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST. Tổng cộng có 250 lượt đánh giá nồng độ CEA cho 100 người bệnh:

- Tỷ lệ người bệnh đáp ứng hoàn toàn

theo CEA là 28/250 (11,2%) và theo RECIST là 5/250 (0,2%)

- Tỷ lệ đáp ứng một phần là 59/250 (23,6%) theo CEA và 61/250 (24,4%) theo RECIST

- Tỷ lệ bệnh ổn định là 70/250 (28,0%) theo CEA và 113/250 (45,2%) theo RECIST

Tỷ lệ bệnh tiến triển là 93/250 (37,2%) theo CEA và 71/250 (28,4%) theo RECIST

Bảng 5. Giá trị của CEA trong đánh giá đáp ứng bệnh

	Đáp ứng (CR+PR)	Bệnh ổn định (SD)	Tiến triển (PD)
Độ nhạy	75,8%	42,4%	81,6%
Độ đặc hiệu	79,8%	83,9%	80,4%
Giá trị dự báo dương tính	57,4%	68,5%	62,3%
Giá trị dự báo âm tính	90,1%	63,9%	91,7%
Chẩn đoán chính xác	78,8%	65,2%	80,8%

Nhận xét: Giá trị của CEA trong đánh giá bệnh đáp ứng (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần): độ nhạy là 75,8%, độ đặc hiệu 79,8%, giá trị dự báo dương tính 57,4%; giá trị dự báo âm tính 90,1%, và chẩn đoán chính xác là 78,8%.

Trong đánh giá bệnh ổn định, CEA có độ nhạy là 42,4%, độ đặc hiệu 83,9%, giá trị dự báo dương tính 68,5%; giá trị dự báo âm tính 63,9% và chẩn đoán chính xác là 65,2%.

Giá trị của CEA trong đánh giá bệnh tiến triển: độ nhạy là 81,6%, độ đặc hiệu 80,4%; giá trị dự báo dương tính 62,3%; giá trị dự báo âm tính 91,7%, và chẩn đoán chính xác là 80,8%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm đáp ứng điều trị

CEA được mô tả như là một tập hợp các glycoprotein có liên quan và tham gia vào quá trình kết dính tế bào. CEA thường được tạo ra trong mô tiêu hóa quá trình phát triển của thai nhi, nhưng việc sản xuất dừng lại trước khi sinh. Vì vậy CEA thường hiện nay chỉ ở mức rất thấp trong máu của người lớn khỏe mạnh. Tuy nhiên, nồng độ CEA trong huyết thanh xuất hiện với nồng độ cao trong một số loại ung thư, đặc biệt là các loại ung thư đường tiêu hóa. CEA được phát hiện từ một khối u đại tràng và được coi là chất chỉ điểm chính của UTĐTT. Kết quả nghiên cứu cho thấy, trước điều trị hóa trị, nồng độ CEA trung bình là 121,8 ng/ml. Theo các yếu tố giải phẫu bệnh và vị trí u nguyên phát, nồng

độ CEA cao nhất ở nhóm người bệnh có u nguyên phát ở đại tràng trái (161,8 ng/ml), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$). Nồng độ CEA cao hơn ở nhóm di căn nhiều trí trí (156,3 ng/ml), ung thư biểu mô tuyến nhầy (303,6 ng/ml) và có mức độ biệt hóa tế bào UTBM tuyến thấp (319,3 ng/ml), sự khác biệt giữa các nhóm có ý nghĩa ($p<0,05$). Sự gia tăng trong nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với xu hướng ở các nghiên cứu khác trên thế giới. Kết quả nghiên cứu này cao hơn so với nghiên cứu trước đây. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ dưới 5 ng/mL chiếm tỷ lệ 56,9%, điều này có nghĩa, nếu sử dụng CEA để phát hiện UTĐTT có thể bỏ sót nhiều trường hợp. Theo Su BB và cộng sự độ nhạy của nồng độ CEA đối với các UTĐTT là 37%, đối với giai đoạn I,II,III lần lượt là 21,4%, 38,9% và 41,7% [72]. Đối với những bệnh nhân có nồng độ CEA cao, đối chiếu với nghiên cứu của Su BB, nồng độ CEA cao gặp ở 75% bệnh nhân di căn. Nồng độ CEA trung bình cao hơn ở nhóm di căn từ đầu (184,5 ng/ml); trong khi ở nhóm đã điều trị triệt căn nay tái phát, di căn, nồng độ CEA trung bình là 45,3 ng/ml. Sự khác biệt giữa hai nhóm có ý nghĩa thống kê ($p=0,02$). Trong nghiên cứu của chúng tôi, sự thay đổi của CEA sau mỗi 3 và 6 chu kỳ hóa trị được đánh giá dựa vào tỷ lệ tăng và giảm CEA. Từ đó đánh giá mối liên quan với đáp ứng của bệnh và tính ra độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị âm tính và giá trị chẩn đoán chính xác của CEA trong đánh giá đáp

ứng của bệnh. Kết quả cho thấy, nồng độ trung bình CEA trước hóa trị là 121,8 (5,25-1400) ng/ml, sau 3 chu kỳ là 76,3 (1,68-1299) ng/ml, sau 6 chu kỳ là 117,4 (0,7-1613) ng/ml. Sau 3 chu kỳ hóa trị, nồng độ CEA giảm trung bình $50,8 \pm 186,3$ ng/ml. Sau 6 chu kỳ hóa trị, nồng độ CEA tăng trung bình $41,1 \pm 196,8$ ng/ml so với 3 chu kỳ.

4.2. Giá trị chẩn đoán của CEA

Trong nghiên cứu này, khả năng chẩn đoán của CEA cũng được đánh giá khi đối chiếu với tiêu chuẩn chẩn đoán RECIST. Tổng cộng có 250 lượt đánh giá nồng độ CEA cho 100 người bệnh. Tỷ lệ người bệnh đáp ứng hoàn toàn theo CEA là 28/250 (11,2%) và theo RECIST là 5/250 (0,2%). Tỷ lệ đáp ứng một phần là 59/250 (23,6%) theo CEA và 61/250 (24,4%) theo RECIST. Tỷ lệ bệnh ổn định là 70/250 (28,0%) theo CEA và 113/250 (45,2%) theo RECIST. Tỷ lệ bệnh tiến triển là 93/250 (37,2%) theo CEA và 71/250 (28,4%) theo RECIST. Trong số bệnh nhân đáp ứng trên RECIST, có 03 bệnh nhân tiến triển khi đánh giá bằng CEA. Khi xem xét lại, kết quả cho thấy các bệnh nhân này có nồng độ CEA khá thấp (<20 ng/ml), do đó có thể kết quả đánh giá tiến triển là do có sự thay đổi hay nhiều kết quả giữa các lần xét nghiệm hơn là sự thay đổi liên quan đến hóa trị.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, giá trị của CEA trong đánh giá bệnh đáp ứng (bao gồm đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần): độ nhạy là 75,8%, độ đặc hiệu 79,8%, giá trị dự báo dương tính 57,4%; giá trị dự báo âm tính 90,1%, và chẩn đoán chính xác là 78,8%. Trong đánh giá bệnh ổn định, CEA có độ nhạy là 42,4%, độ đặc hiệu 83,9%, giá trị dự báo dương tính 68,5%; giá trị dự báo âm tính 63,9% và chẩn đoán chính

xác là 65,2%. Giá trị của CEA trong đánh giá bệnh tiến triển: độ nhạy là 81,6%, độ đặc hiệu 80,4%; giá trị dự báo dương tính 62,3%; giá trị dự báo âm tính 91,7%, và chẩn đoán chính xác là 80,8%. Khi so sánh với một số nghiên cứu khác, chúng tôi nhận thấy: tác giả Gangmi Kim và cộng sự nghiên cứu trên 48 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn di căn. Các bệnh nhân được điều trị oxaliplatin, folinic acid và FOLFOX-4. Có 27,1% bệnh nhân có nồng độ CEA trong ngưỡng bình thường; còn 72,9% vượt ngưỡng bình thường. Kết quả đánh giá bằng CEA cho thấy có 29,2% bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn hoặc một phần, và 31,3% có tình trạng bệnh tiến triển. Kết quả phân tích giá trị chẩn đoán cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu và độ chính xác của CEA trong dự báo bệnh tiến triển là 50%, 77% và 69%. Ở nhóm bệnh nhân có tăng CEA ngay từ đầu thì độ nhạy (66,7%), độ đặc hiệu (73,1%), giá trị dự báo dương tính (46,2%), giá trị dự báo âm tính (86,7%) và tỷ lệ chính xác (71,4%) cao hơn so với nhóm không tăng CEA với độ nhạy (20,0%), độ đặc hiệu (87,5%), giá trị dự báo dương tính (50,0%), giá trị dự báo âm tính (63,6%) và tỷ lệ chính xác (61,5%).

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 15 bệnh nhân có di căn phúc mạc, tuy nhiên chỉ có 4 bệnh nhân di căn phúc mạc đơn thuần và một bệnh nhân có tổn thương di căn xương cùng. Các bệnh nhân có tổn thương di căn phúc mạc đơn thuần đều đánh giá được theo tiêu chuẩn đánh giá tổn thương đích của RECIST. Nghiên cứu của chúng tôi còn hạn chế trong việc đánh giá mối tương quan giữa CEA và đáp ứng trên chẩn đoán đối với các tổn thương được phân loại là tổn thương không đích và khó đánh giá đáp ứng dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh. Tuy nhiên, kết quả nghiên cứu cũng gợi ý cho các

nhà lâm sàng sự hữu dụng của CEA trong đánh giá và dự đoán mức độ đáp ứng và tiến triển bệnh. Bác sỹ lâm sàng cần kết hợp nhiều các công cụ chẩn đoán khác để có thể đưa ra được chẩn đoán chính xác cho tình trạng tái phát di căn cũng như đáp ứng đối với điều trị ở người bệnh ung thư đại trực tràng.

V. KẾT LUẬN

Việc theo dõi và đánh giá đáp ứng bằng CEA là hữu ích cho các nhà lâm sàng, và việc đánh giá này nên được đưa vào để kết hợp theo dõi đánh giá hiệu quả điều trị hóa trị trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. và cộng sự.** (2021). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 71(3), 209–249.
2. **Meyerhardt J.A., Mangu P.B., Flynn P.J. và cộng sự.** (2013). Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *J Clin Oncol*, 31(35), 4465–4470.
3. **Kim G., Jung E.-J., Ryu C.-G. và cộng sự.** (2013). Usefulness of carcinoembryonic antigen for monitoring tumor progression during palliative chemotherapy in metastatic colorectal cancer. *Yonsei Med J*, 54(1), 116–122.
4. **Wang W.-S., Lin J.-K., Lin T.-C. và cộng sự.** (2001). Carcinoembryonic antigen in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 16(2), 96–101.
5. **Ward U., Primrose J.N., Finan P.J. và cộng sự.** (1993). The use of tumour markers CEA, CA-195 and CA-242 in evaluating the response to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*, 67(5), 1132–1135.
6. **Trịnh Lê Huy** (2018), Nghiên cứu điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ FOLFOXIRI, Luận án Tiến sỹ y khoa, Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG DI CĂN GAN QUÁ CHỈ ĐỊNH PHẪU THUẬT TRIỆT CĂN BẰNG HÓA TRỊ PHỐI HỢP ĐỐT SÓNG CAO TẦN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU HÀ NỘI

Nguyễn Thi Mai Lan¹, Trịnh Thu Hà²

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng di căn (UTĐTT) di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn bằng hóa chất toàn thân phối hợp đốt sóng cao tần (ĐSCT) tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang được thực hiện trên BNUTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật (PT) triệt căn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 01/2018 đến tháng 9/2023.

Kết quả nghiên cứu: Có 32 bệnh nhân tham gia nghiên cứu trong đó 30 (93.7%) BN có đáp ứng khối u sau ĐSCT trong đó đáp ứng hoàn toàn chiếm 65,6% (21 BN) và đáp ứng một phần là 28,1%(9 BN) theo tiêu chuẩn của Hội diện quang can thiệp quốc tế. Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 13,5 tháng và trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 41,7 tháng. Sau ĐSCT, 32 BN (100%) có đau vùng gan ở mức độ nhẹ và trung bình, 3 BN (10%) có sốt, tăng men gan gặp ở 18 BN (56%).

Kết luận: ĐSCT kết hợp hóa chất toàn thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật triệt căn.

Từ khóa: ung thư đại trực tràng, di căn gan, đốt sóng cao tần, hóa trị

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF RADIOFREQUENCY ABLATION COMBINED WITH CHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH UNRESECTABLE COLORECTAL LIVER METASTASES AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: To evaluate the treatment outcome of radiofrequency ablation (RFA) combined with systemic chemotherapy in patients with unresectable colorectal liver metastases at Hanoi Oncology Hospital.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted on patients with unresectable colorectal liver metastases at Hanoi Oncology Hospital, Vietnam, from January 2018 to September 2023.

Results: 32 eligible patients were enrolled; 30 (93.7%) of them had a tumor response after RFA, of which the complete response rate was 65.6% (21 patients) and the partial response rate was 28.1% (9 patients), according to the standards of the International Intervention Photovoltaic Society. The median progression-free survival (PFS) was 13.5 months (95% CI: 10.2-16.7), and the median OS was 41.7 months (95% CI: 12.6-70.7). After RFA, 100% of patients experienced mild and moderate liver pain, 10% (3 patients) had fever, and elevated liver enzymes were reported in 18 patients (56%).

¹Trưởng khoa khoa Nội 2

²Bác sỹ khoa Nội 2

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thu Hà

Email: hatrinh.ub@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/05/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Conclusion: RFA combined with systemic chemotherapy is safe and effective in patients with unresectable colorectal liver metastases.

Keywords: colorectal cancer, liver metastases, RFA, chemotherapy

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gan là vị trí di căn thường gặp nhất của UTĐTT bởi vì hầu hết máu tĩnh mạch của đường tiêu hóa sẽ đổ về gan thông qua tĩnh mạch cửa. Tại thời điểm chẩn đoán có khoảng 20% đến 30 % BN UTĐTT đã có di căn gan và trên 50% BN UTĐTT sẽ phát triển di căn gan về sau. UTĐTT di căn gan được chia thành 2: nhóm phẫu thuật triệt căn được và nhóm không còn khả năng PT triệt căn. BN UTĐTT di căn gan được PT triệt căn được sẽ có tiên lượng và chất lượng cuộc sống tốt hơn. Tuy nhiên, chỉ 10-20% BN UTĐTT di căn gan có khả năng PT triệt căn [1].

Hóa chất toàn thân là điều trị chuẩn cho BN UTĐTT di căn gan không có chỉ định PT triệt căn. Các phác đồ sử dụng oxaliplatin hoặc irinotecan phối hợp với 5-fluorouracil và leucovorin đã cải thiện tỷ lệ đáp ứng từ 20% lên 50%. Các thuốc điều trị đích như bevacizumab hoặc cetuximab khi phối hợp hoá trị giúp tăng tỷ lệ đáp ứng lên khoảng 70% [1].

Đốt sóng cao tần (Radiofrequency ablation-RFA) được giới thiệu lần đầu từ đầu những năm 1990. Đây là một kỹ thuật can thiệp tại chỗ ít xâm lấn, an toàn và được sử dụng ngày càng phổ biến để phá hủy tổn thương di căn gan trong điều trị UTĐTT di căn gan không còn chỉ định PT triệt căn. Kết hợp ĐSCT với hóa chất toàn thân là một phương pháp điều trị đa mô thức, phối hợp điều trị tại chỗ và toàn thân. Sự phối hợp này đã được chứng minh trong một số nghiên

cứ về tính an toàn, cải thiện đáp ứng và kéo dài thời gian sống thêm so với điều trị hóa chất đơn thuần [2], [3]. Tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, sự phối hợp này đã và đang được tiến hành ngày càng nhiều trên bệnh nhân UTĐTT di căn gan. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả và tính an toàn của phối hợp điều trị này tại bệnh viện. Do đó chúng tôi tiến hành NC đề tài ***“Kết quả điều trị UTĐTT di căn gan qua chỉ định phẫu thuật triệt căn bằng hóa chất phối hợp đốt sóng cao tần tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

BN UTĐTT di căn gan không có chỉ định PT được điều trị ĐSCT kết hợp với hóa chất tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 01/2018 đến tháng 09/2023.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

BN được chẩn đoán là ung thư đại tràng hoặc trực tràng bằng mô bệnh học có:

- Đã được PT triệt căn trước đó, nay tái phát di căn gan hoặc có di căn gan ngay từ đầu, đã được phẫu thuật khối u nguyên phát nhưng không cắt bỏ được di căn gan.
- Có tổn thương di căn gan trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: cắt lớp vi tính, cộng hưởng từ, PET/CT.
- Không có di căn ngoài gan.
- Không có chỉ định PT cắt u gan (do di căn gan đa ổ, KT u gan lớn, vị trí trung tâm và/hoặc do tình trạng toàn thân không cho phép PT).
- Số lượng tổn thương di căn gan không quá 3
- Đường kính lớn nhất của di căn gan không quá 3 cm
- Chỉ số thể trạng cơ thể PS 0-1
- Đồng ý tham gia nghiên cứu

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các BN đã được điều trị bằng các phương pháp can thiệp gan trước đó.

- Có bệnh nặng kết hợp: suy tim, suy thận, đặt máy tạo nhịp, sten động mạch hoặc BN quá già yếu, phụ nữ có thai.

- Các BN có rối loạn đông máu: tỉ lệ prothombin < 60%, số lượng tiểu cầu < 50 G/L.

- Các BN không theo dõi được.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang.

Cỡ mẫu thuận tiện

2.5. Quy trình nghiên cứu

Bước 1: Tuyển chọn đối tượng tham gia NC

BN đủ tiêu chuẩn lựa chọn và đồng ý tham gia NC

Bước 2: Tiến hành kỹ thuật ĐNSCT: theo các bước cơ bản của quy trình kỹ thuật đốt nhiệt sóng cao tần

Hệ thống máy: Hệ thống Cool-tip E series, hãng Convidien

Kim đốt sóng: kim đơn - thẳng (20 -30)

Bước 3: Theo dõi và đánh giá đáp ứng sau ĐSCT

Theo dõi và đánh giá

- Ngay sau khi thực hiện kỹ thuật, BN được bắt động tại giường bệnh trong vòng 06 giờ.

- Theo dõi tình trạng toàn thân và các tác dụng không mong muốn: mạch, nhiệt độ, huyết áp, mức độ đau vùng gan, nôn, sốt.

- Xét nghiệm chức năng gan, thận vào ngày thứ 2 sau ĐNSCT, sau đó tùy từng trường hợp cụ thể để có chỉ định xét nghiệm và theo dõi tiếp theo.

- Theo dõi các biến chứng sớm sau ĐNSCT: tràn dịch-khí màng phổi, chảy máu trong ổ bụng, thủng ruột, viêm phúc mạc, suy chức năng gan, tổn thương đường mật, nhiễm khuẩn.

- Siêu âm gan đánh giá kết quả sau can thiệp một tuần. Các trường hợp khối u còn sót lại trên hình ảnh siêu âm được chụp cắt lớp vi tính (CLVT) để xác chẩn, ĐNSCT bổ sung được cân nhắc dựa vào cơ sở phân tích đặc điểm hình ảnh trên phim chụp CLVT.

- Theo dõi các biến chứng muộn sau ĐNSCT: áp xe gan, gieo rắc tế bào ung thư trên đường chọc kim.

- Tại thời điểm 1 tháng sau can thiệp, các BN được chụp CLVT gan 3 thì. Đánh giá đáp ứng theo hướng dẫn của hội điện quang can thiệp quốc tế (the International Working Group on Image-guided Tumor Ablation)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Bảng 2. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu trước điều trị

Đặc điểm chung		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Tuổi	> 70	9	28,1
	≤ 70	23	71,9
Giới	Nam	22	68,8
	Nữ	10	31,2
PS	0	26	81,2
	1	6	18,8

Số lượng u gan ban đầu	3	2	6,3
	1-2	30	93,7
KT u gan lớn nhất ban đầu (cm)	3	7	21,9
	≤ 2	25	78,1
Các phương pháp điều trị trước khi vào nghiên cứu	Đã PT u nguyên phát	11	34,4
	Đã PT u nguyên phát+hóa chất	6	18,8
	Hóa chất	5	15,6
	ĐSCT ngay từ đầu	10	31,3
CEA	>30 ng/ml	14	43,75
	≤ 30 ng/ml	18	56,25

Nhận xét: Tỷ lệ nam > nữ. Tuổi < 70 tuổi chiếm 71,9%, chủ yếu PS 0: 81,2%, số lượng u gan từ 1-2 u chiếm tỷ lệ 93,7%, tỷ lệ KT u ≤ 2 : 78,1%; 31,3 % bệnh nhân được ĐSCT ngay từ đầu sau đó điều trị hoá chất bổ trợ. 34,4% BN được phẫu thuật cắt u nguyên phát, 34,4 % BN được điều trị hoá chất trước khi điều trị ĐSCT.

3.2. Đặc điểm về điều trị hóa chất và kỹ thuật ĐSCT.

Bảng 3. Điều trị hóa chất

Phác đồ hóa chất	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Bevacizumab $\pm$ oxaliplatin/5-FU	13	40,6
Bevacizumab $\pm$ FOLFIRI	6	18,8
Cetuximab + FOLFOX	2	6,3
5FU	11	34,3

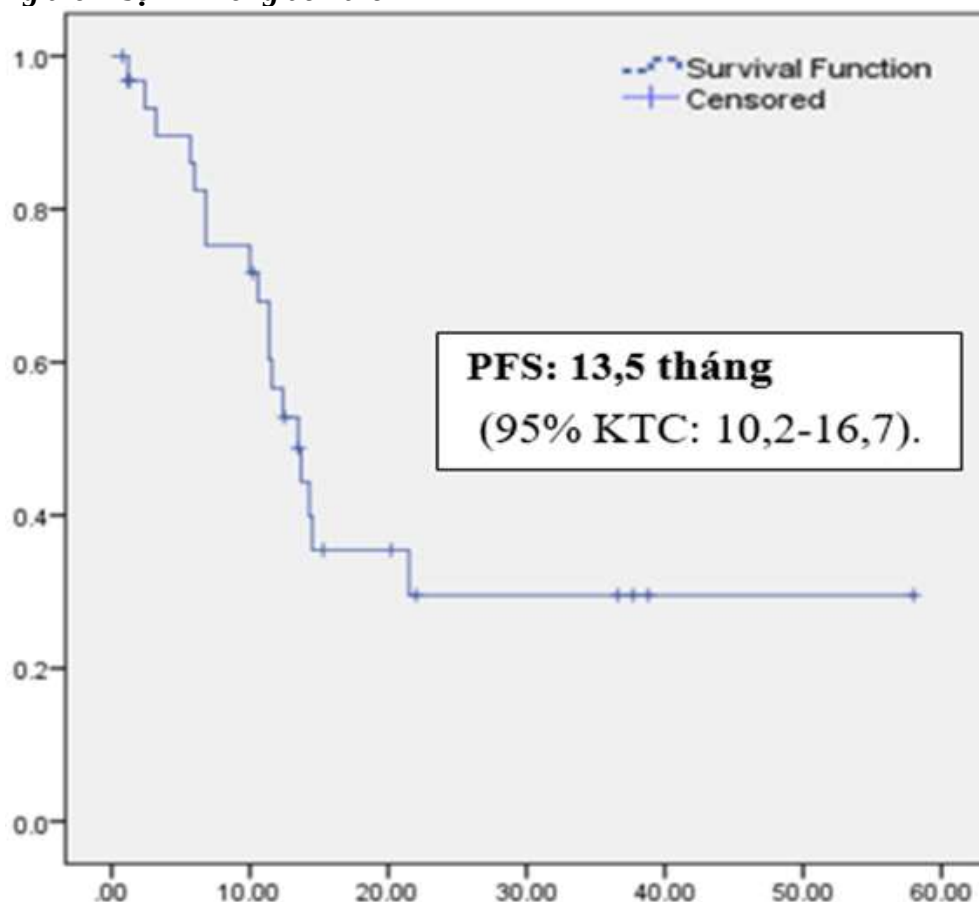
Nhận xét: 40,6% BN được điều trị bằng phác đồ bevacizumab $\pm$ oxaliplatin/5FU, 18,8% BN được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI $\pm$ bevacizumab.

3.3. Đáp ứng điều trị

Bảng 4. Đánh giá đáp ứng sau ĐSCT

	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	21	65,6
Đáp ứng một phần	9	28,1
Bệnh tiến triển	2	6,3
Tổng	32	100

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 65,6% và tỷ lệ đáp ứng một phần là 28,1%. Có 02 BN tiến triển sau ĐSCT.

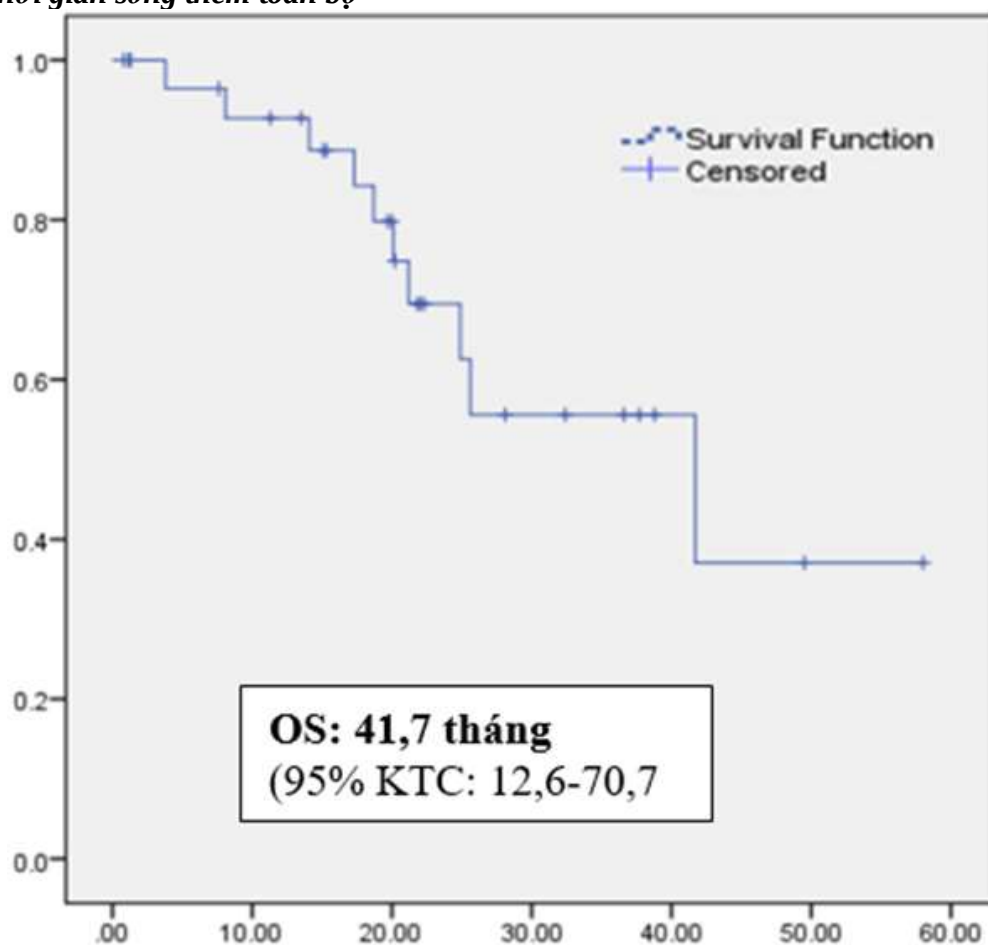
*** Sống thêm bệnh không tiến triển****Biểu đồ 1. Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh (PFS)**(Thời gian theo dõi trung bình $32 \pm 12,92$ tháng)

Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển của nhóm BN NC là 13,5 tháng.

Bảng 5. Một số yếu tố ảnh hưởng thời gian sống thêm không tiến triển

Phân nhóm		HR (95%CI)	p
Tuổi	> 70 so với ≤ 70 tuổi	1,812 (0,441-7,441)	0,410
Giới	Nam so với nữ	0,747 (0,192-2,911)	0,674
ECOG	PS 0 so với PS1-2	0,243 (0,034-1,750)	0,160
Số lượng u gan ban đầu	Số lượng 3 u so với 1-2 u	4,383 (0,348-55,168)	0,253
KTu gan lớn nhất ban đầu	KT u =3 cm so với ≤ 2 cm	12,122 (2,627-55,930)	0,001
Phác đồ hóa chất	HC Kết hợp với 5FU	0,876 (0,215-3,565)	0,854
CEA lúc ban đầu	> 30 ng/ml so với ≤ 30 ng/ml	5,235 (1,231-22,260)	0,025

Nhận xét: Kết quả từ mô hình hồi quy COX cho thấy, KT u gan ($p=0,001$, $HR=12,627$, $95\%CI = [2,627 - 55,930]$) và CEA ($p=0,025$, $HR=5,235$, $95\%CI = [1,231 - 22,260]$) tại thời điểm khởi đầu điều trị là các yếu tố tiên lượng sống thêm không tiến triển bệnh.

*** Thời gian sống thêm toàn bộ****Biểu đồ 2. Thời gian sống thêm toàn bộ (OS)**(Thời gian theo dõi trung bình $32 \pm 14,11$ tháng)

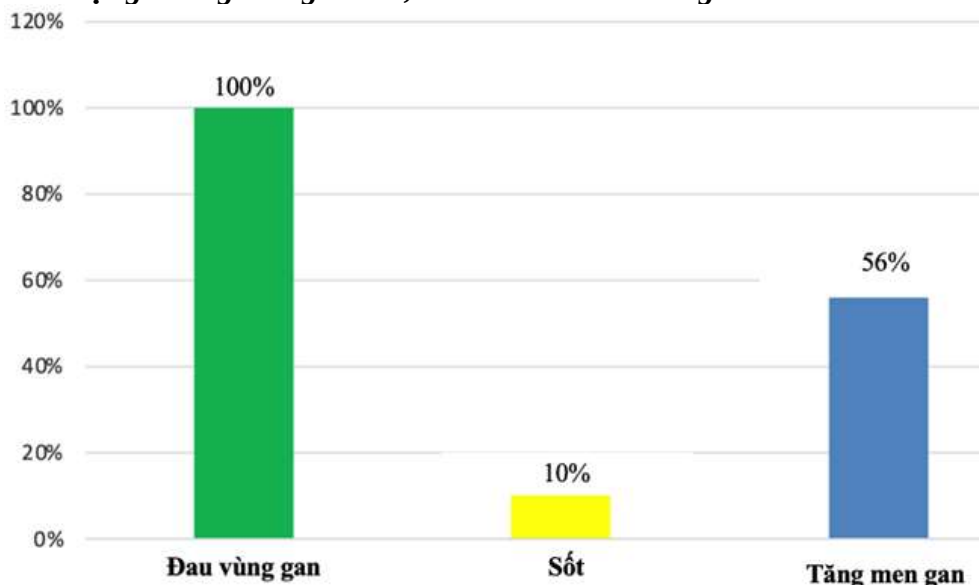
Nhận xét: Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ của nhóm BN NC là 41,7 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 06 tháng, 01 năm và 02 năm lần lượt là 96,4%; 92,7% và 69,5%.

Bảng 6. Mô hình hồi quy COX về một số yếu tố tiên lượng thời gian sống thêm toàn bộ

Phân nhóm		HR (95%CI)	p
Tuổi	> 70 so với ≤ 70 tuổi	3,748 (0,406-34,592)	0,244
Giới	Nam so với nữ	0,466 (0,075-2,888)	0,412
ECOG	PS 0 so với PS1-2	1,283 (0,159-10,365)	0,815
Số lượng u gan ban đầu	Số lượng 3 u so với 1-2 u	2,481 (0,157-39,110)	0,253
KT u gan lớn nhất ban đầu	KT u ≥ 3 cm so với ≤ 2 cm	2,715 (0,541-13,638)	0,225
Phác đồ hóa chất	HC Kết hợp với 5FU	1,978 (0,365-10,717)	0,429
CEA lúc ban đầu	> 30 ng/ml so với ≤ 30 ng/ml	1,851 (0,297-11,558)	0,510

Nhận xét: Kết quả từ mô hình hồi quy COX không cho thấy các yếu tố tiên lượng có ý nghĩa liên quan đến thời gian sống thêm toàn bộ.

*** Các tác dụng không mong muốn, tai biến và biến chứng sau khi tiến hành RFA**



Biểu đồ 3: Các tác dụng không mong muốn và biến chứng sau khi tiến hành RF

Nhận xét: Tất cả các BN có đau vùng gan sau ĐSCT. Tăng men gan gặp ở 56% BN sau ĐSCT và sốt gặp ở 10% BN sau ĐSCT

Không ghi nhận các biến chứng như thủng ruột, chảy máu

Bảng 7. Vị trí tiến triển hoặc tái phát sau khi đạt đáp ứng hoàn toàn

	Số lượng (n=18)	Tỷ lệ %
Tiến triển, tái phát tại chỗ	8	44,4
Tổn thương mới tại gan	6	50,0
Tổn thương mới ngoài gan	4	5,6
Tổng	18	100%

Nhận xét: Có 18 BN tiến triển hoặc tái phát trong tổng số 21 BN đáp ứng hoàn toàn, trong đó có 8 bệnh nhân có tái phát tại chỗ, 6 phát hiện tổn thương mới tại gan và 4 BN có di căn xa.

IV. BÀN LUẬN

Trong NC của chúng tôi, tỷ lệ BN có hơn 3 khối u gan lúc ban đầu là 6,3%. Sau khi điều trị hóa chất giảm số lượng khối u xuống còn 3 hoặc ít hơn. Hiệu quả của ĐSCT trong điều trị khối u gan đạt cao nhất khi KT khối u nhỏ hơn hoặc bằng 3 cm và có ít hơn hoặc bằng 3 ổ di căn gan. Do đó, các BN trong NC đều phù hợp với tiêu chí thực hiện ĐSCT

theo các hướng dẫn từ những NC trước đây [4], [5].

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau ĐSCT đạt 65,6%, trong khi tỷ lệ đáp ứng không hoàn toàn là 28,1%. Chúng tôi đánh giá sự đáp ứng khối u theo tiêu chuẩn của Hội Điện Quang Can Thiệp Quốc Tế, tiêu chuẩn này phân chia mức độ đáp ứng sau điều trị thành đáp ứng hoàn toàn và đáp ứng một phần, dựa trên các dấu hiệu tăng sinh mạch được quan sát qua chụp CLVT có tiêm thuốc cản quang. Hầu hết các NC về ĐSCT kết hợp hóa chất trên thế giới cũng sử dụng tiêu chuẩn này để đánh giá hiệu quả điều trị. ĐSCT thường được chỉ định cho BN có từ 1 đến 3 tổn

thương di căn gan, và KT các khối u nhỏ hơn 5 cm, với kết quả tốt nhất đạt được khi khối u nhỏ hơn 3 cm. Nhiều NC đã phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ đáp ứng sau ĐSCT. Những NC này thường tiến hành trên BN có số lượng khối u nhiều hơn và KT khối u lớn hơn so với NC của chúng tôi. Chẳng hạn, NC của T. Ruers (2012) thực hiện trên BN có từ 1 đến 9 khối u gan, trong khi NC của Jung-Hye Choi (2004) bao gồm BN có khối u gan KT từ 1,7 đến 13 cm [8]. Cả hai NC đều cho thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn cao hơn ở BN có KT khối u nhỏ hơn hoặc bằng 3 cm, và không có sự khác biệt lớn về tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm có số lượng u khác nhau. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau ĐSCT ở các NC khác về di căn gan dao động từ 52% đến 98% [6], [7], [9]. Những khác biệt này có thể là do sự khác nhau về KT khối u, trang thiết bị kỹ thuật, kinh nghiệm của bác sĩ thực hiện và quy mô mẫu nghiên cứu.

Thời gian sống thêm không tiến triển bệnh là một chỉ số quan trọng để đánh giá hiệu quả kiểm soát bệnh của phương pháp điều trị. NC của T. Ruers (2012) so sánh ngẫu nhiên thời gian sống thêm không tiến triển giữa hai nhóm bệnh nhân: nhóm được điều trị bằng ĐSCT kết hợp hóa chất và nhóm chỉ điều trị hóa chất. Kết quả cho thấy thời gian sống thêm không tiến triển ở nhóm ĐSCT kết hợp hóa chất là 16,8 tháng, trong khi nhóm chỉ điều trị hóa chất là 9,9 tháng ($p = 0,025$) [8]. Một NC của L. Solbiati (2001) tiến hành trên 117 BN với số lượng u gan từ 1 đến 4 và KT từ 0,9 cm đến 9,6 cm, ghi nhận trung vị thời gian sống thêm không bệnh tiến triển là 12 tháng [4], [9].

Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển bệnh trong NC của chúng tôi dài hơn do số lượng u gan và KT u nhỏ hơn, cũng như việc chỉ định điều trị RFA được thực hiện

sớm hơn. Ngoài ra, sự khác biệt trong tỷ lệ sử dụng thuốc điều trị đích bevacizumab giữa các nghiên cứu, cùng với cỡ mẫu khác nhau, cũng có thể ảnh hưởng đến kết quả.

Phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cho thấy KT u gan và chỉ số CEA tại thời điểm chẩn đoán là 2 yếu tố tiên lượng quan trọng với p và HR là $p=0.001$, $HR=12.627$, $95\%CI = [2.627 - 55.930]$ và $p=0.025$, $HR=5.235$, $95\%CI = [1.231 - 22.260]$. Tương tự, NC của Nguyễn Việt Long (2018) cũng chỉ ra rằng số lượng và KT khối u là những yếu tố ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không tiến triển [1].

Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ trong NC của chúng tôi là 41,7 tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ sau 06 tháng, 12 tháng và 23 tháng lần lượt là 96,4%, 92,7% và 69,5%. Kết quả này thấp hơn kết quả NC của T. Ruers (2012) với OS là 45,6 tháng ($95\% CI: 30,3 - 67,8$) ở nhóm ĐSCT+ hoá chất so với 40,5 tháng ($95\% CI: 27,5 - 47,7$) ở nhóm điều trị hoá chất [8]. Phân tích kết quả từ mô hình hồi quy COX, chúng tôi chưa tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và thời gian sống thêm toàn bộ.

Trong NC của chúng tôi, 18 trong số 21 BN đáp ứng hoàn toàn đã tiến triển hoặc tái phát. Trong đó, 08 BN tái phát tại chỗ, 06 BN phát hiện tổn thương mới tại gan và 04 BN có di căn xa. NC của Nguyễn Việt Long (2018) với thời gian theo dõi trung bình 23,57 tháng ghi nhận tỷ lệ tái phát là 91,2%, trong đó tái phát ngoài gan và tổn thương mới tại gan lần lượt chiếm tỷ lệ 43,9% và 39% [1]. Tỷ lệ tái phát trong NC của chúng tôi thấp hơn, có thể là do KT khối u nhỏ hơn, số lượng u ít hơn và thời gian theo dõi ngắn hơn. Tuy nhiên, tái phát vẫn là một vấn đề lớn trong điều trị ĐSCT khối u gan, với tỷ lệ

tái phát tại chỗ và xuất hiện khối u mới tại gan dao động từ 32% đến 62,5% [5]. Những khác biệt về tỷ lệ tái phát có thể xuất phát từ phương pháp phát hiện, thời gian theo dõi và đặc điểm của khối u giữa các nghiên cứu.

Hội chứng sau ĐSCT thường gặp với các triệu chứng như sốt, đau vùng gan và buồn nôn. Trong NC của chúng tôi, tất cả BN đều có đau vùng gan mức độ nhẹ đến trung bình, 10% BN có sốt, và không có BN nào gặp phải buồn nôn. Các triệu chứng này thường tự hết hoặc được kiểm soát tốt bằng thuốc hạ sốt và giảm đau thông thường.

V. KẾT LUẬN

ĐSCT kết hợp hóa chất toàn thân là phương pháp an toàn và có hiệu quả trong điều trị UTĐTT di căn gan không còn chỉ định phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Việt Long**, NC kết quả bước đầu điều trị di căn gan trong UTĐTT bằng đốt nhiệt sóng cao tần kết hợp hóa chất toàn thân. Luận án Tiến sĩ 2018.
2. **Abdalla, E.K., et al.**, Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation, and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Ann Surg*, 2004. 239(6): p. 818-25; discussion 825-7.
3. **van Duijnhoven, F.H., et al.**, Factors influencing the local failure rate of radiofrequency ablation of colorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol*, 2006. 13(5): p. 651-8.
4. **Govaert, K.M., et al.**, Does Radiofrequency Ablation Add to Chemotherapy for Unresectable Liver Metastases? *Curr Colorectal Cancer Rep*, 2012. 8(2): p. 130-137.
5. **Homayounfar, K., et al.**, Metastatic recurrence after complete resection of colorectal liver metastases: impact of surgery and chemotherapy on survival. *Int J Colorectal Dis*, 2013. 28(7): p. 1009-17.
6. **Ou, S., et al.**, Radiofrequency ablation with systemic chemotherapy in the treatment of colorectal cancer liver metastasis: a 10-year single-center study. *Cancer Manag Res*, 2018. 10: p. 5227-5237.
7. **Solbiati L, Livraghi T, Goldberg SN, et al.** Percutaneous Radio-frequency Ablation of Hepatic Metastases from Colorectal Cancer: Long-term Results in 117 Patients. *Radiology*. 2001;221(1):159-166. doi:10.1148/radiol.2211001624
8. **Ruers T, Punt C, Van Coevorden F, et al.** Radiofrequency ablation combined with systemic treatment versus systemic treatment alone in patients with non-resectable colorectal liver metastases: a randomized EORTC Intergroup phase II study (EORTC 40004). *Ann Oncol*. 2012;23(10):2619-2626.
9. **Van Tilborg AAJM, Meijerink MR, Sietes C, et al.** Long-term results of radiofrequency ablation for unresectable colorectal liver metastases: a potentially curative intervention. *Br J Radiol*. 2011;84(1002): 556-565. doi:10.1259/bjr/78268814

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG KHỞI PHÁT SỚM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU NGHỆ AN

Trần Thị Anh Thơ¹, Nguyễn Thị Thuỳ Linh¹,
Nguyễn Thị Phương¹, Mông Thị Thu Phương¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của bệnh nhân ung thư đại trực tràng khởi phát sớm.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu có theo dõi dọc trên bệnh nhân trong độ tuổi dưới 50 được chẩn đoán ung thư đại trực tràng tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ 01/2017 đến 01/2023.

Kết quả: 102 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi phát hiện trung bình là $41,51 \pm 12,66$; trong đó độ tuổi hay gặp nhất là 40 – 49 (65 bệnh nhân, chiếm 63,73%). Tỷ lệ nam/nữ là 1,01/1. Tỷ lệ cấp cứu khi vào viện là 21/102 (20,59%) bệnh nhân. Dấu hiệu đau bụng phổ biến nhất gặp ở 81 (79,43%) bệnh nhân; phân có máu gặp ở 36 (35,29%) bệnh nhân. U đại tràng phải chiếm tỷ lệ cao nhất là 42 (41,18%) bệnh nhân, tổn thương dạng sùi gặp ở 54 (53,92%) bệnh nhân. Phân độ mô bệnh học biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất là 68 (66,67%) bệnh nhân. Bệnh nhân phát hiện bệnh ở giai đoạn IV là 43 (43,14%) bệnh nhân; giai đoạn II là 40 (39,22%) bệnh nhân và giai đoạn III là 18 (17,65%); trong đó tỷ lệ di căn gan cao nhất gặp ở 21 (20,59%) bệnh nhân. Có 81 (79,41%) bệnh nhân được phẫu thuật triệt căn. Bệnh nhân hóa chất hỗ trợ là 55

(53,92%) bệnh nhân; hóa chất giảm nhẹ là 44 (43,14%) bệnh nhân, trong đó có phối hợp điều trị đích là 12 (11,16%) bệnh nhân. Có 11 bệnh nhân xạ trị, chiếm 10,78%. Trung vị sống thêm toàn bộ là 34 ± 19 tháng, trung bình sống thêm toàn bộ là 34 ± 19 tháng. Có mối liên quan giữa nồng độ CEA, độ mô bệnh học và giai đoạn bệnh theo thời gian sống thêm toàn bộ, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

Kết luận: Ung thư đại trực tràng khởi phát sớm có những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng như kết quả điều trị cho thấy bệnh được phát hiện ở giai đoạn muộn cùng nhiều yếu tố tiên lượng xấu. Những nghiên cứu sâu hơn về đặc điểm ung thư đại trực tràng ở người trẻ có thể sẽ mang đến cơ hội tối ưu hóa chiến lược sàng lọc và điều trị bệnh nhân trong quần thể đặc biệt này.

Từ khóa: ung thư đại trực tràng, khởi phát sớm, tuổi trẻ.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF PATIENTS WITH EARLY- ONSET COLORECTAL CANCER AT NGHE AN ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: To evaluate the clinical, paraclinical characteristics, and treatment outcomes of patients with early-onset colorectal cancer.

Subjects and Methods: A retrospective descriptive study with longitudinal follow-up on patients under 50 years old diagnosed with

¹Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Anh Thơ

Email: trananhthohmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

colorectal cancer from January 2017 to January 2023 in Nghe An Oncology Hospital.

Results: 102 patients were selected for the study. The average age at diagnosis was 41.51 ± 12.66 ; the most common age group was 40-49 (65 patients, 63.73%). The male/female ratio was 1.01/1. The rate of emergency hospitalization was 20.59% (21/102). Abdominal pain was the most common symptom, appearing in 81 patients (79.43%); bloody stools were observed in 36 patients (35.29%). Right colon tumors accounted for the highest proportion 41.18% (42 patients), while papillomatous lesions were found in 54 patients (53.92%). Moderately differentiated histopathology had the highest rate with 66.67% (68 patients). 43 (43.14%) patients were diagnosed at stage IV; followed by stage II with 40 patients (39.22%), and stage III with 18 (17.65%). Liver metastasis had the highest rate, occurring in 21 patients (20.59%); 81 (79.41%) patients underwent radical surgery; 55 (53.92%) patients received adjuvant chemotherapy; 44 patients (43.14%) received palliative chemotherapy, of which 12 patients (11.16%) received combined targeted therapy; 11 patients received radiotherapy, accounting for 10.78%. The median overall survival (OS) was 34 months, and the mean OS was 34 ± 19 months. There was a statistically significant correlation ($p < 0.05$) between CEA levels, histological grade, and disease stage with overall survival time.

Conclusion: Early-onset colorectal cancer has clinical, paraclinical, and treatment characteristics that indicate late-stage disease with many poor prognostic factors. Further studies on colorectal cancer characteristics in young adults may provide opportunities to optimize screening and treatment strategies in this special population.

Keywords: colorectal cancer, early onset, young age.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong những bệnh ung thư phổ biến ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Theo thống kê của GLOBOCAN 2022, bệnh đứng thứ ba về tỉ lệ mắc (9,6%) và thứ hai về tỉ lệ tử vong (9,3%). Tại Việt Nam, UTĐTT đứng hàng thứ tư trong các bệnh ung thư của cả hai giới, có xu hướng gia tăng.³ Từ năm 1994, tỉ lệ mắc UTĐTT trong độ tuổi dưới 50 đã và đang tăng lên 2% mỗi năm.⁴ Đối tượng khởi phát sớm nhìn chung được phát hiện ở giai đoạn muộn với đặc điểm tế bào kém biệt hoá, tỉ lệ tế bào nhẵn cao hơn, sự xâm lấn mạch bạch huyết và tỉ lệ khối u đồng thời tại vị trí nguyên phát hoặc xuất hiện trong vòng 6 tháng kể từ thời điểm chẩn đoán là cao hơn. Về sinh học phân tử, UTĐTT khởi phát sớm mang những đặc điểm riêng biệt có liên quan đến vị trí u, tình trạng đột biến gen và có hay không có yếu tố gia đình.⁵ Ung thư đại trực tràng khởi phát sớm được định nghĩa đối với người bệnh được chẩn đoán bệnh trong độ tuổi dưới 50. Tại Việt Nam, điều trị UTĐTT khởi phát sớm hiện nay chưa đạt được các kỳ vọng lâm sàng, và việc xây dựng, củng cố dữ liệu dành riêng cho bệnh nhân (BN) trẻ tuổi có thể đặt nền móng cho việc định hướng những can thiệp riêng biệt mang lại hiệu quả về sống thêm toàn bộ cũng như nâng cao chất lượng cuộc sống của BN. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu với mục tiêu nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị của BN UTĐTT khởi phát sớm.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu**

Gồm 102 BN có độ tuổi dưới 50 được chẩn đoán và điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Nghệ An từ tháng 01/2017 đến tháng 01/2023.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

BN được chẩn đoán xác định UTĐTT bằng mô bệnh học;

Mô bệnh học là ung thư biểu mô (UTBM) tuyến;

Chỉ số toàn trạng từ 0 – 2;

Chức năng gan, thận, huyết học trong giới hạn cho phép;

Bệnh nhân tuân thủ điều trị và có đầy đủ dữ liệu lưu trữ trong hồ sơ bệnh án.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

BN có bệnh ung thư khác kèm theo;

Có bệnh lý phối hợp nặng.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả, hồi cứu có theo dõi dọc.

2.5. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu thuận tiện, lấy tất cả BN thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn trong thời gian nghiên cứu. Các đối tượng nghiên cứu được theo dõi dựa trên mẫu bệnh án nghiên cứu cho đến khi kết thúc nghiên cứu.

2.6. Xử lý số liệu: Số liệu được xử lý trên phần mềm R version 3.2.2.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

Bảng 1. Một số đặc điểm lâm sàng

Đặc điểm chung	N (%)
Giới tính	
Nam	52 (50,98%)
Nữ	50 (49,02%)
Tuổi	
0-19	1 (0,98%)
20-29	13 (12,75%)
30-39	23 (22,55%)
40-49	65 (63,73%)
Tiền sử gia đình mắc ung thư	
Không	82 (80,39%)
Có	20 (19,61%)
Tình trạng cấp cứu	
Cấp cứu	21 (20,59%)
Không cấp cứu	81 (79,41%)
Triệu chứng lâm sàng	
Đau bụng	81 (79,43%)
Phân máu	36 (35,29%)
Phân lỏng	17 (16,67%)
Phân táo	30 (29,41%)
Sụt cân	26 (25,49%)
Thiếu máu	23 (22,55%)

Nhận xét: BN nam 50,98%; nữ 49,02%; 66,67%. Tỷ lệ cấp cứu khi vào viện chiếm tỷ lệ nam/nữ là 1,01/1. Tuổi phát hiện trung bình là $41,51 \pm 12,66$; độ tuổi hay gặp nhất là 40 - 49 và tuổi trẻ nhất mắc UTĐTT là 19. Dấu hiệu đau bụng phổ biến nhất chiếm 79,43%; phân có máu đứng thứ hai 5,29%.

Bảng 2. Một số đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm	N (%)
Nồng độ CEA (Ng/ml)	
< 5	70 (68,63%)
≥ 5	32 (31,37%)
Vị trí u	
Đại tràng phải	42 (41,18%)
Đại tràng trái	22 (21,57%)
Trực tràng	38 (37,25%)
Dạng tổn thương trên nội soi	
Sùi	55 (53,92%)
Loét	8 (7,84%)
Loét sùi	26 (25,49%)
Thâm nhiễm	13 (12,75%)
Độ mô học	
Biệt hóa vừa	68 (66,67%)
Biệt hóa kém	19 (18,63%)
Tuyến nhầy	13 (12,75%)
Tế bào nhẵn	2 (1,96%)
Giai đoạn bệnh	
II	40 (39,22%)
III	18 (17,65%)
IV	44 (43,14%)
Cơ quan di căn	
Không di căn	58 (56,86%)
Gan	21 (20,59%)
Phổi	6 (5,89%)
Buồng trứng	3 (2,9%)
Phức mạc	6 (5,89%)
Khác	8 (7,8%)

Nhận xét: Vị trí u ở đại tràng phải có tỷ lệ cao nhất 41,18%; đứng thứ hai ở trực tràng 37,25%; đại tràng trái thấp nhất 21,57%. Dạng tổn thương sùi chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,92%. Phân độ mô bệnh học biệt hóa vừa chiếm tỷ lệ cao nhất là 66,67%. BN chủ yếu phát hiện bệnh ở giai đoạn IV chiếm 43,14%; giai đoạn II và III chiếm lần lượt là 39,22%; 17,65%. Tỷ lệ di căn gan cao nhất chiếm 20,59%; di căn phổi, phúc mạc, khác lần lượt 5,89 %; 5,89%; 7,8%.

3.2. Kết quả điều trị

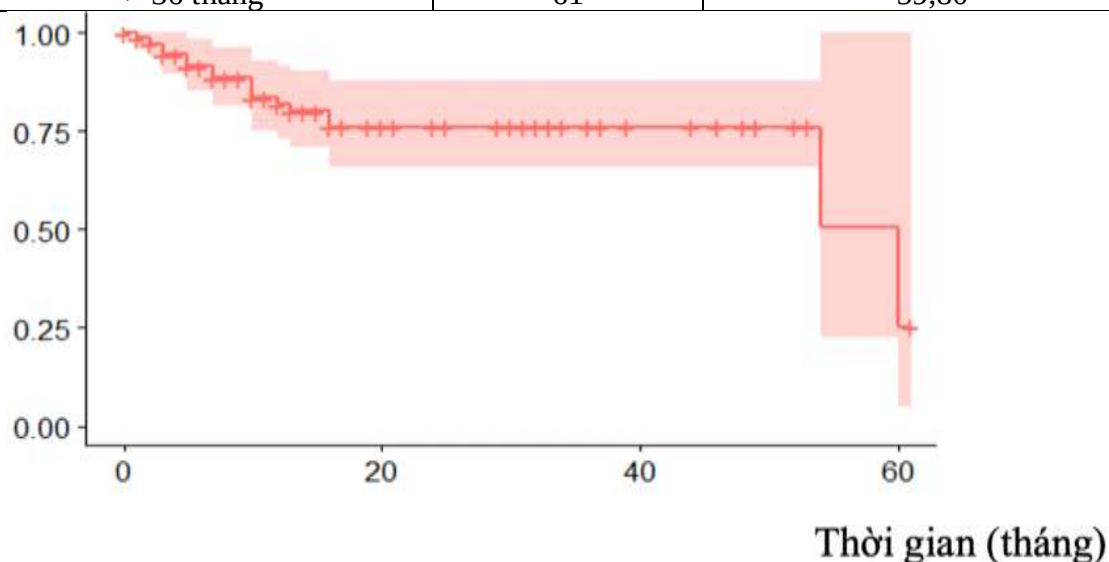
Bảng 3. Đặc điểm phương thức điều trị

Đặc điểm	N (%)
Phẫu thuật	
Triệt căn	81 (79,41%)
Triệu chứng	18 (17,65%)
Hóa chất	
Tân bổ trợ	3 (2,94%)
Bổ trợ	55 (53,92%)
Giảm nhẹ	44 (43,14%)
Xạ trị	
Tân bổ trợ	3 (2,94%)
Giảm nhẹ	8 (7,84%)
Phối hợp điều trị đích	
Có	12 (11,16%)
Không	90 (88,24%)

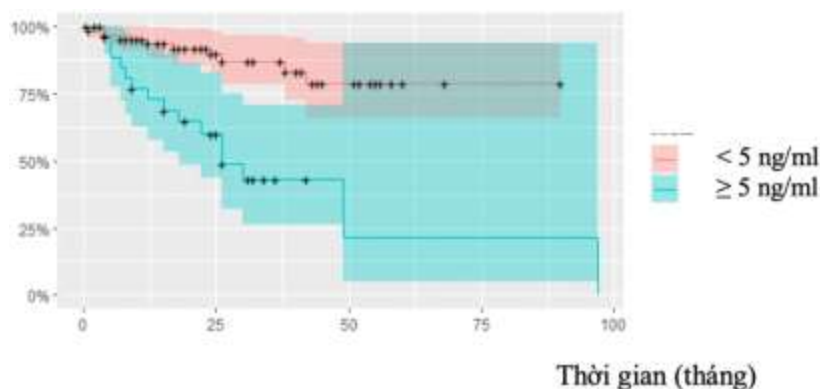
Nhận xét: Tỷ lệ phẫu thuật triệt căn chiếm cao nhất là 79,41%. Tỷ lệ hóa chất bổ trợ 53,92%; hóa chất giảm nhẹ 43,14% trong đó có phối hợp điều trị đích chiếm 11,16%. Tỷ lệ xạ trị chiếm 10,78%.

Bảng 4. Sống thêm toàn bộ

Thời gian theo dõi	N (%)	Tỷ lệ sống thêm toàn bộ (%)
< 12 tháng	87	85,29
12 – 24 tháng	82	80,39
24 – 36 tháng	76	74,51
> 36 tháng	61	59,80

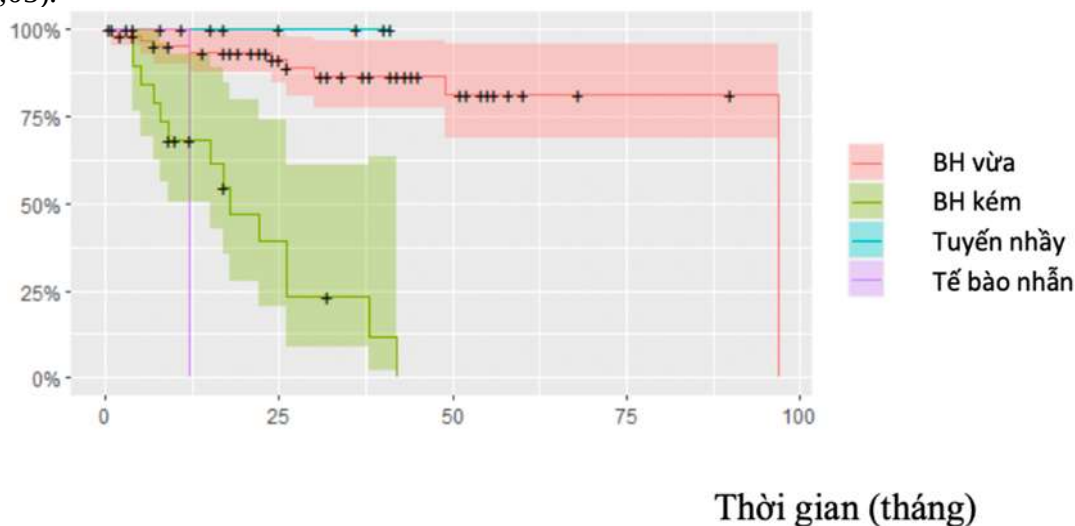
**Biểu đồ 1. Sống thêm toàn bộ**

Nhận xét: Trung vị sống thêm toàn bộ (OS) là 34 tháng, trung bình là 34 ± 19 tháng.



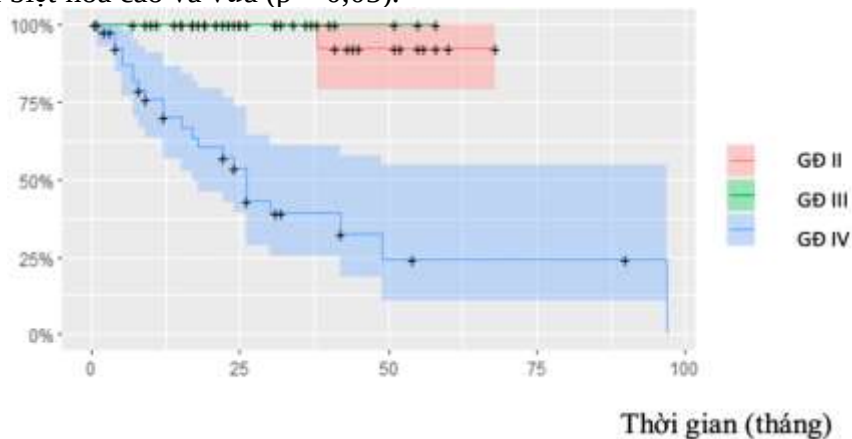
Biểu đồ 2. Mối liên quan sống thêm toàn bộ theo CEA

Nhận xét: Nồng độ CEA < 5ng/ml có OS cao hơn. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).



Biểu đồ 3. Thời gian sống thêm toàn bộ theo mô bệnh học

Nhận xét: UTBM tuyến chề nhầy và UTBM tế bào nhẵn, OS thấp hơn đáng kể so với UTBM tuyến biệt hóa cao và vừa ($p < 0,05$).



Biểu đồ 4. Thời gian sống thêm toàn bộ theo giai đoạn

Nhận xét: Giai đoạn IV có trung vị OS thấp nhất. OS giữa các giai đoạn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Tuổi phát hiện trung bình là $41,51 \pm 12,66$; độ tuổi hay gặp nhất là 40 - 49 và tuổi trẻ nhất là 19 tuổi. Kết quả nghiên cứu này phù hợp với báo cáo của Wong (2021)⁶. Tỷ lệ nam/nữ mắc UTĐTT trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,01/1; tương đồng với báo cáo của Nguyễn Thị Hồng Hào (2014) có tỷ lệ nam/nữ là 1/1.¹

Tỷ lệ BN có người trong gia đình mắc bệnh lý UTĐTT hoặc ung thư khác là 19,61%. So sánh với các nghiên cứu trên nhóm BN trẻ, kết quả chúng tôi tương đồng với Wong (2021) với tỷ lệ này là 21,1% và thấp hơn của Jasem Al-Barrak (2011) với 38%^{6,7}. Như vậy, UTĐTT ở người trẻ tuổi có tiền sử gia đình mắc UTĐTT chiếm tỷ lệ cao hơn so với nhóm BN mắc UTĐTT nói chung cũng như UTĐTT ở người lớn tuổi nói riêng. Do vậy những thành viên trong gia đình có người mắc UTĐTT nên được khám kiểm tra nội soi đại trực tràng theo hướng dẫn để phát hiện bệnh ở giai đoạn sớm và điều trị kịp thời. Nghiên cứu chúng tôi cho thấy tỷ lệ cấp cứu khi vào viện chiếm 20,59% thấp hơn so với tác giả Jasem Al-Barrak (2011) nghiên cứu trên 45 BN nhỏ hơn hoặc bằng 30 tuổi.⁷ Điều này cho thấy BN tuổi khởi phát càng sớm tỷ lệ biến chứng do bệnh càng tăng cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đau bụng là triệu chứng thường gặp nhất chiếm 79,43%. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của Jasem Al-Barrak (2011) với 50% BN có triệu chứng đau bụng⁷. Đi ngoài phân có lẫn máu chiếm tới 36%. Đây cũng là triệu chứng quan trọng đứng thứ hai trong nghiên

cứu khiến BN đi khám và là triệu chứng hướng tới chẩn đoán UTĐTT. Triệu chứng sụt cân và thiếu máu chiếm tỷ lệ lần lượt là 25,49% và 22,55% cao hơn nhiều so với các nghiên cứu tương tự. Có thể do tỷ lệ BN ở giai đoạn IV của nghiên cứu này lên tới 43,14% dẫn đến có thay đổi nhiều về toàn trạng.

BN có nồng độ CEA tăng $\geq 5\text{mg/ml}$ trước điều trị chiếm 31,37%. Dạng tổn thương sùi chiếm tỷ lệ cao nhất là 53,92%; các thể khác ít gặp hơn như thể loét sùi với 25,49% và thể thâm nhiễm là 12,75%; thể loét chiếm tỷ lệ ít nhất với 7,84%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đồng so với tác giả Nguyễn Thành Trung (2018) có thể sùi chiếm 63,41%; thể loét sùi chiếm 21,95%; thể loét chiếm 7,32%.² Như vậy, hình thái đại thể của UTĐTT ở người trẻ cũng khá tương tự như UTĐTT nói chung. Tỷ lệ khối u ở vị trí đại tràng phải gặp nhiều nhất chiếm 41,18%; trực tràng và đại tràng trái chiếm tương ứng 37,25% và 21,57%. Kết quả của chúng tôi cao hơn so với tác giả Jasem Al-Barrak (2011) là 29%.⁷ Điều này giải thích cho tỷ lệ biến chứng chảy máu trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các báo cáo được công bố trước đó. Độ mô học với UTBM tuyến biệt hoá vừa chiếm tỷ lệ cao nhất 66,67%; kém biệt hoá 18,63%; tuyến chế nhầy, nhẵn chiếm tương ứng 12,75% và 1,95%. Theo kết quả tác giả Andreana (2021) cho thấy nhóm trẻ tuổi có tỷ lệ UTBM tuyến chế nhầy, tế bào nhẵn cao hơn nhóm lớn tuổi và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.⁸

Đa số BN mắc UTĐTT nhập viện ở giai đoạn IV với 43,14%; giai đoạn II và III chiếm tỷ lệ tương ứng là 39,22% và 17,65%. Kết quả của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Jasem và cộng sự có 65% BN dưới

30 tuổi nhập viện ở giai đoạn III và IV.⁷ Đối với giai đoạn di căn, nhóm di căn gan là tổn thương hay gặp nhất (20,59%), tiếp theo là di phổi và phúc mạc đều chiếm 5,89%. Có 21,6% BN ở giai đoạn di căn được phẫu thuật triệt căn, ghi nhận trong trường hợp di căn gan, phổi đơn độc và BN đáp ứng sau hóa trị tân bổ trợ. Đối với BN trẻ tuổi, mục tiêu điều trị triệt căn được đặc biệt cân nhắc và ưu tiên với BN đủ chỉ định phẫu thuật và thể trạng cho phép hóa trị tấn công. BN chẩn đoán ung thư trực tràng (UTTT) trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm 37,25% trong khi điều trị xạ trị tân bổ trợ chỉ chiếm 2,94% và giảm nhẹ 7,84%. Điều này là do hầu hết UTTT được chẩn đoán ở giai đoạn IV (19,61%). Ngoài ra, do chi phí xạ trị cao và thời điểm ghi nhận số liệu nghiên cứu từ 01/2017 đến 01/2023 nên việc lựa chọn đa phương thức trong đó có xạ trị là thấp hơn, đó cũng là một điểm hạn chế trong nghiên cứu đã tiến hành.

Kết quả điều trị và mối liên quan giữa sống thêm toàn bộ cùng một số yếu tố

Tỉ lệ BN được phẫu thuật triệt căn chiếm 79,41%; tỉ lệ phẫu thuật triệu chứng chiếm 17,65% và tỉ lệ BN chưa trải qua phẫu thuật chiếm 2,94%; trong đó tình trạng mổ cấp cứu nhóm BN nghiên cứu chiếm 20,59%. Tỉ lệ phẫu thuật triệt căn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Jasem (2011) là 71%.⁷ Có thể giải thích điều này vì BN trong nghiên cứu của chúng tôi giai đoạn IV chiếm tỉ lệ cao hơn. Tỉ lệ BN điều trị hóa chất trong nghiên cứu của chúng tôi là 100% (trong đó tỉ lệ điều trị hoá chất bổ trợ chiếm 53,92%), cao hơn báo cáo của Nguyễn Thị Hồng Hảo (2014) là 74%.¹ Như

vậy, có thể thấy số BN điều trị hóa chất chiếm tỉ lệ cao do giai đoạn bệnh muộn và tuổi trẻ là một trong các lí do để cân nhắc chỉ định hóa trị sau mổ. Tỉ lệ sống thêm 3 năm là 59,80%; trung bình OS là 34 ± 19 tháng, trung vị OS là 34 tháng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với báo cáo của Wang (2023) chiếm 79,5%.⁹ Điều này có thể do nghiên cứu của chúng tôi bao gồm BN ở giai đoạn IV trong khi nghiên cứu của tác giả Wang chỉ giới hạn trong nhóm BN chưa di căn.

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy nồng độ CEA < 5ng/ml có OS cao hơn nhóm có nồng độ CEA ≥ 5 ng/ml, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, chất chỉ điểm CEA đóng vai trò theo dõi tái phát, di căn sau điều trị bổ trợ đồng thời nó được đánh giá như một yếu tố tiên lượng cho giai đoạn trước phẫu thuật UTĐTT nói chung theo các khuyến cáo hiện nay. OS ở nhóm BN có thể mô bệnh học UTBM tuyến chế nhầy và UTBM tế bào nhẵn thấp hơn so với UTBM tuyến biệt hoá vừa. Trung vị OS trong nghiên cứu giảm dần có ý nghĩa thống kê theo các giai đoạn trong đó giai đoạn IV có trung vị sống thêm thấp nhất. Trung vị OS giữa các giai đoạn có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Như vậy, BN trẻ tuổi mắc UTĐTT là một yếu tố không thuận lợi về tiên lượng thời gian sống thêm.

V. KẾT LUẬN

Ung thư đại trực tràng khởi phát sớm cho thấy những đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng như kết quả điều trị cho thấy tiên lượng kém và cần sàng lọc phát hiện bệnh sớm theo khuyến cáo hiện nay.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hảo NTH.** Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ung thư biểu mô đại tràng ở bệnh nhân dưới 40 tuổi tại Bệnh viện K 2010-2014. . Tạp chí y học Việt Nam, 2014.
2. **Trung NT.** Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, nội và mô bệnh học của ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Đà Nẵng trong 02 năm (2016-2017). Tạp chí y học Việt Nam, 69-72, 2018.
3. **F. Bray, Laversanne M, Sung H, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024 Vol. 74 Issue 3 Pages 229-263. Doi: 10.3322/caac.21834
4. **Vuik FE, Nieuwenburg SA, Bardou M, et al.** Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. Gut 2019 Vol. 68 Issue 10 Pages 1820-1826. Doi: 10.1136/gutjnl-2018-317592
5. **Keum N, Giovannucci E.** Global burden of colorectal cancer: emerging trends, risk factors and prevention strategies. Nature reviews Gastroenterology & hepatology. Dec 2019;16(12):713-732. Doi: 10.1038/s41575-019-0189-8
6. **Wong SW, Ling DY, Yeow RQ, et al.** Clinicopathological patterns and survival outcomes of colorectal cancer among young adults in Malaysia: an institutional cohort study. Singapore Med J. Dec 2021;62(12): 636-641. Doi: 10.11622/smedj.2021051
7. **Al-Barrak J, Gill S.** Presentation and outcomes of patients aged 30 years and younger with colorectal cancer: a 20-year retrospective review. Med Oncol. Dec 2011;28(4):1058-61. Doi: 10.1007/s12032-010-9639-4
8. **Chan YM, MacKay C, Ritchie DT, et al.** Screen detection is a survival predictor independent of pathological grade in colorectal cancer. A prospective cohort study. A prospective cohort study. Surgeon. Feb 2021;19(1):20-26. Doi: 10.1016/j.surge.2020.02.004
9. **Wang C, Gan L, Gao Z, Shen Z, Jiang K, Ye Y.** Young adults with colon cancer: clinical features and surgical outcomes. BMC Gastroenterol. Jun 2023;23(1):192. Doi: 10.1186/s12876-023-02770-y

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN DI CĂN XA BẰNG PHÁC ĐỒ FOLFIRI TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG THÁI NGUYÊN

Trịnh Ánh Ngọc¹, Vi Trần Doanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng điều trị và mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với một số yếu tố trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn xa được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI giai đoạn 2020-2024.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân được chẩn đoán ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn xa, được điều trị bằng phác đồ FOLFIRI tại Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 03/2021 đến tháng 06/2024.

Kết quả: 51 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 59,5. Bệnh nhân có PS 0 và PS 1 lần lượt là 24 (47,1%) và 26 (51,0%) bệnh nhân. Có 29 (56,9%) bệnh nhân có di căn 1 vị trí, di căn gan chiếm tỷ lệ cao nhất ở 39 (76,5%) bệnh nhân. Phần lớn bệnh nhân có mô bệnh học UTBM tuyến biệt hóa vừa, gặp ở 38 (74,5%) bệnh nhân. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần là 19/51 (37,3%); bệnh giữ nguyên là 22/51 (43,1%); tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 80,4%. Số lượng tạng di căn, thể mô bệnh học, chỉ số toàn trạng là một số yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng.

Kết luận: Phác đồ FOLFIRI là một lựa chọn hiệu quả trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn xa.

Từ khóa: ung thư đại trực tràng di căn xa, FOLFIRI

SUMMARY

THE EFFICACY OF FOLFIRI REGIMEN IN TREATMENT FOR PATIENTS WITH METASTATIC COLORECTAL CANCER AT THAI NGUYEN CENTRAL HOSPITAL

Objectives: to describe some clinical and paraclinical characteristics, treatment response, and the association between treatment response and some factors in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen in the period 2020-2024.

Subjects and methods: A cross-sectional descriptive study on patients diagnosed with metastatic colorectal cancer, treated with the FOLFIRI regimen at the Oncology Center - Thai Nguyen Central Hospital from March 2021 to June 2024.

Result: 51 patients were selected for the study. Their mean age was 59.5 years. Number of patients with PS 0 and PS 1 were 24 (47.1%) and 26 (51.0%), respectively. There were 29 (56.9%) patients with single-site metastasis; liver metastasis accounted for the highest proportion with 39 (76.5%) patients. The majority of patients had moderately differentiated adenocarcinoma histology, occurring in 38 (74.5%) patients. The rate of partial response patients was 19/51 (37.3%); the disease was

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Ánh Ngọc

Email: tringhanhngocub@gmail.com

Ngày nhận bài: 06/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

stable in 22/51 patients (43.1%); the disease control rate was 80.4%. The number of metastatic organs, histopathology, and performance status were associated factors of the response rate.

Conclusion: FOLFIRI regimen is an effective option for patients with metastatic colorectal cancer.

Keywords: metastatic colorectal cancer, FOLFIRI

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo thống kê của GLOBOCAN 2022 trên toàn thế giới, ung thư đại trực tràng (UTĐTT) đứng thứ 3 về tỷ lệ mắc và đứng thứ 2 về tỷ lệ tử vong trong tổng 36 loại ung thư được thống kê [1]. Điều trị UTĐTT di căn xa vẫn còn là một vấn đề khó khăn, mặc dù điều trị tích cực nhưng tỷ lệ sống thêm 5 năm của UT di căn xa vẫn chiếm tỷ lệ thấp, chỉ khoảng 14% [2].

Hiện nay tại Việt Nam phác đồ FOLFIRI là một trong những phác đồ hóa chất được chấp nhận cho điều trị bước 1 ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn xa không thể điều trị triệt căn. Đã có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của phác đồ này. Phác đồ FOLFIRI đã được áp dụng trong điều trị UTĐTT di căn xa tại Trung tâm Ung Bướu- Bệnh viện Trung Ương Thái Nguyên hơn 10 năm nay. Tuy nhiên, kết quả điều trị tại đây có khác biệt gì so với các nghiên cứu trước đây không? Chính vì vậy chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Kết quả điều trị ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn xa bằng hóa chất phác đồ FOLFIRI tại Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên” với mục tiêu: Đánh giá một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, đáp ứng điều trị và mối liên quan giữa đáp ứng điều trị với một số yếu tố trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn xa được

điều trị bằng phác đồ FOLFIRI giai đoạn 2020-2024.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bao gồm 51 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTĐTT di căn xa ngay tại thời điểm chẩn đoán hoặc tái phát di căn xa sau điều trị triệt căn, được điều trị hóa chất bằng phác đồ FOLFIRI tại Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2020 đến 6/2024.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Ung thư biểu mô đại tràng hoặc trực tràng đã được chứng minh bằng mô bệnh học.

- Được xác định là bệnh di căn không thể phẫu thuật triệt căn thông qua các phương tiện chẩn đoán hình ảnh

- Có ít nhất 1 tổn thương di căn có thể đo lường được (theo RECIST v1.1)

- Thể trạng chung còn tốt với PS 0-2

- Chức năng tủy xương, gan, thận đủ điều kiện điều trị hóa chất (Bạch cầu tổng ≥ 3.0 G/L, bạch cầu trung tính ≥ 1.5 G/L, tiểu cầu ≥ 100 G/L; Hgb ≥ 90 g/l; AST, ALT $\leq 2,5$ lần ngưỡng giới hạn trên, ≤ 5 lần ngưỡng giới hạn trên nếu có di căn gan; Billirubine ≤ 1.5 lần ngưỡng giới hạn trên; Creatinin $\leq 1,5$ ngưỡng giới hạn trên).

- Không có bệnh lý cấp hoặc mạn tính trầm trọng đe dọa đến tính mạng trong thời gian tiến hành nghiên cứu.

- Bệnh nhân được điều trị với phác đồ FOLFIRI ít nhất 6 chu kỳ liên tục.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân tái phát - di căn xa nhưng có chỉ định điều trị triệt căn bằng phẫu thuật và/hoặc xạ trị.

- Bệnh nhân có di căn não.

- Bệnh nhân có ung thư thứ hai trở lên.

- Có bệnh nặng phối hợp đe dọa tính mạng.

- Bỏ dở liệu trình điều trị không vì lý do chuyên môn

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

- Cỡ mẫu và chọn mẫu: Cỡ mẫu có chủ đích; chọn toàn bộ bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn, không thuộc tiêu chuẩn loại trừ trong thời gian nghiên cứu.

- Chỉ số, biến số nghiên cứu:

+ Chỉ số nghiên cứu: Đặc điểm tuổi, giới, chỉ số toàn trạng, vị trí u nguyên phát, các đặc điểm mô bệnh học của u, vị trí và số lượng vị trí di căn xa, nồng độ CEA trước và sau điều trị. Tỷ lệ đáp ứng, tỷ lệ kiểm soát bệnh theo tiêu chuẩn của RECIST 1.1

+ Biến số nghiên cứu: Mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng với: các đặc điểm mô bệnh học u, chỉ số toàn trạng, vị trí và số lượng vị trí di căn xa.

- Số liệu

- Các bước tiến hành:

+ Lập bảng thu thập số liệu.

+ Tiến hành chọn bệnh nhân: Theo tiêu chuẩn lựa chọn.

+ Thu thập thông tin của từng bệnh nhân theo chỉ số, và biến số nghiên cứu. Thông tin được thu thập thông qua ghi chép thông tin từ gọi điện thoại, bệnh án gốc, bệnh án nghiên cứu theo mẫu thống nhất. Mỗi bệnh nhân có 01 bệnh án nghiên cứu và đưa vào nghiên cứu 01 lần

+ Điều trị:

• Irinotecan 130 mg/m² truyền TM trong vòng 2h ngày 1

• Leucovorin 400 mg/m² truyền TM trong vòng 2h ngày 1.

• 5-FU 400 mg/m² truyền bolus TM ngày 1.

• 5-FU 2400 mg/m² truyền TM trong vòng 46 –48h

• Chu kỳ 14 ngày x 12 chu kỳ.

+ Bệnh nhân tái khám định kì tại bệnh viện, bệnh nhân được đánh giá sau 6 và 12 chu kỳ điều trị hóa chất, hoặc khi bệnh nhân có triệu chứng của bệnh tiến triển. Đánh giá đáp ứng điều trị bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh (chụp cắt lớp vi tính, siêu âm)

+ Đánh giá kết quả điều trị: Theo các chỉ số và biến số đặt ra.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Một số đặc điểm lâm sàng

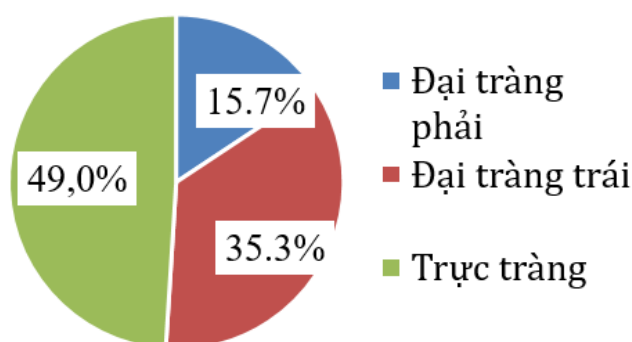
Bảng 8. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi		
Từ 40 – 65 tuổi	39	76,5
Trên 65 tuổi	12	23,5
Giới tính		
Nam	36	70,6
Nữ	15	29,4
Chỉ số toàn trạng		
PS 0	24	47,1
PS 1	26	51
PS 2	1	1,9

Nhận xét: Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 59,5. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 40 tuổi; cao nhất là 74 tuổi. Nhóm tuổi thường gặp nhất là 40 - 65 tuổi chiếm 76,5%. Nam giới chiếm 70,6%, nữ giới chiếm

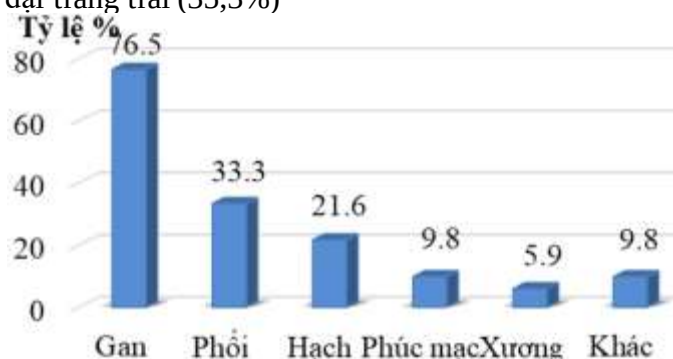
29,4%; tỷ lệ Nam/Nữ: 2,4. Đa số bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0 và PS 1 với tỷ lệ tương ứng là 47,1%, 51,0%; chỉ có 01 bệnh nhân có PS 2, chiếm 1,9%.

3.1.2. Đặc điểm liên quan đến u



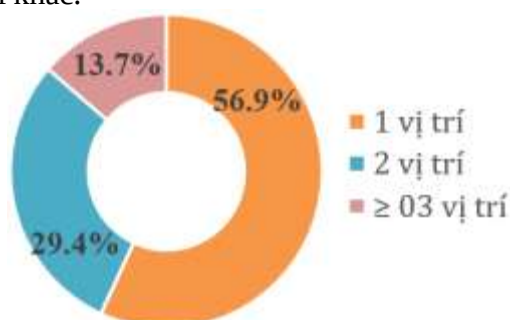
Biểu đồ 3. Phân bố vị trí u nguyên phát

Nhận xét: Vị trí u nguyên phát của đối tượng nghiên cứu có tỷ lệ cao nhất là tại trực tràng (49,0%); tiếp đến là đại tràng trái (35,3%)



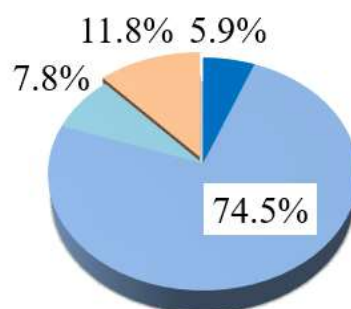
Biểu đồ 4. Đặc điểm vị trí di căn của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Di căn gan chiếm tỷ lệ cao nhất (76,5%), sau đó lần lượt là di căn phổi (33,3%), di căn hạch (21,6%), di căn phúc mạc (9,8%), di căn xương (5,9%); có 9,8% bệnh nhân có di căn tại các vị trí khác.



Biểu đồ 5. Phân bố số vị trí di căn

Nhận xét: Hơn nửa số bệnh nhân chỉ di căn 1 vị trí; có 29,4% bệnh nhân di căn 2 vị trí và 13,7% di căn từ 3 vị trí trở lên.



- UTBM tuyến biệt hóa cao
- UTBM tuyến biệt hóa vừa
- UTBM tuyến kém biệt hóa
- UTBM tuyến nhầy

Biểu đồ 6. Phân bố thể mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Phần lớn bệnh nhân có thể mô bệnh học UTBM tuyến biệt hóa vừa chiếm 74,5%; tiếp theo là UTBM tuyến nhầy chiếm 11,8%, UTBM tuyến kém biệt hóa chiếm 7,8%.

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

Bảng 9. Đáp ứng về chỉ điểm u (CEA) sau điều trị

Nồng độ CEA (ng/ml)	Trung vị	p ^w
Trước điều trị	34,5	0,024
Sau điều trị	17,2	

Nhận xét: Trung vị nồng độ CEA sau điều trị thấp hơn so với trước điều trị, (tương ứng 17,2 ng/ml và 34,5 ng/ml). Sự khác biệt nồng độ CEA trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 10. Đáp ứng điều trị theo RECIST

Đặc điểm đáp ứng điều trị	Số bệnh nhân (n=51)	Tỷ lệ %
Đáp ứng điều trị		
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	19	37,3
Bệnh giữ nguyên	22	43,1
Bệnh tiến triển	10	19,6
Tỷ lệ kiểm soát bệnh	41	80,4

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần trong quá trình điều trị là 37,3%; bệnh giữ nguyên: 43,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 80,4%. Có 10 bệnh nhân tiến triển chiếm 19,6%.

Bảng 11. Đáp ứng điều trị và một số yếu tố liên quan

Yếu tố	Đáp ứng một phần		Giữ nguyên		Tiến triển		p
	n	%	n	%	n	%	
Toàn trạng							
PS 0	15	62,5	6	25,0	3	12,5	0,002
PS 1 - 2	4	14,8	16	59,3	7	25,9	
Số vị trí di căn							
1 vị trí	15	51,7	10	34,5	4	13,8	0,034
2 vị trí	4	26,7	6	40,0	5	33,3	
> 3 vị trí	0	0	6	85,7	1	14,3	

Thẻ mô bệnh học							
UTBM tuyến BH cao	3	100	0	0	0	0	0,024
UTBM tuyến BH vừa	14	36,8	19	50,0	5	13,2	
UTBM tuyến kém BH	1	25,0	2	50,0	1	25,0	
UTBM tuyến nhầy	1	16,7	1	16,7	4	66,6	
Độ mô học							
Độ mô học thấp	17	41,5	19	46,3	5	12,2	0,043
Độ mô học cao	2	20,0	3	30,0	5	50,0	

Nhận xét:

- Tỷ lệ đáp ứng một phần ở nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 1-2 chiếm 14,8% thấp hơn so với nhóm bệnh nhân PS 0 (62,5%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Tỷ lệ đáp ứng một phần của các nhóm thẻ mô bệnh học: UTBM tuyến BH cao; UTBM tuyến BH vừa; UTBM tuyến kém BH và UTBM tuyến nhầy lần lượt là 100%; 36,8%; 25% và 16,7%. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa các nhóm này có ý nghĩa với $p < 0,05$.

- Tỷ lệ đáp ứng một phần ở nhóm độ mô học cao (20,0%) thấp hơn so với nhóm độ mô học thấp (41,5%). Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa 2 nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

- Tỷ lệ đáp ứng một phần ở nhóm di căn 2 vị trí (26,7%) thấp hơn so với nhóm 1 vị trí (51,7%); trong khi đó ở nhóm di căn từ 3 vị trí trở lên không ghi nhận bệnh nhân có đáp ứng một phần. Sự khác biệt về tỷ lệ đáp ứng giữa 3 nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn trong nghiên cứu của chúng tôi là 59,5, thấp nhất là 40

tuổi và bệnh nhân cao tuổi nhất là 74. Tỷ lệ này tương tự kết quả nghiên cứu của tác giả Trần Kiến Bình và CS (2021) với tuổi trung bình là 60,8 [3] và cao hơn tác giả Lê Công Định (2019) với tuổi trung bình là 55,07 [4]. Các kết quả trên đều phù hợp với đặc điểm tuổi chung của bệnh ung thư đại – trực tràng là tăng cao dần sau 40 tuổi.

Về phân bố nhóm tuổi, trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm tuổi 40-65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 76,5%, kết quả khá tương đồng với nghiên cứu của tác giả Lê Công Định khi độ tuổi 40-65 chiếm tỷ lệ cao nhất 78,8% [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi nam giới chiếm 70,6%, nữ giới chiếm 29,4%; tỷ lệ nam/nữ: 2,4. Kết quả này cao hơn trong nghiên cứu của tác giả Lê Công Định (2019) với tỷ lệ nam/nữ = 1,59 [4] và tương tự nghiên cứu của tác giả Trịnh Lê Huy (2016) với tỷ lệ nam/nữ=2 [5]. Các kết quả trên đều cho thấy phù hợp với y văn là tỷ lệ mắc ung thư đại trực tràng thường gặp ở nam nhiều hơn nữ.

Di căn gan chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 76,5%, tiếp theo sau đó là di căn phổi chiếm 33,3%. Hơn nửa số bệnh nhân chỉ di căn 1 vị trí với 59,6%; có 29,4% bệnh nhân di căn 2 vị trí và 13,7% di căn từ 3 vị trí trở lên. Kết quả của chúng tôi cũng tương đồng như trong nghiên

cứu của các tác giả Trần Kiến Bình và CS (2021) là tỷ lệ di căn gan cao nhất chiếm 53,1%, tiếp theo là di căn phổi chiếm 25,1%.

Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu thuộc nhóm độ mô học thấp, chiếm 80,4% (UTBM biệt hóa cao, UTBM tuyến biệt hóa vừa), nhóm độ mô học cao chiếm 19,6% (UTBM tuyến kém biệt hóa, UTBM tuyến nhầy). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Jae Hyun Kim, trong đó u có độ mô học thấp chiếm tỉ lệ cao nhất 59,2% [6].

Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ- Overall Response Rate (ORR) trong nghiên cứu của chúng tôi là 37,3%; bệnh giữ nguyên: 43,1%. ORR trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Maiello và CS (2005) và nghiên cứu của Saltz và CS (2000) với ORR lần lượt là 37% và 39% [7] [8]. Tỷ lệ kiểm soát bệnh - Disease control rate (DCR) trong nghiên cứu của chúng tôi đạt 80,4%, tương tự với nghiên cứu của Maiello và CS (2005) là 71% [7].

Trung vị nồng độ CEA sau điều trị thấp hơn so với trước điều trị, (tương ứng 17,2 ng/ml và 34,5 ng/ml). Sự khác biệt nồng độ CEA trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê, cho thấy sự đáp ứng điều trị thể hiện qua cả sự thay đổi về nồng độ chất chỉ dấu ung thư (CEA).

Chỉ số toàn trạng theo ECOG (PS 0 so với PS 1-2), thể mô bệnh học, độ mô học và số lượng vị trí di căn là những yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi. Cụ thể những bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0; thể mô bệnh học UTBM tuyến biệt hóa vừa và cao; độ mô học thấp;

di căn 1 vị trí có tỷ lệ đáp ứng cao hơn, có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Các yếu tố này cũng tương tự như 1 số các nghiên cứu của các tác giả khác [4] [5].

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 51 bệnh nhân được chẩn đoán xác định là UTĐTT giai đoạn có di căn xa, được điều trị hóa chất bằng phác đồ FOLFIRI tại Trung tâm Ung Bướu – Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên từ tháng 01/2020 đến 6/2024, chúng tôi rút ra 1 số kết luận sau:

Tuổi trung bình của bệnh nhân ung thư đại trực tràng tái phát di căn trong nghiên cứu của chúng tôi là 59,5 trong đó nhóm tuổi 40-65 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 76,5%. Di căn gan chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 76,5%, tiếp theo sau đó là di căn phổi chiếm 33,3%. Hơn nửa số bệnh nhân chỉ di căn 1 vị trí với 59,6%; có 29,4% bệnh nhân di căn 2 vị trí và 13,7% di căn từ 3 vị trí trở lên. Các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu thuộc nhóm độ mô học thấp, chiếm 80,4% (UTBM biệt hóa cao, UTBM tuyến biệt hóa vừa), nhóm độ mô học cao chiếm 19,6% (UTBM tuyến kém biệt hóa, UTBM tuyến nhầy). Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ trong nghiên cứu của chúng tôi là 37,3%; bệnh giữ nguyên là 43,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 80,4%. Chỉ số toàn trạng theo thể mô bệnh học, độ mô học và số lượng vị trí di căn là những yếu tố liên quan đến tỷ lệ đáp ứng trong nghiên cứu của chúng tôi với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray, F et al.**, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 2024. 74(3): p. 229-263.
2. **Siegel, R.L., et al.**, Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*, 2023. 73(3): p. 233-254.
3. **Trịnh Kiến Bình, Võ Văn Kha, Lê Thanh Vũ**, kết quả hóa trị kết hợp với BEVACIZUMAB trong Carcinôm tuyến đại – trực tràng di căn tại bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ năm 2019-2021. *Tạp chí Y Dược học Cần Thơ*, 2021 (40): p. 143-149.
4. **Lê Công Định**, Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tái phát di căn bằng hóa chất phác đồ FOLFIRI tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. *Luận văn thạc sĩ y học*. 2019, Đại học Y Hà Nội. p. 61-62.
5. **Trịnh Lê Huy, Phạm Văn Bình., Lê Văn Quảng, Ngô Thu Thoa**, Bước đầu nhận xét kết quả và độc tính của phác đồ FOLFOXIRI điều trị bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn IV. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 2016. 443(1): p. 99-103.
6. **Kim, J.H., et al.**, FOLFIRI as second-line chemotherapy after failure of FOLFOX4 in advanced colorectal cancer: a Korean single-center experience. *Korean J Gastroenterol*, 2014. 63(1): p. 18-24.
7. **Maiello, E., et al.**, FOLFIRI regimen in advanced colorectal cancer: the experience of the Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale (GOIM). *Ann Oncol*, 2005. 16 Suppl 4: p. iv56-60.
8. **Saltz, L.B., et al.**, Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med*, 2000. 343(13): p. 905-914.

KẾT QUẢ HOÁ XẠ TRỊ ĐỒNG THỜI TIỀN PHẪU TRONG UNG THƯ TRỰC TRÀNG TRUNG BÌNH GIAI ĐOẠN TIẾN TRIỂN TẠI CHỖ

Hoàng Thị Tuyết¹, Bùi Vinh Quang², Trần Thị Kim Phụng³

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của phác đồ hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu trong ung thư trực tràng trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả thực hiện trên bệnh nhân (BN) được chẩn đoán xác định ung thư trực tràng trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và bệnh viện Trung ương Thái Nguyên giai đoạn từ 6/2018 – 5/2023.

Kết quả: 53 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là: $64,9 \pm 10,5$, tỷ lệ nam/nữ là 1,2:1. Tỷ lệ bệnh nhân cải thiện triệu chứng cơ năng từ 70-100%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị là 42/53 (79,3%) bệnh nhân, trong đó có 1 (1,9%) bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Tác dụng không mong muốn chủ yếu gặp độ 1-2. Một số tác dụng không mong muốn thường gặp bao gồm: hạ bạch cầu 13 (24,5%) BN; tiêu chảy 19 (35,8%) BN, viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng 10 (18,9%) BN, hội chứng bàn tay, bàn chân 10 (18,9%) BN.

Kết luận: Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu (Capecitabine + 3D-CRT/IMRT) trên bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy hiệu quả cao, an toàn, các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở mức độ nhẹ.

Từ khóa: Ung thư trực tràng trung bình, giai đoạn tiến triển tại chỗ, hóa xạ trị đồng thời, tiền phẫu.

SUMMARY

OUTCOMES OF PREOPERATIVE CONCURRENT CHEMORADIOOTHERAPY IN LOCALLY ADVANCED MIDDLE RECTAL CANCER

Objective: To evaluate the response and side effects of preoperative concurrent chemoradiotherapy (CCRT) in locally advanced middle rectal cancer.

Subjects and Methods: The descriptive study conducted on patients diagnosed with locally advanced middle rectal cancer at Hanoi Oncology Hospital and Thai Nguyen Central Hospital from June 2018 to May 2023.

Results: 53 patients were enrolled. Their average age was: 64.9 ± 10.5 , and the male/female ratio was 1.2:1. The rate of patients with improved functional symptoms was 70-100%. The overall response rate after treatment was 42/53 (79.3%) patients, of which 1 (1.9%) patient had complete response. The main side effects were at grade 1-2. Some common side effects included leukopenia (13 patients - 24.5%); diarrhea (19 patients - 35.8%), proctitis

¹Trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên

²Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

³Bộ môn Ung thư - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Thái Nguyên

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Tuyết

Email: hoangthituyet.ls1997@gmail.com

Ngày nhận bài: 09/09/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

and anusitis (10 patients - 18.9%), and hand-foot syndrome (10 patients - 18.9%).

Conclusion: Preoperative concurrent chemoradiotherapy (Capecitabine + 3D-CRT/IMRT) in patients with locally advanced middle rectal cancer demonstrated high efficacy, and safety, most side effects were mild.

Keywords: Middle rectal cancer, locally advanced stage, concurrent chemoradiotherapy (CCRT), preoperative.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư trực tràng (UTTT) là một trong những loại ung thư đường tiêu hóa hay gặp tại Việt Nam và trên thế giới. Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2022 thuộc Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC), ước tính trên thế giới có 1.926.118 trường hợp mắc mới ung thư đại trực tràng ở cả 2 giới và 903.859 trường hợp tử vong [1]. Còn tại Việt Nam, năm 2022 bệnh đứng thứ 4 về số mắc mới trong những bệnh ung thư với 16.835 trường hợp và số trường hợp tử vong là 8.454 trường hợp [2].

Phác đồ điều trị UTTT là đa mô thức với sự kết hợp của các phương pháp: Phẫu thuật, hoá chất, xạ trị, điều trị đích, liệu pháp miễn dịch và cá thể hoá trên từng bệnh nhân. Hiện nay, bệnh nhân UTTT đến khám bệnh ở giai đoạn muộn, khi tổn thương đã xâm lấn tổ chức xung quanh còn cao, nên tỷ lệ các bệnh nhân được điều trị phẫu thuật triệt căn thấp. Chính vì vậy, thời gian sống thêm và chất lượng sống không cao.

Trên thế giới đã và đang có những thay đổi và tiến bộ lớn trong điều trị UTTT một cách tích cực, nhiều công trình nghiên cứu, các thử nghiệm mới về các kỹ thuật, các thuốc mới, cá thể hoá trong điều trị UTTT giúp nâng cao hiệu quả điều trị và cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân. Trong đó,

điều trị phối hợp hoá xạ trị trước mổ được áp dụng rộng rãi và đã chứng tỏ vai trò ngày càng quan trọng trong điều trị UTTT. Đã có nhiều nghiên cứu điều trị kết hợp đồng thời Capecitabine với xạ trị trước mổ liều 45-50,4Gy cho bệnh nhân UTTT giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy có kết quả khả quan: giúp hạ thấp giai đoạn bệnh, tạo điều kiện thuận lợi cho phẫu thuật. Theo nghiên cứu của Elwanis và cộng sự (năm 2009), tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh sau hóa xạ trị là 74,4% [3]. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu của Trương Thu Hiền và cộng sự thì tỷ lệ đáp ứng toàn bộ sau điều trị hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật là 83,4% [4].

Tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và Trung tâm Ung Bướu - Bệnh viện Trung ương Thái Nguyên, điều trị ung thư trực tràng trung bình với phác đồ xạ trị kết hợp capecitabine trước phẫu thuật đã được áp dụng, bước đầu cho kết quả điều trị khả quan. Tuy nhiên cho tới nay vẫn chưa có nhiều nghiên cứu trong nước về vấn đề này. Trên cơ sở thực tiễn đó, chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu nhằm: ***“Đánh giá đáp ứng và một số tác dụng không mong muốn của quả hoá xạ trị đồng thời tiền phẫu trong ung thư trực tràng trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ”***.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân được chẩn đoán xác định ung thư trực tràng trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và bệnh viện Trung ương Thái Nguyên giai đoạn từ 6/2018 – 5/2023.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

+ Bệnh nhân được chẩn đoán là ung thư trực tràng trung bình ở giai đoạn T3-4N0-

2M0 và có mô bệnh học là ung thư biểu mô tuyến.

- + Bệnh nhân được điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu.
- + Thể trạng còn tốt: chỉ số ECOG 0 -2.
- + Không mắc bệnh ung thư thứ 2.
- + Có hồ sơ, thông tin lưu trữ ghi chép đầy đủ.

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Mắc các bệnh mãn tính trầm trọng.
- + Mất thông tin theo dõi.

2.2. Thiết kế nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả.

2.2.2. Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

- Ước tính cỡ mẫu theo công thức tính cỡ mẫu cho 1 tỷ lệ:

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

Trong đó: $\alpha = 0,05$; $Z = 1,96$; ϵ : sai số tương đối (lấy $\epsilon = 0,2$); p : tỷ lệ hạ thấp giai đoạn bệnh nhờ phương pháp điều trị hóa xạ trị trước mổ theo nghiên cứu của Elwanis và cộng sự (2009) là 0,74 [3]. Cỡ mẫu tối thiểu: 34 bệnh nhân. Thực tế đã tiến hành trên 53 bệnh nhân.

- Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện: tất cả các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu.

2.3. Quy trình nghiên cứu

*** Lựa chọn bệnh nhân đảm bảo đúng theo tiêu chuẩn của nghiên cứu**

*** Thu thập thông tin bệnh nhân, quá trình điều trị:** Thông tin được thu thập thông qua mẫu bệnh án nghiên cứu đã thiết kế sẵn dựa trên mục tiêu và biến số nghiên cứu.

- Thu thập các thông tin về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân trước điều trị

- Quá trình điều trị theo phác đồ hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu:

- + Hóa trị: Capecitabine 825mg/m² hai lần mỗi ngày trong các ngày xạ trị (5ngày/tuần).

+ Xạ trị: Kỹ thuật xạ IMRT hoặc 3D-CRT, tổng liều 45Gy/25 phân liều cho toàn bộ khung chậu bao gồm: khối u, trực tràng, hạch quanh trực tràng, hạch chậu trong, hạch ổ bịt. Bệnh nhân có u xâm lấn vào cơ quan hoặc cấu trúc phía trước (tuyến tiền liệt, túi tinh, cổ tử cung, âm đạo và / hoặc bàng quang) thì bao gồm hạch chậu ngoài, mạc treo trực tràng. Cần nhắc nâng tổng liều thêm 5.4 – 9 Gy tùy từng trường hợp. Đánh giá đáp ứng sau 4-6 tuần sau khi kết thúc xạ trị.

*** Các tiêu chuẩn đánh giá áp dụng trong nghiên cứu:**

- Đánh giá đáp ứng chủ quan: Dựa vào các triệu chứng cơ năng của bệnh nhân, bệnh nhân tự trả lời câu hỏi về: đi ngoài ra máu, số lần đi ngoài, cảm giác mệt rã, ... trước và sau điều trị, so sánh trên từng bệnh nhân.

- Đánh giá đáp ứng khách quan: Theo Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng cho khối u đặc RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1) được thống nhất bởi Tổ chức Nghiên cứu và Điều trị Ung thư Châu Âu (EORTC), Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ và Viện Ung thư Quốc gia Canada. Tiêu chuẩn này dựa trên kết quả thăm khám lâm sàng, nội soi và cộng hưởng từ siêu âm.

- Phân độ độc tính dựa vào tiêu chuẩn phân độ độc tính thuốc chống ung thư theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới.

2.4. Phân tích và xử lý số liệu: Các thông tin được nhập, phân tích và xử lý trên phần mềm SPSS 25.0. Thống kê mô tả gồm: Trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất, lớn nhất cho biến định lượng; tần số và tỷ lệ cho biến định tính. Kiểm định sự khác biệt của biến định tính bằng Chi bình phương test

hoặc Fisher's Exact test, có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

2.5. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng Đạo đức Trường Đại học Y- Dược, Đại học Thái

Nguyên và sự đồng ý của lãnh đạo bệnh viện Ung Bướu Hà Nội và bệnh viện Trung ương Thái Nguyên. Các thông tin của bệnh nhân chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu và tuyệt đối giữ bí mật.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=53)

Đặc điểm bệnh nhân	Số bệnh nhân	Tỉ lệ (%)
Nhóm tuổi		
40-60 tuổi	17	32,1
61-80 tuổi	34	64,1
>80 tuổi	2	3,8
Tuổi (Trung bình $\pm$ ĐLC; NN - LN)	64,9 $\pm$ 10,5	41 - 91
Giới tính		
Nam	29	54,7
Nữ	24	45,3
Mô bệnh học khối u		
Ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa	53	100

Nghiên cứu tiến hành trên 53 bệnh nhân với độ tuổi trung bình là: 64,9 $\pm$ 10,5 (41-91 tuổi); nhóm tuổi từ 61-80 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (64,1%). Bệnh nhân là nam giới

chiếm 54,7%, tỷ lệ nam/nữ: 1,2. Về mô bệnh học, 100% bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến biệt hóa vừa.

3.2. Đánh giá kết quả điều trị

Bảng 3.2. Đánh giá đáp ứng cơ năng sau điều trị

Triệu chứng	Số bệnh nhân hết triệu chứng so với trước điều trị	Tỷ lệ %
Số lần đại tiện giảm < 3 lần/ngày	36/41	87,8
Hết đi ngoài ra máu	39/39	100
Hết đau hậu môn/hạ vị/vùng chậu	7/10	70,0
Hết táo bón/khó đi ngoài	11/13	84,6
Phân thành khuôn	8/11	72,7

Triệu chứng cơ năng của bệnh nhân đa số đã được cải thiện so với trước điều trị. Tất cả bệnh nhân đi ngoài ra máu đều đã hết triệu chứng. Tỷ lệ bệnh nhân có số lần đại tiện giảm <3 lần/ngày; hết táo bón/khó đi ngoài; phân thành khuôn và hết đau hậu môn/hạ vị/vùng chậu tương ứng là 87,8%; 84,6%; 72,7% và 70,0%.

Bảng 3.3. Thay đổi nồng độ CEA trước và sau điều trị

CEA (ng/ml)	Trước điều trị		Sau điều trị		p (χ^2 test)
	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
≤ 5 ng/ml	27	50,9	45	84,9	<0,01
>5 ng/ml	26	49,1	8	15,1	
Tổng	53	100	53	100	

Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA (ng/ml) >5 ng/ml là 15,1% thấp hơn so với trước điều trị khi tỷ lệ này là 49,1%. Sự khác biệt có ý nghĩa rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 3.4. Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST

Kỹ thuật xạ trị	3D-CRT		IMRT		Chung		p (Fisher's Exact test)
	n	%	n	%	n	%	
Đáp ứng hoàn toàn	1	2,2	0	0	1	1,9	0,466
Đáp ứng một phần	34	75,6	7	87,5	41	77,4	
Bệnh ổn định	7	15,5	0	0	7	13,2	
Bệnh tiến triển	3	6,7	1	12,5	4	7,5	
Tổng	45	100	8	100	53	100	

Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; đáp ứng một phần lần lượt là 1,9% và 77,4%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,3%. Chỉ có 7,5% bệnh nhân tiến triển. Tỷ lệ đáp ứng điều trị phân bố theo nhóm kỹ thuật 3D-CRT và IMRT không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.5. Tác dụng không mong muốn của xạ hóa đồng thời tiền phẫu

Tác dụng không mong muốn		Độ 0		Độ 1		Độ 2	
		n	%	n	%	n	%
Hệ huyết học	Hạ bạch cầu	40	75,5	11	20,7	2	3,8
	Giảm huyết sắc tố	41	77,3	9	17,0	3	5,7
	Hạ tiểu cầu	51	96,2	2	3,8	0	0
Hệ tiêu hóa (do hóa trị)	Buồn nôn	47	88,7	6	11,3	0	0
	Viêm miệng	48	90,6	5	9,4	0	0
	Tiêu chảy	34	64,2	19	35,8	0	0
Hệ tiêu hóa (do xạ trị)	Viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng	43	81,1	10	18,9	0	0
	Loét hậu môn-trực tràng	49	92,5	4	7,5	0	0
Ngoài hệ huyết học, hệ tiêu hóa	Tăng men gan	45	84,9	6	11,3	2	3,8
	Hội chứng bàn tay, bàn chân	43	81,1	8	15,1	2	3,8
	Đau vùng tăng sinh mô	39	73,6	14	26,4	0	0
	Loét da	47	88,7	5	9,4	1	1,9
	Viêm bàng quang	44	83,0	9	17,0	0	0
	Viêm âm đạo	50	94,3	3	5,7	0	0

Tác dụng không mong muốn của phác đồ chủ yếu gặp ở độ 1-2. Trên hệ huyết học: hạ bạch cầu (24,5%, độ 2: 3,8%); giảm huyết sắc tố (22,7%, độ 2: 5,7%), hiếm gặp hạ tiểu cầu. Các TDKMM trên tiêu hóa chỉ gặp độ 1, thường gặp: Tiêu chảy (35,8%); Viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng (18,9%); Buồn nôn (11,3%). Ngoài hệ huyết học, hệ tiêu hóa, một số TDKMM hay gặp: Đau vùng tầng sinh môn (26,4%); Hội chứng bàn tay, bàn chân (18,9%); viêm bàng quang (17,0%); tăng men gan (15,1%)

IV. BÀN LUẬN

Qua đánh giá đáp ứng cơ năng của bệnh nhân được điều trị hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu, chúng tôi đã ghi nhận đa số bệnh nhân có sự cải thiện triệu chứng so với trước điều trị. 100% bệnh nhân có đi ngoài ra máu đều đã hết triệu chứng. Tỷ lệ này của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Trịnh Lê Huy và Hà Việt Dũng tại Bệnh viện TWQĐ 108 với tỷ lệ cải thiện là 89,2% [5]. Sự khác biệt về sự cải thiện có thể do nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của Trịnh Lê Huy gồm cả nhóm ung thư trực tràng thấp và chỉ sử dụng kỹ thuật xạ trị 3D-CRT. Tỷ lệ bệnh nhân hết đau hậu môn/vùng chậu của chúng tôi cũng tương tự so với nghiên cứu của Trịnh Lê Huy và Hà Việt Dũng [5]. Ngoài 2 triệu chứng trên, chúng tôi cũng ghi nhận sự cải thiện rõ rệt với tỷ lệ bệnh nhân có số lần đại tiện giảm <3 lần/ngày; hết táo bón/khó đi ngoài; phân thành khuôn lần lượt là 87,8%; 84,6%; 72,7%.

Kháng nguyên ung thư bào thai: CEA (Carcino-Embryonic Antigen) là một trong những chất chỉ điểm khối u chính của ung thư đại trực tràng. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ CEA (ng/ml) >5 ng/ml trước điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi là 49,1%, sau điều trị tỷ lệ này chỉ còn 15,1%, sự khác biệt rất có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$. Nghiên cứu của Võ Quốc Hưng cũng chỉ ra giá trị trung bình nồng độ CEA sau điều trị thấp hơn so với trước khi điều trị ($p < 0,01$) [6].

Đánh giá đáp ứng điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn; đáp ứng một phần lần lượt là 1,9% và 77,4%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 79,3%. Tỷ lệ đáp ứng toàn bộ này cao hơn so với 2 nghiên cứu gần đây tại Việt Nam: nghiên cứu Huỳnh Thanh Tuệ và cộng sự (51,3%); nghiên cứu của Nguyễn Minh Hành và cộng sự (57,9%) [7], [8]. Tỷ lệ này cũng cao hơn so với nghiên cứu từ 7 trung tâm tại Đức của Juergen Dunst và cộng sự (68,0%) [9]. Tuy nhiên tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn trong nghiên cứu của chúng tôi lại thấp hơn so với 3 nghiên cứu này [7],[8],[9]. Một số lý do có thể dẫn đến sự khác nhau này như: vị trí u, liều lượng và kỹ thuật xạ trị, sai số trong chẩn đoán hình ảnh và trình độ nhân viên y tế... Nghiên cứu của chúng tôi đã đưa ra tỷ lệ đáp ứng điều trị của kỹ thuật xạ trị 3D-CRT và IMRT không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$, kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Trần Thắng và cộng sự [10]. Kỹ thuật xạ trị IMRT được ứng dụng trong hóa xạ trị tiền phẫu có xu hướng giảm độc tính hơn so với phương pháp 3D-CRT.

Tác dụng không mong muốn của phác đồ chủ yếu là mức độ nhẹ (độ 1-2). Trên hệ huyết học: hạ bạch cầu (24,5%, trong đó: độ 2: 3,8%); giảm huyết sắc tố (22,7%, trong đó: độ 2: 5,7%), hạ tiểu cầu độ 1 chỉ gặp ở 2 bệnh nhân. Tỷ lệ hạ bạch cầu khá tương đồng, trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân có giảm huyết sắc tố thấp hơn so với nghiên cứu của Huỳnh Thanh Tuệ và cộng sự (giảm huyết sắc tố độ 1: 48,6%; độ 2: 18,9%; độ 3: 2,7) [7]. Việc theo dõi bệnh nhân thường xuyên, hàng tuần đã giúp các bác sĩ xử trí kịp thời, bổ sung thêm thuốc kích bạch cầu, tăng kích thích tăng sinh hồng cầu, chế phẩm máu khi cần thiết, tư vấn bệnh nhân tăng cường dinh dưỡng, giúp giảm mức độ nặng của TDKMM và người bệnh có thể hoàn tất liệu trình điều trị. Các TDKMM trên tiêu hóa chỉ gặp độ 1, thường gặp: Tiêu chảy (35,8%); Viêm niêm mạc ống hậu môn-trực tràng (18,9%); Buồn nôn (11,3%). Tuy nhiên tỷ lệ tiêu chảy của chúng tôi cao hơn so với một số nghiên cứu gần đây với tỷ lệ này khoảng 6,3%-14,5%. [4, 5, 7]. Tác dụng nặng nề nhất của phương pháp xạ trị gia tốc là loét da vùng được chiếu tia, tuy nhiên chỉ gặp trên 6 bệnh nhân (11,3%). Cùng với đó là đau vùng tăng sinh mô gặp trên 14 bệnh nhân (26,4%). Hội chứng bàn tay, bàn chân gặp ở 18,9% bệnh nhân, thấp hơn so với nghiên cứu của Adnan Yoney và cộng sự với tỷ lệ 22,8%, tuy nhiên cũng chỉ gặp độ 1,2 [11]. Tỷ lệ viêm bàng quang do xạ trị là 17,0%. Theo nghiên cứu của Trần Thắng và cộng sự cho thấy phương pháp xạ IMRT ít gây viêm bàng quang hơn so với 3D-CRT (5% và

26,1%) [10]. Chức năng gan, thận được đánh giá thường quy, không ghi nhận trường hợp tăng Creatinin, chỉ có 15,1% bệnh nhân tăng men gan, chủ yếu độ 1. Qua nghiên cứu nhận thấy các tác dụng không mong muốn của phác đồ ở mức chấp nhận được, ít ảnh hưởng đến quá trình điều trị và sinh hoạt của bệnh nhân.

V. KẾT LUẬN

Hóa xạ trị đồng thời tiền phẫu (Capecetabin + Xạ trị 3D-CRT hoặc IMRT) trên bệnh nhân ung thư trực tràng trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ cho thấy hiệu quả cao, an toàn, các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở mức độ nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bray F, Laversanne M, Sung H, et al.** Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2024;74(3):229-63.
2. **Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al.** Global Cancer Observatory: Cancer Today (version 1.1). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024.
3. **Elwanis MA, Maximous DW, Elsayed MI, et al.** Surgical treatment for locally advanced lower third rectal cancer after neoadjuvant chemoradiation with capecitabine: prospective phase II trial. World journal of surgical oncology. 2009;7:52.
4. **Trương Thu Hiền, Nguyễn Văn Ba, Phạm Văn Thái, et al.** Đánh giá hiệu quả hóa xạ trị đồng thời trước phẫu thuật điều trị ung thư

- trực tràng giai đoạn II, III. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021;501(2).
5. **Trịnh Lê Huy, Hà Việt Dũng.** Kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng giai đoạn II, III. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;514(1):305-10.
 6. **Võ Quốc Hưng.** Nghiên cứu điều trị ung thư trực tràng thấp, trung bình giai đoạn tiến triển tại chỗ bằng xạ trị gia tốc trước mổ kết hợp với Capecitabine [Luận án Tiến sĩ Y học]: Trường Đại học Y Hà Nội; 2022.
 7. **Huỳnh Thanh Tuệ, Phạm Nguyên Tường, Hoàng Nguyễn Hoài An, et al.** Đánh giá kết quả hóa xạ trị tiền phẫu ung thư trực tràng tại bệnh viện Trung ương Huế. Tạp chí Y học Lâm sàng. 2022(82):13-9.
 8. **Nguyễn Minh Hành, Huỳnh Thanh Tuệ, Phạm Nguyên Tường, et al.** Đánh giá kết quả hóa-xạ trị tiền phẫu và phẫu thuật ung thư trực tràng tiến triển tại chỗ. Tạp chí Y Dược Lâm sàng 108. 2023;18(Số đặc biệt 5/2023: Hội nghị khoa học Xạ trị ung thư năm 2023):35-42.
 9. **Dunst J, Debus J, Rudat V, et al.** Neoadjuvant capecitabine combined with standard radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: mature results of a phase II trial. Strahlentherapie und Onkologie: Organ der Deutschen Röntgengesellschaft [et al]. 2008;184(9): 450-6.
 10. **Trần Thắng, Nguyễn Văn Huy.** So sánh kết quả hóa xạ trị tiền phẫu bằng kỹ thuật 3D-CRT VÀ IMRT trong ung thư trực tràng giai đoạn T3-T4/N0. Tạp chí Y học Việt Nam. 2023;526(2).
 11. **Yoney A, Isikli L.** Preoperative chemoradiation in locally advanced rectal cancer: a comparison of bolus 5-fluorouracil/leucovorin and capecitabine. Saudi journal of gastroenterology: official journal of the Saudi Gastroenterology Association. 2014;20(2):102-7.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC 1 BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ TẾ BÀO GAN BẰNG THUỐC LENVATINIB

Nguyễn Thị Dừng¹, Trương Thu Hiền¹, Nguyễn Mai Lan¹,
Nguyễn Huy Thành¹, Mạc Thị Quyên¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước 1 bệnh ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) bằng thuốc Lenvatinib và nhận xét một số tác dụng không mong muốn của thuốc trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiến cứu trên bệnh nhân UTBMTBG không có chỉ định phẫu thuật, can thiệp tại chỗ hoặc thất bại với các phương pháp điều trị này tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 07/2020 – 12/2023. Bệnh nhân được điều trị Lenvatinib liều 8-12mg/ngày tùy theo cân nặng cho đến khi bệnh tiến triển, chuyển điều trị chăm sóc giảm nhẹ hoặc độc tính không chấp nhận được.

Kết quả: 57 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 63,2%, trong đó 8 (14,1%) bệnh nhân có đáp ứng 1 phần, 28 (49,1%) bệnh nhân đạt bệnh giữ nguyên. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển – PFS là 5,0 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại 3 tháng, 6 tháng, 1 năm lần lượt là 74,9%; 39,7% và 6,8%. Trung vị thời gian sống thêm toàn bộ - OS là 9,3 tháng. Có sự khác biệt về OS có ý nghĩa thống kê về chỉ số toàn trạng và phân độ xơ gan theo thang điểm Child-

Pugh ($p < 0,01$). Tác dụng không mong muốn (TDKMM) đa số ở độ 1 và 2, trong đó mệt mỏi và hội chứng bàn tay chân hay gặp nhất lần lượt là 12 (21%) bệnh nhân và 14 (24,6%) bệnh nhân.

Kết luận: Lenvatinib là thuốc khá an toàn và hiệu quả trong điều trị bước 1 UTBMTBG.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tế bào gan, bước 1, Lenvatinib.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOME OF USING LENVATINIB AS THE FIRST-LINE REGIMEN FOR HEPATOCELLULAR CARCINOMA PATIENTS

Objective: To evaluate the treatment outcome and adverse events of Lenvatinib as the first-line regimen for hepatocellular carcinoma (HCC) patients.

Subjects and methods: Retrospective combined prospective study on HCC patients who had neither surgical indication, nor local therapy or who had disease progression after those methods at Hanoi Oncology Hospital from July 2020 to December 2023. Patients received Lenvatinib 8-12mg/day based on body weight until they had disease progression or unacceptable toxicity.

Results: Totally 57 eligible patients were enrolled. The disease control rate was 63.2%, of which 8 (14.1%) patients had a partial response, and 28 (49.1%) patients had stable disease. The median progression-free survival (PFS) was 5.0 months. The PFS rates at 3 months, 6 months, and 1 year were 74.9%, 39.7%, and 6.8%,

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Dừng

Email: dungnt@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 13/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 19/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

respectively. The median overall survival (OS) was 9.3 months. There was a statistically significant difference in OS in terms of performance status and cirrhosis grading according to the Child-Pugh scale ($p < 0.01$). Adverse events were mostly at grade 1 and 2, of which fatigue and hand-foot syndrome were the most common, occurring in 12 (21%) and 14 (24.6%) patients, respectively.

Conclusion: Lenvatinib appeared to be relatively safe and effective as the first-line treatment for HCC patients.

Keywords: Hepatocellular carcinoma, first-line, Lenvatinib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) là một trong những bệnh lý ung thư có tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong cao. Theo Globocan 2020, UTBMTBG đứng hàng thứ 6 về tỷ lệ mắc và thứ 2 về tỷ lệ tử vong do ung thư trên toàn cầu. Tại Việt Nam ung thư biểu mô tế bào gan đứng vị trí thứ nhất cả về tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong đa số bệnh chẩn đoán ở giai đoạn tiến triển ($>40\%$) [1]. Nghiên cứu REFLECT trên nhóm bệnh nhân UTBMTBG không phẫu thuật được cho thấy thời gian sống trung bình của nhóm điều trị bằng Lenvatinib là không kém hơn so với Sorafenib, trong khi thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và tỷ lệ đáp ứng toàn bộ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với Sorafenib [2]. Tại Việt Nam, Lenvatinib được Bộ Y Tế cấp phép sử dụng điều trị UTBMTBG từ năm 2020. Trải qua hơn 4 năm được đưa vào điều trị, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá được hiệu quả của Lenvatinib và các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả điều trị của thuốc đặc biệt trên đối tượng người bệnh Việt Nam. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá kết quả điều trị

bước 1 ung thư biểu mô tế bào gan bằng thuốc Lenvatinib” nhằm:

1. Đánh giá kết quả điều trị bước 1 bệnh ung thư biểu mô tế bào gan bằng thuốc Lenvatinib.

2. Nhận xét một số tác dụng không mong muốn của thuốc trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 57 bệnh nhân UTBMTBG được điều trị bước 1 với Lenvatinib tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 07/2020 đến tháng 12/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTBMTBG không có chỉ định phẫu thuật, can thiệp tại chỗ hoặc thất bại với các phương pháp điều trị này, chưa được điều trị toàn thân trước đó.

- Chỉ số toàn trạng ECOG 0-2, chức năng gan Child-Pugh A hoặc B, không mắc các bệnh cấp và mạn tính trầm trọng; chức năng gan thận cho phép được điều trị Lenvatinib với liều thuốc khởi điểm tối thiểu 8 mg/ngày. Cụ thể: Albumin $\geq 28\text{g/l}$, Bilirubin $\leq 51\text{mmol/l}$, AST, ALT $\leq 200\text{U/l}$, CrCl $\leq 30\text{ml/ph}$.

- Bệnh nhân được điều trị tối thiểu 2 chu kỳ và có đánh giá đáp ứng.

- Bệnh nhân có ít nhất một tổn thương đích trên chẩn đoán hình ảnh.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Có các khối u gan do di căn từ nơi khác đến.

- Mắc ung thư thứ 2.

- Có nguy cơ tử vong gần do các bệnh trầm trọng khác (tim mạch, nhiễm trùng cấp).

- Dị ứng hoặc quá mẫn với thuốc Lenvatinib.

- Bệnh nhân từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiền cứu:

+ Hồi cứu: Từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

+ Tiền cứu: Từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2023.

- Phương pháp chọn mẫu: Thuận tiện.

Các bước tiến hành:

+ Lựa chọn, đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Đối với bệnh nhân hồi cứu:

+ Lập danh sách các ca bệnh UTBMTBG được điều trị Lenvatinib trong giai đoạn từ tháng 01/2020 đến tháng 12/2022.

+ Đánh giá theo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để chọn ra các ca bệnh có đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

+ Thông tin thu thập dựa trên hồ sơ bệnh án lưu trữ tại kho hồ sơ phòng kế hoạch tổng hợp.

+ Thu thập số liệu và thông tin bệnh nhân theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Đối với những bệnh nhân tiền cứu

+ Bệnh nhân UTBMTBG điều trị Lenvatinib từ tháng 01/2023 đến tháng 12/2023 đáp ứng đủ tiêu chuẩn sẽ được đưa vào nghiên cứu.

+ Thu thập số liệu và thông tin người bệnh theo mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất.

- Thuốc sử dụng: Lenvatinib 8-12mg/ngày tùy theo cân nặng bệnh nhân.

+ Thu thập thông tin:

• Đặc điểm bệnh nhân trước điều trị:

- Tuổi, cân nặng, chỉ số toàn trạng ECOG, chức năng gan, chỉ số AFP.

- Đặc điểm tiền sử bệnh và chẩn đoán giai đoạn.

- Đặc điểm về khối u, di căn và huyết khối.

• Đánh giá kết quả điều trị:

- Đáp ứng trên cận lâm sàng: Dựa vào cắt lớp vi tính ổ bụng hoặc cộng hưởng từ tăng bụng đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR).

- Thời gian sống thêm không bệnh tiến triển (PFS): Thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến ngày bệnh tiến triển hoặc tử vong do bất kể nguyên nhân nào. Công thức: PFS (tháng) = (Ngày bệnh tiến triển - ngày bắt đầu điều trị) / 30,45.

- Thời gian sống còn toàn bộ (OS): Thời gian tính từ ngày bắt đầu điều trị đến thời điểm tử vong do bất kể nguyên nhân nào.

Thời điểm kết thúc lấy thông tin sống thêm: 31/03/2024.

Công thức:

+ Nếu bệnh nhân đã chết:

OS (tháng) = (Ngày chết - Ngày bắt đầu điều trị) / 30,45.

+ Nếu bệnh nhân còn sống:

OS (tháng) = (Ngày kết thúc theo dõi - Ngày bắt đầu điều trị) / 30,45.

+ Nếu bệnh nhân mất thông tin:

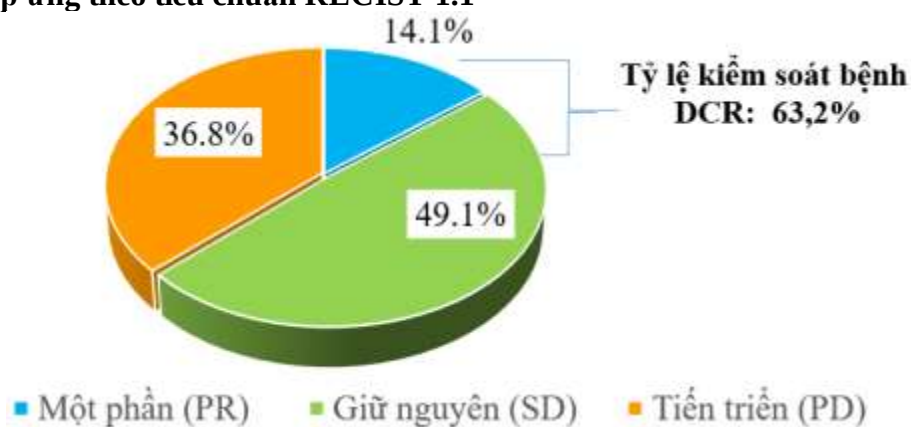
OS (tháng) = (Ngày có thông tin cuối cùng - Ngày bắt đầu điều trị) / 30,45.

- Đánh giá TDKMM theo tiêu chuẩn CTCAE 5.0 của viện Ung thư quốc gia Mỹ: được thực hiện trong suốt quá trình điều trị, đợt đầu tiên được thực hiện mỗi 2 tuần, sau đó đánh giá mỗi 4 tuần dựa vào khám lâm sàng, xét nghiệm công thức máu và sinh hóa để đánh giá các tác dụng phụ trên da, huyết áp, trên hệ tạo huyết, chức năng gan thận. Mọi can thiệp và khoảng thời gian chậm trễ đều được ghi nhận.

+ Xử lý số liệu: Bảng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

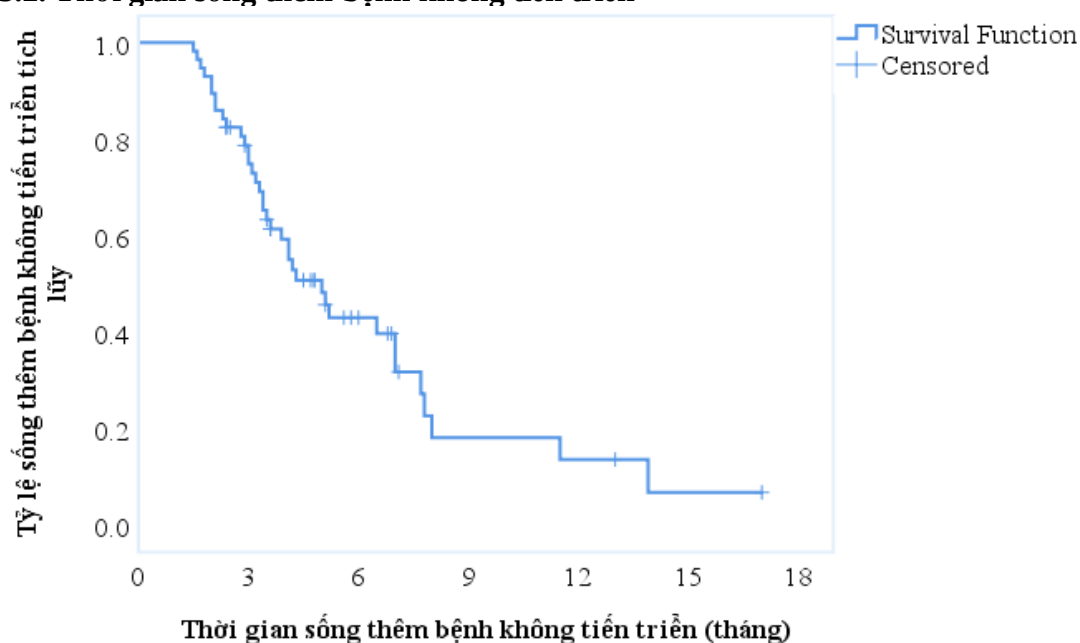
3.1. Đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST 1.1



Biểu đồ 1. Tỷ lệ đáp ứng

Nhận xét: Không ghi nhận trường hợp bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 14,1% bệnh nhân có đáp ứng 1 phần, 49,1% bệnh giữ nguyên. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 63,2%.

3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển



Tỷ lệ STBKTT tích lũy		
3 tháng	6 tháng	1 năm
74,9%	39,7%	6,8%

Biểu đồ 2. Kết quả thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

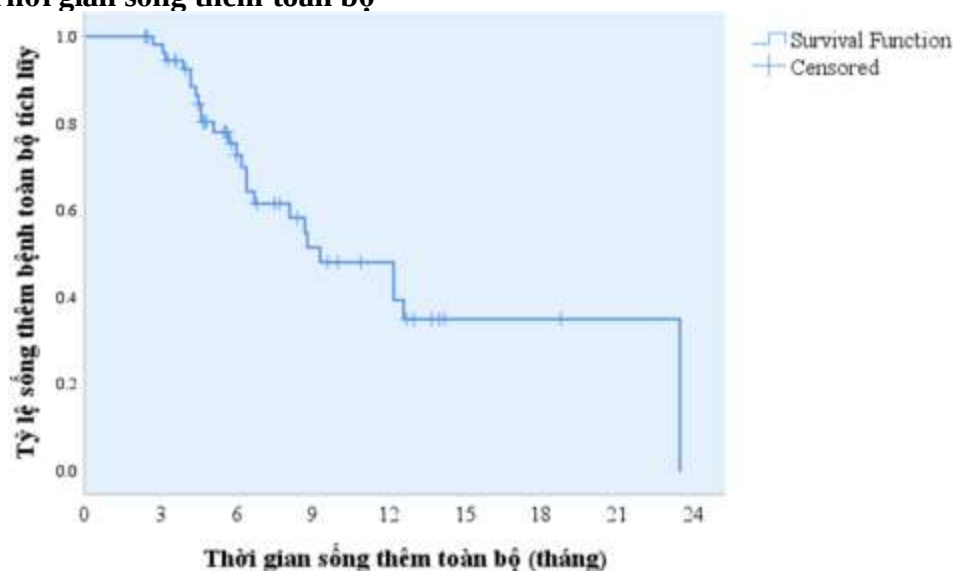
Nhận xét: Giá trị trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 5,0 tháng (95% CI: 3,7-6,3). Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển tại 3 tháng, 6 tháng, 1 năm lần lượt là 74,9%; 39,7% và 6,8%.

Bảng 1. Kết quả PFS của bệnh nhân theo một số yếu tố

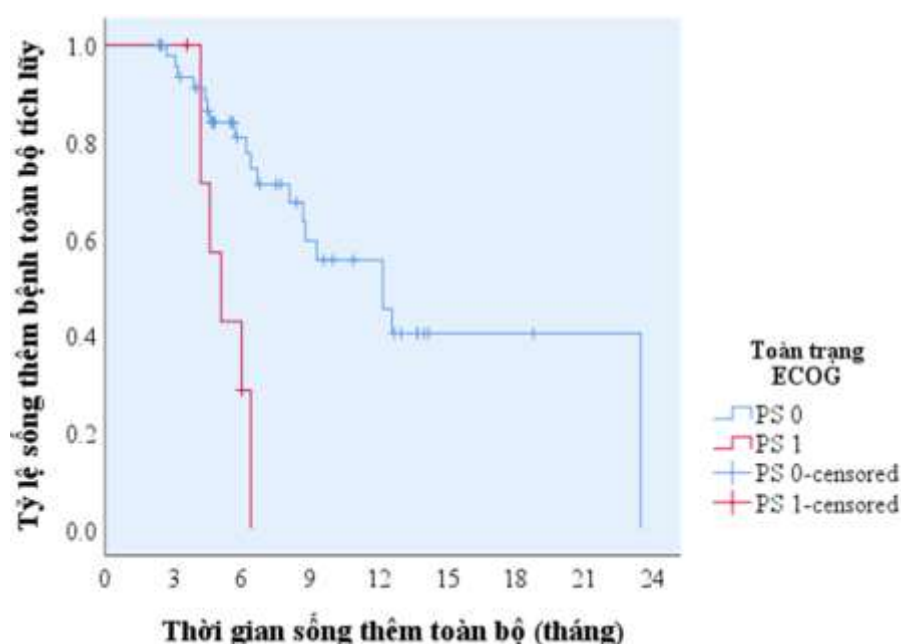
Yếu tố		Trung vị	95%CI	p-log rank test
Thể trạng bệnh nhân (n=57)	PS 0	5,1	2,3 – 7,9	0,202
	PS 1	3,9	2,9 – 4,9	
Điều trị tại chỗ trước điều trị bước 1 (n=57)	Có	7,0	4,6 – 9,4	0,095
	Không	4,1	3,2 – 5,0	
Vị trí u gan (n=56)	Gan phải	4,2	3,9 – 4,5	0,685
	Gan trái	5,2	0,4 – 10,0	
	Lan toả 2 thùy	5,0	3,4 – 6,6	
Kích thước u gan (n=56)	< 80 mm	7,0	4,0 – 10,0	0,170
	≥ 80 mm	4,1	3,5 – 4,7	
Huyết khối tĩnh mạch cửa (n=57)	Có	6,7	5,9-7,5	0,115
	Không	12,2	7,7-16,7	
Phân loại huyết khối tĩnh mạch cửa (n=21)	VP 1-2	5,2	3,5 – 6,9	0,694
	VP 3	6,5	0,7 – 12,3	
	VP 4	3,6	2,6 – 4,6	
Phân độ ALBI (n=57)	Độ 1	7,0	1,8 – 12,2	0,553
	Độ 2 - 3	4,2	3,0 – 5,4	
Phân loại liều khởi đầu (n=57)	Liều chuẩn	3,9	3,0 – 4,8	0,07
	Dưới liều chuẩn	8,0	4,2 – 11,8	

Nhận xét: Chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm của các yếu tố trên ($p > 0,05$).

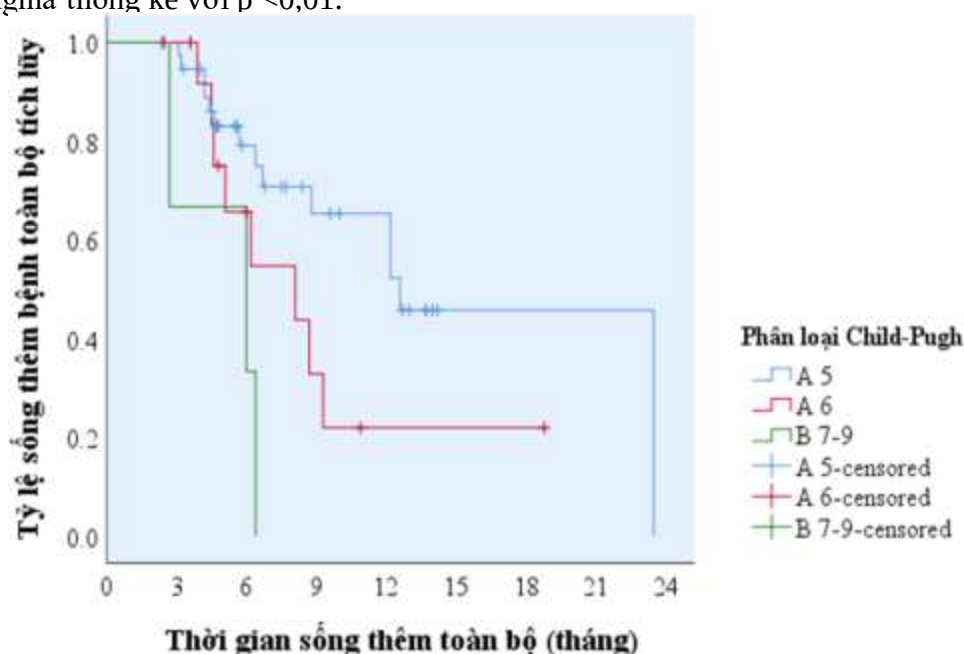
3.3. Thời gian sống thêm toàn bộ

**Biểu đồ 3. Kết quả thời gian sống thêm toàn bộ - OS**

Nhận xét: Giá trị trung vị thời gian sống thêm toàn bộ - OS là 9,3 tháng (95% CI: 5,3-12,9).



Nhận xét: Giá trị trung vị thời gian OS của nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0 cao hơn so với nhóm PS 1 (12,2 tháng so với 5,1 tháng). Sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.



Nhận xét: Giá trị trung vị thời gian OS của nhóm bệnh nhân Child-Pugh A – 5 điểm (12,6 tháng) cao hơn so với nhóm Child-Pugh A – 6 điểm (8,1 tháng) và Child-Pugh B- 7-9 điểm (6,0 tháng). Sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa 3 phân nhóm có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Bảng 2. Kết quả OS của bệnh nhân theo một số yếu tố

Yếu tố		Trung vị	95%CI	p-log rank test
Nhóm tuổi (n=57)	≤ 65	12,2	8,0-16,4	0,653
	> 65	8,7	4,3-13,1	
Mắc viêm gan B (n=57)	Có	9,3	6,0-12,6	
	Không	-	-	
Điều trị tại chỗ trước điều trị bước 1 (n=57)	Có	23,5	-	0,050
	Không	8,1	5,0-11,1	
Phân độ ALBI (n=57)	Độ 1	23,5	-	0,108
	Độ 2 - 3	8,7	5,3-12,0	
Phân loại Chỉ số AFP (n=57)	< 200 ng/ml	12,2	7,1-17,3	0,473
	≥ 200 ng/ml	8,1	5,0-11,1	
Vị trí u gan (n=56)	Gan phải	12,2	4,9-19,5	0,405
	Gan trái	23,5	-	
	Lan toả 2 thùy	8,1	5,3-10,9	
Kích thước u gan (n=56)	< 80 mm	23,5	-	0,070
	≥ 80 mm	8,1	5,9-12,8	
Di căn xa (n=57)	Có	6,4	0,0-13,5	0,221
	Không	9,3	6,1-12,5	
Huyết khối tĩnh mạch cửa (n=57)	Có	6,7	5,9-7,5	0,115
	Không	12,2	7,7-16,7	
Phân loại huyết khối tĩnh mạch cửa (n=21)	VP 1-2	6,4	5,2-7,5	0,993
	VP 3	8,1	2,0-14,2	
	VP 4	6,7	5,6-7,7	
Phân loại liều khởi đầu (n=57)	Liều chuẩn	6,7	4,5-8,9	
	Dưới liều chuẩn	-	-	

Nhận xét: Chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các phân nhóm của các yếu tố trên ($p > 0,05$).

3.4. Đánh giá tác dụng không mong muốn

Bảng 3. TDKMM trên gan thận (n=57)

TDKMM	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Suy thận	1	1,8	1	1,8	0	0	0	0	0	0
Tăng men gan	9	15,8	4	7,0	5	8,8	0	0	0	0
Tăng bilirubin	4	7,0	4	7,0	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân tăng men gan, tăng bilirubin; suy thận lần lượt là 15,5%; 7,0%; 1,8%; chỉ gặp ở độ 1, không ghi nhận độ 2,3,4.

Bảng 4. TDKMM khác (n=57)

Độ tính	Mọi mức độ		Độ 1		Độ 2		Độ 3		Độ 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng huyết áp	3	5,3	2	3,5	0	0	1	1,8	0	0
Viêm miệng	2	3,6	1	1,8	1	1,8	0	0	0	0
Ban đỏ	1	1,8	1	1,8	0	0	0	0	0	0
HFSR	14	24,6	12	21,1	2	3,5	0	0	0	0
Mệt mỏi	12	21,0	10	17,5	2	3,5	0	0	0	0
Sút cân	1	1,8	1	1,8	0	0	0	0	0	0
Chán ăn	4	8,8	4	7,0	1	1,8	0	0	0	0

Nhận xét: TDKMM đa số ở độ 1 và 2, trong đó mệt mỏi và hội chứng bàn tay chân hay gặp nhất với tỷ lệ là 21% và 24,6%.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận trường hợp bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn, 14,1% bệnh nhân có đáp ứng một phần, 49,1% bệnh giữ nguyên. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) đạt 63,2%. Kết quả của nghiên cứu REFLECT cao hơn: <1% bệnh nhân có đáp ứng hoàn toàn, tỷ lệ có đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên lần lượt là 18%, 54%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 72% [2]. Điều này có thể do nguyên nhân khách quan về điều kiện kinh tế nên 28,1% bệnh nhân được sử dụng liều dưới liều chuẩn. Ngoài ra, tỷ lệ bệnh nhân đang tiếp tục điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi (24,6%) cao hơn trong nghiên cứu REFLECT (5,6%) vì thế tỷ lệ kiểm soát bệnh có thấp hơn so với trong nghiên cứu REFLECT.

Giá trị trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 5,0 tháng. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển – PFS khi so sánh bệnh nhân giữa các nhóm thể trạng bệnh nhân, các biện pháp can thiệp tại chỗ trước điều trị toàn thân, đặc điểm u và tình trạng huyết khối, chức năng gan và liều khởi đầu. Kết quả của nghiên cứu REFLECT ghi

nhận trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 7,3 tháng [2]. Kết quả này có cao hơn kết quả nghiên cứu của chúng tôi do bệnh nhân Child-Pugh B chỉ chiếm 1% và việc loại bỏ bệnh nhân Child-Pugh C; bệnh nhân có tổn thương u > 50% thể tích gan, u xâm lấn đường mật hay tĩnh mạch cửa. Còn nghiên cứu của chúng tôi có 5,3% bệnh nhân Child-Pugh B và không loại bỏ các bệnh nhân có đặc điểm u như trên.

Giá trị trung vị thời gian sống thêm toàn bộ-OS là 9,3 tháng. Nghiên cứu đời thực của Myung Ji Goh và cộng sự (2021) có đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu khá tương đồng với nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi cũng cho kết quả tương tự với trung vị OS đạt 10,5 tháng [3]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng ghi nhận giá trị trung vị thời gian OS của nhóm bệnh nhân có chỉ số toàn trạng PS 0 cao hơn so với nhóm PS 1 (12,2 tháng so với 5,1 tháng); nhóm bệnh nhân Child-Pugh A – 5 điểm (12,6 tháng) cao hơn so với nhóm Child-Pugh A – 6 điểm (8,1 tháng) và Child-Pugh B - 7-9 điểm (6,0 tháng). Sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Chưa tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của OS giữa các phân nhóm của các yếu tố: nhóm tuổi, tình trạng mắc viêm gan B, điều trị tại chỗ trước điều trị bước 1, phân độ ALBI, phân loại chỉ số AFP, đặc điểm u

hay liệu điều trị khởi đầu. Nghiên cứu của Kurvi Patwala và cộng sự (2022) cũng chỉ ra trong nghiên cứu của mình về yếu tố tiên lượng lợi ích OS có ý nghĩa thống kê là giai đoạn BCLC. Các yếu tố tiên lượng khác như chỉ số toàn trạng PS, Child-Pugh hay huyết khối tĩnh mạch cửa không có ý nghĩa thống kê về sự khác biệt OS [4].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, TDKMM đa số ở độ 1 và 2, trong đó một nửa và hội chứng bàn tay chân hay gặp nhất với tỷ lệ là 21% và 24,6%. Các TDKMM trong các nghiên cứu được đánh giá tương đối chênh lệch nhau [2], [5], [6]. Trong nghiên cứu của chúng tôi được ghi nhận với tỷ lệ thấp hơn và mức độ nghiêm trọng ít hơn do các nguyên nhân sau: 1. Do điều kiện khách quan về kinh tế nên 28,1% bệnh nhân được sử dụng liệu thuốc dưới liều chuẩn; 2. Bệnh nhân được phát thuốc trong một ngày ở viện để sử dụng tại nhà trong cả tháng vì thế việc tuân thủ đảm bảo duy trì liệu chỉ định có thể không nghiêm ngặt; 3. Việc đánh giá mức độ của một số TDKMM phụ thuộc khá nhiều vào cảm nhận và mô tả của bệnh nhân vì thế có thể dẫn đến những sự sai lệch nhất định.

V. KẾT LUẬN

Lenvatinib là thuốc khá an toàn và hiệu quả trong điều trị bước 1 UTBMTBG. Tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 63,2%. Giá trị trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 5,0 tháng. Giá trị trung vị thời gian sống thêm toàn bộ - OS là 9,3 tháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H, F.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, 2020. 71(3): p. 209-49.
2. **Yamashita, T.K., Masatoshi; Ikeda, Kenji et al**, REFLECT—a phase 3 trial comparing efficacy and safety of lenvatinib to sorafenib for the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: an analysis of Japanese subset. Journal of Gastroenterology, 2019.
3. **Myung Ji Goh, J.H.O., Yewan Park et al**, Efficacy and Safety of Lenvatinib Therapy for Unresectable Hepatocellular Carcinoma in a Real-World Practice in Korea. Liver Cancer, 2021. 10: p. 52–62.
4. **Kurvi Patwala, D.S.P., Yael Celermajer et al**, Lenvatinib for the treatment of hepatocellular carcinoma—a real-world multicenter Australian cohort study. Hepatol Int, 2022. 16(5): p. 1170-1178.
5. **Shijie Wang, Y.W., Jiangtao Yu et al**. Lenvatinib as First-Line Treatment for Unresectable Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cancers (Basel), 2022. 14(22): p. 5525.
6. **Sabrina Welland, C.L., Fabian Finkelmeier et al**, Real-World Data for Lenvatinib in Hepatocellular Carcinoma (ELEVATOR): A Retrospective Multicenter Study Liver Cancer, 2022. 11(3): p. 219-232.

MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG CỦA BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ GAN NGUYÊN PHÁT GIAI ĐOẠN TRUNG GIAN TẠI BỆNH VIỆN ĐA KHOA TỈNH THÁI BÌNH

Đào Thị Oanh¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư biểu mô gan nguyên phát giai đoạn trung gian tại BVĐK tỉnh Thái Bình.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu trên các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát giai đoạn trung gian tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 01/2020 đến tháng 05/2023.

Kết quả: Có 51 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tuổi trung bình là $64,6 \pm 9,4$; trong đó có 46 bệnh nhân nam, chiếm 90,2%. Có 22 (43,1%) bệnh nhân nhiễm HBV và 6 (11,8%) bệnh nhân nhiễm HCV. Triệu chứng mệt mỏi gặp ở 31 (60,8%) bệnh nhân, 12 (23,5%) bệnh nhân có triệu chứng gan to. Có 48 (94,1%) bệnh nhân chức năng gan Child-Pugh A, có 25 (49%) bệnh nhân có nồng độ AFP trước điều trị $>400\text{ng/ml}$. Có 22 (43,1%) bệnh nhân có một khối u, 18 (35,3%) bệnh nhân có hai khối u và 11 (19,6%) bệnh nhân có từ ba khối u trở lên. Có 92 (96,1%) khối u có hình ảnh ngấm thuốc điển hình, kích thước u trung bình là $4,8 \pm 2,1\text{ cm}$. Khối u gan phải chiếm 79/92 (85,9%) tổng số khối u. Có 31

(60,8%) bệnh nhân được chẩn đoán bằng tiêu chuẩn chẩn đoán hình ảnh phối hợp AFP và 20 (39,2%) bệnh nhân cần sinh thiết chẩn đoán giải phẫu bệnh.

Kết luận: Bệnh nhân ung thư gan tại bệnh viện đa khoa tỉnh Thái bình có một số đặc điểm: phần lớn bệnh nhân là nam giới, có nhiễm viêm gan B, có tăng AFP cao $>400\text{ng/ml}$, chức năng gan Child Pugh A, có khối u gan ngấm thuốc điển hình trên chẩn đoán hình ảnh, khối u chủ yếu ở gan phải.

Từ khóa: Ung thư gan nguyên phát, viêm gan B, AFP.

SUMMARY

SOME CLINICAL AND SUBCLINICAL CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH INTERMEDIATE-STAGE HEPATOCELLULAR CARCINOMA AT THAI BINH PROVINCIAL GENERAL HOSPITAL

Objectives: To review some clinical and subclinical characteristics of patients with intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC) at Thai Binh Provincial General Hospital.

Research subjects and methods: Retrospective descriptive study on patients diagnosed with intermediate-stage HCC at Thai Binh Provincial General Hospital from January 2020 to May 2023.

Results: Totally 51 patients were enrolled. The mean age was 64.6 ± 9.4 years; 46 patients were male, accounting for 90.2%. There were 22 (43.1%) patients infected with HBV and 6

¹Ths - Bác sỹ CKII - Khoa Hóa trị - TTUB - Bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình

Chịu trách nhiệm chính: Đào Thị Oanh

Email: droanhtb@gmail.com

Ngày nhận bài: 10/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 21/08/2024

Ngày duyệt bài: 9/10/2024

(11.8%) patients infected with HCV. Fatigue was present in 31 (60.8%) patients, while 12 (23.5%) had hepatomegaly. There were 48 (94.1%) patients with Child-Pugh A liver function, and 25 (49%) patients had pre-treatment AFP levels > 400ng/ml. There were 22 (43.1%) patients with one tumor, 18 (35.3%) with two tumors, and 11 (19.6%) patients with three or more tumors. Typical enhancement appeared in 92 (96.1%) tumors. The average tumor size was 4.8 ± 2.1 cm. Right lobe tumors accounted for 79/92 (85.9%) of all tumors. Thirty-one (60.8%) patients were diagnosed by combined imaging criteria with AFP, while biopsy for pathological diagnosis were required for 20 (39.2%) patients.

Conclusion: HCC patients at Thai Binh Provincial General Hospital had following characteristics: most were male, infected with hepatitis B, had high AFP level (> 400ng/ml), Child-Pugh A liver function, typical contrast-enhanced liver tumors on diagnostic imaging, tumors were mainly in the right liver lobe.

Keywords: Hepatocellular carcinoma (HCC), hepatitis B, AFP.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát là loại ung thư phổ biến trên thế giới, đứng hàng thứ 6 (4.7%) về tần suất và hàng thứ 3 (8,3%) về số tử vong hàng năm trong các loại ung thư trên thế giới.¹ Bệnh đặc biệt thường có tỉ lệ mắc cao ở các nước đang phát triển. Tại Việt Nam, theo GLOBOCAN 2020, ung thư gan xếp hàng thứ nhất về tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong trên cả hai giới.¹ Đây là một bệnh có đặc điểm ác tính cao, diễn biến nhanh và có tiên lượng xấu, bệnh nhân ở giai đoạn muộn có thời gian sống thêm khoảng từ 6 đến 7 tháng.²

Nguyên nhân gây ung thư gan cho đến nay vẫn chưa được xác định một cách rõ

ràng. Một số yếu tố nguy cơ dẫn đến ung thư biểu mô tế bào gan (UTBMTBG) nguyên phát bao gồm nhiễm virus viêm gan B, C (HBV, HCV), nghiện rượu, một số độc tố gây ung thư như Aflatoxin. Những yếu tố này dẫn đến xơ gan và cuối cùng là ung thư gan. Hiện nay, có nhiều phương pháp điều trị như phẫu thuật cắt gan, ghép gan, tiêm cồn vào khối u, nút mạch hoá chất (TACE: Transcatheter arterial chemoembolization), đốt sóng cao tần, đốt vi sóng, điều trị toàn thân². Phẫu thuật là phương pháp điều trị chính ở giai đoạn sớm. Tuy nhiên, số bệnh nhân được phát hiện ở giai đoạn có thể điều trị bằng phẫu thuật cắt gan, ghép gan còn hạn chế. Gần 80% bệnh được chẩn đoán lần đầu ở giai đoạn trung gian và giai đoạn cuối do không phát hiện được triệu chứng sớm. Nhằm tìm hiểu những đặc điểm bệnh nhân bị ung thư gan điều trị tại Trung tâm, qua đó có định hướng trong dự phòng, phát hiện sớm và lập kế hoạch điều trị phù hợp, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài nhằm mục tiêu: **Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng bệnh nhân ung thư biểu mô gan nguyên phát giai đoạn trung gian tại BVĐK tỉnh Thái Bình.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Gồm những bệnh nhân chẩn đoán ung thư biểu mô gan nguyên phát giai đoạn trung gian tại bệnh viện Đa khoa tỉnh Thái Bình từ tháng 01/2020 đến tháng 05/2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Được chẩn đoán ung thư biểu mô tế bào gan nguyên phát theo tiêu chuẩn của Bộ y tế năm 2020; được chẩn đoán giai đoạn trung gian theo Hệ thống phân loại bệnh ung thư gan Barcelona; có đầy đủ hồ sơ bệnh án

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân xơ gan Child-Pugh C, D

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả hồi cứu.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Ung Bướu- BVĐK tỉnh Thái Bình

Thời gian nghiên cứu: từ tháng 01/2020 đến 05/2023.

Cỡ mẫu: nghiên cứu thực hiện trên 51 bệnh nhân bằng phương pháp chọn mẫu thuận tiện.

Biến số, chỉ số trong nghiên cứu:

- Đặc điểm bệnh nhân: Tuổi, giới, bệnh kèm theo, tình trạng viêm gan B, C, triệu

chứng cơ năng, triệu chứng thực thể, yếu tố nguy cơ.

- Đặc điểm cận lâm sàng: điểm Child-Pugh, các chỉ số sinh hóa, huyết học, AFP, kích thước u, vị trí u, tình trạng tăng sinh mạch, kết quả giải phẫu bệnh.

Nhập và xử lý số liệu: Phần mềm xử lý số liệu SPSS 20.0

Đạo đức trong nghiên cứu: Đây là nghiên cứu mô tả dựa trên khai thác bệnh sử, khám lâm sàng, cận lâm sàng... nhóm nghiên cứu không tác động đến quá trình chẩn đoán, điều trị nên không ảnh hưởng đến kết quả điều trị của bệnh nhân.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm về tuổi và giới

Bảng 1. Phân bố bệnh nhân theo tuổi và giới

Nhóm tuổi	<50	50-59	60-69	70-79	≥ 80
Số BN (n=51)	4	12	17	17	1
Tỉ lệ (%)	7,8	23,5	33,3	35,3	2
Tuổi trung bình	64,6 ± 9,4 (46- 81)				
Giới	Nam			Nữ	
Số BN (n=51)	46			5	
Tỉ lệ (%)	90,2			9,8	
Tỉ lệ Nam/nữ	9,2/1				

Nhận xét: BN phần lớn ở nhóm tuổi 60-69 và 70-79 chiếm 33,3%. Độ tuổi trung bình là 64,6 ± 9,4, thấp nhất là 46 tuổi và cao nhất 81 tuổi. BN nam chiếm 90,2%, tỉ lệ Nam/Nữ là 9,2/1.

3.2. Các bệnh lý kèm theo

Bảng 2. Bệnh lý kèm theo

Bệnh lý kèm theo	Số BN (n)	Tỉ lệ (%)
Bệnh lý tim mạch (Tăng huyết áp, hẹp mạch vành,...)	4	7,8
Đái tháo đường	1	2
Không có bệnh lý kèm theo	46	90,2
Tổng	51	100

Nhận xét: Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là mệt mỏi chiếm 60,8%, tiếp theo là chán ăn 54,9%. Bệnh nhân phát hiện tình cờ không có triệu chứng 13,7%, sốt ít gặp hơn chiếm 3,9%.

3.3. Các yếu tố nguy cơ**Bảng 3. Các yếu tố nguy cơ**

Yếu tố nguy cơ	Số BN (n)	Tỉ lệ (%)
HBV (+)	22	43.1
HCV (+)	6	11.8
Nghiện rượu	12	23.5
HBV (+) và HCV (+)	1	2
HBV (+) và nghiện rượu	9	17.6
HCV (+) và nghiện rượu	1	2
Tổng số	51	100

Nhận xét: Trong các yếu tố nguy cơ của UTBMTBG, nhiễm HBV gặp chủ yếu có 43,1%, nhiễm HCV chiếm 11,8%; và nghiện rượu gặp chiếm 23,5%. Có 2% nhiễm cả virus viêm gan B và C. Có 17,6% vừa nhiễm virus viêm gan B vừa nghiện rượu.

3.4. Triệu chứng lâm sàng khi vào viện**Bảng 4. Triệu chứng cơ năng**

Triệu chứng	Số BN	Tỉ lệ (%)
Mệt mỏi	31	60,8
Chán ăn	28	54,9
Đau hạ sườn phải	25	49,0
Gầy sút	2	3,9
Tình cờ phát hiện	7	13,7

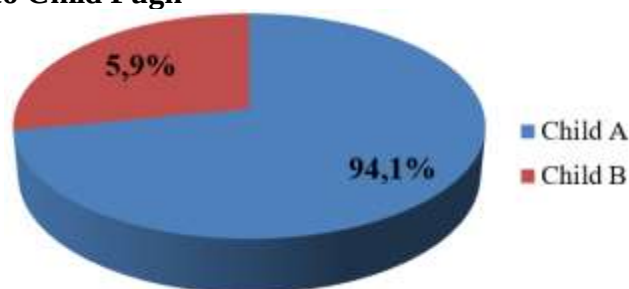
Nhận xét: Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là mệt mỏi chiếm 60,8%, tiếp theo là chán ăn 54,9%. Bệnh nhân phát hiện tình cờ không có triệu chứng 13,7%, sốt ít gặp hơn chiếm 3,9%.

Bảng 3.5. Triệu chứng thực thể

Triệu chứng thực thể	Số BN	Tỉ lệ (%)
Gan to	12	23,5
Cổ trướng	5	9,8
Lách to	4	7,8
Phù	3	5,8
Vàng da	2	3,9

Nhận xét: Triệu chứng thực thể gặp gan to 23,5%, cổ trướng 9,8%, vàng da ít gặp chiếm 3,9%.

3.5. Phân loại theo Child Pugh



Biểu đồ 1. Phân độ Child Pugh

Nhận xét: Bệnh nhân có điểm Child Pugh A là chủ yếu, chiếm 94,1%.

3.6. Chỉ số AFP trước điều trị

Bảng 7. Chỉ số AFP trước điều trị

Chỉ số AFP trước điều trị (ng/ml)	Số BN	Tỉ lệ (%)
AFP ≤ 20	14	27,4
20 < AFP ≤ 200	6	11,8
200 < AFP ≤ 400	6	11,8
AFP > 400	25	49
Tổng	51	100

Nhận xét: Nồng độ AFP trung bình trước điều trị: $520,9 \pm 509,2$ ng/ml (1,2-1210) trong đó nồng độ AFP > 400 ng/ml cao nhất chiếm 49%, nồng độ AFP ≤ 20 ng/ml chiếm 27,4%.

3.7. Đặc điểm khối u trước điều trị trên CLVT

Bảng 8. Số khối u trên CLVT của mỗi bệnh nhân

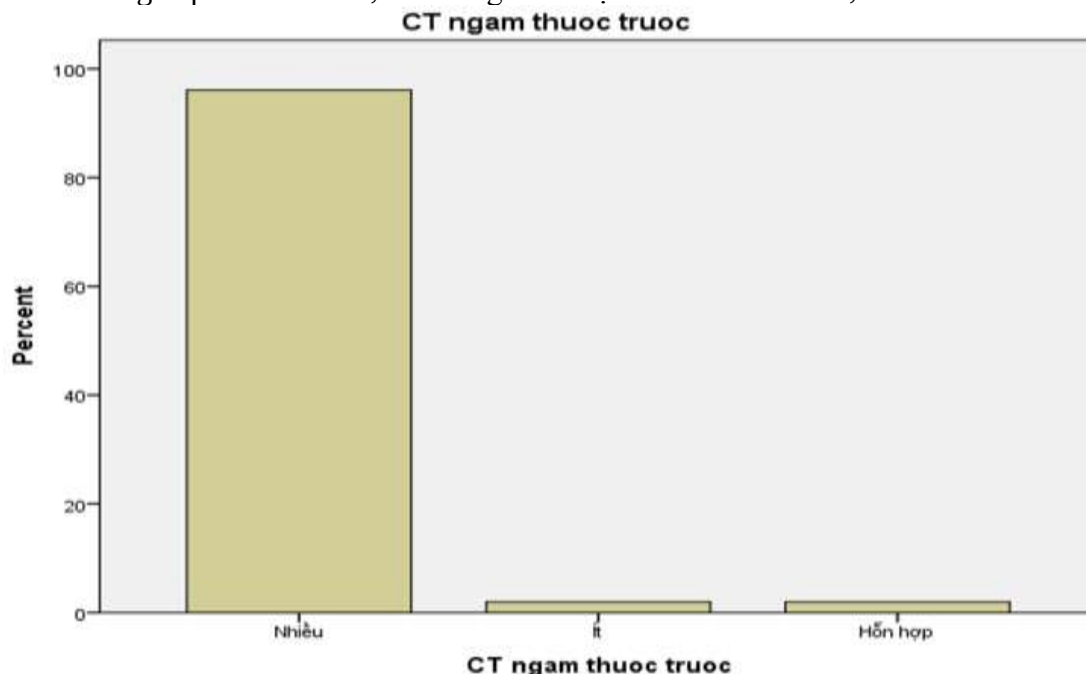
		Số BN	Tỉ lệ (%)
Số khối	1 khối	22	43,1
	2 khối	18	35,3
	3 khối	10	19,6
	4 khối	1	2
Tổng		51	100

Nhận xét: Có 43,1% BN có 1 khối u, 35,3% BN có 2 khối u.

Bảng 9. Đặc điểm khối u trước điều trị trên CLVT

Đặc điểm khối u		Số khối u (n=92)	Tỉ lệ (%)
Kích thước u(cm)	$u \leq 2$ cm	1	1,1
	$2 < u \leq 3$ cm	18	19,6
	$3 < u \leq 5$ cm	38	41,3
	$u > 5$ cm	35	38
Kích thước u trung bình: $4,8 \pm 2,1$ cm			
Vị trí	Gan phải	79	85,9
	Gan trái	13	14,1
Tăng sinh mạch	Nhiều	60	65,2
	Ít	31	33,7
	Không	1	1,1

Nhận xét: Có 41,3% khối u kích thước từ 3-5 cm, số u kích thước ≤ 2 cm chiếm 1,1%, số khối u kích thước trên 5cm chiếm 38%. Trung bình kích thước u là $4,8 \pm 2,1$ cm. U gan phân bố phần lớn ở gan phải chiếm 85,9%. Tăng sinh mạch nhiều chiếm 65,2%



Biểu đồ 2. Đặc điểm ngấm thuốc của khối u

Nhận xét: Tính chất khối u trên CLVT phần lớn là ngấm thuốc mạnh chiếm 96,1%, điển hình ở thì động mạch và thải thuốc nhanh thì tĩnh mạch, có 2% u ngấm thuốc ít.

3.8. Chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh

Bảng 10. Chẩn đoán bằng giải phẫu bệnh

	Số BN	Tỉ lệ (%)
Có giải phẫu bệnh	20	39,2
Không có giải phẫu bệnh	31	60,8
Tổng	51	100

Nhận xét: BN được chẩn đoán bằng GPB chiếm 39,2%, còn lại được chẩn đoán bằng CLVT điển hình + AFP ≥ 400 ng/ml + Viêm gan B/C (+).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Triệu chứng lâm sàng khi vào viện

Ung thư biểu mô gan nguyên phát là một bệnh rất nguy hiểm vì diễn biến thầm lặng.

Đa số bệnh nhân chẩn đoán sớm do phát hiện tình cờ như khi khám sức khỏe định kỳ, tầm soát ung thư hoặc vào viện để điều trị bệnh lý khác. Khi ở giai đoạn muộn các triệu chứng của bệnh thường rõ như đau vùng gan, mệt mỏi, chán ăn, gầy sút cân... Trong nghiên cứu này chỉ có 13,7% BN được chẩn đoán do phát hiện tình cờ, tỉ lệ này thấp, một phần người dân chưa chú trọng việc theo dõi

sức khỏe định kỳ. Triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất là mệt mỏi 60,8%, tiếp đến là chán ăn 54,9%, đau hạ sườn phải 49%, gầy sút 29,4%. Triệu chứng thực thể gặp nhiều nhất là gan to 23,5% sau đó đến cổ trướng 9,8%, lách to 7,8%, phù 5,8% và vàng da 3,9%. Nghiên cứu của Nguyễn Kim Thông với 13,1% BN có gan to tiếp đến lách to 6,2%.³

4.2. Phân loại theo Child Pugh

Trong 51 BN nghiên cứu của chúng tôi, BN có phân loại Child Pugh A là chủ yếu 48 bệnh nhân chiếm tỉ lệ 94,1%, BN có phân loại B chỉ có 3 BN chiếm 5,9%. Theo tác giả Nguyễn Thị Thu Hiền kết quả của 85 BN thì giai đoạn A là 76,5%, giai đoạn B là 23,3%.⁴ Theo tác giả Vương Thu Hà có 97% BN xếp loại Child Pugh A và cũng chỉ có 1 BN (3%) xếp loại B.⁵ Trong nghiên cứu của Jonggi Choi và CS⁶ trên 200 bệnh nhân UTBMTBG được điều trị bằng TACE thì đa số BN có Child Pugh A là 89%, Child B là 11%- tỉ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

4.3. Các chỉ số xét nghiệm trước điều trị

Trong nghiên cứu, 14 BN (27,5%) có nồng độ AFP thấp < 20 ng/ml, 25 BN (49%) có nồng độ AFP cao > 400ng/ml. Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hiền có 27,1% BN có nồng độ AFP thấp < 20 ng/ml và 18,8% BN có nồng độ AFP cao > 400 ng/ml. Một nghiên cứu thực hiện năm 2012 của Hoàng Thị Quyên khảo sát nồng độ AFP ở các BN UTBMTBG và BN mắc các bệnh lý gan mãn tính khác ghi nhận ở 66 BN có

24,3% BN có AFP thấp < 200 ng/ml và 45,5% BN có nồng độ AFP cao > 350 ng/ml.⁷ Tác giả Kudo Gut thì 21,1% BN có AFP $\geq$ 200 ng/ml. Sự khác biệt giữa các tác giả có thể do cách phân chia khoảng cũng như việc lựa chọn mẫu nghiên cứu.

4.4. Đặc điểm khối u gan trước điều trị

Trong 51 bệnh nhân với 92 khối u gan được điều trị thì đa số bệnh nhân có 1 khối u (43,1%), có 18 bệnh nhân có 2 khối u gan (35,3%), 10 bệnh nhân có 3 khối u gan (19,6%) và 1 bệnh nhân có 4 khối u gan (2%). Trong nghiên cứu của Vương Thu Hà, bệnh nhân có 1 khối u gan 85%, BN có 2 khối u 15%, không có BN nào có 3 hoặc 4 khối u gan. Nghiên cứu của Jonggi Choi, 39 BN có 1 khối u (19,5%), 49 BN có 2 khối u (24,5%), 31 BN có 3 khối u chiếm 15,5% và có tới 81 BN có 4 khối u (40,5%).⁶ Số lượng khối u gan trên một BN ít tạo điều kiện dễ dàng cho điều trị và theo dõi sau điều trị.

Chúng tôi chia kích thước khối u ra làm 4 nhóm, trong đó nhóm có kích thước 3-5cm chiếm tỉ lệ cao nhất 41,3%, sau đó là nhóm kích thước > 5 cm (38%), nhóm $\leq$ 2 cm chỉ có 1 BN (1,1%). Kích thước trung bình của khối u gan là $4,8 \pm 2,1$ cm, lớn hơn trong nghiên cứu của Vương Thu Hà.⁵ Các bệnh nhân trong nghiên cứu được xếp vào nhóm giai đoạn trung gian theo phân loại BCLC. Phương pháp điều trị được khuyến cáo cho nhóm này là phá hủy khối u tại chỗ TACE.⁸ Có rất nhiều nghiên cứu khác trên thế giới cũng áp dụng biện pháp điều trị này cho các khối u ở giai đoạn trung gian và đạt được kết quả tốt.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 51 bệnh nhân ung thư biểu mô gan nguyên phát giai đoạn trung gian tại BVĐK tỉnh Thái Bình, chúng tôi rút ra một số kết luận như sau:

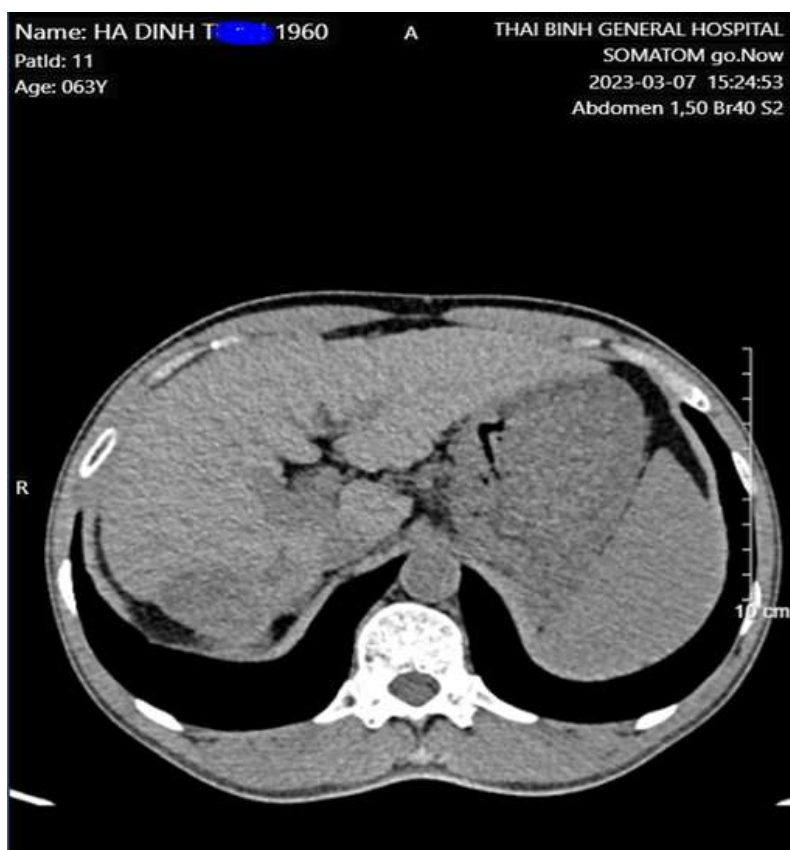
- Nhiễm HBV gặp chủ yếu 43,1%
- Triệu chứng cơ năng thường gặp nhất là mệt mỏi 60,8%, triệu chứng thực thể gặp nhiều là gan to 23,5%.

- Bệnh nhân xơ gan Child Pugh A là 94,1%, nồng độ AFP trước điều trị > 400 ng/ml chiếm tỉ lệ cao nhất 49%.

- 43,1% bệnh nhân có một khối u, 35,3% bệnh nhân có 2 khối u và 19,6% bệnh nhân có 3 khối u

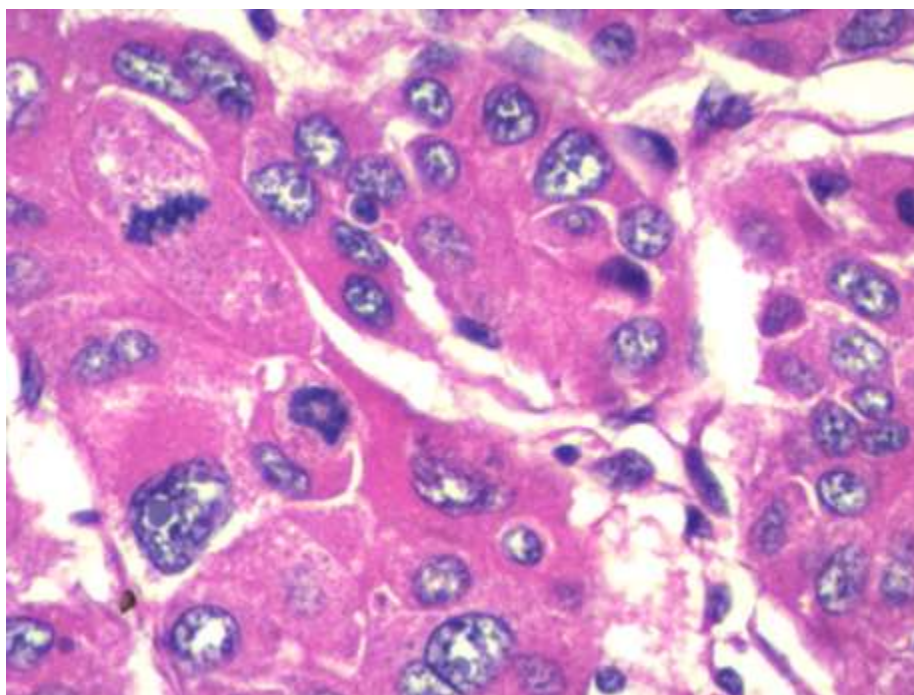
- 96,1% bệnh nhân có khối u ngấm thuốc điển hình, kích thước u trung bình là $4,8 \pm 2,1$ cm. U gan phân bố phần lớn ở gan phải chiếm 85,9%.

Một số hình ảnh minh họa



Bệnh nhân Hà Đình T. 63 tuổi

(Hình ảnh CLVT ổ bụng, khối u gan hạ phân thùy VII giảm tỉ trọng, kích thước 3x2cm)



Bệnh nhân Bùi Văn Đ. 57 tuổi

(Ung thư biểu mô tế bào gan, độ 2, nhuộm Haematoxylin&Eosin ở vật kính x40)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hyuna Sung, Jacques Ferlay và Rebecca L Siegel** (2020 May). Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin, 71 (3), 209-249.
2. **Llovet JM et al** (2021). Hepatocellular carcinoma. Nat Rev Dis Primers. Jan7(1).
3. **Nguyễn Kim Thông** (2021). Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng phương pháp đốt vi sóng tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng, Luận văn chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội
4. **Nguyễn Thị Thu Hiền** (2020). Đánh giá kết quả điều trị ung thư biểu mô tế bào gan bằng đốt nhiệt sóng cao tần tại Bệnh viện K, Luận văn chuyên khoa II, Đại học Y Hà Nội
5. **Vương Thu Hà** (2015). Nghiên cứu hiệu quả bước đầu điều trị ung thư biểu mô tế bào gan kích thước trên 3cm bằng phương pháp nút mạch hóa chất kết hợp đốt sóng cao tần, Luận văn tốt nghiệp bác sỹ nội trú. Đại Học Y Hà Nội.
6. **Jonggi Choi, Danbi Lee, Ju Hyun Shim và cộng sự** (2020). Evaluation of transarterial chemoembolization refractoriness in patients with hepatocellular carcinoma. PLoS One, 15 (3).
7. **Hoàng Thị Quyên** (2012). Khảo sát nồng độ alpha-fetoprotein và một số chỉ số hóa sinh ở BỆNH NHÂN ung thư biểu mô tế bào gan tại bệnh viện 103, Luận văn thạc sỹ được học. Trường Đại học Dược Hà Nội.
8. **Young Chang, Soung Won Jeong và Jae Young Jang** (2020). Recent Updates of Transarterial Chemoembolization in Hepatocellular Carcinoma. Int J Mol Sci, Oct 31; (21), 21.

XẠ TRỊ

**ĐÁNH GIÁ SỬ DỤNG KỸ THUẬT BÙ LIỀU BỀ MẶT KHÔNG ĐỀU (ISC)
TRONG LẬP KẾ HOẠCH XẠ TRỊ VÙNG TIỂU KHUNG**

Nguyễn Hữu Nghĩa¹, Vũ Trường¹, Đặng Quốc Soái¹,
Phạm Thị Tuyết¹, Hoàng Văn Toán¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá ưu thế của kỹ thuật ISC so với kỹ thuật 3D-CRT thông thường trong xạ trị khối u vùng tiểu khung.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang được thực hiện trên các bệnh nhân ung thư có khối u vùng tiểu khung có chỉ định xạ trị triệt căn tại khoa Xạ trị, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 02/2023 đến 10/2023. Mỗi bệnh nhân được lập hai kế hoạch trên cùng một chuỗi ảnh, một kế hoạch bằng phương pháp ISC và một kế hoạch bằng 3D-CRT.

Kết quả: Qua thu thập và phân tích số liệu trên 24 bệnh nhân, kế hoạch xạ trị tạo bởi phương pháp ISC có giá trị điều trị khi so sánh với kế hoạch 3D-CRT là tương đương nhau, trung bình các chỉ số liều tuyệt đối trong hai kế hoạch có độ chênh lệch không lớn, cụ thể D_{mean} là 0,37%, D_{max} là 0,11% và D_{min} là 5,76%. Cả hai kế hoạch 3D-CRT và ISC đều đạt điều kiện có tối thiểu 95% thể tích PTV nhận 95% mức liều chỉ định, cụ thể với 3D-CRT là 97.53% liều chỉ định và ISC là 97.88% liều chỉ định, chênh lệch 0,35%. Trên nhóm bệnh nhân lựa chọn áp dụng phương pháp ISC, thể tích ruột và bàng quang

chịu liều 95% chỉ định đã giảm lần lượt 11,47% và 4,35%, thể tích mô lành chịu 95% liều chỉ định cũng giảm 200,45 cm³ so với nhóm dùng phương pháp 3D-CRT.

Kết luận: Khả năng che chắn của phương pháp ISC cho khối u có hình dạng khuyết tại giữa thể tích lập kế hoạch là tốt hơn so với phương pháp 3D-CRT.

Từ khóa: kỹ thuật bù liều bề mặt không đều, tiểu khung, 3D-CRT.

SUMMARY**EVALUATING THE IRREGULAR
SURFACE COMPENSATION (ISC) IN
PELVIC RADIATION THERAPY
PLANNING**

Objective: To evaluate the advantages of the ISC over the conventional 3D-CRT in the radiation therapy for tumors in the pelvic region.

Materials and Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on cancer patients with tumor in the pelvic region, who were indicated for radical radiotherapy at the Department of Radiotherapy of Hanoi Oncology Hospital from February 2023 to October 2023. For each patient, two plans, one by ISC method, one by 3D-CRT methods, were created on the same imaging series.

Results: 24 patients' data were collected and analyzed, showing that the radiotherapy plan created by the ISC method is similar to the 3D-CRT-created plan. The average absolute dose in

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hữu Nghĩa

Email: nguyennhuonghia1711@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

the two plans showed insignificant differences, specifically, D_{mean} by 0.37%, D_{max} by 0.11%, and D_{min} by 5.76%. Both 3D-CRT and ISC plans achieved the requirement that at least 95% of the PTV volume received 95% of the prescribed dose, with the 3D-CRT plan delivering 97.53% of the prescribed dose and the ISC plan delivering 97.88%, the difference was 0.35%. In the group of patients selecting to use the ISC method, the volume of the intestines and bladder receiving 95% of the prescribed dose was reduced 11.47% and 4.35% respectively, and the volume of healthy tissue receiving the 95% prescribed dose decreased by 200.45 cm³ compared to the group using the 3D-CRT method.

Conclusion: The shielding capability of the ISC method for tumors with a hollow shape in the planning volume is better than that of the 3D-CRT method.

Keywords: Irregular Surface Compensation technique, pelvic region, 3D-CRT.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ thực tế lập kế hoạch xạ trị cho các bệnh nhân ung thư có vị trí của PTV ở vùng tiểu khung, nhóm tác giả đã lập kế hoạch cho nhiều bệnh nhân có khối u với hình dạng đặc biệt là bị khuyết hoàn toàn tại giữa PTV. Khi đó, việc áp dụng phương pháp lập kế hoạch 3D-CRT với kỹ thuật hình hộp sẽ khiến toàn bộ phần mô lành nằm giữa PTV phải chịu hoàn toàn liều chỉ định. Áp dụng phương pháp ISC cho khả năng che chắn tốt hơn so với phương pháp 3D-CRT, nhóm tác giả so sánh với kế hoạch được lập bằng phương pháp 3D-CRT để xem xét ưu thế của phương pháp ISC.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Trong nghiên cứu nhóm tác giả đã lựa chọn 24 bệnh nhân ung thư có chỉ định xạ trị triệt căn với vị trí khối u nằm trong vùng tiểu khung, khuyết tại giữa PTV. Có hình ảnh CT mô phỏng không có tán xạ do vật thể bằng kim loại, các chuỗi ảnh được xác định đầy đủ các thể tích liên quan.

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 02-2023 đến tháng 10-2023 tại khoa Xạ trị, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

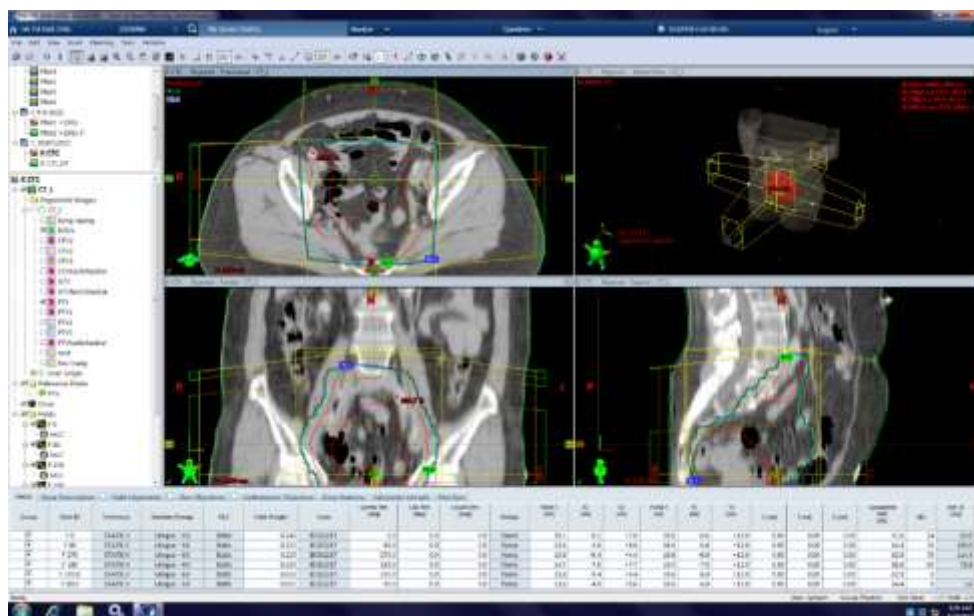
Kế hoạch xạ trị 3D-CRT: Hình ảnh 3 chiều chi tiết của khối u được xác định, thường là từ thông tin của chụp CT hoặc chụp cộng hưởng từ. Việc sử dụng các hình ảnh này cho phép lên kế hoạch xạ trị chính xác hơn. Bác sĩ cũng có thể yên tâm xạ với liều đủ cao mà vẫn đảm bảo hạn chế tác dụng phụ. Do xạ trị 3D-CRT sử dụng hình ảnh 3 chiều trên máy tính để điều chỉnh hình dạng của chùm tia phóng xạ sao cho có thể bao trọn hình dạng khối u. Các chùm tia phóng xạ được tập trung với cường độ cao để nhắm vào khối u và điều này cho phép xạ trị liều cao với kỹ thuật này, đồng thời giảm mức độ tổn thương do phóng xạ ở các mô lành xung quanh. Phương pháp này giúp tăng khả năng hồi phục vì bức xạ liều cao phát huy hiệu quả trong việc thu nhỏ và tiêu diệt khối u.

Quy trình lập kế hoạch xạ trị 3D-CRT:

- Chuỗi ảnh mô phỏng được chuyển sang TPS.
- Import bệnh nhân vào phần mềm lập kế hoạch điều trị.
- Tìm tâm chì(tâm mô phỏng) của bệnh nhân trên chuỗi ảnh CT để chuẩn tâm chì về 0.
- Kiểm tra, đối chiếu thông tin bệnh nhân(tên, tuổi, năm sinh, số hồ sơ...) đảm bảo chính xác.

- Bác sĩ sẽ contour GTV, CTV, PTV... vùng hạch, và các cơ quan nguy cấp cần bảo vệ.
- Tạo kế hoạch, đặt tổng liều xạ, phân liều xạ hàng ngày theo chỉ định của bác sĩ, chọn máy xạ, suất liều, kỹ thuật xạ.

- Tạo các trường chiếu chính, trường chiếu phụ, hướng chiếu, trọng số từng trường chiếu, che chắn MLC để bảo vệ các cơ quan lành.
- Đặt tâm điều trị cho bệnh nhân, tính liều kế hoạch.



Hình 1. Bệnh nhân được lập kế hoạch xạ trị cổ tử cung bằng kỹ thuật 3D-CRT

Sau khi bác sĩ chấp nhận kế hoạch đã làm, chuyển kế hoạch của bệnh nhân sang phòng máy để tiến hành xạ trị.

Trong bước tạo các trường chiếu, thông thường các kỹ sư vật lý sẽ sử dụng 4 trường chiếu với các hướng 0° , 90° , 180° , 270° . Một số trường hợp sẽ không sử dụng hướng chiếu 0° để hạn chế liều tác dụng lên Ruột.

Trong quá trình sử dụng các MLC để che chắn, bằng cách áp dụng kỹ thuật FIF tạo các trường chiếu phụ với trọng số khác nhau, kỹ sư vật lý có thể điều chỉnh, giảm các điểm liều cao qua đó đảm bảo các yêu cầu về liều cho thể tích xạ.

Các bệnh nhân sẽ được lập hai kế hoạch bằng hai phương pháp 3D-CRT và ISC. Cả hai kế hoạch đều phải đảm bảo các tiêu chí và giới hạn về liều trong xạ trị. Sau đó,

chuyển các đường đồng liều thành cấu trúc thể tích, qua đó xác định được các giá trị thể tích quan tâm.

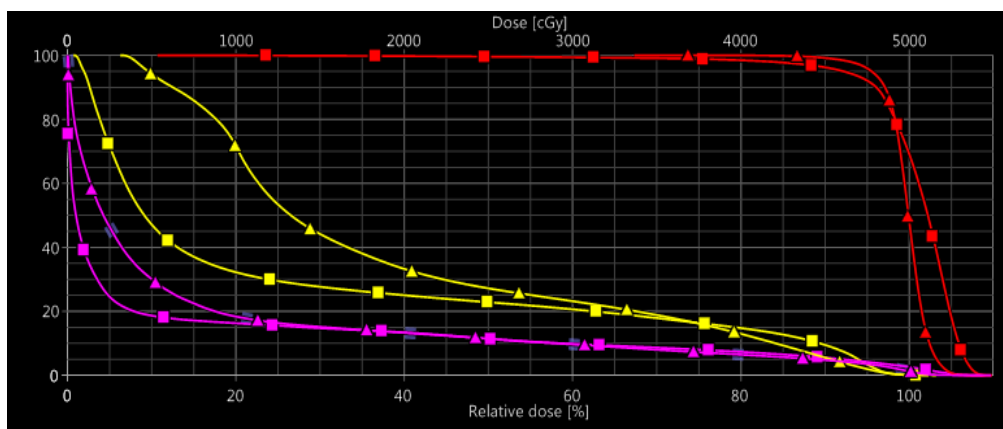
Kỹ thuật bù liều bề mặt không đều (ISC): Sử dụng bộ chuẩn trực đa lá (MLC) để thay đổi mặt phẳng liều của trường chiếu thành bề mặt không đều dọc theo trục của bộ chuẩn trực. Độ sâu của bề mặt bù có thể được thay đổi bằng cách thay đổi tham số một cách chủ động do người dùng xác định là độ sâu thâm nhập truyền (TPD – Transmission Penetration Depth). Bằng cách thay đổi giá trị này, sẽ giảm các điểm liều cao ở vùng trung gian và vùng cạnh đường viền khối u. Phương pháp này có thể đảm bảo tính đồng nhất liều lượng xạ, điều này có nghĩa là giảm thiểu các tác dụng phụ muộn như thay đổi cấu trúc, độ cứng.

Về nguyên lý hoạt động của kỹ thuật ISC, khi tiến hành xạ trị các lá MLC sẽ di chuyển trong khi trường chiếu và gantry được giữ cố định. Khi đó, các lá MLC di chuyển sẽ tác động lên số lượng tia được chiếu đến từng vị trí cụ thể khối u, từ đó thay đổi độ sâu thâm nhập truyền. Điều này không giống phương pháp “Quy hoạch ngược” được áp dụng trong kỹ thuật lập kế hoạch xạ trị IMRT.

ta thiết lập hệ số độ sâu thâm nhập truyền với giá trị thông thường là 50%. Trong kỹ thuật lập kế hoạch ISC, chúng ta tác động vào chỉ số TPD tại từng khu vực bằng cách thay đổi lượng tia tới vùng đó.

Bước 1: Lập kế hoạch xạ trị cho bệnh nhân theo hai phương pháp 3D-CRT và ISC. Các kế hoạch được đánh giá đảm bảo tiêu chí: 95% thể tích PTV nhận được tối thiểu 95% liều chỉ định, đảm bảo điểm liều cao không nằm tại các cơ quan lành và đảm bảo không vượt quá giới hạn theo chỉ định.

Về quy trình lập kế hoạch, kỹ thuật lập kế hoạch ISC có các bước ban đầu giống với kỹ thuật lập kế hoạch xạ trị 3D-CRT. Tuy nhiên tại bước 7, sau khi xác định được số lượng và hướng của các trường chiếu chính,



Hình 3. So sánh kế hoạch trên đường DVH

Bước 3: Tạo các kế hoạch kiểm chuẩn trên phan-tom Delta 4 Phantom+ của hãng Scandios tương ứng đối với các kế hoạch xạ trị đã được lập theo các kỹ thuật khác nhau. Tiến hành kiểm chuẩn các kế hoạch xạ trị đã lập tương ứng bằng hệ thống kiểm chuẩn kế hoạch hiện đại. Thiết bị có đi kèm phần mềm của hãng.

Bước 4: Kết luận.

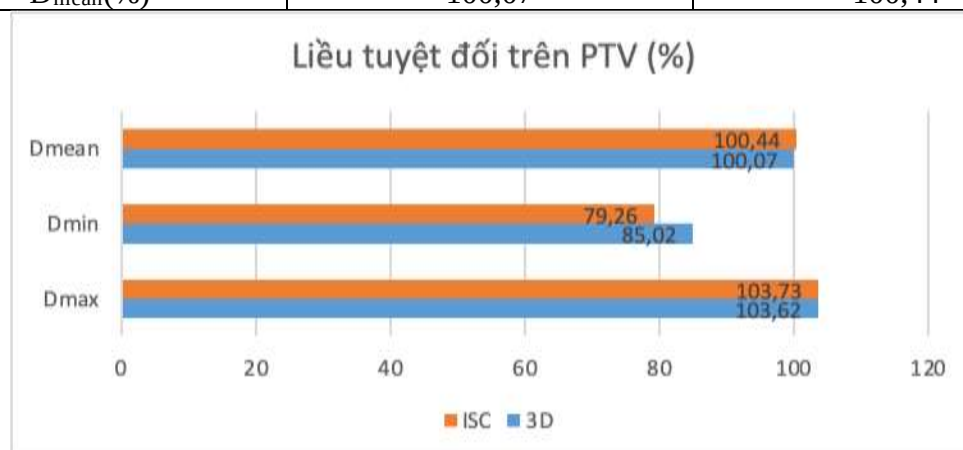
III. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

Các giá trị thu thập sẽ được thống kê và tính toán thành giá trị phần trăm trung bình.

- **Đánh giá các giá trị liều tuyệt đối trên PTV**

Bảng 1. So sánh trung bình giá trị liều tuyệt đối của hai kế hoạch

	3D-CRT	ISC
$D_{max}(\%)$	103,62	103,73
$D_{min}(\%)$	85,02	79,26
$D_{mean}(\%)$	100,07	100,44



Hình 4. Biểu đồ so sánh trung bình giá trị liều tuyệt đối của hai kế hoạch

Nhận xét: Qua việc thể hiện bằng biểu đồ, ta thấy được trung bình các chỉ số liều tuyệt đối trong hai kế hoạch có độ chênh lệch không lớn, cụ thể D_{mean} là 0,37%, D_{max} là 0,11% và D_{min} là 5,76%.

- Đánh giá hai kế hoạch tại các mức 5% và 95% liều chỉ định

Bảng 2. Giá trị tại các mức liều đánh giá của hai kế hoạch

	3D-CRT	ISC
D _{95%} (%)	97,53	97,88
D _{5%} (%)	102,09	102,22

Nhận xét: Từ bảng số liệu trên ta thấy cả hai kế hoạch 3D-CRT và ISC đều đạt điều kiện có tối thiểu 95% thể tích PTV nhận 95% mức liều chỉ định. Cụ thể với 3D-CRT là 97.53% liều chỉ định và ISC là 97.88% liều

chỉ định. Chênh lệch 0.35% cho thấy giá trị điều trị cho bệnh nhân ở cả hai kế hoạch là giống nhau.

- Đánh giá chỉ số HI và HTCI

Bảng 3. Bảng trung bình giá trị HI và HTCI của hai kế hoạch

	HI	HTCI
3D	4,56	0,99
ISC	4,34	0,98

Nhận xét: Qua bảng ta dễ dàng nhận thấy giá trị của hai chỉ số này ở cả hai phương pháp lập kế hoạch có độ chênh lệch không lớn, cụ thể với giá trị HTCI là 0.01 và HI là 0.22.

- Đánh giá chỉ số MU trung bình của hai kế hoạch

Bảng 4. Giá trị trung bình của số MU sử dụng đối với mỗi kế hoạch

	MU
3D-CRT	286,46
ISC	673,29

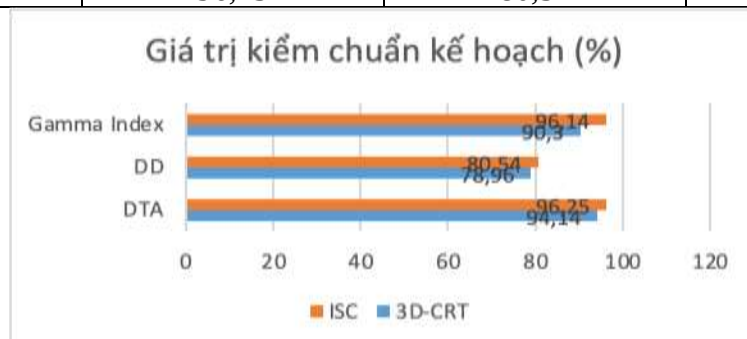
Nhận xét: Qua biểu đồ, ta thấy số MU trung bình mà một kế hoạch sử dụng phương pháp ISC cần nhiều gấp 2.35 lần số MU tại phương pháp 3D-CRT. Điều này là do kế hoạch quá trình chuyển động của MLC để có thể che chắn tốt hơn cho thể tích cần bảo vệ.

Điều này khiến kế hoạch tạo bởi phương pháp ISC có thời gian phát tia dài hơn, cụ thể là 2,35 lần.

- Đánh giá các chỉ số QA của hai kế hoạch

Bảng 5. Trung bình các giá trị QA của hai kế hoạch

	DTA (%)	DD (%)	Gamma Index (%)
3D-CRT	94,14	78,96	90,3
ISC	96,25	80,54	96,14



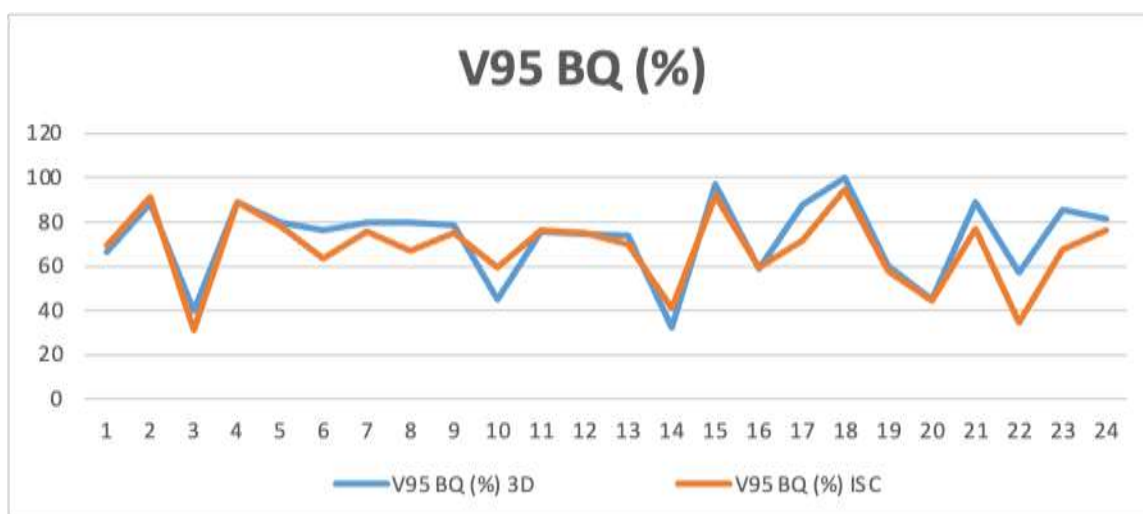
Hình 5. Biểu đồ so sánh trung bình giá trị kiểm chuẩn kế hoạch giữa 3D-CRT và ISC

Nhận xét: Từ biểu đồ so sánh giá trị ta thấy các chỉ số QA của cả hai kế hoạch không chênh lệch nhiều. Cụ thể chỉ số DD là 1.58, chỉ số DTA là 2.11 và chỉ số Gamma Index là 5.84. Qua các thông số trên nhóm nghiên cứu kết luận được kế hoạch xạ trị tạo bởi phương pháp ISC và kế hoạch xạ trị tạo bởi phương pháp 3D-CRT có hiệu quả chữa

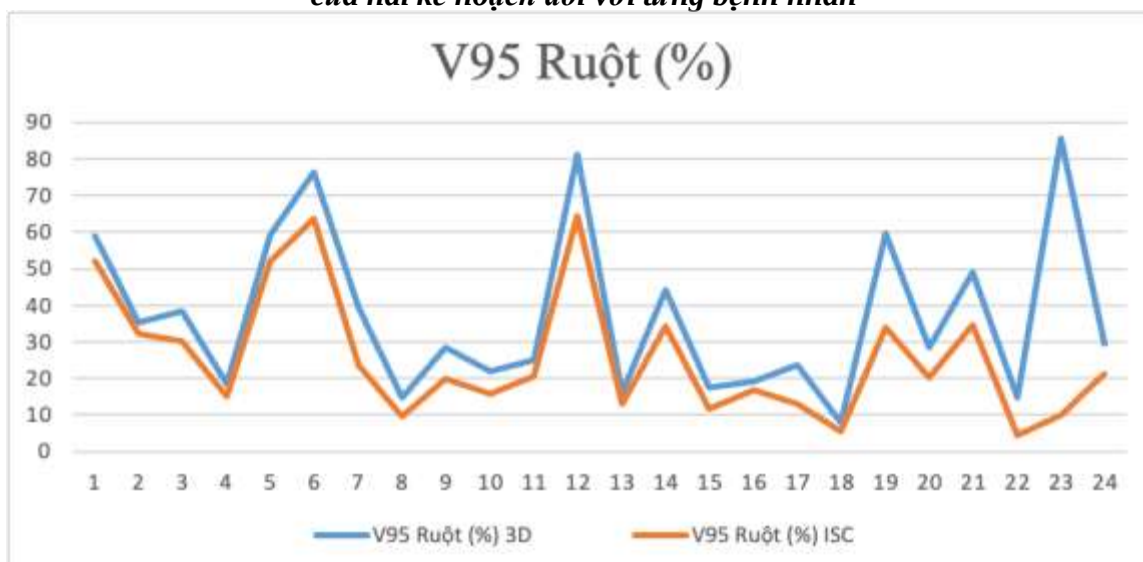
trị đối với bệnh nhân ung thư có vị trí khối u tại vùng tiểu khung là giống nhau.

Dựa trên cơ sở là kết luận trên, nhóm nghiên cứu tiếp tục đánh giá khả năng che chắn của kế hoạch xạ trị tạo bởi phương pháp 3D-CRT và ISC tới các tế bào lành xung quanh PTV.

- **Đánh giá thể tích Bàng quang và Ruột chịu liều 95% liều chỉ định**



Hình 6. Đồ thị biểu thể tích bàng quang chịu 95% liều chỉ định chênh lệch của hai kế hoạch đối với từng bệnh nhân

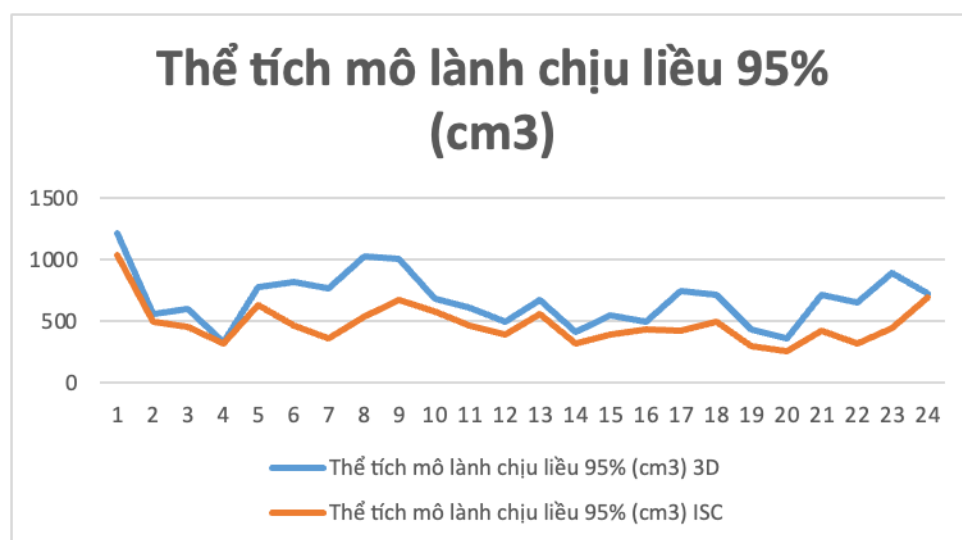


Hình 7. Đồ thị biểu diễn thể tích ruột chịu được 95% liều chỉ định chênh lệch của hai kế hoạch đối với từng bệnh nhân

Nhận xét: Vì thể tích ruột và bàng quang có thể che chắn được sẽ phụ thuộc vào vị trí cụ thể của ruột và bàng quang so với PTV, cũng như hình dạng cụ thể của PTV. Do đó, việc tính giá trị trung bình của thể tích ruột hoặc bàng quang chịu 95% liều chỉ định sẽ không có ý nghĩa gì. Tuy nhiên, với tập hợp mẫu là những bệnh nhân đã được chọn, bằng việc tính giá trị trung bình độ chênh lệch giữa hai kế hoạch ta thấy so với kế hoạch được tạo bởi phương pháp 3D-CRT thì kế hoạch được tạo bởi phương pháp ISC có thể

tích ruột và bàng quang chịu liều 95% là nhỏ hơn. Cụ thể đối với $V_{95\%BQ}$ là 4.35% và $V_{95\%Ruột}$ là 11.47%

Điều này cũng thể hiện rõ ràng khi biểu diễn bằng đồ thị khi đường đồ thị đại diện cho thể tích ruột và bàng quang chịu 95% liều chỉ định luôn trùng hoặc thấp hơn đường đồ thị của kế hoạch 3D-CRT. Tuy nhiên, cùng với ruột và bàng quang, nhiều tế bào lành thuộc các cơ quan khác nằm gần PTV cũng sẽ chịu 95% liều chỉ định.



Hình 8. Đồ thị biểu diễn thể tích mô lành chịu 95% liều chỉ định chênh lệch giữa hai kế hoạch với từng bệnh nhân

Nhận xét: Qua đồ thị biểu diễn, ta dễ dàng nhận thấy đường đồ thị thể tích mô lành chịu 95% liều chỉ định của kế hoạch ISC luôn nằm phía dưới đường đồ thị thể tích mô lành chịu 95% liều chỉ định của kế hoạch 3D-CRT. Điều đó có ý nghĩa rằng phương pháp lập kế hoạch ISC có khả năng che chắn tốt hơn so với kế hoạch 3D-CRT.

Qua tính toán, với tập hợp mẫu là những bệnh nhân đã được chọn, trung bình kế hoạch ISC sẽ giảm được 200.45 cm³ tế bào lành so với kế hoạch 3D-CRT.

IV. KẾT LUẬN

Qua quá trình lập kế hoạch, kiểm chuẩn kế hoạch, ghi nhận, xử lý số liệu và tính toán các chỉ số của hai kế hoạch, nhóm tác giả đưa ra kết luận:

- Về tác dụng điều trị xạ trị cho bệnh nhân ung thư vùng tiểu khung, hai kế hoạch 3D-CRT và ISC đều đảm bảo tiêu chuẩn của kế hoạch xạ trị bằng máy gia tốc và tác động của hai kế hoạch lên khối u là như nhau.

- Khả năng che chắn của phương pháp ISC cho khối u có hình dạng khuyết tại giữa

PTV là vượt trội so với phương pháp 3D-CRT.

- Với kế hoạch 3D-CRT xem xét là các kế hoạch đã tiến hành điều trị trên bệnh nhân, qua quá trình so sánh, nhóm nghiên cứu kết luận được các kế hoạch ISC là các kế hoạch đảm bảo khi chữa trị thực tế cho bệnh nhân.

V. KHUYẾN NGHỊ

○ Từ kết quả thu được qua đề tài này, các bác sĩ xạ trị cùng các kỹ sư vật lý y khoa có những phương án lựa chọn trong quá trình lập kế hoạch xạ trị cho từng bệnh nhân một cách hợp lý, hiệu quả, mang lại lợi ích lớn nhất cho bệnh nhân.

○ Tìm ra phương pháp để giảm thiểu thể tích mô lành bị chiếu xạ liều cao cho bệnh nhân xạ trị vùng tiểu khung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Điều trị xạ trị trong ung thư vú. Dr. Nguyen Thi Ha. 2020-01-20; Bệnh viện 108
2. **Irregular surface compensation for radiotherapy of the breast: correlating depth of the compensation surface with the breast size and resultant dose distribution.** Br J Radiol. 2010 Feb; National Library of Medicine
3. **Dosimetric comparison of Irregular Surface Compensator and Field in Field for Whole breast radiotherapy.** J Med Phys. 2018 Apr-Jun; National Library of Medicine
4. **Performance of the Irregular Surface**

Compensator compared with Four-Field box and Intensity Modulated Radiation Therapy for gynecology cancer. Wonmo Sung, Jung-in Kim, Hyun Suk Kim, Hak Jae Kim, Yang Hoon Lee, Sung-Joon Ye. 2016 Dec; Science Direct

5. **Improvement of dose distribution with irregular surface compensator in whole breast radiotherapy.** Hideki, Fujita; Nao, Kuwahata; Hiroyuki, Hattori; Hiroshi, Kinoshita; Haruyuki, Fukuda. 2013 Jul-Sep; Journal of Medical Physics
6. **Clinical implications of the ISC technique for breast cancer radiotherapy and comparison with clinical recommendations.** Anna M. Flejmer, Dan Josefsson, Mats Nilsson, Margaretha Stenmarker and Alexandru Dasu. 2014 Jul; Anticancer Research
7. **Heng Li, Lei Dong, Lifei Zhang, James N. Yang, Michael T. Gillin, and X. Ronald Zhu,** “toward a better understanding of the gamma index: investigation of parameters with surface-based distance method” Med Phys. 2011 Dec; 38(12):6730-6741, Published online 2011 Nov 30. Doi: 10.1118/1.3659707
8. **Dang Quoc, S., Bui Vinh, Q., Bui Xuan, C., Hoang Van, T. and Vu, T.** (2020) Analyzing Planning Techniques for Whole Brain Radiotherapy. International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology, 9, 1-13. <https://doi.org/10.4236/ijmpcero.2020.91001>.

HIỆU QUẢ CỦA BIAFINE TRONG DỰ PHÒNG VIÊM DA DO XẠ TRỊ Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐANG ĐIỀU TRỊ TẠI BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Nguyễn Thị Cẩm Tuyền¹, Hà Thị Thanh Xuân¹,
Nguyễn Khoa Anh Chi², Lê Thị Hoài², Bùi Thị Liên Hương²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Mô tả tình trạng da ở bệnh nhân xạ trị có dùng và không dùng Biafine, từ đó đánh giá hiệu quả của Biafine trong việc dự phòng viêm da trong xạ trị.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên bệnh nhân ung thư được điều trị xạ trị vùng đầu, cổ, vú, ngực có hoặc không có dùng Biafine.

Kết quả: 68 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Trong đó 42 bệnh nhân có dùng Biafine chiếm 61,8%, 26 (38,2%) bệnh nhân không dùng Biafine. Có 48 (70,6%) bệnh nhân bị tổn thương da ở mức độ 1, không có trường hợp tổn thương da nào từ độ 2 trở lên sau 2 tuần xạ trị. Tỷ lệ đỏ da, ngứa/châm chích và nóng rát ở nhóm không dùng Biafine cao hơn so với nhóm có dùng Biafine. Triệu chứng đau ở nhóm không dùng Biafine là 10/26 (38,5%) bệnh nhân, cao hơn nhóm có dùng Biafine là 12/42 (28,6%) bệnh nhân. Nhóm bệnh nhân không dùng Biafine có tỷ lệ tổn thương da cao hơn ở 21/26 (80,8%) bệnh nhân so với nhóm bệnh nhân có dùng Biafine 27/42 (64,3%) bệnh nhân.

Kết luận: Trong nghiên cứu của chúng tôi quan sát thấy sự cải thiện về các triệu chứng của viêm da ở nhóm bệnh nhân dùng Biafine. Cần tăng thêm cỡ mẫu nghiên cứu để tăng sự chính xác trong ước lượng thống kê

Từ khóa: Biafine, viêm da, xạ trị.

SUMMARY

EFFECTIVENESS OF BIAFINE IN PREVENTING OF RADIATION DERMATITIS IN CANCER PATIENTS AT HUE CENTRAL HOSPITAL

Objective: To describe the skin condition in patients undergoing radiation therapy with and without using of Biafine, and to evaluate the effectiveness of Biafine in preventing radiation dermatitis.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted in patients who underwent radiation therapy of head and neck, breast, and thoracic sites.

Results: 68 patients were enrolled in this study. There were 42 patients received Biafine account for 61.8%, other 26 (38.2%) patients did not use Biafine. There were 48 (70.6%) patients experienced grade 1 dermatitis; no grade-2- or-higher dermatitis cases were observed after two weeks of radiotherapy. The proportion of patients having rash, itchy, burning skin was higher in the non-Biafine group. Pain symptom appeared in 10 patients of the non-Biafine group (38.5%), the rate was higher than that of the Biafine group (12 patients -28.6%). The non-Biafine group had a

¹Trường Cao đẳng Y tế Huế

²Trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Trung ương Huế

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Khoa Anh Chi
Email: khoaanhchi85@gmail.com

Ngày nhận bài: 05/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 02/10/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

higher rate of dermatitis (80.8% - 21/26 patients), whereas this rate in the Biafine group is 64.3% (27/42).

Conclusion: Our study observed the improvement of dermatitis symptoms in Biafine users during radiation therapy. It is necessary to increase the sample size to increase the accuracy of statistical estimation.

Keywords: Biafine, dermatitis, radiation.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Gần 90% bệnh nhân được xạ trị bị phản ứng da từ trung bình đến nặng [7]. Phản ứng da sau xạ trị có thể gây ra sự khó chịu đáng kể và cản trở hoạt động sinh hoạt hàng ngày cũng như giảm chất lượng cuộc sống của bệnh nhân. Do đó việc chăm sóc da để giảm thiểu tổn thương da là điều rất quan trọng. Một trong các biện pháp chăm sóc da sau xạ trị thường được áp dụng là dùng các loại kem bôi da. Hiện nay, tại các khoa Xạ trị thường sử dụng nhiều loại kem bôi khác nhau, trong đó có Biafine. Ở một số đề tài nghiên cứu, Biafine được kết luận là có tác dụng tốt trong việc hỗ trợ phòng ngừa tình trạng tổn thương da sau xạ trị [4,6]. Nhưng một số đề tài khác lại không có kết luận tương tự như vậy [3]. Đó là những đề tài thực hiện nghiên cứu ở nước ngoài, trong khi ở Việt Nam chưa có đề tài nghiên cứu nào, mà mỗi bệnh nhân ở mỗi nước sẽ có các loại da và tính chất da khác nhau. Để có thêm bằng chứng thực hành về chăm sóc da sau xạ trị, chúng tôi thực hiện đề tài này nhằm mục tiêu:

- Mô tả tình trạng da ở bệnh nhân sau xạ trị có dùng và không dùng Biafine
- Xác định các yếu tố liên quan giữa đặc điểm chung và tổn thương da sau xạ trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Tiêu chí chọn bệnh

- Bệnh nhân ung thư có xạ trị bằng máy gia tốc tuyến tính, kỹ thuật xạ 3D -CRT với liều xạ từ 20Gy trở lên ở vùng đầu, cổ, vú, ngực, thoả 1 trong 2 tiêu chí sau:

+ Bệnh nhân không dùng bất cứ loại kem nào kể cả kem dưỡng ẩm để bôi da trong quá trình xạ trị

+ Bệnh nhân dùng Biafine sau xạ trị ngay từ mũi xạ đầu tiên

- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

2.2. Tiêu chí loại trừ

- Người bệnh từ chối tham gia vào nghiên cứu.

- Người bệnh dùng các loại kem khác ngoài Biafine

- Người bệnh bôi Biafine nhưng không đều đặn và không bôi đúng theo hướng dẫn

- Người bệnh đã bị tổn thương da trước đó

2.3. Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 11/2023 đến hết tháng 06/2024 tại khoa Xạ trị 1 và 2, Trung tâm Ung Bướu, Bệnh viện Trung ương Huế.

2.4. Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang

2.5. Phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện: chọn tất cả bệnh nhân phù hợp với tiêu chí chọn mẫu bao gồm 2 nhóm bệnh nhân: nhóm có dùng Biafine và nhóm không dùng Biafine

* Đối với nhóm có dùng Biafine:

- Hướng dẫn kỹ bệnh nhân cách bôi: bôi ngay sau mũi xạ thứ nhất, cách thời gian vừa xạ xong khoảng 30 phút - 1 tiếng, bôi đường kính rộng hơn vị trí xạ 1cm, bôi lớp dày khoảng 1-2mm, không thể thấy bề mặt da sau đó thoa đều cho đến khi thuốc không còn thấm thấu thêm được nữa. Ngày bôi 2-3 lần cách giữa các lần bôi > 4h. Không bôi cách thời điểm xạ <4h.

- Bôi liên tục không được gián đoạn bất cứ ngày nào trong tuần

- Theo dõi và quan sát cách bôi của bệnh nhân hàng ngày để đảm bảo bệnh nhân làm đúng theo hướng dẫn

* **Đối với nhóm không dùng Biafine:** hướng dẫn giáo dục sức khỏe thông thường sau xạ, không bôi bất cứ thuốc gì lên vùng xạ kể cả kem dưỡng ẩm.

- Đánh giá tình trạng da sau 2 tuần xạ trị liên tục (10 mũi, tương đương liều xạ 20 Gy)

2.6. Công cụ thu thập số liệu

Chúng tôi sử dụng thang đo RTOG ((Radiation therapy oncology group) để đánh giá mức độ viêm da sau 2 tuần xạ trị. Gồm có 4 mức độ viêm da:

+ Độ 0: Không có phản ứng hay thay đổi trên vùng da xạ trị.

+ Độ 1: Ban đỏ nhạt, tróc vảy khô, rụng lông, giảm tiết mồ hôi, có thể ngứa.

+ Độ 2: Ban đỏ trung bình, viêm da tiết dịch và phù nề mức độ vừa, có loét nhỏ.

+ Độ 3: Viêm da tiết dịch, phù nề nhiều hơn vùng nếp gấp và đau.

+ Độ 4: Loét, xuất huyết, hoại tử.

2.7. Phân tích và xử lý số liệu

- Nhập và quản lý số liệu bằng phần mềm Epidata 3.1

- Phân tích số liệu bằng phần mềm Stata 16.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

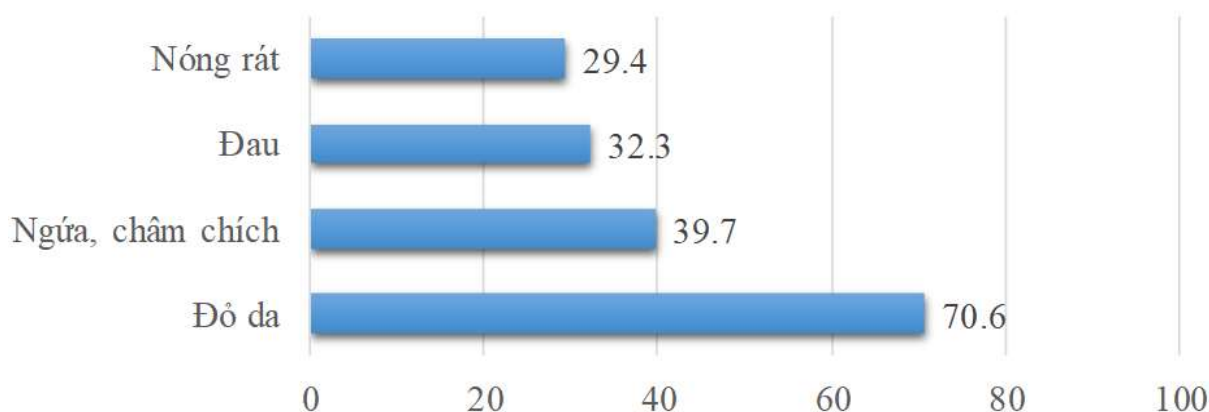
Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nội dung		n	%
Tuổi	<40 tuổi	15	22,1
	40-60 tuổi	33	48,5
	≥ 60 tuổi	20	29,4
	Trung bình	51 ± 15	
Giới	Nam	17	25
	Nữ	51	75
Loại ung thư	Thực quản	12	17,6
	Vú	41	45,6
	Cổ tử cung	12	17,6
	Não	7	10,3
	Khác: phổi, tuyến ức,...	6	8,9
Liều xạ	20	61	89,7
	18	7	10,3
BMI	Nhẹ cân	18	26,5
	Bình thường	38	55,9
	Thừa cân	12	17,6
	Trung bình	20,5 ± 2,9	
Tiểu đường	Có	4	5,9
	Không	64	94,1
Dùng Biafine	Có	42	61,8
	Không	26	38,2

Nhận xét: Nhóm tuổi từ 40 – 60 chiếm tỷ lệ cao nhất, tuổi trung bình là 51 ± 15 . Bệnh nhân nữ chiếm tỷ lệ cao hơn gấp 3 lần bệnh nhân nam. Ung thư vú chiếm tỷ lệ cao nhất (45,6%). Có 89,7% bệnh nhân đã trải qua cường độ liều xạ 20 Gy. Tỷ lệ bệnh nhân có BMI bình thường chiếm hơn một nửa dân số

nguyên cứu (55,9%). Phần lớn bệnh nhân không có bệnh tiểu đường kèm theo (94,1%). Có 26/68 bệnh nhân không dùng Biafine, chiếm tỷ lệ 38,2%. Có 42/68 bệnh nhân có dùng Biafine, chiếm tỷ lệ 61,8%

3.2. Tình trạng da của người bệnh sau xạ trị có dùng và không Biafine



Biểu đồ 1. Tỷ lệ phân bố về tình trạng tổn thương da ở đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Tỷ lệ bệnh nhân sau 2 tuần xạ trị có đỏ da là 70,6%, ngứa/châm chích là 39,7%, đau là 32,3% và nóng rất là 29,4%

Bảng 2. Tình trạng tổn thương da ở nhóm đối tượng có dùng và không dùng Biafine

Dùng Biafine		Có dùng (n=42)		Không dùng (n=26)		p
Tình trạng da		n	%	n	%	
Đỏ da	Có	27	64,3	21	80,8	>0,05
	Không	15	35,7	5	19,2	
Ngứa, châm chích	Có	15	35,7	12	46,2	>0,05
	Không	27	64,3	14	53,8	
Nóng rất	Có	11	26,2	9	34,6	>0,05
	Không	31	73,8	17	65,4	
Đau	Có	12	28,6	10	38,5	>0,05
	Không	30	71,4	16	61,5	
Tổn thương	Có	27	64,3	21	80,8	>0,05
	Không	15	35,7	5	19,2	

Nhận xét: Tỷ lệ đỏ da ở nhóm không dùng Biafine cao hơn (80,8%) so với nhóm có dùng Biafine (64,3%). Tỷ lệ ngứa/châm chích ở nhóm không dùng Biafine cao hơn nhóm có dùng với 46,2% so với 35,7%.

Triệu chứng nóng rất da ở nhóm không dùng là 34,6% cao hơn nhóm có dùng (26,2%). Triệu chứng đau ở nhóm không dùng là 38,5% cao hơn nhóm có dùng (28,6%)

Bảng 3. Tỷ lệ phân bố mức độ tổn thương da sau 2 tuần xạ trị

	Chung (n=68)		Có dùng Biafine (n= 42)		Không dùng Biafine (n= 26)		p
	n	%	n	%	n	%	
Mức độ tổn thương da							
Không	20	29,4	15	35,7	5	19,2	>0,05
Độ 1	48	70,6	27	64,3	21	80,8	

Nhận xét: Không có trường hợp nào bị tổn thương da từ độ 2 trở lên. Tỷ lệ tổn thương da ở cả 2 nhóm đối tượng nghiên cứu là 70,6%. Trong đó nhóm không dùng Biafine có tỷ lệ bỏng da độ 1 là 80,8%, nhóm có dùng Biafine là 64,3%. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$)

Bảng 4. Mối liên quan giữa đặc điểm chung và tổn thương da do xạ trị

Đặc điểm		Tổn thương da		Có (n=48)		Không (n=20)		p
				n	%	n	%	
Giới	Nam			14	81,4	3	17,6	>0,05
	Nữ			34	66,7	17	33,3	
Tuổi	< 60 tuổi			33	68,8	15	31,2	>0,05
	≥ 60 tuổi			15	75,0	5	25,0	
BMI	<18,5			11	61,1	7	38,9	>0,05
	≥ 18,5			37	74,0	13	26,0	
Đái tháo đường	Có			3	75,0	1	25,0	>0,05
	Không			45	70,3	19	29,7	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa đặc điểm chung của bệnh nhân và tổn thương da ($p>0,05$)

IV. BÀN LUẬN

Khảo sát 68 đối tượng nghiên cứu chúng tôi thấy rằng có 42 bệnh nhân có dùng Biafine, chiếm tỷ lệ 61,8%, 26 bệnh nhân không dùng, chiếm tỷ lệ 38,2%. Kết quả theo dõi sau 2 tuần xạ trị cho thấy không có trường hợp nào bị tổn thương da từ độ 2 trở lên. Tỷ lệ bỏng da chung ở hai nhóm đối tượng là 70,6%, trong đó nhóm không dùng Biafine có tỷ lệ bỏng da là 80,8% cao hơn so với nhóm có dùng Biafine (64,3%). Tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê, có thể do khối lượng mẫu còn nhỏ. Phần

lớn bỏng da với hình thức ban đỏ nhạt với diện tích nhỏ. Nghiên cứu của tác giả Trần Văn Tính trên 113 bệnh nhân xạ trị ung thư vú về đặc điểm của tổn thương da cấp tính sau 25 tia tương đương 50Gy cho thấy có 100% bệnh nhân có tổn thương da, xuất hiện chủ yếu ở tuần thứ 2 chiếm với tỷ lệ 69,9%. Các biểu hiện tổn thương da chủ yếu là ban đỏ với mức độ trung bình trở lên (75,2%) [2]. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là do đối tượng nghiên cứu có liều xạ lớn 50Gy, trong khi của chúng tôi chủ yếu 20Gy. Nghiên cứu về tình trạng tổn thương da sau xạ trị ở bệnh nhân ung thư vú tác giả Szumacher kết luận không có triệu chứng nào về da xuất hiện ở tuần thứ nhất, các triệu chứng xuất hiện từ tuần thứ 2 trở đi với mức

độ nghiêm trọng tăng dần [5]. Không giống như các vết bỏng và loét thông thường, tia xạ gây tổn thương trực tiếp đến da cũng như các tế bào mô sâu, gây khô, mất độ đàn hồi, nám, xơ hóa mô mềm và viêm da ở những vùng bị chiếu xạ [5].

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy ở những bệnh nhân có dùng Biafine thì tỷ lệ các triệu chứng ngứa/châm chích da, đau và nóng rát thấp hơn so với nhóm không dùng Biafine. Tỷ lệ triệu chứng ngứa/châm chích ở nhóm có dùng Biafine là 35,7%, ở nhóm không dùng là 46,2%. Triệu chứng nóng rát da ở nhóm có dùng là 26,2%, không dùng là 34,6%. Triệu chứng đau ở nhóm có dùng là 28,6%, nhóm không dùng là 38,5%. Theo thông tin đã được công bố, Biafine giúp tăng 42% sự hấp thu nước và ngăn ngừa sự mất nước tại vùng da được bôi do đó giúp da có cảm giác dễ chịu đỡ nóng rát sau xạ trị. Tuy nhiên có thể do cỡ mẫu nhỏ nên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê. Theo nghiên cứu của tác giả Triệu Thị Minh và Trương Quang Trung sau 2 tuần xạ trị bệnh nhân có triệu chứng ngứa da chiếm tỷ lệ 14,5%, đau và châm chích là 7,5% [1] thấp hơn so với kết quả của chúng tôi. Lý giải điều này có thể do nhóm bệnh ung thư khác nhau, vị trí xạ trị khác nhau sẽ dẫn đến tỷ lệ xuất hiện triệu chứng khác nhau. Nhóm đối tượng của chúng tôi phần lớn là bệnh nhân ung thư vú (45,6), trong khi nhóm bệnh nhân của hai tác giả là đầu mặt cổ (44,3%).

Bàn về tác dụng của Biafine, kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy rằng những bệnh nhân có dùng Biafine đều có tỷ lệ tổn thương da thấp hơn so với những nhóm bệnh nhân không dùng, kể cả các triệu

chứng liên quan như ngứa, nóng rát và đau cũng cho thấy tỷ lệ thấp hơn. Tuy nhiên, có lẽ do cỡ mẫu nhỏ nên về mặt thống kê vẫn chưa có sự khác biệt có ý nghĩa. Tác giả Fisher và cộng sự đã nghiên cứu trên 89 bệnh nhân ung thư vú dùng Biafine kết luận rằng bệnh nhân có dùng Biafine không bị tổn thương da sau 6 tuần xạ trị [4]. Trong nghiên cứu của mình, tác giả Wang và cộng sự nhận định Biafine có thể làm giảm hiệu quả tổn thương da do chiếu xạ cấp tính khi nghiên cứu ở 51 bệnh nhân với 25 bệnh nhân dùng Biafine và 26 bệnh nhân thuộc nhóm chứng [6].

Chúng tôi không tìm thấy có mối liên quan giữa đặc điểm chung của bệnh nhân bao gồm giới, tuổi, chỉ số BMI và bệnh đái tháo đường kèm theo và triệu chứng tổn thương da ($p>0,05$). Nghiên cứu của tác giả Triệu Thị Minh cũng cho thấy không có mối liên quan giữa tuổi và mức độ tổn thương da [1].

V. KẾT LUẬN

- Có 70,6% bệnh nhân bị tổn thương da ở mức độ 1, không có trường hợp tổn thương da nào từ độ 2 trở lên.

- Nhóm bệnh nhân không dùng Biafine có tỷ lệ tổn thương da cao hơn (80,8%) so với nhóm bệnh nhân có dùng Biafine (64,3%)

- Tỷ lệ đỏ da ở nhóm không dùng Biafine cao hơn nhóm có dùng với tỷ lệ lần lượt là 80,8% và 64,3%. Triệu chứng ngứa/châm chích ở nhóm không dùng Biafine cao hơn nhóm có dùng với 46,2% so với 35,7%. Triệu chứng nóng rát da ở nhóm không dùng là 34,6% cao hơn nhóm có dùng

(26,2%). Triệu chứng đau ở nhóm không dùng là 38,5% cao hơn nhóm có dùng (28,6%)

- Không có mối liên quan giữa giới, tuổi, chỉ số BMI và đài tháo đường với tổn thương da. ($p > 0,05$)

VI. KIẾN NGHỊ

- Cần tăng thêm cỡ mẫu nghiên cứu để tăng sự chính xác trong ước lượng thống kê

- Có thể sử dụng Biafine trong quá trình xạ trị để giảm các biến chứng về da.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Triệu Thị Minh và Trương Quang Trung.** "Tổn thương da và đau ở người bệnh ung thư xạ trị tại bệnh viện 19-8 và các yếu tố liên quan." Tạp chí Y học Việt Nam. 2021; 507, tr. 9-10.
2. **Trần Văn Tính và cộng sự.** "Một số đặc điểm tổn thương da cấp tính trên bệnh nhân xạ trị chiếu ngoài ung thư vú tại trung tâm Ung Bướu Bệnh viện Quân Y 175." Journal of Practical Medicine 175. 2022; 31, tr.82-89.
3. **E. Fenig, Brenner B, Katz A, et al.** Topical Biafine and Lipiderm for the prevention of radiation dermatitis: a randomized prospective trial. Oncology Reports. 2010; 8(2), p.305-9. PMID: 11182045.
4. **J. Fisher, Charles Scott, Randy Stevens, et al.** Randomized phase III study comparing best supportive care to Biafine as a prophylactic agent for radiation-induced skin toxicity for women undergoing breast irradiation: Radiation therapy oncology group (RTOG) 97-13. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2005; 48(5) p. 1307-1310, ISSN 0360-3016, [https://doi.org/10.1016/S0360-3016\(00\)00782-3](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(00)00782-3).
5. **Szumacher E et al.** Phase II study assessing the effectiveness of Biafine cream as a prophylactic agent for radiation-induced acute skin toxicity to the breast in women undergoing radiotherapy with concomitant CMF chemotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2001; 51(1), p.881-6. doi: 10.1016/S0360-3016(01)01576-0. PMID: 11516855.
6. **Wang, R., Wu, F., Wang, D. et al** (2008). Clinical effect of Biafine in preventing and treating radioactive skin destruction of nasopharyngeal carcinoma patients caused by concurrent intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy. Chin. J. Clin. Oncol. 2008; 5, p.58-63. <https://doi.org/10.1007/s11805-008-0058-7>
7. **Yang X, Ren H, Guo X, Hu C, Fu J.** Radiation-induced skin injury: pathogenesis, treatment, and management. Aging (Albany NY). 2020; 12(22), p.23379-23393.

KHẢO SÁT TỈ LỆ VIÊM DA DO XẠ TRỊ TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ Vòm HẦU ĐANG XẠ TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH NĂM 2023

Nguyễn Ngọc Lan¹, Đặng Thanh Bình¹, Lê Minh Đức¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát tỉ lệ viêm da do xạ trị trên bệnh nhân ung thư vòm hầu đang xạ trị tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả trên 40 BN ung thư vòm hầu đang xạ trị tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ tháng 9/2023 đến tháng 6/2024.

Kết quả: Kết quả cho thấy 100% BN xạ trị có tổn thương da cấp tính. Theo phân độ RTOG, ghi nhận cao nhất là độ I chiếm 52%, độ II chiếm tỉ lệ 47,5%. Các biểu hiện da cấp tính bao gồm hồng ban thoáng qua là 10%, hồng ban nhạt là 12,5%, hồng ban đậm là 75%, tróc vảy khô là 20%, rụng lông là 25%, đau rát là 25%, ngứa là 12,5%, loét chỉ có 2,5%.

Kết luận: Viêm da do xạ trị là tác dụng phụ rất thường gặp. Tỉ lệ bệnh nhân xạ trị vòm hầu biến chứng viêm da là 100%.

Từ khoá: Ung thư vòm hầu, viêm da do xạ trị, thang điểm RTOG, chăm sóc da xạ trị.

SUMMARY

SURVEYING THE RATE OF RADIATION-INDUCED DERMATITIS ON NASOPHARYNGEAL CANCER PATIENTS UNDERGOING

¹Khoa Xạ 2 - Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM
Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Ngọc Lan
Email: lanlannguyen1990@gmail.com
Ngày nhận bài: 05/08/2024
Ngày phản biện khoa học: 19/08/2024
Ngày duyệt bài: 09/10/2024

RADIOTHERAPY AT HO CHI MINH CITY ONCOLOGY HOSPITAL IN 2023

Objective: To survey the rate of radiation-induced dermatitis on nasopharyngeal cancer patients undergoing radiation therapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital.

Research method: Descriptive study on 40 patients with nasopharyngeal cancer undergoing radiation therapy at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from September 2023 to June 2024.

Results: 100% of patients undergoing radiation therapy had acute skin lesions. According to the RTOG grading, patients with grade I accounted for the highest recorded rate - 52%, grade II accounted for 47.5%. Acute skin manifestations include transient erythema, appeared in 10% of patients, pale erythema - 12.5%, dark erythema - 75%, dry desquamation - 20%, hair loss - 25%, burning pain - 25%, itching - 12.5%, and skin ulcer - only 2.5%.

Conclusion: Radiation-induced dermatitis is a very common side effect. The rate of patients undergoing nasopharyngeal radiation therapy having dermatitis complication is 100%.

Keywords: Nasopharyngeal cancer, radiation-induced dermatitis, RTOG score, radiation skin care.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vòm hầu là loại ung thư ít gặp trên thế giới, tỉ lệ lưu hành chung cho cả hai giới khoảng 1,2/100.000 dân. Tuy nhiên, suất độ ung thư vòm hầu rất khác nhau giữa các vùng địa lý và chủng tộc, trong đó, Việt Nam

đứng thứ 5 trên thế giới về số ca mắc mới. Ở Việt Nam, ung thư vòm hầu đứng thứ 9 về suất độ và là ung thư thường gặp nhất trong các ung thư vùng đầu cổ¹. Điều trị ung thư vòm hầu đòi hỏi sự kết hợp đa mô thức, trong đó xạ trị là phương thức chính yếu trong hầu hết các giai đoạn, mang lại lợi ích về kiểm soát tại chỗ tại vùng, tuy nhiên cũng gây nên những tác dụng phụ như viêm niêm mạc miệng, khó nuốt, viêm da, rối loạn tiêu hóa, hoại tử xương và các bệnh về miệng: khô miệng, khô nước bọt, viêm loét niêm mạc miệng, chán ăn.. Những tác dụng phụ này làm ảnh hưởng đến việc điều trị, cũng như chất lượng sống của bệnh nhân sau điều trị. Mặc dù có nhiều tiến bộ trong kỹ thuật xạ trị nhưng tổn thương da do xạ trị vẫn là một vấn đề nghiêm trọng, tỉ lệ này gặp khoảng 95% bệnh nhân (BN) xạ trị ung thư, thường cấp tính, từ mức độ nhẹ là xuất hiện hồng ban đỏ đến nặng như tróc vảy ứt, loét, hoại tử da, đôi khi BN phải gián đoạn xạ trị cho đến khi tổn thương da được điều trị lành. Viêm da là một trong những tác dụng phụ ảnh hưởng đến quá trình điều trị của bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 40 BN được xạ trị tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ tháng 09/2023 đến tháng 06/2024

Tiêu chuẩn chọn đối tượng

BN ung thư vòm hầu bắt đầu xạ trị tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt BV Ung Bướu TP.HCM

Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ

BN không đáp ứng được các tiêu chí chọn

Trong quá trình tham gia bị sự cố (trở nặng) không thể tiếp tục được

Không hoàn thành quá trình xạ theo lịch trình

BN từ chối tham gia nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu mô tả

Nội dung nghiên cứu

Xác định các bệnh đặc điểm bệnh lý của đối tượng nghiên cứu trước xạ trị thông qua hồ sơ bệnh án và khai thác trên BN các dữ liệu thu thập gồm: tuổi, giới, BMI cơ thể, tiền căn, giai đoạn, ung thư khác...chẩn đoán, giai đoạn, phương pháp điều trị, bệnh lý mãn tính khác: đái tháo đường, tăng huyết áp...tình trạng cơ địa da, bệnh lý da trước đó.

Nghiên cứu viên hỏi kỹ về bệnh sử, thăm khám lâm sàng cẩn thận nhằm xác định bệnh lý da liễu hiện tại và tình trạng da cổ trước khi xạ trị.

Thăm khám đánh giá tổn thương da cấp tính tại vị trí chiếu xạ theo thang điểm RTOG(Radiation therapy oncology group scoring criteria for acute radiation dermatitis) sau khi kết thúc tại các lần tia xạ trị là 5,10,15, 20, 25, 30, 35 tương ứng với liều xạ là 10-10,6Gy, 20-21,2Gy, 30-31,8Gy, 40-40,2Gy, 50-53Gy, 60-63,6Gy, 70Gy. Thang điểm RTOG chia tổn thương da cấp sau xạ trị làm 5 cấp độ:

Độ 0: Không có phản ứng hay thay đổi trên da vùng tổn thương

Độ 1: Ban đỏ nhạt, tróc vảy khô, rụng lông, giảm tiết mồ hôi, có thể ngứa.

Độ 2: Ban đỏ trung bình, viêm da tiết dịch và phù nề mức độ vừa, có loét nhỏ.

Độ 3: Viêm da tiết dịch, phù nề nhiều hơn nếp gấp và đau.

Độ 4: Loét, xuất huyết, hoại tử.

Tất cả các buổi, quá trình thăm khám, đánh giá BN của nghiên cứu viên đều thực hiện cùng với những lần khám, theo dõi,

đánh giá và điều trị, hẹn tái khám của bác sĩ đều được nghiên cứu viên ghi nhận đầy đủ vào phiếu thu thập số liệu.

Xử lý số liệu: số liệu được nhập mã hoá và xử lý bằng phần mềm SPSS 15.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Một số đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		n	%
Giới tính	Nam	25	62,5
	Nữ	15	37,5
Tuổi	<50	13	32,5
	50-60	16	40
	>60	11	27,5
Giai đoạn	1	2	5
	2	7	17,5
	3	14	35
	4	23	57,5
BMI	>20,5	30	75
	<20,5	10	25
Tiền căn về da	Không có ca nào có tiền căn về da trước đó		
Kỹ thuật	3D	3	7,5
	IMRT	37	92,5
Hóa Xạ Đồng Thời	Có	16	40
	Không	24	60
Sử dụng thuốc bôi	Biafine	19	47,5
	Eosin	4	10
	Strata	1	2,5

Nhận xét: Nhóm tuổi từ 50-60 chiếm tỉ lệ 40%, nhóm tuổi trên 60 tuổi chiếm 27,5%. Nhóm tuổi dưới 50 tuổi chiếm tỉ lệ 32,5%

Bệnh lý ung thư vòm hầu ở giai đoạn IV chiếm tỉ lệ cao nhất là 57,5% với 23 trường hợp. Biểu hiện ở giai đoạn III chiếm 35%, Giai đoạn II chiếm 17,5% và giai đoạn I chiếm 5%.

Kỹ thuật xạ trị chiếm 92,5% với 37 ca là IMRT chỉ có 3 trường hợp xạ theo kỹ thuật 3D.

Có 16 trường hợp có kết hợp với hoá xạ đồng thời chiếm tỉ lệ 40%

Trong 40 bệnh nhân thì không ghi nhận ca bệnh nào có tiền sử về da trước đó.

Viêm da cấp tính sau xạ trị theo thang điểm RTOG

Bảng 3.1. Tỷ lệ viêm da cấp tính sau xạ trị theo thang điểm RTOG

Viêm da	Tần số	Tỷ lệ (%)
Độ 0	0	0
Độ 1	21	52,5
Độ 2	19	47,5
Độ 3	0	0
Độ 4	0	0

Bảng 3.2. Thời gian bắt đầu xuất hiện viêm da trong quá trình xạ trị

Viêm da xuất hiện	Tần số	Tỷ lệ
Tuần 1	0	0%
Tuần 2	18	45%
Tuần 3	12	30%
Tuần 4	7	17,5%
Tuần 5	2	5%
Tuần 6	1	2,5%
Tuần 7	0	0%

Nhận xét: Viêm da bắt đầu xuất hiện vào tuần thứ 2 của quá trình xạ trị, nhiều nhất vào tuần thứ 2 có 18 BN bắt đầu viêm da chiếm tỷ lệ 45% cao nhất trong 7 tuần xạ trị. Tuần đầu tiên và tuần cuối cùng thì chưa ghi nhận BN

nào có xuất hiện các dấu hiệu viêm da. Trong các tuần kế tiếp thì dấu hiệu viêm da cũng lần lượt xuất hiện với những bệnh nhân khác theo tỷ lệ giảm dần.

Bảng 3.3. Tỷ lệ viêm da độ 2 cao nhất trong quá trình điều trị

Thời gian	Tần số	Tỷ lệ
Tuần 4	1	7%
Tuần 5	2	12%
Tuần 6	4	25%
Tuần 7	9	56%

Nhận xét: Khi kết thúc quá trình xạ trị từ 5 đến 7 tuần tương đương với 50Gy đến 70Gy, cấp độ tổn thương da cấp tính cấp độ trung bình ghi nhận là độ II, 19 ca chiếm 47,5%. Độ 0 và độ III,IV không ghi nhận trường hợp nào, tức là không có bệnh nhân

nào không bị tổn thương da sau xạ trị và không có tổn thương da nặng đến độ III, IV. Không có trường hợp nào bị tác dụng phụ nặng ngoài da do xạ trị mà phải gián đoạn hay ngưng việc xạ trị.

Bảng 3.4. Tỷ lệ viêm da ở bệnh nhân có kết hợp hóa trị

		N	Tỷ lệ (%)
Hoá xạ đồng thời	Có	16	40
	Không	24	60

Bảng 3.5. Tỷ lệ các triệu chứng viêm da cấp tính sau xạ trị theo thang điểm RTOG

Tổn thương da	N	Tỷ lệ (%)
Ban đỏ nhiều	30	75
Ban đỏ nhạt	5	12,5
Ban đỏ thoáng qua	4	10
Rụng lông	10	25
Tróc vảy khô	8	20
Khô da	40	100%
Đau rát	10	25
Ngứa	5	12,5
Loét	1	2,5

Tỷ lệ viêm da độ 1: 52,5% triệu chứng vào tuần thứ 2 trở đi, vùng da tiếp xúc với tia xạ xuất hiện hồng ban thoáng qua và hồng ban nhạt, da bắt đầu khô, lúc này bệnh nhân chưa có triệu chứng đau rát ngứa, vẫn bình thường.

Tỷ lệ viêm da độ 2: 47,5% triệu chứng được ghi nhận trên bệnh nhân có viêm da độ 2 hồng ban ở vùng xạ sáng lên, vùng da sậm màu hơn, vùng da lúc này khô hơn, ghi nhận có 8 trường hợp bệnh nhân bị bong da, ngứa, đau rát.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi nghiên cứu thấp nhất là 34 tuổi, cao nhất là 68 tuổi. Nhóm tuổi cao nhất nằm khoảng từ 50 đến 60 tuổi chiếm 40%. Xạ trị tổn thương mạch máu do bức xạ ion hoá, khi kết hợp với những thay đổi thoái hoá với lớp biểu bì và hạ bì, dẫn đến tình trạng viêm da do bức xạ trầm trọng hơn khi tuổi tác tăng lên.

52,5% bệnh nhân viêm da độ 1 có triệu chứng vào tuần thứ 2 trở đi, vùng da tiếp xúc với tia xạ xuất hiện hồng ban thoáng qua và hồng ban nhạt, da bắt đầu khô, lúc này bệnh nhân chưa có triệu chứng đau rát ngứa, vẫn bình thường. Hướng dẫn bệnh nhân rửa bằng nước ấm, hoặc sữa tắm trẻ em, vấn đề chủ yếu là giữ ẩm cho vùng da xạ trị.

47,5% bệnh nhân viêm da độ 2 xuất hiện hồng ban ở vùng xạ sáng lên, vùng da sậm màu hơn, vùng da lúc này khô hơn, ghi nhận có 8 trường hợp bệnh nhân bị bong da, ngứa, đau rát. Da ở vùng điều trị có thể nhạy cảm hơn với ánh sáng mặt trời. Tránh ánh sáng mặt trời trực tiếp, Bệnh nhân che kín vùng da xạ trị bằng quần áo. Không chà sát, gãi, xoa bóp gây ra ma sát trên vùng da xạ trị, mặc quần áo cotton rộng rãi. Rửa da bằng nước ấm, sữa tắm trẻ em, đắp gạc muối sinh lý, giữ ẩm da, Bôi thuốc chứa Trolamin, Alginat (5%) bảo vệ da chống ngoại nhiễm, Acid stearic, Parafin (20%) tạo hiện tượng mao dẫn hút nước. Khi thoa da cần làm sạch vùng da xạ trước hoặc sau xạ trị 4h.

Những nghiên cứu trước cho thấy các kỹ thuật điều trị cụ thể như xạ trị điều biến cường độ (IMRT), xạ trị điều biến thể tích (VMAT) có liên quan đến việc giảm mức độ nghiêm trọng của viêm da bức xạ cấp tính liều xạ. Theo ghi nhận 90% bệnh nhân được xạ bằng kỹ thuật IMRT không có biến chứng nặng nề trên da chỉ dừng lại ở viêm da độ I, II thì trong nghiên cứu này cũng phù hợp.

Thời gian bắt đầu xuất hiện tổn thương da có thể xảy ra trong 3 tuần đầu. Trong tuần đầu tiên viêm da chưa xuất hiện, từ tuần thứ 2 đến thứ 3 là cao nhất chiếm 45%. Điều này phù hợp quá trình diễn biến của da đáp ứng

đối với tia xạ, sớm nhất là ban đỏ thoáng qua xảy ra ở tuần thứ 2, sau đó qua tuần thứ 3, 4 ban đỏ nhiều hơn, có tình trạng bong da, tương đương với liều xạ là 31,8 đến 42,4Gy.

Theo như nghiên cứu của Saptarshi Ghosh và các cộng sự 2 ghi nhận tỉ lệ viêm da lần lượt : độ 0 (18.1%); độ 1 (12.2%); độ 2 (33.8%); độ 3 (25.1%); độ 4 (10.8%). Còn trong nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận ở những bệnh nhân có kết hợp hóa trị, không có bệnh nhân viêm da độ 0, độ 1 (52,5%), độ 2 (47,5%), không có viêm da độ 3 và độ 4. Điều này cũng có thể giải thích được do nghiên cứu của chúng tôi là xạ trị ở những bệnh nhân ung thư vòm hầu, liều phân bố tập trung vào vùng da cổ sẽ thấp hơn so với những ung thư khác ở vùng cổ.

Về mức độ nặng tổn thương da, tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều có tổn thương da. Ở tác giả nước ngoài, tỉ lệ BN viêm da do xạ trị độ 0 chiếm khá cao và tổn thương gặp nhiều nhất ở các tác giả này chỉ là độ I, trong khi đó, ở nghiên cứu của chúng tôi là độ II và không có độ 0. Giải thích cho vấn đề này thì có thể do độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là từ 50 đến 60 tuổi thì tình trạng viêm da sẽ cao hơn. Mặt khác, tỉ lệ nhóm tuổi trong nghiên cứu từ 50 đến 60 tuổi (40%) là chủ yếu, cao hơn so với các tác giả trên, bệnh lại phát triển ở giai đoạn muộn hơn. Khi kết hợp với các thuốc hoá chất sẽ làm tăng nhạy xạ đặc hiệu trên da, trong tổng số 16 bệnh nhân được điều trị với phương pháp hoá xạ trị kết hợp thì ghi nhận có 7 ca viêm da độ I và đến 9 ca viêm da độ II chiếm đến 56,25% trên tổng số 16 ca có kết hợp hoá xạ trị đồng thời, chiếm tỉ lệ khá cao. Bên cạnh đó điều kiện kinh tế xã hội còn khó khăn, có nhiều bệnh nhân không có

điều kiện và không chú trọng chăm sóc da vùng xạ trị.

Triệu chứng cơ năng vùng da bị tổn thương đa phần là ngứa, vị trí điều trị cũng ảnh hưởng đến tình trạng viêm da rất nhiều, vùng điều trị được chiếu xạ của bệnh nhân ở vùng cổ. Vai trò tắm rửa trong quá trình xạ trị là vai trò quan trọng và tiện lợi nhất để phòng ngừa viêm da do xạ trị, ưu tiên lựa chọn những loại xà phòng dịu nhẹ. Trong trường hợp viêm da độ I da khô sẽ sử dụng sản phẩm cấp ẩm với một lớp mỏng hydrophilic, lanolin, 2-4 lần/ngày. Những sản phẩm có lớp bolus trên da cần chú ý rửa sạch lau khô trước khi xạ trị. Tình trạng ngứa gây khó chịu trên da có thể sử dụng corticoid bôi tại chỗ với nồng độ thấp ngăn ngừa.

Vấn đề chăm sóc da ban đầu cũng không kém phần quan trọng, nếu vùng da xạ trị được chăm sóc từ ban đầu sẽ hạn chế được tình trạng viêm da do xạ nặng hơn. Trong trường hợp da viêm độ, có tróc vảy khô sử dụng kem bôi corticoid ngăn ngừa 1 đến 2 tuần và phải theo dõi 2 lần/tuần. Tróc vảy ướt dễ nhiễm trùng cần theo dõi dịch tiết và sốt, băng vết thương tạo môi trường ẩm tốt giúp mau tái tạo biểu mô, hấp thu dịch tiết, giảm đau, bảo vệ khỏi vi khuẩn, nếu nhiễm trùng phải sử dụng kháng sinh, kháng viêm. Những trường hợp có sử dụng thuốc bôi không làm tình trạng viêm da nặng hơn.

Quá trình phục hồi da sau xạ cũng là vấn đề quan trọng, da hồi phục hoàn toàn sau 6 đến 10 tuần, sau ngưng xạ da hết tiếp xúc với tia xạ, bắt đầu bong tróc từng lớp mỏng trong quá trình tắm dần dần hồi phục hoàn toàn về lớp da ban đầu. Trong giai đoạn này chăm sóc da giữ ẩm da cũng rất cần thiết cho quá trình hồi phục da.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu khảo sát tỉ lệ viêm da do xạ trị trên bệnh nhân ung thư vòm hầu tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM từ tháng 9/2023 đến tháng 6/2024, các kết quả đáng chú ý như sau:

Viêm da do xạ trị là tác dụng phụ rất thường gặp. Tỉ lệ bệnh nhân xạ trị vòm hầu biến chứng viêm da là 100%. Theo phân độ của RTOG, viêm da cao nhất độ II chiếm tỉ lệ 47,5%, viêm da độ I chiếm tỉ lệ 52,5%, không có trường hợp viêm da nặng độ III, độ IV.

Yếu tố tuổi có thể ảnh hưởng đến biến chứng viêm da do xạ.

Sự tiến bộ về kĩ thuật xạ, kiểm soát BN trong quá trình xạ cũng góp phần giảm biến chứng nặng ở BN xạ trị vòm hầu.

Các biểu hiện của viêm da bao gồm tình trạng ban đỏ là chủ yếu, chuyển sang bong vảy khô, ướt và hiếm khi dẫn đến loét. Với công nghệ và phương pháp điều trị hiện nay, hiện tượng hoại tử cũng hiếm khi xảy ra. Bệnh nhân phàn nàn về cảm giác đau, khó chịu, hoặc rát ở vùng da được điều trị, hầu hết vùng da xạ trị của bệnh nhân đều khô và nổi ban đỏ từ nhạt đến đậm. Bệnh nhân không thay đổi trong các hoạt động sinh hoạt hàng ngày do viêm da do xạ trị. Chăm sóc da

ban đầu để quá trình điều trị để tác dụng phụ được giảm đáng kể.

Chăm sóc theo dõi tình trạng da duy trì hàng rào bảo vệ da hạn chế tình trạng viêm da nặng hơn và nhiễm trùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Batsakis JG, Solomon AR, Rice DH.** The pathology of head and neck tumors: carcinoma of the nasopharynx, Part 11. Head Neck Surg 1981;3(6):511–524
2. **Palaniappan N, Owadally W and Evans M.** Management of cancer of the head and neck. In: Louise Hanna, Tom Crosby and Fergus Macbeth (eds). Practical Clinical Oncology. Second edition. UK: Cambridge University Press;2015: (594) p.136-141.
3. **Salvo N, Barnes E, Draanen JV, Stacey E, Mitera G, Breen D, Giotis A, Czarnota G, Pang J, Angelis CD** (2010) Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. Curr Oncol 17(4):94–112 1
4. **Concurrent Chemoradiation with Weekly Cisplatin for the Treatment of Head and Neck Cancers: an Institutional Study on Acute Toxicity and Response to Treatment Saptarshi Ghosh*, Pamidimukkala Brahmananda Rao, P Ravindra Kumar, Surendra Manam** 2

DƯỢC

**KHẢO SÁT THỰC TRẠNG KÊ ĐƠN TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ
ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU HÀ NỘI**

**Trần Ngọc Phương¹, Lý Ngọc Bình², Điều Thị Ngọc Châu¹,
Trần Minh Tuấn¹, Đặng Hoài Thu¹**

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Nghiên cứu được tiến hành nhằm khảo sát đặc điểm kê đơn và đánh giá các tương tác thuốc gặp phải trong đơn kê trên các bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu cắt ngang, mô tả hồi cứu dữ liệu thực hiện trên toàn bộ bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất trong thời điểm từ 01/01/2022-31/12/2022 thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ đã được đưa vào nghiên cứu.

Kết quả: 3911 bệnh nhân với 84619 lượt kê đơn đã được đưa vào phân tích. Độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu là 59,4. Bệnh lý ung thư điển hình là ung thư vú (21,3%), ung thư phổi (18,6%) và ung thư đại tràng (10,7%). Số thuốc trung bình/đơn là 7 thuốc/đơn, trong đó nhóm đơn hóa chất kết hợp thuốc điều trị ung thư khác trung bình là 14,3 thuốc/đơn. Các nhóm thuốc hỗ trợ được dùng chủ yếu lần lượt là corticoid, PPI và kháng sinh với tỉ lệ lần lượt là 63,7%, 40,2% và 26%. Đã xác định được 5 cặp tương tác thuốc trên 37 lượt kê đơn và trên

17 bệnh nhân, đó là erlotinib - pantoprazol, fluconazol - ondansetron, domperidone maleate - fluconazol, fluorouracil - metronidazol và gefitinib - pantoprazol.

Kết luận: Nghiên cứu cho thấy mặc dù tỉ lệ thuốc trung bình trên đơn thuốc khá cao trên bệnh nhân ung thư, tỉ lệ tương tác thuốc rất thấp, chỉ xuất hiện ở 37 trong số 84619 đơn kê.

Từ khóa: Bệnh nhân ung thư, tương tác thuốc, chỉ số kê đơn, hóa trị

SUMMARY**EVALUATION OF PRESCRIPTION PATTERNS FOR CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL**

Objective: This study aimed to investigate the prescription characteristics and evaluate the drug-drug interactions encountered in prescriptions for cancer patients undergoing chemotherapy at Hanoi Oncology Hospital.

Materials and methods: A retrospective cross-sectional descriptive study on cancer patients receiving chemotherapy from January 1, 2022, to December 31, 2022.

Results: Totally 3911 eligible patients were enrolled with 84,619 prescriptions were analyzed. The average age of patients was 59.4 years. Common cancer types included breast cancer (21.3%), lung cancer (18.6%), and colorectal cancer (10.7%). The average number of drugs per prescription was 7, with

¹Khoa Dược, Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Điều Thị Ngọc Châu

Email: chaudtn@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 05/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

prescriptions containing chemotherapy and other cancer treatments averaging 14.3 drugs per prescription. The most commonly used supportive drug groups were corticosteroids, proton pump inhibitors (PPIs), and antibiotics, with usage rates of 63.7%, 40.2%, and 26%, respectively. Five drug interaction pairs were identified in 37 prescriptions across 17 patients, including erlotinib-pantoprazole, fluconazole-ondansetron, domperidone maleate - fluconazole, fluorouracil-metronidazole, and gefitinib-pantoprazole.

Conclusion: although the average number of drugs per prescription for cancer patients was relatively high, drug interactions rarely occurred (appeared in 37/84,619 prescriptions).

Keywords: Cancer patient, drug interactions, prescription patterns, chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Mặc dù sự phát triển của các phương thức điều trị mới như các thuốc điều trị nhắm đích hay các liệu pháp miễn dịch, đã làm thay đổi đáng kể chiến lược điều trị, hóa trị vẫn là phương pháp điều trị đầu tay cho nhiều loại bệnh ung thư. Bệnh nhân hóa trị thường phải sử dụng nhiều thuốc, có thể là do sự kết hợp giữa các hóa trị liệu với nhau hoặc hóa trị với các liệu pháp khác nhằm tăng khả năng tiêu diệt khối u và tăng hiệu quả điều trị hoặc sử dụng thêm các thuốc hỗ trợ nhằm giảm thiểu tác dụng phụ của hóa trị [9].

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), nghiên cứu sử dụng thuốc được định nghĩa là nghiên cứu về thuốc từ quá trình lưu thông, phân phối, kê đơn và sử dụng thuốc trong xã hội với lưu ý đặc biệt tới kết quả điều trị cũng như ảnh hưởng tới kinh tế xã hội [10]. Nghiên cứu các chỉ số về thuốc như số thuốc trung bình, tỉ lệ kháng sinh và tỉ lệ đơn có

tương tác là một trong các phương pháp phân tích sử dụng thuốc được sử dụng phổ biến trên thế giới [6], [7].

Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội là bệnh viện hạng I, tuyến cuối về chuyên ngành Ung Bướu. Mặc dù có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả điều trị của thuốc hóa trị, hiện nay chưa có nghiên cứu nào tại bệnh viện đánh giá các chỉ số kê đơn hoặc các tương tác thuốc trong đơn. Xuất phát từ yêu cầu thực tế đó, chúng tôi tiến hành đề tài: **“Khảo sát thực trạng kê đơn trên bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội”** nhằm gợi ý phát hiện các vấn đề trên đơn, từ đó có các can thiệp hợp lý để tăng cường hiệu quả điều trị với hai mục tiêu là khảo sát đặc điểm kê đơn và đánh giá các tương tác thuốc gặp phải trong đơn kê trên các bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân nhập viện có chỉ định điều trị hóa chất tại bệnh viện từ ngày 01/01/2022 đến ngày 31/12/2022 thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

- + Bệnh nhân từ 18 tuổi trở lên
- + Có chỉ định điều trị hóa chất (đơn độc hoặc kết hợp với các phương pháp điều trị khác như xạ trị, miễn dịch, điều trị đích hoặc nội tiết) tại bệnh viện từ ngày 01/01/2022 đến hết ngày 31/12/2022

Tiêu chuẩn loại trừ:

- + Bệnh nhân không truy xuất được hồ sơ bệnh án, các bệnh nhân có thai.

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

2.2.1. Thời gian, địa điểm nghiên cứu:

Thời gian thu thập lấy số liệu từ ngày 01/01/2022 đến ngày 31/12/2022 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Quy ước: Đơn kê là các loại thuốc được bệnh nhân sử dụng trong cùng một ngày.

2.2.2. Thiết kế và quy trình nghiên cứu:

Nghiên cứu cắt ngang, hồi cứu, thu thập số liệu thông qua dữ liệu kê đơn điện tử tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

2.2.3. Mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Nghiên cứu lấy mẫu toàn bộ các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

2.2.4. Quy trình thu thập dữ liệu:



Lựa chọn bệnh nhân

- Chiết xuất danh sách bệnh nhân từ 01/01/2022 - 31/12/2022 từ phần mềm điện tử.
- Áp dụng tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ



Thu thập thông tin bệnh nhân

- Thu thập các thông tin về nhân khẩu học, khoa điều trị, chẩn đoán ung thư



Thu thập thông tin đơn thuốc

- Xác định tất cả các đơn thuốc của các bệnh nhân trong thời gian nghiên cứu
- Thu thập thông tin về loại thuốc, đường dùng, liều dùng, thời điểm dùng
- Rà soát, tổng hợp cập tương tác trong đơn

2.2.5. Thu thập, xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Bảng 1. Một số đặc điểm của mẫu nghiên cứu		
Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%) (N=3911)
Tuổi	59,4 ± 1,7	
Giới tính		
Nam	2001	51,2
Nữ	1910	48,8
Chẩn đoán		
Ung thư vú	835	21,3
Ung thư phổi	728	18,6
Ung thư đại tràng	419	10,7
Ung thư trực tràng	351	9,0
Ung thư dạ dày	336	8,6
Ung thư buồng trứng	284	7,3
Ung thư tử cung	144	3,7

Nhận xét: 3911 bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 59,4 ± 1,7 tuổi. Trong đó tỉ lệ nam là 51,2%. Ung thư vú, ung thư phổi, ung thư đại tràng là 3 loại ung thư phổ biến nhất.

Bảng 2. Đặc điểm đơn thuốc của bệnh nhân ung thư

Chỉ số đơn kê	Số lượng	Tỷ lệ (%) (N=84619)	Số thuốc trung bình/đơn
Đơn kê chỉ có hóa chất	24152	28,5	9,4
Đơn kê có cả hóa chất và thuốc điều trị ung thư khác	5860	7	14,3
Đơn kê chỉ có thuốc điều trị ung thư khác (không bao gồm hóa chất)	6252	7,4	6,0
Đơn kê không có hóa chất và thuốc điều trị ung thư	48355	57,1	5,0
Tổng số đơn	84619	100	7,0

Nhận xét: Trên 3911 bệnh nhân nghiên cứu đã xác định được 84619 đơn thuốc, trong đó đơn thuốc chỉ có hóa chất chiếm 28,5% và đơn kê có hóa chất kết hợp với thuốc điều trị ung thư khác chiếm 7%.

Bảng 3. 10 hoạt chất được kê đơn nhiều nhất trong đơn kê chỉ có nhóm thuốc hóa chất

Hóa chất	Số lượt kê đơn	Tỷ lệ (%) (N=24152)
Fluorouracil (5-FU)	10874	45.0
Paclitaxel	6671	27.6
Docetaxel	6265	25.9
Oxaliplatin	5498	22.8
Carboplatin	4842	20.0
Capecitabin	4616	19.1
Gemcitabin	4308	17.8
Cyclophosphamid	3508	14.5
Vinorelbin	3070	12.7
Doxorubicin	2774	11.5

Nhận xét: Trên 24152 đơn chỉ có hóa chất, các hóa chất được kê đơn phổ biến nhất lần lượt là 5-FU, paclitaxel và docetaxel với tỉ lệ lần lượt là 45%, 27,6% và 25,9%.

Bảng 4. 10 hoạt chất được kê đơn nhiều nhất trong đơn kê có hóa chất và thuốc điều trị ung thư khác

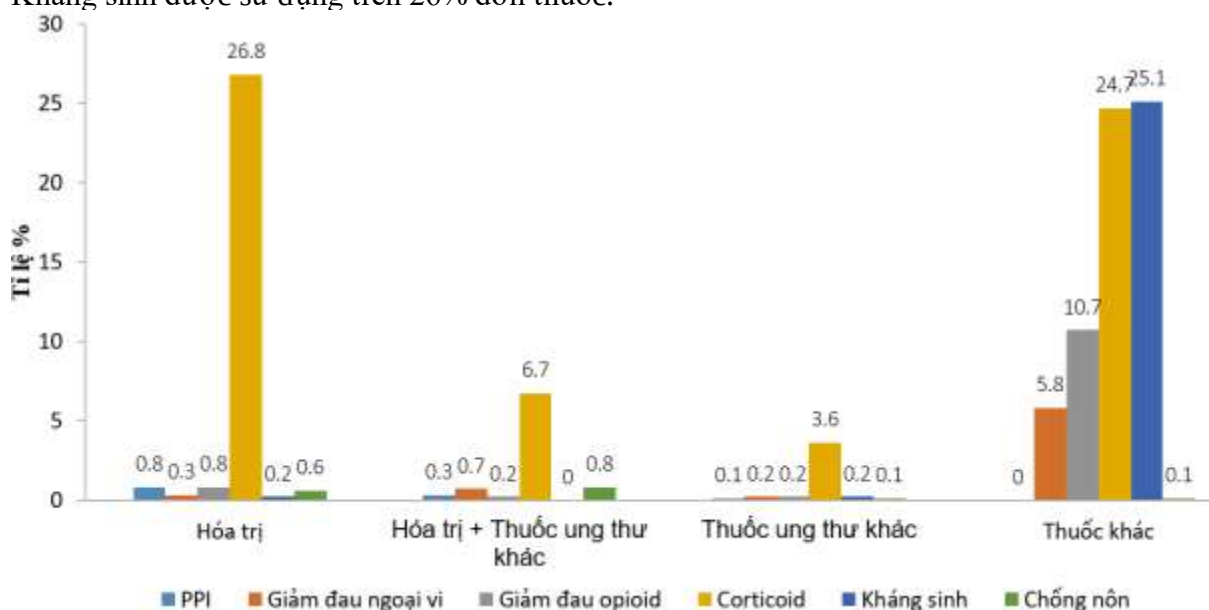
Hóa chất	Phân nhóm hóa chất	Số lượt kê đơn	Tỷ lệ (%) (N=5860)
Fluorouracil	Chất tương tự pyrimidin	3464	59,1
Cisplatin	Hợp chất platin	2255	38,5
Irinotecan	Ức chế men topoisomerase	2133	36,4
Oxaliplatin	Hợp chất platin	1967	33,6
Bevacizumab	Kháng thể đơn dòng	1837	31,3
Paclitaxel	Nhóm taxan	1798	30,7
Gemcitabin	Chất tương tự pyrimidin	1432	24,4
Trastuzumab	Kháng thể đơn dòng	1024	17,5
Cyclophosphamid	Nhóm Alkyl hóa	939	16,0
Rituximab	Kháng thể đơn dòng	889	15,2

Nhận xét: Trong 5860 đơn có cả hóa chất và thuốc điều trị ung thư khác, đa số là phối hợp với thuốc điều trị đích. Các loại thuốc điều trị ung thư được kê đơn nhiều nhất lần lượt là 5-FU, cisplatin và irinotecan với tỉ lệ lần lượt là 59,1%, 38,5% và 36,4%.

Bảng 5. Đặc điểm sử dụng các thuốc hỗ trợ

Nhóm thuốc hỗ trợ	Số lượt kê đơn	Tỷ lệ (%) (N=84619)
Corticoid	53910	63,7
PPI	34051	40,2
Kháng sinh	21638	26
Giảm đau opioid	10118	12
Giảm đau ngoại vi	5960	7
Chống nôn	5839	6,9
Khác	16644	19,7

Nhận xét: Corticoid là thuốc hỗ trợ được sử dụng nhiều nhất với tỉ lệ 63,7% trên các đơn. Kháng sinh được sử dụng trên 26% đơn thuốc.

**Hình 1. Các nhóm thuốc hỗ trợ theo đặc điểm kê đơn**

Nhận xét: Corticoid được sử dụng nhiều nhất ở các đơn kê thuốc điều trị ung thư (bao gồm có hoặc không có hóa trị). Trong khi đó đơn không sử dụng thuốc điều trị ung thư, kháng sinh chiếm tỉ lệ cao nhất, lên tới 25,1%.

Bảng 6. Các cặp tương tác gặp trong nghiên cứu

Mức độ	Cặp tương tác thuốc	Số lượt kê đơn	Tỷ lệ (%) (N=37)	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%) (N=17)
Chống chỉ định	Fluconazol - Ondansetron	10	27	5	29,4
	Domperidone maleate - Ondansetron	4	10.8	1	5,9
Nghiêm trọng	Erlotinib - Pantoprazol	12	32.4	7	41,1
	Gefitinib - Pantoprazol	6	16.2	3	17,6
	Fluorouracil - Metronidazol	5	13.5	3	17,6

Nhận xét: 5 cặp tương tác thuốc đã được phát hiện trên 37 đơn kê trong đó cặp tương tác xuất hiện nhiều nhất là erlotinib - pantoprazol trên 12 đơn thuốc (7 bệnh nhân).

Bảng 7. Tỷ lệ xuất hiện tương tác thuốc theo hoạt chất trên bệnh nhân điều trị hóa chất theo lượt kê đơn

Hoạt chất	Số lượt kê đơn	Số lượt gặp tương tác	Tỷ lệ (%)
Erlotinib	166	16	9,6
Gefitinib	66	6	9,1
Fluorouracil	14340	17	0,11
Ondansetron	23352	15	0,006
Domperidone	52	4	7,7
Fluconazol	333	10	3,3
Pantoprazol	32221	21	0,065
Metronidazol	1966	5	0,25

Nhận xét: Các thuốc có nguy cơ gặp tương tác nhiều nhất trong đơn kê là erlotinib, gefitinib và domperidone với tỉ lệ lần lượt là 9,6%, 9,1% và 7,7%.

IV. BÀN LUẬN

Đặc điểm mẫu nghiên cứu

Bệnh nhân điều trị hóa chất trong mẫu nghiên cứu có tỷ lệ nam và nữ gần bằng nhau với 3911 bệnh nhân điều trị hóa chất, nam chiếm 51,16%, nữ chiếm 48,84%. Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu là $59,4 \pm 1,7$. Bệnh nhân điều trị hóa chất trong mẫu nghiên cứu được chẩn đoán nhiều bệnh lý ung thư khác nhau. Trong đó bệnh lý ung thư vú (21,3%), ung thư phổi (18,6%), ung thư đại tràng (10,7%), ung thư trực tràng (9,0%) và ung thư dạ dày (8,6%) là các bệnh lý phổ biến nhất. So với kết quả của GLOBOCAN 2022 [5], ở Việt Nam, 5 loại ung thư phổ biến nhất là vú, gan, phổi, đại tràng, dạ dày, kết quả của nghiên cứu phù hợp với 4/5 loại phổ biến nhất.

Đặc điểm kê đơn của các bệnh nhân trong nghiên cứu

Với 84619 lượt kê đơn trên tổng số 3911 bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất. Nên

nhóm nghiên cứu phân loại đơn kê thành 4 nhóm đơn kê là đơn kê chỉ có hóa chất; đơn kê có hóa chất và thuốc điều trị ung thư khác; đơn kê chỉ có thuốc điều trị ung thư; đơn kê không có hóa chất và thuốc điều trị ung thư. Trên từng nhóm kê đơn đặc điểm sau:

Kết quả về tỉ lệ thuốc trung bình trong đơn đối với đơn chỉ có hóa trị là 9,4 thuốc/đơn, tương tự như các nghiên cứu trên thế giới, nhưng đều cao hơn rất nhiều so với chỉ số thuốc trung bình trong một đơn mà tổ chức WHO khuyến cáo là 1,5 - 2 thuốc/1 đơn [10]. Các nghiên cứu trên thế giới cho kết quả tương tự như nghiên cứu tại Nigeria ghi nhận số lượng thuốc trung bình một bệnh nhân trong một ngày là 9,6 [6]. Mặt khác, nghiên cứu của Maneesha Mathew và cộng sự đánh giá sử dụng thuốc điều trị ung thư tại một bệnh viện của Ấn Độ năm 2018 cũng cho thấy số lượng thuốc trung bình một bệnh nhân trong một đơn thuốc là 9.63 trong đó 2 thuốc điều trị ung thư phổ biến nhất là paclitaxel và carboplatin (16,52%) [7]. Chỉ số số lượng thuốc trên đơn trung bình của các đơn có chứa hóa trị cao hơn so với các đơn không có thuốc hóa trị. Kết quả này có

thể lí giải là do sự cần thiết sử dụng các phác đồ chống nôn, chống dị ứng và các phác đồ hỗ trợ trên bệnh nhân sử dụng hóa trị làm gia tăng số lượng thuốc cần sử dụng. Mặc dù vậy, tỷ lệ phản ứng có hại tăng lên khi kết hợp nhiều loại thuốc, hoặc tăng nguy cơ tương tác thuốc, đồng thời việc kê nhiều thuốc trong đơn sẽ tổn hại kinh tế cho người bệnh hoặc gây lãng phí y tế không đáng có, do đó cần có nghiên cứu sâu hơn để đánh giá sự hợp lý các thuốc được kê đơn.

Mặc dù số lượng thuốc trên đơn ở bệnh nhân ung thư trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với kết quả tại các bệnh viện đa khoa, tỉ lệ đơn có kháng sinh ngược lại thấp hơn đáng kể. Nghiên cứu của tác giả Trần Nhân Thắng tại Bệnh viện Bạch Mai trên 2171 bệnh án nội trú và ghi nhận số thuốc trung bình trong một đơn thuốc là 7,1 tuy nhiên tỷ lệ sử dụng kháng sinh lên tới là 43,4% [4]. So với nghiên cứu tại Nigeria [6] với tỉ lệ đơn có ít nhất 1 kháng sinh là 29,4%, tỉ lệ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng thấp hơn. Mặc dù vậy, tỉ lệ sử dụng PPI rất cao, có mặt ở hơn 40% các đơn khảo sát, đây là vấn đề cần nghiên cứu sâu hơn để xác định rõ lí do chỉ định nhóm thuốc này. Nếu như ở bệnh nhân ung thư điều trị với phác đồ có hóa trị, corticoid được sử dụng phổ biến như thuốc chống sốc, chống dị ứng thì ở những đơn không có thuốc điều trị ung thư, tỉ lệ các thuốc bổ trợ như giảm đau, kháng sinh cao hơn. Điều này có thể là do các ngày nhập viện trước hoặc sau điều trị bằng thuốc chống ung thư, bệnh nhân được kê các thuốc điều trị triệu chứng hoặc xử lý tác dụng phụ của phương pháp điều trị.

Danh mục thuốc điều trị ung thư tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội có 74 hoạt chất. Khi xem xét các đơn chỉ có hóa chất để điều trị ung thư, fluorouracil (5-FU) được kê đơn nhiều nhất với 10874 lượt kê đơn chiếm 36,4%, lần lượt sau đó là Paclitaxel với 6671 lượt kê đơn chiếm 22,3%. Kết quả này phù hợp với mô hình bệnh tật tại bệnh viện khi 5-FU là hóa chất nền tảng trên nhiều phác đồ, đặc biệt là 4/5 loại ung thư phổ biến nhất tại bệnh viện như ung thư tiêu hóa (phác đồ FOLFIRI, FOLFOX, 5-FU + cisplatin) và ung thư vú di căn (phác đồ FAC, CMF,...). Trong đơn kê có hóa chất và thuốc điều trị ung thư khác có chủ yếu các nhóm hóa chất và thuốc điều trị đích. Nhiều nhất là phân nhóm chất tương tự pyrimidin chiếm tới hơn 75% số lượt kê đơn, sau đó là các phân nhóm hợp chất platin và kháng thể đơn dòng. Phần lớn fluorouracil được kê đơn nhiều nhất 3464 lượt kê đơn chiếm 59,1%, cisplatin có 2255 lượt kê đơn chiếm 38,5%, irinotecan lượt kê đơn chiếm 36,4%, oxaliplatin có 1967 lượt kê đơn chiếm 33,6%. Kết quả này cho thấy vai trò kết hợp giữa điều trị đích và hóa trị, phù hợp với các khuyến cáo hiện nay và mô hình bệnh tật tại bệnh viện. Đặc biệt là 3 thuốc điều trị đích được sử dụng rộng rãi là bevacizumab, trastuzumab và rituximab đã cho thấy vai trò quan trọng trong nhiều phác đồ như các phác đồ trên bệnh nhân ung thư vú có Her2 (+) (phác đồ TCH, phác đồ pertuzumab + trastuzumab + paclitaxel, trastuzumab + docetaxel/ gemcitabine/ capecitabin,...), ung thư tiêu hóa (phác đồ FOLFIRI + Bev hoặc mFOLFOX6 + Bev,...) và lympho không Hodgkin (R-CHOP và rituximab đơn trị) [2].

Đánh giá về tương tác thuốc trong đơn kê

Kết quả khảo sát có 37 đơn kê có tương tác thuốc từ mức độ chống chỉ định đến nghiêm trọng theo: “Quyết định số 5948/QĐ-BYT về Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám chữa bệnh” [1] và “Quyết định số 3809/QĐ-BYT về việc ban hành Hướng dẫn thực hành được lâm sàng cho được sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm” [3]. Có tất cả 5 cặp tương tác xuất hiện là 3 cặp nghiêm trọng: gefitinib - pantoprazol, erlotinib - pantoprazol, fluorouracil - metronidazol và 2 cặp chống chỉ định domperidone maleate - ondansetron, fluconazol - ondansetron cần giám sát chặt chẽ trên lâm sàng. Nhìn chung tỉ lệ tương tác thuốc trong đơn tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội (0,044%) thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu khác với tỉ lệ tương tác thuốc nghiêm trọng gặp phải trong đơn có thể lên tới 14% [8].

Cặp fluorouracil - metronidazol là cặp duy nhất nằm trong cặp tương tác có hóa chất điều trị ung thư hậu quả làm tăng độc tính của fluoracil, cách khác phục sử dụng thuốc khác thay thế metronidazol hoặc theo dõi tình trạng huyết học. Các cặp tương tác thuốc không nằm trong nhóm hóa chất điều trị ung thư, erlotinib, gefitinib tương tác thuốc với nhóm PPI hậu quả làm giảm sinh khả dụng của thuốc ức chế tyrosine kinase, cách khác phục không kết hợp, cân nhắc thay thế sang các thuốc kháng acid. Đồng thời, nhóm thuốc ức chế bơm proton cũng được xem là thuốc dùng kèm dễ gặp tương tác trên bệnh nhân ung thư [4]. Một số tài liệu đã ghi nhận rằng tương tác giữa nhóm tyrosine

kinase và các chất ức chế bơm proton có thể gây ra giảm sinh khả dụng của nhóm thuốc tyrosine kinase; nên ngừng sử dụng các chất ức chế bơm proton trước 4-5 ngày. Còn lại là các cặp tương tác thuốc trong nhóm thuốc hỗ trợ chống nôn domperidone maleate - ondansetron, fluconazol - ondansetron có hậu quả tăng nguy cơ kéo dài khoảng QT, xoắn đỉnh, xử trí chống chỉ định phối hợp [1], [3].

Đối với trường hợp tương tác nghiêm trọng các thuốc gây tương tác sẽ không được phép dùng cùng với nhau cần phải cân nhắc giữa nguy cơ và lợi ích. Tuy nhiên, trong trường hợp bắt buộc dùng, các bác sĩ cần phải thông báo cho bệnh nhân để bệnh nhân chú ý theo dõi, nếu có bất thường phải liên hệ lại với bác sĩ. Còn với các tương tác mức độ trung bình, mức độ nhẹ, các bác sĩ thường ít chú ý và việc theo dõi thường không được thực hiện. Tần suất gặp các gặp tương tác thuốc trên cỡ mẫu bắt gặp tương tác là 37 lần. Trong đó cặp tương tác erlotinib - pantoprazol có tần số gặp phải là lớn nhất 12 lần chiếm 32,4%. Tỷ lệ kê đơn gặp tương tác ở mức độ nghiêm trọng cao hơn nhiều so với mức độ chống chỉ định, đặc biệt gặp ở cặp tương tác erlotinib – pantoprazol lên tới 7 bệnh nhân chiếm 41,1% và cặp tương tác fluconazol - ondansetron có 5 bệnh nhân chiếm 29,4%. Với tỷ lệ suất hiện của tương tác thuốc theo hoạt chất trên bệnh nhân ung thư điều trị hóa chất cao nhất là erlotinib và gefitinib tính trên số đơn kê và số bệnh nhân gặp tương tác thuốc.

V. KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu, có thể thấy rằng tỉ lệ thuốc trung bình trong đơn khá cao (7

thuốc/đơn) ở bệnh nhân ung thư. Mặc dù tỉ lệ tương tác thuốc trong đơn ở nghiên cứu là thấp (37/84619), cần có thêm biện pháp quản lý. Nghiên cứu về đặc điểm sử dụng thuốc trên bệnh nhân ung thư, đặc biệt là các thuốc hóa chất sẽ góp phần phát hiện các vấn đề trong việc sử dụng thuốc, giảm thiểu tỷ lệ sử dụng thuốc chưa hợp lý.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, Quyết định số 5948/QĐ-BYT ngày 30/12/2021 về việc ban hành “Danh mục tương tác thuốc chống chỉ định trong thực hành lâm sàng tại các cơ sở khám chữa bệnh”. 2021.
2. **Bộ Y tế**, Quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01/04/2020 về việc ban hành “Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh Ung Bướu”. 2020.
3. **Bộ Y tế**, Quyết định số 3809/QĐ-BYT ngày 27/08/2019 về việc ban hành “Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm”. 2019.
4. **Trần Nhân Thắng** (2012), "Nghiên cứu thực trạng kê đơn thuốc ở người bệnh nội trú Bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí Y học thực hành, 890(7), pp. 89-94.
5. **Bray F., Laversanne M., et al.** (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA Cancer J Clin, 74(3), pp. 229-263.
6. **Jimoh A., Salawudeen A., et al.** (2019), "Adverse Drug Reactions (ADR) and Drug Use Evaluation (DUE) of Anticancer Chemotherapy in a Nigerian Regional Teaching Hospital 1", International Research Journal of Pharmacology, 1, pp. 1-6.
7. **Mugada Vinodkumar, Paruchuri A., et al.** (2016), "Drug Utilization Evaluation of Anticancer Drugs in a Tertiary Care Teaching Hospital: a Descriptive Observational Study", Journal of Applied Pharmaceutical Science, 6, pp. 098-101.
8. **Nightingale G., Pizzi L. T., et al.** (2018), "The prevalence of major drug-drug interactions in older adults with cancer and the role of clinical decision support software", J Geriatr Oncol, 9(5), pp. 526-533.
9. **Tilsed C. M., Fisher S. A., et al.** (2022), "Cancer chemotherapy: insights into cellular and tumor microenvironmental mechanisms of action", Front Oncol, 12, pp. 960317.
10. **WHO** (2003), "Introduction to drug utilization research", Retrieved, from <https://iris.who.int/handle/10665/42627>

KHẢO SÁT TÌNH HÌNH GẶP BIẾN CỐ BẤT LỢI TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ VÚ ĐIỀU TRỊ HÓA TRỊ LIỆU TẠI BỆNH VIỆN K

Vũ Đình Tiến¹, Hoàng Thị Minh Thu¹, Nguyễn Thị Hoài Thương²,
Trần Thị Thu Trang², Nguyễn Thị Liên Hương²,
Nguyễn Tứ Sơn², Nguyễn Thị Hồng Hạnh²

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm các biến cố bất lợi (AE) trên bệnh nhân ung thư vú (UTV) điều trị hóa chất.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, ghi nhận các AE (theo bảng phân loại CTCAE phiên bản 5.0) trong một chu kỳ hóa chất của bệnh nhân UTV điều trị tại Bệnh viện K từ 12/2023 – 06/2024.

Kết quả: Trong nghiên cứu ghi nhận 1110 AE xảy ra trên 219 bệnh nhân. Trung bình mỗi đợt điều trị của một bệnh nhân xảy ra 5,1 AE. Các AE ghi nhận nhiều nhất là mệt mỏi (95,4%), buồn nôn (64,3%), dị cảm (43,4%), táo bón (37,9%), nôn (34,2%), thiếu máu (31,1%). Mức độ độc tính ghi nhận chủ yếu là độ 1 (58,2%) và độ 2 (38,1%). Đa số AE từ độ 2 trở lên được xử trí. Biến cố nôn có tỉ lệ bệnh nhân cải thiện sau xử trí thấp nhất (44%), biến cố phản ứng tiêm truyền có tỉ lệ bệnh nhân hồi phục sau xử trí cao nhất (100%).

Kết luận: Bệnh nhân UTV điều trị hóa chất gặp nhiều biến cố bất lợi, bao gồm các AE có thể dự phòng được. Một số AE có hiệu quả xử trí chưa cao. Do đó cần có các can thiệp phù hợp để

quản lý AE hiệu quả hơn, tránh ảnh hưởng đến việc điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

Từ khóa: biến cố bất lợi (AE), hóa trị liệu, ung thư vú

SUMMARY

ADVERSE EVENTS IN BREAST CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY AT K HOSPITAL

Objective: To survey the characteristics of adverse events (AEs) in breast cancer (BC) patients undergoing chemotherapy.

Subjects and Methods: This cross-sectional descriptive study was conducted recording AEs (according to CTCAE version 5.0) during one chemotherapy cycle in BC patients treated at K Hospital from December 2023 to June 2024

Results: A total of 1110 AEs were documented in 219 BC patients. On average, each patient experienced 5.1 AEs per treatment cycle. The most common AEs were fatigue (95.4%), nausea (64.3%), paresthesia (43.4%), constipation (37.9%), vomiting (34.2%), and anemia (31.1%). The majority of the AEs were in grade 1 (58.2%) and grade 2 (38.1%). Most AEs in grade 2 and above were managed. Vomiting had the lowest improvement rate (44%), while patients with infusion reaction had the highest recovery rate (100%).

Conclusion: BC patients undergoing chemotherapy experienced numerous AEs, including preventable ones. Some AEs were not

¹Bệnh viện K

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Hạnh

Email: hanhnth@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 13/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

effectively managed. Therefore, appropriate intervention should be made on these AEs to avoid their negative impacts on subsequent treatment and patients' quality of life.

Keywords: adverse events (AE), chemotherapy, breast cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Globocan 2022, ung thư vú (UTV) là loại ung thư phổ biến thứ 2 trên thế giới và hàng đầu tại Việt Nam [3]. Hóa trị liệu là phương pháp điều trị toàn thân, đóng vai trò quan trọng trong chiến lược điều trị đa mô thức cho bệnh nhân ung thư vú. Tuy nhiên, hóa trị liệu cũng liên quan đến rất nhiều biến cố bất lợi (AE) nghiêm trọng, ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống cũng như kết quả điều trị của bệnh nhân [5], [7]. Tại Bệnh viện K đã có một đề tài về thực trạng gặp các biến cố bất lợi trên bệnh nhân UTV, tuy nhiên đề tài được tiến hành từ 12 năm về trước. Hiện nay, bên cạnh sự thay đổi của các phác đồ hóa chất thường dùng cho bệnh nhân UTV, các phác đồ dự phòng và xử trí các AE cũng có rất nhiều tiến bộ. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài khảo sát thực trạng gặp AE trong quá trình hóa trị cho bệnh nhân UTV tại bệnh viện K để có cái nhìn tổng quan và cập nhật về những gánh nặng biến cố bất lợi mà bệnh nhân gặp phải. Qua đó, nghiên cứu sẽ giúp xác định những nhóm biến cố bất lợi cần ưu tiên can thiệp để cải thiện chất lượng điều trị, chất lượng cuộc sống, và sức khỏe của bệnh nhân trong điều kiện nguồn lực còn hạn chế và các hoạt động được lâm sàng cần có định hướng về thứ tự ưu tiên triển khai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là bệnh nhân UTV điều trị hóa chất tại Bệnh viện K trong

khoảng thời gian từ 12/2023 – 06/2024.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân mắc hai ung thư, bệnh nhân tia xạ đồng thời hoặc bệnh nhân điều trị với phác đồ bao gồm cả thuốc điều trị đích hoặc thuốc ức chế điểm kiểm soát miễn dịch, bệnh nhân đã có một đợt điều trị được thu nhận vào nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thu thập dữ liệu tiến cứu trong một chu kỳ điều trị hóa chất của bệnh nhân. Nghiên cứu viên phỏng vấn bệnh nhân tại các thời điểm như sau: trong khi truyền hóa chất, sau 1 ngày, 5 ngày kể từ ngày kết thúc truyền hóa chất và ngày cuối cùng của chu kỳ điều trị để ghi nhận các AE lâm sàng bệnh nhân gặp phải trong chu kỳ hóa chất. Các AE được tính là gặp phải trong chu kỳ điều trị hóa chất khi các AE đó khởi phát hoặc tăng nặng sau khi bệnh nhân bắt đầu sử dụng hóa chất của chu kỳ nghiên cứu. Thông tin về xử trí và hiệu quả xử trí AE lâm sàng cũng được ghi nhận tại mỗi lần phỏng vấn bệnh nhân. Các AE cận lâm sàng và cách xử trí AE cận lâm sàng được ghi nhận thông qua bệnh án.

Độc tính của hóa chất điều trị ung thư được đánh giá dựa trên bảng phân loại độc tính chống ung thư CTCAE phiên bản 5.0 của Viện Ung thư Quốc gia Hoa Kỳ.

Bộ câu hỏi phỏng vấn bệnh nhân theo từng thời điểm được xây dựng dựa trên bảng phân loại độc tính chống ung thư CTCAE.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

Có 219 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, tất cả bệnh nhân đều là nữ giới. Khoảng 50% bệnh nhân trên 50 tuổi. Phần lớn các bệnh nhân được điều trị hỗ trợ, tại chu kỳ 1-4. Phác đồ hóa chất thường dùng là doxorubicin và cyclophosphamid (AC), docetaxel và

cyclophosphamid (TC) và paclitaxel hoặc docetaxel (taxan).

3.2. Đặc điểm các biến cố bất lợi được ghi nhận

Qua theo dõi 219 đợt điều trị của 219 bệnh nhân UTV điều trị hóa chất, chúng tôi ghi nhận 1110 AE (Bảng 1). Trung bình mỗi đợt điều trị của một bệnh nhân xảy ra 5,1 AE.

Bảng 1. Đặc điểm của các AE ghi nhận được

AE	Số BN ghi nhận AE (%) (N=219)				
	Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4	Tổng
Hệ tiêu hóa					
Buồn nôn cấp	16 (7,3)	49 (22,4)	-	-	65 (29,7)
Buồn nôn muộn	39 (17,8)	98 (44,7)	1 (0,5)	-	138 (63)
Nôn cấp	16 (7,3)	28 (12,8)	-	-	44 (20,1)
Nôn muộn	33 (15,1)	33 (15,1)	-	-	66 (30,1)
Táo bón	66 (30,1)	17 (7,8)	-	-	83 (37,9)
Tiêu chảy	33(15,1)	8 (3,7)	-	-	41 (18,7)
Viêm miệng	34 (15,9)	17 (7,8)	5 (2,3)	-	56 (25,6)
Rối loạn tổng quát					
Phản ứng tại vị trí tiêm	25 (11)	-	-	-	25 (11,5)
Thoát mạch	18 (8,2)	16 (7,3)	-	-	35 (16)
Phản ứng tiêm truyền	24 (11,0)	11 (5,0)	-	-	35 (16)
Mệt mỏi	87 (39,7)	96 (43,8)	26 (11,9)	-	209 (95,4)
Hệ thần kinh					
Dị cảm	76 (34,7)	17 (7,8)	2 (1)	-	95 (43,4)
Hệ tạo máu					
Giảm bạch cầu	18 (8,2)	6 (2,7)	2 (0,9)		26 (11,9)
Giảm BCTT	10 (4,6)	17 (7,8)	1 (0,5)	2 (0,9)	30 (13,7)
Giảm tiểu cầu	1 (0,5)	-	-	-	1 (0,4)
Thiếu máu	63 (28,8)	3 (1,4)	2 (0,9)	-	68 (31,1)
Gan					
ALAT tăng	48 (21,9)	4 (1,8)	-	-	52 (23,7)
ASAT tăng	39 (17,8)	3 (1,4)	-	-	42 (19,2)
Tổng AE	646	423	39	2	1110
Tỷ lệ AE (%) (N=1110)	58,2	38,1	3,5	0,2	100

Mệt mỏi, buồn nôn, dị cảm, táo bón, nôn, thiếu máu lần lượt là các AE được ghi nhận nhiều nhất trong nghiên cứu với tỷ lệ gặp lần lượt là 95,4%, 64,3%, 43,4%, 37,9%, 34,3%, 31,1%.

Trong 1110 AE thu được, chủ yếu là các AE có độc tính độ 1 và độ 2 (lần lượt là 58,2% và 38,1%). AE độ 3 và độ 4 chiếm tỷ lệ rất nhỏ (3,5% và 0,2%).

3.3. Đặc điểm các biến cố bất lợi được xử trí

Tỷ lệ và mức độ nặng các AE được xử trí

Số lượng bệnh nhân được xử trí AE theo mức độ nặng được thể hiện trong bảng 2 dưới đây:

Bảng 2. Số lượng bệnh nhân được xử trí AE theo mức độ nặng

Bảng 2: Số lượng bệnh nhân được xử trí AE theo mức độ nặng					
AE	Số BN được xử trí/ Số BN không xử trí	Mức độ nặng (Số BN được xử trí/Tổng số BN gặp AE)			
		Độ 1	Độ 2	Độ 3	Độ 4
AE lâm sàng					
Nôn* (N=75)	32/43	0/43	32/32	-	-
PU'TT** (N=35)	11/24	0/13	11/11	-	-
Táo bón (N=83)	20/63	3/66	17/17	-	-
Tiêu chảy (N=33)	8/25	2/33	6/8	-	-
Thoát mạch (N=34)	14/20	0/18	14/16	-	-
Viêm miệng (N=0)	0/56	0/34	0/17	0/5	-
Dị cảm (N=0)	0/95	0/76	0/17	0/2	-
AE cận lâm sàng					
Giảm BCTT (N=30)	23/7	6/10	14/17	1/1	2/2
Thiếu máu (N=68)	2/66	0/63	0/3	2/2	-
Tăng men gan (N=60)	9/51	5/56	4/4	-	-

Ghi chú: * Một BN có thể gặp cả nôn cấp và nôn muộn; ** Phản ứng tiêm truyền

Các AE lâm sàng: nôn, phản ứng tiêm truyền, táo bón, tiêu chảy và thoát mạch từ độ 2 trở lên hầu hết đều được xử trí. Viêm miệng và dị cảm là 2 AE lâm sàng chưa có biện pháp xử trí.

Phần lớn các AE hạ BCTT, bao gồm cả AE độ 1, đều được xử trí, tất cả BN hạ BCTT đều không có sốt. Chỉ có 2 AE thiếu máu được xử trí và đều là AE độ 3. Đối với tăng

men gan, tất cả AE độ 2 và một số AE độ 1 được xử trí.

Đặc điểm AE sau xử trí

Các biện pháp xử trí AE và hiệu quả sau xử trí của các AE đó được thể hiện trong bảng 3. Hầu hết các AE lâm sàng được theo dõi hiệu quả xử trí và được ghi nhận đặc điểm sau xử trí. Các AE cận lâm sàng và một số AE lâm sàng không ghi nhận được hiệu quả sau xử trí.

Bảng 3. Biện pháp xử trí và hiệu quả sau xử trí của các AE

AE	Mức độ độc tính	Cách xử trí	N (%)	Đặc điểm AE sau xử trí
Nôn (N=32)	2	Uống thuốc chống nôn (ondansetron)	32 (100)	14 bệnh nhân (44%) có cải thiện
Phản ứng tiêm truyền (N=11)	2	Ngừng truyền, tiêm diphenhydramin và/hoặc corticoid, truyền NaCl 0,9%, khi bệnh nhân ổn định thì truyền lại với tốc độ chậm	11 (100)	100% bệnh nhân hồi phục sau khi dừng truyền và được truyền lại ổn định
	2	Chu kỳ sau: thêm thuốc dự phòng phản ứng tiêm truyền (corticoid và/hoặc kháng H1, kháng H2)	6 (54,5)	5 bệnh nhân (83%) chu kỳ sau không còn gặp AE, có 1 bệnh nhân (17%) tiếp tục dừng truyền
	2	Chu kỳ sau: không thêm thuốc dự phòng phản ứng tiêm truyền	5 (45,4)	3 bệnh nhân (60%) chu kỳ sau tiếp tục phải dừng truyền
Táo bón (N=20)	1, 2	Uống thuốc nhuận tràng	20 (100)	16 bệnh nhân (80%) hết/giảm mức độ táo bón
Tiêu chảy (N=8)	1, 2	Uống thuốc trị tiêu chảy	8 (100)	6 (75%) bệnh nhân hết/giảm mức độ tiêu chảy
Thoát mạch (N=14)	2	Nội trú: ngừng truyền, rút kim, đợi BN ổn định đổi vị trí đặt kim truyền, tiếp tục truyền	4 (26,7)	100% bệnh nhân truyền lại ổn định
	2	Ngoại trú: bôi kem corticoid, chườm ấm/chườm lạnh	10 (66,7)	100% các bệnh nhân có triệu chứng đỡ, giảm
Giảm BCTT (N=23)	1, 2, 3, 4	Sử dụng G-CSF trước ngày truyền hóa chất	17 (73,9)	Bệnh nhân đủ điều kiện tiếp tục phác đồ hóa trị
	2, 3, 4	Trì hoãn điều trị (≥ 3 ngày)	9 (39,1)	
Thiếu máu (N=2)	3	Truyền khối hồng cầu	2 (100)	Bệnh nhân đủ điều kiện tiếp tục phác đồ hóa trị
Tăng men gan (N=9)	1, 2	Truyền bổ gan trước ngày truyền hóa chất	7 (77,8)	Bệnh nhân đủ điều kiện tiếp tục phác đồ hóa trị
	2	Trì hoãn điều trị	3 (33,3)	
	2	Chu kỳ sau: Giảm liều hóa chất	1 (9,1)	

IV. BÀN LUẬN

AC và TC là 2 phác đồ được chỉ định nhiều nhất cho bệnh nhân. Điều này là hợp lý vì đa số bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu được chỉ định điều trị bổ trợ hoặc tân bổ trợ và đây là 2 phác đồ được ưu tiên hàng đầu cho bệnh nhân điều trị bổ trợ, tân bổ trợ theo khuyến cáo của NCCN và BYT [1], [12].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 1110 AE thuộc 15 AE khác nhau đã được ghi nhận. Trung bình một bệnh nhân gặp 5,1 AE trên một đợt truyền. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Giang (2012) khi tác giả ghi nhận 7,5 AE cho mỗi đợt truyền của một bệnh nhân. Kết quả này là do tác giả ghi nhận tất cả các AE xảy ra trên bệnh nhân bao gồm các AE như rụng tóc, sạm da, đen móng. Trong khi đó, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận các AE này do bệnh nhân thường không chắc chắn về thời gian khởi phát hoặc sự thay đổi mức độ nặng của các AE này xuất hiện trong đợt dùng hóa chất của chu kỳ nghiên cứu. Các AE trong nghiên cứu của chúng tôi thường mang tính cấp tính và có thể ảnh hưởng đến kế hoạch điều trị hóa chất của bệnh nhân.

Trong 15 AE ghi nhận được, chúng tôi nhận thấy mệt mỏi, buồn nôn, dị cảm, táo bón, nôn, thiếu máu lần lượt là 6 AE thường gặp nhất (từ 30% đến 95%). Kết quả này khá tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Giang khi thứ tự các AE trong mẫu nghiên cứu của chúng tôi được tác giả ghi nhận theo tần suất xuất hiện lần lượt là mệt mỏi, buồn nôn, dị cảm, thiếu máu, táo bón, nôn [2]. So với nghiên cứu Nguyễn Thị

Hồng Giang (2012), mức độ độc tính độ 3 và độ 4 của nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn. Tỷ lệ ADE độ 3 và độ 4 trong nghiên cứu 12 năm trước là 6,7% và 0,7%. Sự khác biệt này có thể giải thích một phần do nghiên cứu 12 năm trước ghi nhận nhiều loại AE hơn, tiêu chí phân độ độc tính CTCAE dùng trong nghiên cứu của chúng tôi là phiên bản 5.0 khác biệt so với 12 năm về trước cùng với các biện pháp dự phòng và quản lý ADE hiện nay có nhiều tiến bộ.

Đáng chú ý là tỷ lệ biến cố nôn và buồn nôn trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn rất nhiều so với nghiên cứu 12 năm về trước (tương ứng là 64,28% và 34,25% so với 44,0% và 20,3%). Điều này chủ yếu là do sự khác nhau của các phác đồ hóa chất trong hai nghiên cứu, trong nghiên cứu của chúng tôi phác đồ AC chiếm tỷ lệ rất cao lên tới 44,7% trong khi nghiên cứu 12 năm trước chỉ có 16,3%. Tỷ lệ buồn nôn và nôn pha muộn cao hơn so với buồn nôn và nôn pha cấp (tương ứng là 63% và 30,1% ở pha muộn so với 29,7% và 20,1% ở pha cấp). Kết quả này tương tự với các nghiên cứu khác trên thế giới trên bệnh nhân UTV như nghiên cứu của Youchi Naito (2020), Lee Jiyeon và cộng sự (2005)[6] [8]. Tuy nhiên tỷ lệ bệnh nhân nôn ở nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với các nghiên cứu trên, điển hình là tỷ lệ nôn cấp và nôn muộn do phác đồ nguy cơ cao ở nghiên cứu của Youchi Naito (2020) là 11,1% và 12,8%; của N.Minako (2018) là 14% và 16%, còn ở nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ này lên tới 34,7% và 45,8%. Điều này là do trong các nghiên cứu trên thế giới, tỉ lệ

tuân thủ theo các khuyến cáo về phác đồ dự phòng nôn đối với phác đồ nguy cơ cao là rất cao, còn ở nghiên cứu của chúng tôi, do thuốc kháng NK-1 và olanzapin không được sử dụng nên hầu hết phác đồ nguy cơ cao không phù hợp các khuyến cáo, dẫn tới tỉ lệ bệnh nhân nôn cao.

Phần lớn các AE từ độ 2 trở lên đều được xử trí, chỉ có một số biến cố chưa được xử trí như viêm miệng. Điều trị viêm miệng chủ yếu bằng phương pháp giảm nhẹ, dùng nước muối súc miệng hoặc nước súc miệng tại chỗ với thuốc gây tê, trong trường hợp nặng có thể cần tri hoãn điều trị [9].

Đối với biến cố nôn, bệnh nhân được xử trí bằng cách uống thuốc chống nôn là ondansetron. Tuy nhiên biện pháp này chưa cho thấy hiệu quả cao khi chỉ có khoảng 44% bệnh nhân báo cáo là có cải thiện sau khi uống thuốc. Nguyên lý cơ bản của việc điều trị nôn do hóa trị là dùng thêm loại thuốc chống nôn thuộc nhóm được lí khác thuốc chống nôn đã được sử dụng [11]. Tuy nhiên trong các bệnh nhân xảy ra biến cố nôn, phần lớn bệnh nhân đã được dự phòng nôn cấp bằng palonosetron nên tác dụng dự phòng nôn tương đương với 3 ngày dùng các thuốc kháng 5-HT₃ thông thường. Do đó việc xử trí nôn bằng ondansetron dường như không hiệu quả và cần thay thế bằng các loại thuốc chống nôn khác.

Các bệnh nhân gặp AE phản ứng tiêm truyền độ 2 đều được xử trí bằng cách ngừng truyền ngay lập tức, truyền dung dịch NaCl 0,9%, đợi đến khi bệnh nhân ổn định thì truyền chậm lại và cả 11 trường hợp không

gặp lại AE này trong cùng đợt truyền. Việc sử dụng thêm thuốc dự phòng phản ứng tiêm truyền trước ngày truyền đối với bệnh nhân từng xảy ra phản ứng tiêm truyền có thể có vai trò góp phần giảm thiểu tỉ lệ bệnh nhân gặp lại biến cố này trong các chu kỳ tiếp theo.

Việc dùng thuốc để điều trị các AE táo bón, tiêu chảy đạt hiệu quả tương đối tốt với tỉ lệ bệnh nhân hồi phục sau dùng thuốc khá cao (tương ứng là 80% đến 75%).

Với biến cố giảm BCTT, cách xử trí chủ yếu là dùng G-CSF ngay trước ngày truyền hóa chất với các AE mức độ nhẹ và kết hợp tri hoãn điều trị với mức độ nặng. Tuy nhiên, việc sử dụng G-CSF khi bệnh nhân giảm BCTT không kèm sốt lại chưa chứng minh được hiệu quả trong việc giảm nhập viện do sốt giảm BCTT hoặc cải thiện kết cục lâm sàng chung trong khi có thể gia tăng chi phí điều trị [4]. Do chưa có đủ bằng chứng hỗ trợ về lợi ích và chi phí, ASCO không khuyến cáo sử dụng G-CSF trong trường hợp này [10]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong 30 bệnh nhân gặp AE giảm BCTT ở các mức độ, có tới 17 bệnh nhân (56,7%) được dùng G-CSF theo cách này bao gồm cả bệnh nhân giảm BCTT mức độ nhẹ (độ 1, độ 2) và mức độ nặng (độ 3, độ 4).

V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân UTV điều trị hóa chất tại bệnh viện K còn gặp nhiều biến cố bất lợi, bao gồm các AE có thể dự phòng được. Một số AE có hiệu quả xử trí chưa cao. Do đó cần có các can thiệp phù hợp để quản lý AE hiệu quả hơn, tránh ảnh hưởng đến việc điều trị và chất lượng cuộc sống của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020), Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú.
2. **Nguyễn Thị Hồng Giang** (2012), Phân tích tình hình gặp biến cố bất lợi (ADE) trên bệnh nhân ung thư vú điều trị hóa chất tại bệnh viện K, Luận văn Thạc sỹ Dược học, Đại học Dược Hà Nội.
3. **F. Bray và các cộng sự.** (2024), "Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries", CA Cancer J Clin. 74(3), tr. 229-263.
4. **L. C. Hartmann và các cộng sự.** (1997), "Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia", N Engl J Med. 336(25), tr. 1776-80.
5. **H. D. Klepin và các cộng sự.** (2014), "Comorbidity, chemotherapy toxicity, and outcomes among older women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer on a clinical trial: CALGB 49907 and CALGB 361004(alliance)", J Oncol Pract. 10(5), tr. e285-92.
6. **J. Lee và các cộng sự.** (2005), "Chemotherapy-induced nausea/vomiting and functional status in women treated for breast cancer", Cancer Nurs. 28(4), tr. 249-55.
7. **G. H. Lyman, D. C. Dale và J. Crawford** (2003), "Incidence and predictors of low dose-intensity in adjuvant breast cancer chemotherapy: a nationwide study of community practices", J Clin Oncol. 21(24), tr. 4524-31.
8. **Y. Naito và các cộng sự.** (2020), "Chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer: a prospective cohort study", Breast Cancer. 27(1), tr. 122-128.
9. **A. Shankar và các cộng sự.** (2017), "Current Trends in Management of Oral Mucositis in Cancer Treatment", Asian Pac J Cancer Prev. 18(8), tr. 2019-2026.
10. **T. J. Smith và các cộng sự.** (2015), "Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update", J Clin Oncol. 33(28), tr. 3199-212.
11. **National Comprehensive Cancer Network** (2024), "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Antiemesis".
12. **National Comprehensive Cancer Network** (2024), NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Breast Cancer, ver 2.2024.

PHÂN TÍCH THỰC TRẠNG KÊ ĐƠN THUỐC DỰ PHÒNG BIẾN CỐ NÔN VÀ BUỒN NÔN DO HOÁ TRỊ LIỆU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Trần Thị Thu Trang¹, Nguyễn Thị Thảo¹, Hoàng Thị Phương²,
Vũ Thị Mai Quỳnh¹, Nguyễn Văn Thắng², Nguyễn Thị Hồng Hạnh¹,
Nguyễn Thành Hải¹, Thân Thị Hải Hà², Nguyễn Thị Liên Hương¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Phân tích tính phù hợp theo hướng dẫn điều trị trong kê đơn thuốc dự phòng biến cố nôn và buồn nôn (CINV) do hóa trị liệu trên bệnh nhân ung thư.

Đối tượng phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư và có chỉ định điều trị hoá chất tại khoa Phụ ung thư, bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 05/12/2023 đến 29/02/2024.

Kết quả: Tổng cộng 127 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, tương ứng với 286 chu kỳ hoá chất. Trong đó có 73 bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng, chiếm 57,5% và 46 bệnh nhân u nguyên bào nuôi, chiếm 36,2%. Ở giai đoạn cấp và muộn, phác đồ hóa trị có nguy cơ CINV cao và trung bình có tỷ lệ tương ứng là 50,7% và 14,7%; và 38,8% và 14,7%. Trong số 286 chu kỳ, tỷ lệ số chu kỳ được kê đơn dự phòng nôn và buồn nôn ở giai đoạn cấp và muộn lần lượt là 72,0% và 56,5%. Phác đồ dự phòng CINV không được cá thể theo nguy cơ CINV của phác đồ hóa trị, chủ yếu là phối hợp hai thuốc gồm 1 thuốc kháng thụ thể 5-HT₃ và corticosteroids, tỷ lệ phù hợp về phác đồ lần lượt là 28,3% và 38,1% ở giai đoạn dự phòng cấp và muộn. Các vấn đề kê đơn

thuốc dự phòng CINV chưa phù hợp với khuyến cáo của Bộ Y tế chủ yếu là: thiếu thuốc và thiếu liều dùng với phác đồ nguy cơ cao, thừa thuốc với phác đồ nguy cơ thấp.

Kết luận: Thực trạng kê đơn dự phòng biến cố CINV trong thực hành lâm sàng còn chưa được cá thể hoá theo nguy cơ của phác đồ hoá trị liệu. Tiếp tục thực hiện các đánh giá mối liên quan của việc dự phòng với biến cố CINV để có căn cứ xây dựng các can thiệp phù hợp nhằm quản lý biến cố CINV.

Từ khoá: dự phòng, nôn và buồn nôn do hoá trị liệu, ung thư phụ khoa

SUMMARY

PRESCRIBING CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA AND VOMITING PROPHYLAXIS FOR CANCER PATIENTS AT THE NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY: A SITUATION ANALYSIS

Objective: To analyze the appropriateness based on treatment guidelines, of prescribing patterns of prophylactic medication for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in cancer patients

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on cancer patients diagnosed and undergoing chemotherapy at the Oncology Gynecology Department, National Hospital of Obstetrics and Gynecology, from December 5, 2023, to February 29, 2024.

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Liên Hương
Email: huongntl@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 13/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Results: A total of 127 patients, corresponding to 286 chemotherapy cycles, were analyzed. Among them, 73 patients (57.5%) were diagnosed with ovarian cancer, and 46 patients (36.2%) were diagnosed with gestational trophoblastic neoplasia. The proportions of chemotherapy regimens with high and moderate risk for CINV in the acute and delayed phases were 50.7% and 14.7%; 38.8% and 14.7%, respectively. Of the 286 cycles, the proportion of patients prescribed prophylaxis for CINV in the acute and delayed phases was 72.0% and 56.5%, respectively. The CINV prophylactic regimens were not individualized according to the CINV risk, with most regimens combining a 5-HT3 receptor antagonist and corticosteroids. The rate of appropriate prophylactic regimens was 28.3% in the acute phase and 38.1% in the delayed phase. Regarding the compliance with the Ministry of Health guidelines, the main issues in prescribing CINV prophylaxis were under-dosing in high-risk regimens and over-prescribing in low-risk regimens.

Conclusion: Currently, prescribing CINV prophylaxis in clinical practice has not yet been individualized according to the emetogenic risk of the chemotherapy regimen. It is essential to further identify factors related to CINV prophylaxis to develop appropriate interventions for CINV management.

Keywords: prophylaxis, chemotherapy-induced nausea and vomiting, gynecologic cancer

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nôn và buồn nôn do hoá trị liệu (CINV-chemotherapy-induced nausea and vomiting) là một trong những phản ứng có hại thường gặp và đáng lo ngại nhất của hoá chất điều trị ung thư [3]. Khi không được điều trị, CINV có thể ảnh hưởng tới 60%-80% đến bệnh nhân ung thư [9]. Biến cố này không chỉ tác động tiêu cực đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân (ảnh hưởng đến tâm lý, rối loạn

điện giải, mất nước, suy dinh dưỡng và tổn thương thực quản) mà còn là lí do khiến cho bệnh nhân từ chối điều trị ở những chu kì tiếp theo, giảm hiệu quả và tăng chi phí điều trị [5], [9].

Dự phòng nôn và buồn nôn từ khi bắt đầu hoá trị rất quan trọng vì kiểm soát thành công trong giai đoạn cấp có liên quan chặt chẽ đến khả năng làm giảm tỷ lệ CINV trong giai đoạn nôn muộn và các chu kì hoá chất tiếp theo. Các hướng dẫn điều trị của các tổ chức trên thế giới và Bộ Y tế đã thống nhất khuyến cáo dự phòng CINV cho các bệnh nhân dựa vào mức độ gây nôn của phác đồ hoá trị liệu, từ đó ra quyết định lựa chọn phác đồ chống nôn phù hợp cho giai đoạn cấp và muộn bằng các nhóm thuốc chống nôn: kháng NK-1, kháng 5-HT3, dexamethason, olanzapin, metoclopramid [2], [8], [10]. Tuy nhiên, hiện nay, việc dự phòng CINV ở các bệnh nhân ung thư trong thực hành lâm sàng vẫn gặp một số vấn đề. Tình trạng sử dụng quá mức, dự phòng thiếu, hoặc dự phòng không đầy đủ về thời gian các thuốc chống nôn ở các phác đồ có nguy cơ nôn khác nhau đã được báo cáo nhiều quốc gia trên thế giới [4], [6], [7]. Tại Việt Nam, cũng đã ghi nhận thực trạng ở hai bệnh viện Ung Bướu ở miền Bắc, trong đó phác đồ dự phòng cấp và muộn tương tự cho tất cả các trường hợp bất kể nguy cơ CINV nào [1].

Bệnh viện Phụ sản Trung Ương là bệnh viện tuyến Trung ương có chức năng khám và điều trị các bệnh chuyên ngành sản phụ khoa – sơ sinh. Khoa Phụ ung thư của bệnh viện có vai trò khám, chẩn đoán, sàng lọc và điều trị các bệnh ung thư Phụ khoa như: ung thư buồng trứng, u nguyên bào nuôi, ung thư vú,... Trong đó, một tỷ lệ lớn các bệnh nhân này có sử dụng các phác đồ hoá trị liệu có nguy cơ nôn cao và trung bình, cần yêu cầu dự phòng CINV chặt chẽ. Với mong muốn khảo sát thực trạng sử dụng thuốc trong dự phòng CINV, từ đó có căn cứ cho việc triển

khai các hoạt động được lâm sàng phù hợp, góp phần nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho các bệnh nhân ung thư tại khoa Phụ ung thư bệnh viện Phụ sản Trung ương, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: **“Phân tích tính phù hợp theo hướng dẫn điều trị trong kê đơn thuốc dự phòng biến cố nôn và buồn nôn do hóa trị liệu trên bệnh nhân ung thư tại bệnh viện phụ sản trung ương”**.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các bệnh nhân được chẩn đoán ung thư và có chỉ định điều trị hoá chất tại khoa Phụ ung thư, bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 05/12/2024 đến 29/02/2024. Nghiên cứu loại trừ các bệnh nhân có điều trị xạ trị đồng thời.

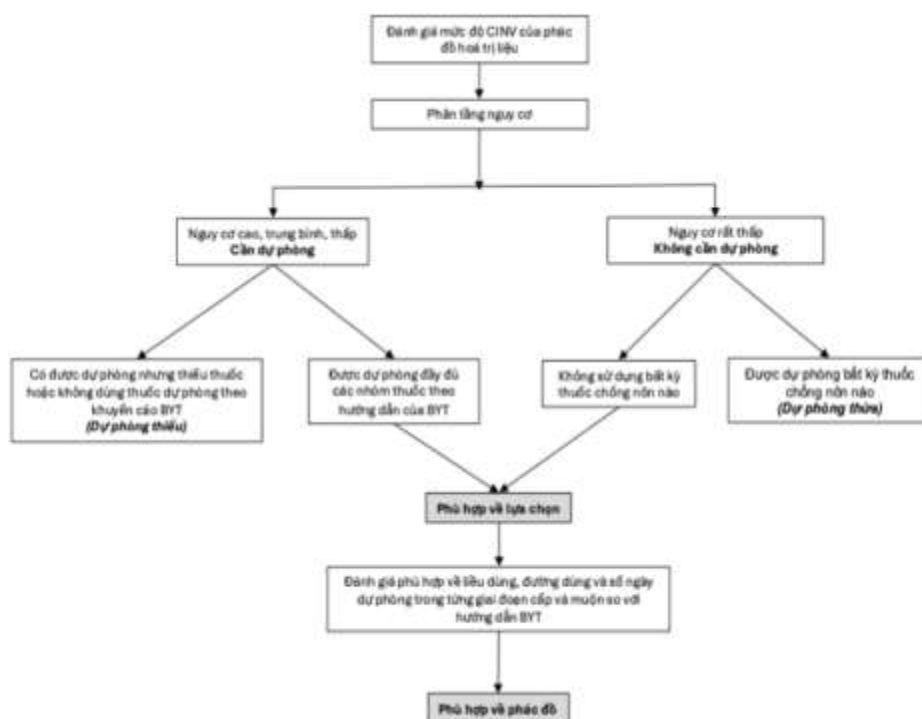
Nghiên cứu thu thập các thông tin lưu trữ trong hồ sơ bệnh án bao gồm: thông tin về nhân khẩu học, bệnh ung thư, phác đồ hoá trị

liệu, các yếu tố nguy cơ nôn/buồn nôn, phác đồ dự phòng nôn và buồn nôn.

Căn cứ phân tích tính phù hợp trong kê đơn

Tính phù hợp của phác đồ dự phòng nôn và buồn nôn ở mỗi chu kỳ được đánh giá theo “Hướng dẫn thực hành được lâm sàng cho được sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm - Bộ Y tế 2019” [2] được trình bày chi tiết trong lược đồ sau:

Mức độ CINV của phác đồ hoá trị liệu được phân loại theo quy định về mức độ gây nôn của hoá chất theo Hướng dẫn của Bộ Y tế với 4 mức độ cao, trung bình, thấp và rất thấp [2]. Với phác đồ hoá chất nhiều ngày, nguy cơ gây nôn cấp được xác định theo nguy cơ của hoá chất có mức độ gây nôn cao nhất của từng ngày và nguy cơ gây nôn muộn được tính theo nguy cơ gây nôn của hoá chất có mức độ gây nôn cao nhất ở ngày hoá chất cuối cùng.



Hình 1. Lược đồ phân tích tính phù hợp trong kê đơn dự phòng CINV theo hướng dẫn của Bộ Y tế

Xử lý số liệu:

Số liệu được nhập vào phần mềm Microsoft Excel và xử lý bằng phần mềm SPSS 29.0. Số liệu định tính được trình bày dưới dạng số lượng (tỷ lệ phần trăm, %), số liệu định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ SD với phân phối chuẩn hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị, IQR) với phân phối không chuẩn.

Đạo đức nghiên cứu:

Nghiên cứu được thông qua Hội đồng Đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Phụ sản Trung ương quyết định ngày 6/12/2023.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu**

Tổng cộng 127 bệnh nhân được đưa vào nghiên cứu, tương ứng với 286 chu kỳ hoá chất. Đa số bệnh nhân mắc ung thư buồng trứng (53,5%) và u nguyên bào nuôi (36,2%). Khoảng 50% số chu kỳ sử dụng phác đồ hoá chất truyền trong nhiều ngày. Về nguy cơ gây nôn, ở cả 2 giai đoạn cấp và muộn, phác đồ hóa trị có nguy cơ gây nôn/buồn nôn cao và trung bình tỷ lệ tương ứng là 50,7% và 14,7%; và 38,8% và 14,7% (bảng 1).

Bảng 12. Đặc điểm của mẫu nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả, n (%)
Đặc điểm chung theo bệnh nhân (n=127)	
Tuổi (trung bình$\pm$SD, min – max)	46,1 $\pm$ 15,8, 15 - 82
Loại ung thư	
Ung thư buồng trứng	73 (57,5)
U nguyên bào nuôi	46 (36,2)
Ung thư khác (*)	8 (6,3)
Có bệnh mắc kèm	26 (20,5)
Đặc điểm theo phác đồ (N=286)	
Đặc điểm hoá trị liệu	
Đặc điểm phác đồ hoá trị liệu	
PC	107 (69,9)
MTX	72 (62,6)
EMACO	23 (20,0)
ACTD	16 (13,9)
BEP	18 (11,8)
Khác	
Thời gian dùng hoá chất	
1 ngày	131 (45,8)
Nhiều ngày	155 (54,2)
Nguy cơ gây nôn của phác đồ hoá chất	
Giai đoạn nôn cấp (n=286)	
Cao	145 (50,7)
Trung bình	42 (14,7)
Thấp	8 (2,8)
Rất thấp	91 (31,8)

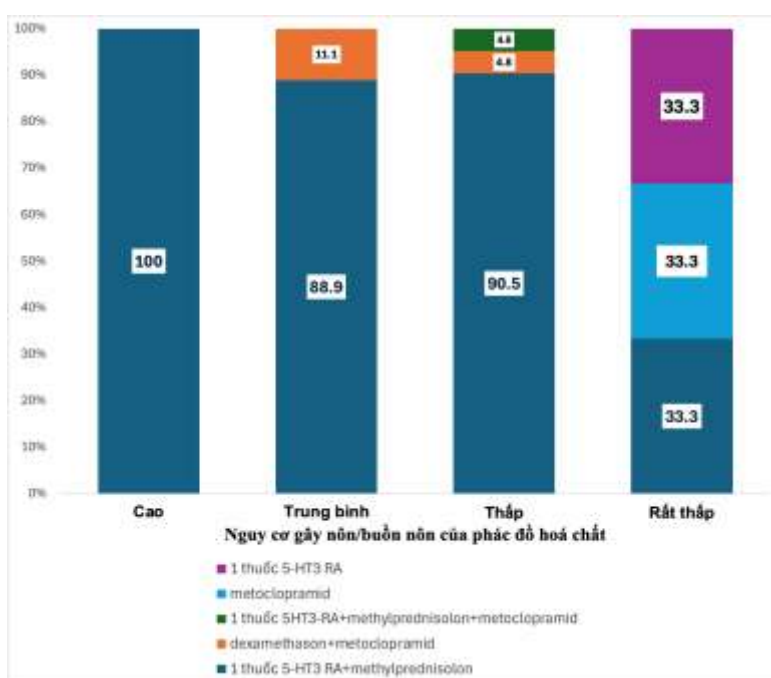
<i>Giai đoạn nôn muộn (n=286)</i>	
Cao	111 (38,8)
Trung bình	42 (14,7)
Thấp	24 (8,4)
Rất thấp	109 (38,1)
<i>Một số yếu tố nguy cơ ảnh hưởng đến việc xuất hiện CINV</i>	
Tiền sử say tàu xe	132 (46,2)
Tiền sử nôn, buồn nôn khi mang thai	119 (41,6)
Lo lắng trước khi hoá chất	111 (38,8)
Tiền sử sử dụng rượu, bia hàng ngày	0 (0)

Chú thích: (*) Các loại ung thư khác bao gồm: ung thư vú, ung thư vòm tử cung, ung thư cổ tử cung thần kinh nội tiết, ung thư nội mạc tử cung; PC (Paclitaxel + carboplatin; MTX (Methotrexat); EMACO (Etoposid + methotrexat + dactinomycin + cyclophosphamid + vincristin); ACTD (Dactinomycin); BEP (Bleomycin + etoposid + cisplatin)

3.2. Phân tích đặc điểm sử dụng phác đồ dự phòng nôn và buồn nôn do hoá trị liệu

3.2.1. Đặc điểm lựa chọn phác đồ dự phòng CINV

Trong số 286 chu kỳ, tỷ lệ số chu kỳ được kê đơn dự phòng nôn và buồn nôn ở giai đoạn cấp và muộn lần lượt là 72,0% và 56,5%. Phác đồ dự phòng CINV không được cá thể theo nguy cơ CINV của phác đồ hóa trị, trong đó phác đồ được kê đơn nhiều nhất là phối hợp hai thuốc gồm 1 thuốc kháng thụ thể 5-HT₃ (5-HT₃ RA) và methylprednisolon với tỷ lệ dùng trong giai đoạn cấp và muộn lần lượt là 97,2% và 95,7% (hình 2).

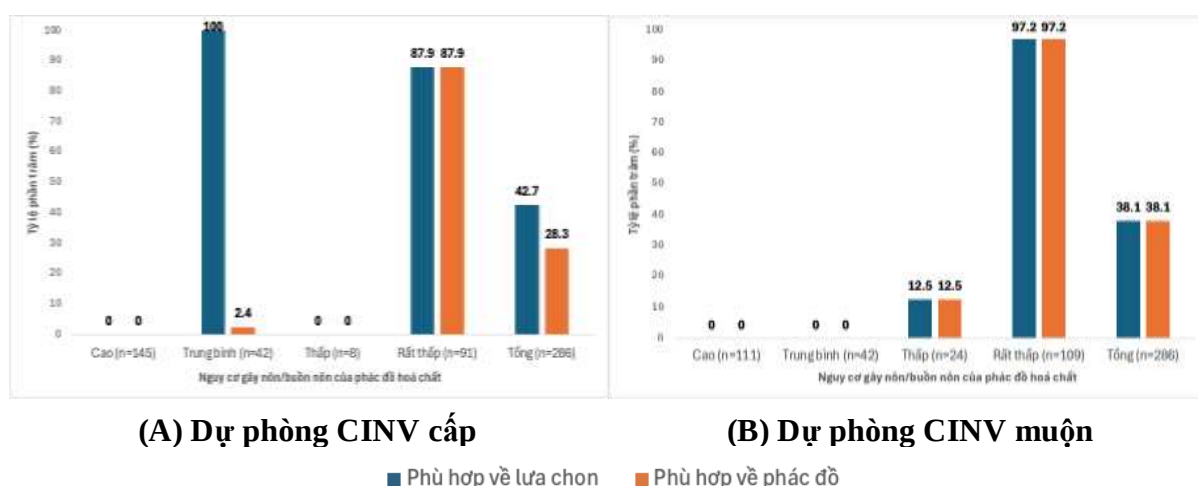


Hình 2. Tỷ lệ sử dụng các thuốc dự phòng CINV theo nguy cơ của phác đồ

3.2.2. Phân tích tính phù hợp trong sử dụng phác đồ dự phòng CINV

Kết quả phân tích tính phù hợp về phác đồ dự phòng CINV trên các chu kỳ theo hướng dẫn của Bộ Y tế được trình bày trong hình 3. Về lựa chọn, tính trên tổng số các chu kỳ, có 42,7% và 38,1% chu kỳ bệnh nhân

được dự phòng CINV theo khuyến cáo của Bộ Y tế tương ứng theo giai đoạn cấp và muộn. Tỷ lệ phù hợp về phác đồ lần lượt là 28,3% và 38,1% ở giai đoạn dự phòng cấp và muộn. Trong đó các phác đồ nguy cơ cao, trung bình, và thấp có tỷ lệ dự phòng không phù hợp cao.



Hình 3. Tính phù hợp về lựa chọn và phác đồ theo hướng dẫn của Bộ Y tế

Đặc điểm dự phòng không phù hợp được trình bày tại bảng 2 theo nguy cơ CINV của phác đồ hoá chất. Một số vấn đề chủ yếu được ghi nhận bao gồm:

Về lựa chọn, trong giai đoạn cấp bệnh nhân được kê đơn thiếu nhóm thuốc NK-1 RA ở phác đồ nguy cơ cao, thừa thuốc 5-HT3 RA hoặc dexamethason ở phác đồ nguy cơ thấp; ngược lại, trong giai đoạn muộn, thừa thuốc 5-HT3 RA gặp ở phác đồ dự phòng nguy cơ cao, thừa thuốc 5-HT3 RA hoặc dexamethason gặp ở phác đồ nguy cơ trung bình tỷ lệ 64,3% được ghi nhận. Dự

phòng thừa khi không có khuyến cáo xảy ra ở các phác đồ nguy cơ thấp và rất thấp.

Về liều dùng, chủ yếu xảy ra đối với glucocorticoid (GC). Trong đó, giai đoạn cấp, liều thấp GC được ghi nhận ở nhóm nguy cơ cao, nhưng liều cao ở phác đồ nguy cơ trung bình và thấp. Ngược lại ở giai đoạn muộn, ghi nhận tỷ lệ liều dùng liều thấp GC ở phác đồ nguy cơ cao và trung bình lần lượt là 27,9% và 47,6%.

Về thời gian dự phòng đối với pha muộn, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ chu kỳ dự phòng không đủ thời gian ở cả nhóm nguy cơ cao (100%) và trung bình (57,1%).

Bảng 13. Đặc điểm dự phòng CINV không phù hợp

Đặc điểm dự phòng không phù hợp		Kết quả, n (%)
Giai đoạn dự phòng CINV cấp		
<i>Nguy cơ cao (n=145)</i>		
Lựa chọn thuốc	Thiếu thuốc kháng NK-1	145 (100,0)
Liều dùng	Liều thấp GC	145 (100,0)
<i>Nguy cơ trung bình (n=42)</i>		
Liều dùng	Liều cao GC	41 (97,6)
<i>Nguy cơ thấp (n=8)</i>		
Lựa chọn thuốc	Thừa thuốc kháng 5-HT3 hoặc GC	8 (100,0)
Liều dùng	Liều cao GC	4 (50,0)
<i>Nguy cơ rất thấp (n=91)</i>		
Lựa chọn thuốc	Dự phòng thừa	11 (12,1)
Giai đoạn dự phòng CINV muộn		
<i>Nguy cơ cao (n=111)</i>		
Lựa chọn thuốc	Thừa thuốc kháng 5-HT3	111 (100,0)
Liều dùng	Liều thấp GC	31 (27,9)
Thời gian dùng	Quá ngắn	111 (100,0)
<i>Nguy cơ trung bình (n=42)</i>		
Lựa chọn thuốc	Không dự phòng	15 (35,7)
	Thừa thuốc kháng 5-HT3 hoặc GC	27 (64,3)
Liều dùng	Liều thấp GC	20 (47,6)
Thời gian dùng	Quá ngắn	24 (57,1)
	Quá dài	3 (12,5)
<i>Nguy cơ thấp (n=24)</i>		
Lựa chọn thuốc	Dự phòng thừa	21 (87,5)
<i>Nguy cơ rất thấp (n=109)</i>		
Lựa chọn thuốc	Dự phòng thừa	3 (2,8)

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được thực hiện nhằm phân tích thực trạng kê đơn thuốc dự phòng CINV trên các bệnh nhân ung thư phụ khoa (chủ yếu là ung thư buồng trứng và u nguyên bào nuôi), và bước đầu đánh giá tính phù hợp của

việc sử dụng phác đồ dự phòng so với Hướng dẫn của Bộ Y tế [2].

Nghiên cứu ghi nhận phác đồ dự phòng CINV được lựa chọn nhiều nhất là phối hợp một thuốc kháng thụ thể 5-HT3 kết hợp với GC (methylprednisolon) và không có sự

khác biệt giữa các nhóm nguy cơ CINV của phác đồ hoá chất. Tại Việt Nam, một nghiên cứu trước đó của tác giả Nguyễn Thị Hồng Hạnh thực hiện trên các bệnh nhân mắc các loại ung thư khác nhau (vú, phổi, tiêu hoá, phụ khoa,...) ở 2 bệnh viện Ung Bướu lớn nhất tại Hà Nội cũng cho kết quả tương tự trong nghiên cứu của chúng tôi mặc dù tại thời điểm thực hiện nghiên cứu này chưa có hướng dẫn quốc gia về dự phòng CINV [1]. Do không có sự khác biệt về việc lựa chọn phác đồ dự phòng giữa các nhóm nguy cơ nên khi đánh giá tính phù hợp so với khuyến cáo Bộ Y tế cho thấy tỷ lệ dự phòng phù hợp có sự khác nhau giữa các nhóm nguy cơ ở cả giai đoạn cấp và muộn.

Về lựa chọn, trong giai đoạn cấp, ở nhóm có nguy cơ cao bệnh nhân dự phòng thiếu nhóm thuốc kháng NK-1, ngược lại thừa nhóm kháng 5-HT₃ hoặc GC xảy ra ở nhóm nguy cơ thấp do khuyến cáo chỉ yêu cầu lựa chọn một trong 2 nhóm thuốc này. Trong giai đoạn muộn, với các phác đồ có nguy cơ cao, Bộ Y tế hướng dẫn đơn trị liệu bằng dexamethason hoặc olanzapin hoặc kết hợp cả 2 thuốc. Tuy nhiên các bệnh nhân được dự phòng bằng 1 thuốc kháng 5-HT₃ kết hợp methylprednisolon, bởi vậy nhóm nghiên cứu đánh giá tất cả các bệnh nhân thừa nhóm 5-HT₃ RA. Với các phác đồ nguy cơ trung bình, khuyến cáo sử dụng 1 thuốc dexamethason hoặc olanzapin; hoặc kết hợp cả hai thuốc. Tuy nhiên nghiên cứu ghi nhận các phác đồ nguy cơ trung bình có tỷ lệ không dự phòng là 35,7%, thừa 1 thuốc 5-HT₃ RA hoặc dexamethason là 64,3%. Bên

cạnh đó, trong giai đoạn muộn này, Bộ Y tế không khuyến cáo dự phòng đối với các phác đồ nguy cơ gây nôn thấp và rất thấp. Bởi vậy, có 87,5% phác đồ nguy cơ thấp và 2,8% phác đồ nguy cơ rất thấp được đánh giá là dự phòng thừa.

Như vậy, việc không sử dụng các phác đồ dự phòng theo phân tầng nguy cơ gây nôn của phác đồ hoá chất đã dẫn đến tình trạng dự phòng không đầy đủ hoặc thừa. Điều này có thể do các thói quen kê đơn cùng một loại phác đồ dự phòng cho tất cả các phác đồ hoá trị liệu. Một lý do khác có thể do vấn đề về cung ứng thuốc, trong đó nhóm thuốc kháng thụ thể NK-1 chưa có trong danh mục thuốc tại bệnh viện và cũng lưu hành chưa rộng rãi tại Việt Nam, đồng thời chi phí cao cũng là hạn chế khi lựa chọn nhóm thuốc này. Olanzapin cũng được khuyến cáo dùng trong phác đồ dự phòng khi không có nhóm NK-1, tuy nhiên thuốc này cũng không có trong danh mục thuốc tại bệnh viện. Mặc dù olanzapin có các tác dụng không mong muốn liên quan đến kéo dài khoảng QT (đặc biệt khi kết hợp với kháng 5HT₃), tuy nhiên ưu điểm do giá thành thấp nên có thể là giải pháp chấp nhận được và có thể cân nhắc lựa chọn trong điều kiện cung ứng hạn chế, đặc biệt là với nhóm nguy cơ CINV cao.

Về liều dùng, GC liều cao cũng được khuyến cáo là giải pháp thay thế cho tình trạng thiếu nhóm thuốc kháng NK1. Tuy nhiên, do không cá thể hoá theo nhóm nguy cơ nên tình trạng liều cao, liều thấp vẫn được ghi nhận trong nghiên cứu này. Trong nghiên cứu này, GC được sử dụng là

methyprednisolon và được quy đổi ra liều của dexamethason theo khuyến cáo. Theo khuyến cáo, ở giai đoạn cấp, liều dùng của dexamethason khi không phối hợp với thuốc kháng NK-1 như sau: với phác đồ nguy cơ cao là 20mg IV/PO và với phác đồ nguy cơ trung bình là 8mg IV/PO. Tuy nhiên, phần lớn các bệnh nhân đều được sử dụng liều quy đổi ra dexamethason là 16mg dẫn đến tình trạng liều thấp với phác đồ nguy cơ cao nhưng lại liều cao với phác đồ trung bình và thấp. Ở giai đoạn muộn, mức liều dexamethason khi không kết hợp với thuốc kháng NK-1 được khuyến cáo là 8mg IV/PO, 2 lần mỗi ngày đối với cả phác đồ nguy cơ cao và trung bình. Tuy nhiên bệnh nhân trong nghiên cứu được kê đơn tương ứng dexamethason 8mg; bởi vậy, tỷ lệ liều thấp GC được ghi nhận ở 27,9% phác đồ nguy cơ cao, 47,6% phác đồ nguy cơ trung bình. Như vậy một lần nữa cho thấy vẫn cần thiết phải tối ưu hoá liều dùng của thuốc, đặc biệt với GC trong giai đoạn cấp và muộn, để vừa đảm bảo hiệu quả dự phòng cũng như hạn chế được các tác dụng không mong muốn khi dùng thừa.

Về thời gian dự phòng đối với pha muộn, nghiên cứu ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân dự phòng không đủ thời gian ở cả nhóm nguy cơ cao và trung bình. Theo khuyến cáo, dự phòng pha muộn sẽ được chỉ định ngày thứ 2, 3, 4 so với ngày dùng hoá chất. Việc dự phòng pha cấp có thể điều chỉnh dễ dàng hơn khi sử dụng cùng với ngày dùng thuốc tại bệnh viện, tuy nhiên với pha muộn có thể bệnh nhân phải sử dụng ngoại trú nên có thể

dẫn đến tình trạng không đầy đủ. Bên cạnh đó, do nguy cơ tính theo nguy cơ của hoá chất có mức độ nôn cao nhất nên khi đánh giá nguy cơ với các phác đồ sử dụng nhiều ngày cũng cần thực hiện tại từng ngày kết thúc truyền hoá chất để dự phòng pha cấp và muộn phù hợp. Nghiên cứu của chúng tôi có tới gần 50% có sử dụng phác đồ dùng nhiều ngày, do đó việc đánh giá nguy cơ cũng có thể vẫn đề khó khăn trong thực hành lâm sàng của bác sĩ dẫn tới việc dự phòng thiếu ngày. Bởi vậy, để hỗ trợ thực hành tốt hơn, xây dựng hướng dẫn dự phòng pha cấp và muộn chi tiết hơn (về nguy cơ CINV, lựa chọn thuốc theo từng ngày dùng hoá chất phù hợp với tính sẵn có tại bệnh viện) cho các phác đồ sử dụng trong nhiều ngày tại bệnh viện như BEP, EMACO, Dactinomycin, TP/TE, (gemcitabin + carboplatin) là giải pháp có thể xem xét.

Về hạn chế, nghiên cứu của chúng tôi phân tích tính phù hợp trong kê đơn phác đồ dự phòng biến cố CINV theo hướng dẫn của Bộ Y tế, tuy nhiên chưa đề cập đến một số rào cản khách quan có thể ảnh hưởng đến việc kê đơn như sự sẵn có của các thuốc chống nôn tại bệnh viện. Chính vì vậy, việc xây dựng các hướng dẫn dự phòng nôn và buồn nôn do hóa trị có tính đến thêm các yếu tố này là cần thiết để hỗ trợ tốt hơn cho thực hành kê đơn của bác sĩ.

V. KẾT LUẬN

Thực trạng kê đơn dự phòng biến cố CINV trong thực hành lâm sàng còn chưa được cá thể hoá theo nguy cơ của phác đồ

hoá trị liệu. Tiếp tục thực hiện các đánh giá mối liên quan của việc dự phòng với biến cố CINV để có căn cứ xây dựng các can thiệp và hoàn thiện hướng dẫn phù hợp với các bằng chứng hiện nay và nguồn lực tại bệnh viện.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyen Hanh, Duong Khanh Linh, et al.** (2023), "Explore Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Prophylaxis Patterns and Patient-Reported Events to Suggest Improvements in Patient Care in Oncology-Specialized Hospitals in Vietnam", *Research in Clinical Pharmacy*, 1, pp. 115-126.
2. **Bộ Y tế** (2019), *Hướng dẫn thực hành Dược lâm sàng cho Dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, pp. 314-318.
3. **Aapro M.** (2018), "CINV: still troubling patients after all these years", *Support Care Cancer*, 26(Suppl 1), pp. 5-9.
4. **Aapro M., Caprariu Z., et al.** (2022), "Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO)", *Eur J Cancer*, 166, pp. 126-133.
5. **Adel N.** (2017), "Overview of chemotherapy-induced nausea and vomiting and evidence-based therapies", *Am J Manag Care*, 23(14 Suppl), pp. S259-s265.
6. **Encinosa W., Davidoff A. J.** (2017), "Changes in Antiemetic Overuse in Response to Choosing Wisely Recommendations", *JAMA Oncol*, 3(3), pp. 320-326.
7. **Gilmore J. W., Peacock N. W., et al.** (2014), "Antiemetic guideline consistency and incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting in US community oncology practice: INSPIRE Study", *J Oncol Pract*, 10(1), pp. 68-74.
8. **Hesketh P. J., Kris M. G., et al.** (2020), "Antiemetics: ASCO Guideline Update", *J Clin Oncol*, 38(24), pp. 2782-2797.
9. **Natale J. J.** (2018), "Overview of the prevention and management of CINV", *Am J Manag Care*, 24(18 Suppl), pp. S391-s397.
10. **National Comprehensive Cancer Network** (2024), "Antimesis", *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology*, pp.

PHÂN TÍCH CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN ĐẾN THUỐC TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ ĐIỀU TRỊ HOÁ CHẤT: NGHIÊN CỨU CẮT NGANG TẠI MỘT BỆNH VIỆN CHUYÊN KHOA UNG BƯỚU TUYẾN TỈNH TẠI VIỆT NAM

Mai Văn Thắng¹, Nguyễn Văn Tú¹, Nguyễn Tuấn Minh¹,
Nguyễn Văn Thành¹, Nguyễn Trường Giang¹, Nguyễn Thị Liên Hương²,
Trần Thị Thu Trang², Nguyễn Thị Hồng Hạnh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân loại, đánh giá mức độ đồng thuận và mức độ ý nghĩa của các vấn đề liên quan đến thuốc (Drug-related problem, DRP) trong kê đơn thuốc điều trị ung thư.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên các DRP đã được phát hiện và có can thiệp được lâm sàng trong quá trình xem xét sử dụng thuốc thường quy trên bệnh nhân điều trị hoá trị tại một bệnh viện Ung Bướu tuyến tỉnh từ tháng 01/2022 đến tháng 6/2023. DRP được phân loại theo Hướng dẫn của Bộ Y tế và được lấy ý kiến của nhóm chuyên gia tại bệnh viện về (1) mức độ đồng thuận theo thang Likert 5 (từ không đồng ý đến hoàn toàn đồng ý); (2) mức độ ý nghĩa (đáng kể, trung bình, và không đáng kể).

Kết quả: Trong nghiên cứu ghi nhận có 310 DRP trên 265 bệnh nhân với 265 đợt điều trị. Số DRP trung bình/đợt là 1,17 và số đợt có 1 DRP chiếm 83,4%. DRP chủ yếu liên quan đến hoá chất, ghi nhận 205 DRP chiếm 66,1%. DRP về liều dùng chiếm tỷ lệ lớn nhất, gặp ở 98 (31,6%)

bệnh nhân. Có 84,5% chuyên gia hoàn toàn đồng ý với các DRP và 62,5% chuyên gia đánh giá DRP ở mức ý nghĩa trung bình.

Kết luận: Cần đẩy mạnh hoạt động được lâm sàng để hạn chế DRP.

Từ khoá: vấn đề liên quan đến thuốc, ung thư, hoá trị liệu

SUMMARY

DRUG-RELATED PROBLEMS IN CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY: A HOSPITAL- BASED CROSS-SECTIONAL STUDY IN VIETNAM

Objective: To classify and evaluate the level of consensus and significance of drug-related problems (DRPs) in cancer treatment prescriptions.

Methods: A cross-sectional study was conducted on DRPs detected and intervened by clinical pharmacists during routine medication reviews for cancer patients undergoing chemotherapy at a provincial oncology hospital in Vietnam from January 2022 to June 2023. DRPs were classified according to the Ministry of Health guidelines and reviewed by a group of hospital experts regarding (1) the consensus level, using a 5-point Likert scale (from disagree to completely agree); (2) the level of clinical significance (significant, moderate, and insignificant).

¹Bệnh viện Ung Bướu Tỉnh Thanh Hóa

²Trường Đại học Dược Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hồng Hạnh
Email: hanhnth@hup.edu.vn

Ngày nhận bài: 13/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Results: A total of 310 DRPs were recorded across 265 treatment cycles in 265 cancer patients, with an average of 1.17 DRPs per cycle. Cycles with 1 DRP accounted for 83.4%. Most DRPs were related to chemotherapy (205 DRPs- 61.6%), with dosage-related DRPs being the most common, occurring in 98 patients (31.6%); 84.5% of experts completely agreed with the DRPs and 62.5% of experts rated the DRPs at the moderate clinical significance level.

Conclusion: It is essential to promote clinical pharmacy activities to reduce DRPs.

Keywords: Drug-related problems (DRP), cancer, chemotherapy.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hoạt động dược lâm sàng tại bệnh viện ngày càng được thúc đẩy tại Việt Nam, đặc biệt sau khi Nghị định 131/2020/NĐ-CP ngày 2/11/2020 được ban hành [5]. Một trong những nhiệm vụ quan trọng của các dược sĩ là hoạt động tại khoa lâm sàng, cụ thể là phát hiện các vấn đề trong sử dụng thuốc (Drug-related problem) nhằm đề xuất can thiệp nhằm tối ưu sử dụng thuốc cho bệnh nhân. Hoạt động phát hiện DRPs và những can thiệp hợp lý từ phía dược sĩ đã được chứng minh nâng cao hiệu quả điều trị và đem lại lợi ích kinh tế, đặc biệt trên các bệnh nhân ung thư do các thuốc sử dụng thường có khoảng điều trị hẹp và độc tính cao [9].

Tại bệnh viện UBTH, từ đầu năm 2022 dược sĩ đã bước đầu tiến hành các hoạt động dược lâm sàng nhằm phát hiện DRP và đưa ra các biện pháp can thiệp. Để tổng kết hoạt động trên tại bệnh viện, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu phân loại và đánh giá mức đồng thuận, mức ý nghĩa của các DRP trong kê đơn thuốc điều trị ung thư. Từ những kết quả nghiên cứu, chúng tôi hi

vọng sẽ có thêm căn cứ để hoàn thiện quy trình phát hiện, rà soát DRPs; đồng thời lựa chọn các can thiệp phù hợp, mang tính hệ thống nhằm trong điều kiện nguồn lực được lâm sàng còn hạn chế tại một bệnh viện chuyên khoa Ung Bướu tuyến tỉnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

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

Đối tượng nghiên cứu: Các DRP do dược sĩ lâm sàng phát hiện và can thiệp trong quá trình xem xét sử dụng thuốc thường quy trên nhân điều trị hoá chất tại Bệnh viện Ung Bướu tỉnh Thanh Hóa trong thời gian từ tháng 01/2022 đến tháng 6/2023.

Quy trình thực hành xem xét sử dụng thuốc của dược lâm sàng (phát hiện DRP và đề xuất can thiệp) tại bệnh viện được thực hiện như sau: Tại mỗi chu kỳ điều trị hóa chất của BN, dược sĩ lâm sàng tiến hành xem xét các thuốc được kê đơn trong cả đợt điều trị, trao đổi với bác sĩ và bệnh nhân khi cần và ghi nhận các DRP. Các tài liệu được sử dụng làm căn cứ xem xét sử dụng thuốc và xác định DRP gồm có các tài liệu sau theo thứ tự ưu tiên: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh lý Ung Bướu của Bộ Y tế [2], Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sĩ trong một số bệnh không lây nhiễm năm 2019 [1], Dược thư Quốc gia Việt Nam 2018 [3], Tờ thông tin sản phẩm của các thuốc lưu hành tại bệnh viện, Hướng dẫn điều trị cập nhật nhất của Mạng lưới ung thư Quốc gia Mỹ (NCCN), Hiệp hội Nội khoa Ung thư Châu Âu (ESMO). Các DRP và đề xuất can thiệp sẽ được lưu trữ lại theo mẫu đã thống nhất tại khoa Dược.

Quy trình nghiên cứu:

Bước 1: Thu thập thông tin về các DRP được lưu trữ từ quy trình thực hành thường

quy và tiến hành phân loại DRP theo hướng dẫn của Bộ Y tế tại Quyết định 3547/QĐ-BYT ngày 22/7/2021 [4].

Bước 2: Tổng hợp các DRP, loại bỏ các DRP có liên quan đến sai sót do không phải chủ ý của người kê đơn (lỗi nhầm lẫn do thao tác máy tính, nhóm DRP thiếu thông tin đơn thuốc, DRP thuốc trùng nhau, và nhóm các DRP cùng hoạt chất), sau đó phân chia DRP thành các nhóm chủ đề có nội dung tương tự nhau.

Bước 3: Đánh giá mức độ đồng thuận và mức ý nghĩa của DRP: Các thành viên trong nhóm chuyên gia của bệnh viện (10 bác sĩ) gồm bác sĩ phòng Kế hoạch tổng hợp, bác sĩ Ung Bướu và dược sĩ lâm sàng, bác sĩ trực tiếp kê đơn (loại trừ các dược sĩ và bác sĩ tham gia nghiên cứu trong đề tài) sẽ tiến hành đánh giá mức độ đồng thuận và mức ý nghĩa của các DRP phát hiện được. Trong đó:

- Mức độ đồng thuận (ghi nhận thông qua phỏng vấn): các bác sĩ đánh giá các DRP do dược sĩ lâm sàng phát hiện có thực sự là DRP hay không theo thang Likert 5 điểm từ hoàn toàn không đồng ý (1 điểm) đến hoàn toàn đồng ý (5 điểm).

- Mức ý nghĩa của DRP (ghi nhận thông qua thảo luận nhóm):

• Mức độ 1 (mức ý nghĩa đáng kể): DRP có nguy cơ ảnh hưởng đến tính mạng người bệnh, hoặc gây ra những ảnh hưởng nặng nề hoặc không thể hồi phục.

• Mức độ 2 (mức ý nghĩa trung bình): DRP có nguy cơ gây ra thiệt hại mức độ trung bình hoặc có thể hồi phục được hoặc dẫn đến những can thiệp có lợi ở mức độ trung bình cho bệnh nhân

• Mức độ 3 (mức ý nghĩa không đáng kể): DRP cần điều chỉnh, can thiệp nhỏ, không ảnh hưởng nhiều đến lâm sàng

Xử lý số liệu: Số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Microsoft Excel 2013. Các biến định tính biểu diễn dưới dạng số lượng (tỷ lệ, %). Các biến định lượng được biểu diễn dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn (SD) với phân bố chuẩn, trung vị (khoảng tứ phân vị, IQR) với phân bố không chuẩn.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong khoảng thời gian nghiên cứu, tổng cộng 310 DRP được ghi nhận ở 265 đợt điều trị của 265 bệnh nhân.

3.1. Đặc điểm của bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu

Tuổi trung bình của bệnh nhân là $60,7 \pm 11,1$, dao động từ 11-85 tuổi, tỷ lệ nam cao hơn nữ (60,0% so với 40,0%). Chủ yếu các bệnh nhân có chẩn đoán ung thư thể rắn chiếm 94,0% (bao gồm ung thư phổi, đại trực tràng, thực quản, đầu cổ, dạ dày, vú, buồng trứng – cổ tử cung) và sử dụng hoá trị liệu đơn thuần (72,1%). Số lượng thuốc trung bình/đợt điều trị là 7,2 thuốc, dao động từ 1-14 thuốc (Bảng 1).

Bảng 14. Đặc điểm bệnh nhân gặp DRP (N = 265)

Đặc điểm	Kết quả, n (%)
Giới tính nữ, n (%)	106 (40,0)
Tuổi (năm), trung bình $\pm$ SD, min-max	$60,7 \pm 11,1$, 11-85
Chẩn đoán ung thư, n (%)	
Phổi	54 (20,4)
Đại trực tràng	35 (13,2)

Thực quản	32 (12,1)
Đầu cổ	31 (11,7)
Dạ dày	29 (10,9)
Vú	21 (7,9)
Buồng trứng – cổ tử cung	17 (6,4)
Huyết học	16 (6)
Gan – đường mật	9 (3,4)
Bàng quang	6 (2,3)
Khác	15 (5,7)
Số lượng thuốc trong đợt điều trị, trung bình (min-max)	7,2 (1 – 14)
Thời gian nằm viện (ngày), trung bình $\pm$ SD, min-max	9,2 $\pm$ 3,7, 2-30

3.2. Phân tích đặc điểm các vấn đề liên quan đến thuốc chu kỳ có 1 DRP (83,4%). DRP liên quan đến nhóm hoá trị liệu chiếm tỷ lệ cao nhất

3.2.1. Phân loại DRP theo nhóm thuốc (61,6%), trong đó tỉ lệ lớn các DRP gặp phải ở các phác đồ gemcitabin (11,5%), cisplatin-DRP/ 1 bệnh nhân /1 chu kỳ và phần lớn mỗi 5 FU (8,4%).

Bảng 15. Đặc điểm DRP theo nhóm thuốc

Nhóm thuốc sử dụng trên bệnh nhân	Kết quả, n (%), N=310
Thuốc điều trị ung thư	205 (66,1)
Hóa chất	191 (61,6)
Thuốc sinh học, thuốc điều trị đích	14 (4,5)
Thuốc dự phòng liên quan đến hóa chất, thuốc sinh học, thuốc điều trị đích	35 (11,3)
Thuốc dự phòng nôn	19 (6,1)
Thuốc dự phòng khác của từng hóa chất	16 (5,2)
Thuốc xử trí bệnh lý mắc kèm khác	70 (22,6)
Dinh dưỡng	21 (6,8)
Kháng sinh	10 (3,2)
Dịch truyền	8 (2,6)
Y học cổ truyền	8 (2,6)
Đái tháo đường	7 (2,3)
Giảm tiết acid	4 (1,3)
Giảm đau, hạ sốt, chống viêm	4 (1,3)
Khác	8 (2,5)
Các phác đồ hoá trị liệu bệnh nhân sử dụng	Kết quả, n (%), N=191
Gemcitabin	22 (11,5)
Cisplatin-5 FU	16 (8,4)
Cisplatin-Etoposid	13 (6,8)
Docetaxel-Cisplatin	12 (6,3)

Xelox	12 (6,3)
Folfox 4	11 (5,8)
mFOLFOX6	10 (5,2)
Paclitaxel-Carboplatin	8 (4,2)
R-CHOP	7 (3,7)
AC	6 (3,1)
Docetaxel	6 (3,1)
Paclitaxel	6 (3,1)
Paclitaxel-Cisplatin	6 (3,1)
Vinorebin	5 (2,6)
Folfiri	4 (2,1)
Irinotecan	4 (2,1)
Phác đồ khác	43 (22,6)

3.2.2. Phân loại DRP theo hệ thống phân loại của Bộ Y tế

Theo hệ thống phân loại DRP của Bộ Y tế, DRP chiếm tỷ lệ nhiều nhất là nhóm DRP về liều dùng (31,6%), chủ yếu là do liều cao (19,4%). Sau đó là nhóm DRP về thiếu theo

đôi các chỉ số cận lâm sàng (30,6%). Tiếp đến là DRP thuộc nhóm lựa chọn thuốc chiếm 24,8%. Nhóm DRP về độc tính và ADR; độ dài đợt điều trị chiếm tỷ lệ nhỏ nhất (0,7 và 0,3%).

Bảng 16. Đặc điểm DRP theo hệ thống phân loại của Bộ Y tế (N=310)

DRP	Mã	Kết quả, n (%)
Lựa chọn thuốc	T1	77 (24,8)
Lập thuốc	T1.1	2 (0,6)
Sai thuốc	T1.3	13 (4,2)
Có chống chỉ định	T1.5	21 (6,8)
Không có chỉ định	T1.6	40 (12,9)
Vấn đề khác về lựa chọn thuốc	T1.8	1 (0,3)
Liều dùng	T2	98 (31,6)
Liều dùng quá cao	T2.1	60 (19,4)
Liều dùng quá thấp	T2.2	19 (6,1)
Tần suất dùng quá nhiều	T2.3	1 (0,3)
Thời điểm dùng chưa phù hợp	T2.5	9 (2,9)
Hướng dẫn liều chưa phù hợp, chưa rõ ràng	T2.6	6 (1,9)
Vấn đề khác về liều	T2.99	3 (1)
Điều trị chưa đủ	T4	23 (7,4)
Có bệnh lý chưa được điều trị đủ	T4.1	1 (0,3)
Cần biện pháp dự phòng/Chưa dự phòng đủ	T4.2	22 (7,1)
Độ dài đợt điều trị	T5	1 (0,3)
Quá dài	T5.2	1 (0,3)

Cần được theo dõi	T6	95 (30,6)
Các chỉ số cận lâm sàng	T6.2	95 (30,6)
Độc tính và ADR	T7	2 (0,7)
Bệnh nhân gặp ADR	T7.1	2 (0,7)
Vấn đề không được phân loại khác	T99	14 (4,6)

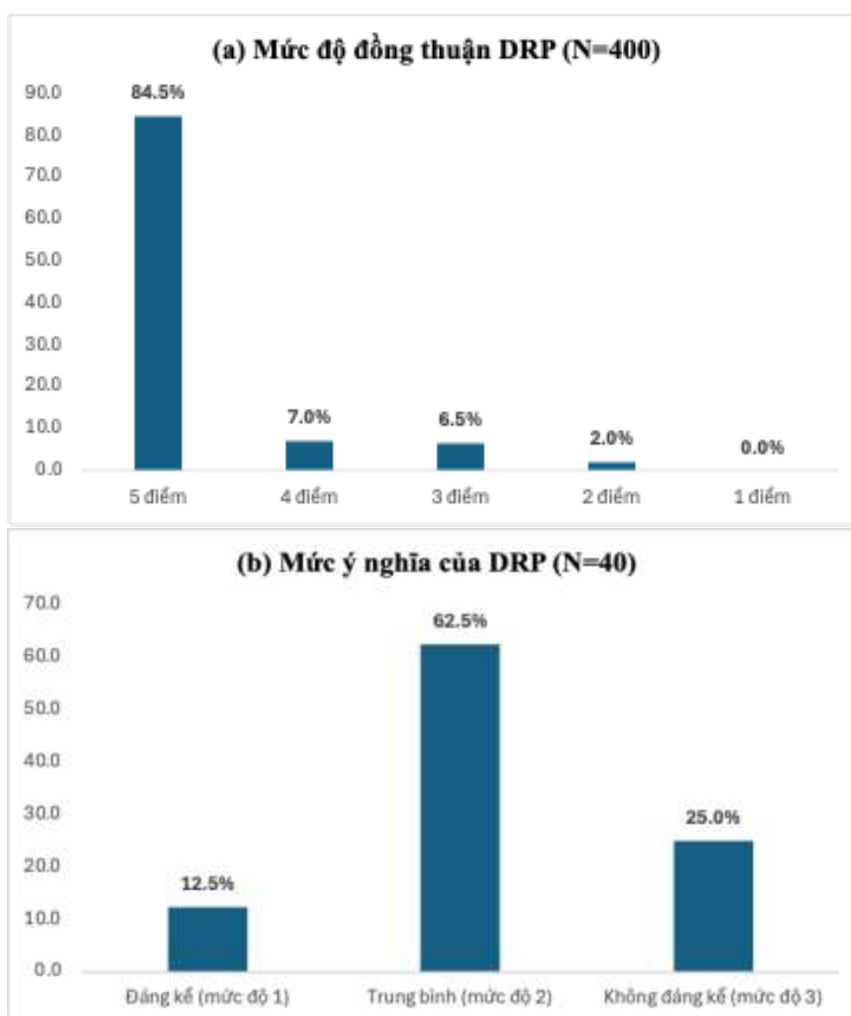
3.2.3. Mức độ đồng thuận và mức độ ý nghĩa của DRP

Từ 310 DRP được ghi nhận, sau khi loại các DRP theo tiêu chuẩn loại trừ, chúng tôi phân chia các DRP thành 40 nhóm chủ đề để thực hiện xin đồng thuận và mức độ ý nghĩa với nhóm 10 bác sĩ bệnh viện.

Về mức độ đồng thuận, trong 400 lượt đánh giá của bác sĩ, có 338 lượt đánh giá

hoàn toàn đồng ý (5 điểm, 84,5%). Có 8 lượt phản đối (2 điểm, 2,0%) (hình 1a)

Về mức ý nghĩa theo đánh giá của nhóm chuyên gia, đa số các vấn đề được đánh giá mức độ 2 và 3, chiếm tỷ lệ lần lượt 62,5% và 25%. Chỉ có 5 vấn đề đánh giá ở mức độ đáng kể (12,5%) (hình 1b).



Hình 4. Mức độ đồng thuận và mức ý nghĩa với DRP phát hiện được

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành nhằm phân tích các vấn đề liên quan đến thuốc trên bệnh nhân điều trị hóa chất tại một bệnh viện chuyên khoa Ung Bướu tuyến tỉnh. Bệnh nhân trong nghiên cứu có các đặc điểm đặc trưng của dịch tễ học ung thư tại Việt Nam: độ tuổi mắc ung thư trung bình lớn hơn 50 tuổi ($60,7 \pm 11,1$ tuổi), tương đồng với kết quả nghiên cứu của Bạch Văn Dương (2023) [6] và Nguyễn Lê Trang (2017) [8] được thực hiện tại các bệnh chuyên khoa Ung Bướu và bệnh viện đa khoa tư nhân tại Hà Nội. Hai loại ung thư chiếm tỷ lệ lớn là ung thư phổi và đại trực tràng (tổng tỷ lệ 33,6%), tương đồng với nghiên cứu của nhóm tác giả Trần Văn Thuấn và Phạm Tuấn Anh, ghi nhận ung thư phổi và đại trực tràng là hai trong năm loại ung thư phổ biến ở Việt Nam [10].

Tổng cộng có 310 DRP được ghi nhận trên tổng số 265 bệnh nhân, với trung bình có 1,17 DRP/ 1 bệnh nhân/1 chu kỳ và phần lớn có 1 DRP (83,4%). Kết quả này tương đồng với nghiên cứu của Nguyễn Lê Trang [8], tuy nhiên thấp hơn nghiên cứu của Bạch Văn Dương với trung vị 2 DRP/1 chu kỳ [4], [5]. Điều này có thể giải thích do tiêu chuẩn lựa chọn các bệnh nhân trong nghiên cứu sử dụng hóa trị liệu, đồng thời đây cũng là nhóm thuốc tiềm tàng nhiều tác dụng không mong muốn; ngược lại nghiên cứu của tác giả Bạch Văn Dương tiến hành trên nhóm bệnh nhân điều trị nội trú có điều trị bất kỳ nhóm thuốc điều trị ung thư nào. Bên cạnh đó, sự khác biệt này cũng có thể do nghiên cứu của chúng tôi chỉ ghi nhận lại các bệnh án có DRP được sĩ lâm sàng phát hiện và đã có can thiệp mà không phải là tất cả bệnh án rà soát.

Về phân loại DRP theo nhóm thuốc, DRPs liên quan đến hóa chất chiếm tỷ lệ cao nhất (66,1%), tương đồng với kết quả nghiên cứu của Nguyễn Đình Hưng (2023) trên bệnh nhân ung thư đại trực tràng tại Bệnh viện Bạch Mai [7]. Nghiên cứu cũng ghi nhận các DRP trên các nhóm thuốc liên quan đến dự phòng biến cố bất lợi các thuốc điều trị ung thư như nôn/buồn nôn (11,3%) hoặc các thuốc điều trị bệnh mắc kèm (22,6%). Do đó, các dược sĩ lâm sàng cũng có thể cân nhắc triển khai các can thiệp nhằm tối ưu hoá các phác đồ dự phòng đồng thời hỗ trợ các bác sĩ trên các nhóm thuốc dùng kèm góp phần chăm sóc bệnh nhân toàn diện hơn.

Về phân loại DRP theo hệ thống phân loại của Bộ Y tế, các DRP về liều dùng và lựa chọn thuốc chiếm tỷ lệ cao trong nghiên cứu, tương đồng với các nghiên cứu của Nguyễn Lê Trang [8] và Bạch Văn Dương [6] cũng thực hiện trên nhóm bệnh nhân ung thư. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận DRP liên quan đến cần được theo dõi cũng chiếm tỷ lệ khá cao (30,6%). Điều này được giải thích do nghiên cứu này ghi nhận các DRP trên nhóm bệnh nhân được rà soát đơn thuốc và có can thiệp được lâm sàng thường quy tại bệnh viện, thường là nhóm bệnh nhân được sử dụng các thuốc nguy cơ cao như BN hóa trị và cần phải theo dõi lâm sàng và cận lâm sàng.

DRP chiếm tỷ lệ nhiều nhất là nhóm DRP về liều dùng (31,6%), chủ yếu là do liều cao (19,4%). Các trường hợp liều dùng quá cao được ghi nhận thường liên quan đến sử dụng hóa trị liệu trên bệnh nhân suy thận không được hiệu chỉnh liều hoặc hiệu chỉnh liều chưa chính xác theo độ thanh thải creatinin. Kết quả này cao hơn nhiều so với kết quả nghiên cứu của Bạch Văn Dương (2023) (2,4%) [6]. Điều này cho thấy ở Bệnh

viện, nhiều bác sĩ kê đơn còn chưa giám sát chặt chẽ hoặc chưa để ý đến việc hiệu chỉnh liều hoá chất trên các đối tượng bệnh nhân có suy giảm chức năng gan thận. Việc sử dụng liều cao hơn liều chuẩn có thể gây ảnh hưởng lớn tới quá trình điều trị, đặc biệt là an toàn trên bệnh nhân do thuốc điều trị ung thư thường có độc tính cao, chỉ số điều trị hẹp. Bởi vậy, các can thiệp hệ thống bằng cách áp dụng công nghệ thông tin hỗ trợ bác sĩ hiệu chỉnh liều các thuốc trên bệnh nhân dựa trên chức năng gan thận cũng có thể là giải pháp cần nhắc trong giai đoạn tiếp theo.

DRP cần được theo dõi cũng được ghi nhận trong nghiên cứu với tỷ lệ khá cao 30,6%, trong đó, các thuốc được ghi nhận nhiều nhất liên quan đến chống chỉ định dựa trên kết quả công thức máu như 5-fluorouracil (bạch cầu trung tính, BCTT < 3,0 g/l), capecitabin (chu kỳ đầu BCTT < 1,5 g/l hoặc tiểu cầu < 100 g/l), carboplatin (BCTT < 2 g/l), oxaliplatin (BCTT < 2 g/l tại chu kỳ đầu hoặc BCTT < 1,5 g/l trong quá trình điều trị). Nguyên nhân chính dẫn đến các DRP này có thể do bệnh nhân ở giai đoạn muộn/tiến triển cần điều trị ngay, không thể trì hoãn cho đến khi kết quả xét nghiệm máu bình thường, hoặc do bác sĩ đã cân nhắc lợi ích nguy cơ của việc dùng thuốc. Tuy vậy, các DRP này cũng tiềm ẩn các nguy cơ không an toàn khi dùng thuốc cho BN. Bởi vậy, các bệnh nhân nhóm này cần được các dược sĩ lâm sàng chú ý hơn trong quá trình thực hiện rà soát tại các khoa điều trị.

Nghiên cứu cũng ghi nhận đánh giá của nhóm chuyên gia về mức đồng thuận và mức ý nghĩa của các DRP mà dược sĩ lâm sàng phát hiện được. Hầu hết các DRP nhận được sự đồng thuận từ nhóm chuyên gia (84,5%). Đây cũng là tín hiệu tích cực cho thấy sự tương đồng về mặt nhận diện DRP giữa dược

sĩ và các thành viên khác trong nhóm đa ngành chăm sóc bệnh nhân. Điều này là một thuận lợi cho việc trao đổi, đề xuất, triển khai và chấp nhận các can thiệp được lâm sàng. Hơn nữa, các chuyên gia cũng đánh giá mức độ ý nghĩa của các DRP do dược sĩ phát hiện. Đa số các vấn đề được đánh giá ở mức độ 2 và 3 (62,5% và 25%). So với nghiên cứu của Nguyễn Lê Trang, nghiên cứu này có tỉ lệ DRP ở mức độ 2 cao hơn, nhưng tương đồng về tổng tỉ lệ DRP ở mức độ 2, 3 (chiếm tỷ lệ 48,8% và 46,6%) [8]. Nghiên cứu này ghi nhận 5 vấn đề được đánh giá ở mức ý nghĩa đáng kể (mức độ 1) thuộc các trường hợp có chống chỉ định (2 trường hợp), sai thuốc, các chỉ số cận lâm sàng và vấn đề không được phân loại. Các kết quả này là căn cứ hữu ích để định hướng hoạt động được lâm sàng cũng như phân bổ nguồn lực trong giai đoạn tiếp theo. Cần đẩy mạnh các hoạt động được lâm sàng nhằm ngăn chặn đối với nhóm DRP ở mức độ đáng kể. Có chiến lược can thiệp phù hợp các DRP ở mức ý nghĩa thấp hơn nhưng chiếm tỉ lệ lớn hơn như có thể tìm kiếm, xây dựng và áp dụng các công cụ để sàng lọc, cảnh báo hỗ trợ kê đơn để tránh gặp các DRP này.

V. KẾT LUẬN

DRP do dược sĩ phát hiện được trong quá trình thực hành nhận được sự đồng thuận cao của nhóm chuyên gia cho thấy quy trình phát hiện DRP tại bệnh viện là một quy trình hiệu quả. Trong số các DRP, nhóm DRP về dùng thuốc (lựa chọn thuốc và liều dùng) chiếm tỷ lệ nhiều nhất. Hầu hết các DRP được nhóm chuyên gia đánh giá ở mức ý nghĩa trung bình nhưng chưa có sự đánh giá hậu quả thực tế của các DRP này. Do vậy, dược sĩ vẫn cần đẩy mạnh triển khai các hoạt động can thiệp

để giảm thiểu các DRP và ngăn chặn các hậu quả tiềm tàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế**, Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sỹ trong một số bệnh không lây nhiễm 2019: Nhà xuất bản Y học.
2. **Bộ Y tế**, Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị các bệnh lý Ung Bướu của Bộ Y tế. 2020: Nhà xuất bản Y học.
3. **Bộ Y tế**, Dược thư Quốc gia Việt Nam 2018: Nhà xuất bản Y học.
4. **Bộ Y tế** (2021), Quyết định 3547/QĐ-BYT của Bộ Y tế ngày 22/7/2021 về việc ban hành mẫu Phiếu phân tích sử dụng thuốc.
5. **Chính phủ** (2020), Nghị định số 131/2020/NĐ-CP ngày 02/11/2020, Quy định về tổ chức, hoạt động dược lâm sàng của cơ sở khám bệnh, chữa bệnh.
6. **Bạch Văn Dương và cs** (2023), "Phân tích một số vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc ung thư tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội", Tạp Chí Y học Việt Nam, 527(2), pp. 294-299.
7. **Nguyễn Đình Hưng** (2023), Khảo sát các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc trong điều trị ung thư đại trực tràng tại Trung tâm Y học hạt nhân và Ung Bướu, Bệnh viện Bạch Mai, Luận văn Thạc sỹ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
8. **Nguyễn Lê Trang** (2017), Phân tích các vấn đề liên quan đến sử dụng thuốc tại khoa Ung Bướu bệnh viện Vinmec Times City thông qua hoạt động dược lâm sàng, Luận văn thạc sỹ Dược học, Trường Đại học Dược Hà Nội.
9. **Lattard C., Baudouin A., et al.** (2023), "Clinical and economic impact of clinical oncology pharmacy in cancer patients receiving injectable anticancer treatments: a systematic review", J Cancer Res Clin Oncol, 149(10), pp. 7905-7924.
10. **Trần Văn Thuấn, Phạm Tuấn Anh** (2012), "Cancer control in Vietnam: Where are we?", Retrieved, from <https://www.cancercontrol.info/cc2016/cancer-control-in-vietnam-where-we-are/>.

KHÁC

ĐẶC ĐIỂM HÌNH ẢNH VÀ GIÁ TRỊ CỦA CẮT LỚP VI TÍNH ĐA DÂY TRONG CHẨN ĐOÁN TẮC RUỘTNguyễn Hoa Huệ¹, Vương Đức Trung¹, Bùi Dương Hương Ly¹**TÓM TẮT.**

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm hình ảnh và đánh giá giá trị của cắt lớp vi tính (CLVT) đa dây trong chẩn đoán tắc ruột.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 60 bệnh nhân được chụp CLVT ổ bụng đa dây có tiêm thuốc cản quang trước phẫu thuật, được phẫu thuật ổ bụng với chẩn đoán sau mổ là tắc ruột cơ giới tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 9/2022 đến tháng 9/2023. Các đặc điểm hình ảnh trên CLVT được mô tả, đối chiếu với kết quả phẫu thuật nhằm xác định độ nhạy (Se), độ đặc hiệu (Sp), giá trị dự đoán dương tính (PPV), giá trị dự đoán âm tính (NPV).

Kết quả: Dấu hiệu quai ruột non giãn, mức nước – hơi là các dấu hiệu hay gặp lần lượt ở 60/60 (100%) và 56/60 (93,3%) bệnh nhân. Độ đặc hiệu trong chẩn đoán vị trí tắc ruột (ruột non – ruột già) đạt 96,7%. Độ đặc hiệu trong chẩn đoán các nguyên nhân do u, dây chằng và dính lần lượt là 100%, 89,1%, 87,2%. Chẩn đoán biến chứng thiếu máu thành ruột, các dấu hiệu khí trong phúc mạc, khí trong thành ruột, mạc treo

kém/không ngấm thuốc đều đạt độ đặc hiệu 100%.

Kết luận: CLVT đa dây có tiêm thuốc cản quang có giá trị cao trong chẩn đoán tắc ruột cũng như gợi ý một số nguyên nhân và dự báo biến chứng thiếu máu thành ruột.

Từ khóa: tắc ruột, cắt lớp vi tính, thiếu máu, thành ruột.

SUMMARY**IMAGING FEATURES AND VALUES OF MULTI-SLICE COMPUTED TOMOGRAPHY IN DIAGNOSING BOWEL OBSTRUCTION**

Objectives: To describe the imaging features and to assess the value of multi-slice computed tomography (MSCT) in diagnosing bowel obstruction.

Materials and Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted on 60 patients who underwent contrast-enhanced MSCT before surgery and were diagnosed post-operatively with mechanical bowel obstruction at Hanoi Oncology Hospital from September 2022 to September 2023. Imaging features on MSCT were described and compared with surgical findings to determine sensitivity (Se), specificity (Sp), positive predictive value (PPV), and negative predictive value (NPV).

Results: The most common imaging signs were dilated small bowel loops and air-fluid levels, appeared in 60 (100%) and 56 (93.3%)

¹Khoa Chẩn đoán hình ảnh, Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Hoa Huệ

Email: nguyenhoahue28@gmail.com

Ngày nhận bài: 25/04/2024

Ngày phản biện khoa học: 09/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

patients, respectively. The specificity of identifying the obstruction site (small bowel vs. large bowel) was 96.7%. Specificities of diagnosing obstruction causes including tumor, ligament, and adhesion were 100%, 89.1%, and 87.2%, respectively. The specificity of diagnosing ischemic bowel wall, as well as signs of free intraperitoneal air, pneumatosis intestinalis, and poorly/non-enhancing mesentery, was all 100%.

Conclusion: Contrast-enhanced multi-slice CT is highly valuable in diagnosing bowel obstruction, identifying potential causes, and predicting complications such as ischemic bowel wall.

Keywords: bowel obstruction, computed tomography, ischemia, bowel wall.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tắc ruột là một cấp cứu bụng ngoại khoa thường gặp với các rối loạn sinh lý bệnh trầm trọng (3). Đặc biệt biến chứng thiếu máu thành ruột có liên quan đến tiên lượng nặng của bệnh nhân (6). Vì vậy, việc chẩn đoán sớm và chính xác hội chứng tắc ruột cũng như phát hiện sớm nguyên nhân và các biến chứng của tắc ruột đóng vai trò quan trọng giúp can thiệp kịp thời.

Chẩn đoán hình ảnh có giá trị trong chẩn đoán bệnh, trong đó CLVT đa dãy được coi là phương pháp đầu tay trong chẩn đoán sớm tắc ruột cũng như chẩn đoán vị trí và nguyên nhân tắc, giúp khắc phục các hạn chế của siêu âm và X quang. Ngoài ra, CLVT có tiêm thuốc cản quang có giá trị trong việc dự báo biến chứng thiếu máu thành ruột (4). Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mô tả đặc điểm hình ảnh và đánh giá giá trị của CLVT đa dãy trong chẩn đoán tắc ruột.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật ổ bụng với chẩn đoán sau mổ là tắc ruột cơ giới và được thực hiện chụp CLVT ổ bụng 64/128 dãy có tiêm thuốc cản quang trước phẫu thuật tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 9 năm 2022 đến tháng 09 năm 2023, có hồ sơ bệnh án đầy đủ và đồng ý tham gia nghiên cứu.

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

Cỡ mẫu nghiên cứu: mẫu toàn bộ

Phương pháp chụp CLVT

Thăm khám được thực hiện trên máy cắt lớp vi tính 64/128 dãy tại khoa Chẩn đoán hình ảnh, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội với thông số kỹ thuật bao gồm: kV 120-140, mAs 150-250, độ dày lớp cắt 5mm, tái tạo 0,625mm, trường thăm khám từ vòm hoành đến khớp mu. Tất cả các bệnh nhân được sử dụng thuốc cản quang loại tan trong nước là Xenetix, liều dung 1,5mk/kg cân nặng, bơm tiêm máy, tốc độ 3ml/s. Các lớp cắt thực hiện thời điểm trước tiêm và sau tiêm thuốc cản quang: thì động mạch thực hiện ở thời điểm 25-30 giây sau tiêm thuốc, thì tĩnh mạch thực hiện ở giây 60-70 tính từ lúc bắt đầu tiêm thuốc. Tái tạo hình ảnh đa bình diện (axial, coronal, sagital) và được chuyển qua hệ thống lưu trữ và truyền hình ảnh trong y khoa (PACS).

Phân tích hình ảnh

Các dấu hiệu CLVT chẩn đoán tắc ruột bao gồm: mức nước – hơi (hình ngăn cách hơi ở phía trên còn dịch lắng ở phía dưới). Quai ruột non giãn (quai ruột non có đường kính > 2,5cm được đo từ thành ngoài tới thành ngoài đối diện ở đoạn gần). Dấu hiệu phân trong lòng ruột non (cấu trúc hỗn hợp tỷ trọng xen lẫn bóng khí hình ống trong lòng

quai ruột non giãn ở trước vị trí chuyển tiếp). Vị trí chuyển tiếp (vị trí thay đổi khẩu kính rất rõ rệt giữa quai ruột đoạn gần bị giãn và quai ruột đoạn xa bị xẹp). Dấu hiệu xoáy nước (ruột quay xung quanh mạc treo dẫn đến xoáy của mạc mạc treo). Dấu hiệu mỏ chim (sự thu hẹp đột ngột từ từ đường kính ruột đến vị trí xoắn). Dày thành ruột (thành ruột dày được đo tại vị trí dày nhất của quai ruột giãn, đo ở hình CLVT thì tĩnh mạch, theo chiều vuông góc với lòng ruột, được cho là dày khi $> 3\text{mm}$ đối với ruột non và $> 5\text{mm}$ đối với ruột già). Thành ruột ngấm thuốc kém (so sánh mức độ ngấm thuốc của quai ruột giãn ngay trên vị trí chuyển tiếp với các quai ruột khác cùng mặt cắt trên phim CLVT thì tĩnh mạch, thành ruột ngấm thuốc kém hơn). Mạc treo ngấm thuốc kém (so sánh mức độ ngấm thuốc với mạc treo ruột lân cận, mạch máu mạc treo bắt thuốc kém hơn). Phù và thâm nhiễm mạc treo (tăng đậm độ mờ, mờ mờ mạc treo tương ứng với quai ruột giãn ngay trên vị trí chuyển tiếp, so với mờ mạc treo của các quai ruột khác). Khí trong thành ruột (với hình lưới liềm hoặc các bọt khí trong thành ruột). Khí tự do ổ bụng (bóng khí trong phúc mạc và ngoài ống tiêu hóa). Thành ruột hình bia (hình ảnh lớp dưới niêm của quai ruột giãn ngay trên vị trí chuyển tiếp bắt thuốc kém hơn so với lớp niêm mạc và thanh mạc). Dịch tự do ổ bụng (lượng bắt thường của dịch màng bụng).

Xác định vị trí tắc: hồi tràng (điểm chuyển tiếp nằm tại vị trí bên trái khoang phúc mạc, đường kính ruột thường $> 3\text{cm}$, thành dày hơn, nhiều mạch máu hơn, nhiều lớp gấp thành mạch hơn đoạn ruột phía dưới. Mạc treo chứa nhiều mỡ hơn). Hồi tràng (điểm chuyển tiếp nằm tại vị trí bên phải và phía dưới khoang phúc mạc, kích thước thành ruột $< 2\text{cm}$, thành mỏng hơn, ít mạch

máu hơn, ít lớp gấp thành mạch hơn đoạn ruột phía trên. Mạc treo chứa ít mỡ hơn). Manh tràng (đoạn nối giữa hồi tràng và đại tràng, có hình túi cùng, thiết diện tròn, đường kính từ 6-8cm, cao 6cm, nằm ở hố chậu phải). Đại tràng (đoạn nối giữa manh tràng và trực tràng, có đường kính nhỏ dần từ đại tràng lên đến đại tràng sigma). Trực tràng (nằm trong tiểu khung ngay trước xương cùng, tiếp nối với đại tràng sigma ngang mức đốt sống cùng S3 đến ống hậu môn)

Xác định nguyên nhân tắc ruột trên CLVT: Xoắn ruột (dấu hiệu mỏ chim, dấu hiệu cuộn xoáy, quai ruột hình chữ U hay chữ C giúp định hướng đến nguyên nhân xoắn ruột). Lòng ruột (hình bia khi cắt ngang khối lòng, hình xúc xích hoặc hình giả thận khi cắt dọc khối lòng). Tắc ruột do dính (chẩn đoán loại trừ khi không thấy nguyên nhân gì khác trong lòng ruột, tại thành ruột và ngoài thành ruột gây tắc ruột). Tắc ruột do dây chằng (hình ảnh rãnh mỡ “fat notch sign” tại vị trí chuyển tiếp). Bã thức ăn (hình ảnh nhiều mảnh vụn thức ăn tạo khối hình oval ngay tại vị trí chuyển tiếp). Khối u (thành ruột dày không đều, mất cấu trúc lớp của ống tiêu hóa, bắt thuốc không đồng nhất). Tắc ruột do viêm (thành ruột dày đều, còn cấu trúc lớp của ống tiêu hóa, thâm nhiễm mỡ xung quanh). Thoát vị ngoại (thấy nguyên nhân gây tắc ruột là thoát vị ra ngoài thành bụng mà tạng thoát vị là một quai ruột). Thoát vị nội (hình ảnh quai ruột đóng giãn lớn hình chữ C hoặc chữ U chứa đầy dịch, sự di chuyển của mạch máu mạc treo, sự kéo dài và hội tụ về vị trí tắc).

Xử lý và phân tích số liệu

Số liệu được nhập bằng phần mềm Epidata 3.0 và phân tích bằng phần mềm

SPSS 22.0. Những thống kê mô tả được sử dụng bao gồm: trung bình, trung vị và độ lệch chuẩn cho các biến số định lượng và tần số, tỷ lệ phần trăm cho các biến số định tính. Đối chiếu hình ảnh CLVT với kết quả phẫu thuật để tính số bệnh nhân có kết quả dương tính thật, dương tính giả; âm tính thật và âm tính giả. Từ đó xác định độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị dự báo dương tính, giá trị dự báo âm tính của chụp CLVT trong chẩn đoán nguyên nhân tắc ruột và giá trị của những dấu hiệu dự đoán biến chứng thiếu máu nặng hoặc hoại tử thành ruột.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi có 60 bệnh nhân đạt tiêu chuẩn nghiên cứu. Dựa vào kết quả chẩn đoán sau phẫu thuật có 26 bệnh nhân tắc ruột do nguyên nhân u, 13 bệnh nhân do dính, 14 bệnh nhân do dây chằng, 4 bệnh nhân do nguyên nhân viêm, 2 bệnh nhân do lồng ruột và 1 bệnh nhân do bã thức ăn. Đánh giá biến chứng thiếu máu thành ruột có 8 bệnh nhân thuộc nhóm có biến chứng thiếu máu thành ruột nặng hoặc hoại tử ruột và 52 bệnh nhân thuộc nhóm không có dấu hiệu thiếu máu thành ruột.

Bảng 1. Dấu hiệu hình ảnh thường gặp trong tắc ruột trên CLVT

Hình ảnh trên cắt lớp vi tính	Số lượng BN (n)	Tỷ lệ (%)
Quai ruột giãn	60	100
Mức nước – hơi	56	93,3
Dấu hiệu mỏ chim	5	8,3
Dấu hiệu phân trong ruột non	7	11,7
Dịch tự do ổ bụng	51	85
Hình ảnh khác	3	5,0
Tổng số	60	100

Nhận xét: Toàn bộ bệnh nhân đều có hình ảnh quai ruột giãn trên CLVT (100,0%). Hình ảnh mức nước - hơi là dấu hiệu hình ảnh phổ biến thứ 2 (93,3%). Đường kính quai ruột giãn trung bình là $40,1 \pm 8,1$ mm.

Bảng 2. Giá trị của CLVT trong chẩn đoán vị trí tắc ruột

Chẩn đoán trên CLVT	Chẩn đoán sau phẫu thuật		Độ nhạy (95% CI)	Độ đặc hiệu (95% CI)	PPV (95% CI)	NVP (95% CI)
	Ruột non	Ruột già				
Ruột non	32	1	97,0	96,3	97,0	96,3
Ruột già	1	26	(93,8;99,2)	(90,3;98,7)	(93,8;99,2)	(90,3;98,7)

Nhận xét: Chẩn đoán vị trí tắc, hình ảnh trên CLVT có độ nhạy 97%, độ đặc hiệu là 96,3%, giá trị dương tính là 97%, giá trị âm tính là 96,3%.

Mạc treo kém hoặc không ngấm thuốc						
Có	2	0	25	100	100	89,7
Không	6	52	(19,3;44,7)	(92,7;100)	(92,7;100)	(82,7;95,1)
Khí trong thành ruột						
Có	3	0	37,5	100	100	91,2
Không	5	52	(30,2;60,1)	(92,7;100)	(92,7;100)	(82,7;94,7)

Nhận xét: Các dấu hiệu có độ đặc hiệu cao bao gồm: thâm nhiễm mỡ mạc treo, thành ruột kém/không ngấm thuốc, mạc treo kém/không ngấm thuốc, thành ruột hình bia, khí trong phúc mạc, khí trong thành ruột.

IV. BÀN LUẬN

Tắc ruột là một trong những cấp cứu ngoại khoa thường gặp. Tuy đã có nhiều tiến bộ trong lĩnh vực hồi sức và ngoại khoa nhưng tắc ruột vẫn là một thách thức trong điều trị, trong đó có yêu cầu về chẩn đoán chính xác và kịp thời. Hình ảnh quai ruột non giãn được coi là dấu hiệu hình ảnh giúp chẩn đoán tắc ruột. Trong 60 bệnh nhân được chẩn đoán sau mổ là tắc ruột thì 100% có dấu hiệu hình ảnh này trên CLVT, trong đó đường kính quai ruột non giãn trung bình đo được là 4,01cm, điều này càng khẳng định hơn giá trị của dấu hiệu trong chẩn đoán tắc ruột. Dấu hiệu mức nước - hơi được ghi nhận với tỷ lệ cao 93,3% phù hợp với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Văn Khánh (2). Tuy nhiên có 4 bệnh nhân tắc ruột không có dấu hiệu hình ảnh này. Dấu hiệu mức nước - hơi được tạo ra do sự ứ đọng dịch và khí ở quai ruột giãn phía trên chỗ tắc. Trong trường hợp tắc ruột giai đoạn muộn có sự ứ đọng nhiều dịch trong quai ruột non thì không có dấu hiệu hình ảnh này. Vì vậy, dấu hiệu mức nước - hơi trong quai ruột non giãn được coi là dấu hiệu hỗ trợ chứ không phải là dấu hiệu chính trong chẩn đoán tắc ruột.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng số bệnh nhân được chẩn đoán đúng vị

trí tắc (ruột non, ruột già) là 58/60, chiếm tỷ lệ 96,7%. Có 1 BN trước mổ được chẩn đoán là tắc ruột non nhưng kết quả sau mổ là tắc ruột tại vị trí manh tràng, BN này có bệnh lý gù vẹo cột sống gây hạn chế đánh giá, đây có thể là nguyên nhân dẫn đến sai sót trong quá trình chẩn đoán. Có 1 BN trước mổ được chẩn đoán là tắc ruột già nhưng sau mổ cho chẩn đoán tắc ruột non, nguyên nhân do u ở vị trí hồi tràng sát van Bauhin gây hạn chế đánh giá.

Độ nhạy của chẩn đoán do dây chằng và dính đều không cao, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Văn Khánh (2). Việc chẩn đoán nguyên nhân dây chằng và dính trên CLVT là một chẩn đoán loại trừ khi tại điểm chuyển tiếp không thấy các dấu hiệu gợi ý nguyên nhân khác từ thành ruột, trong lòng ruột hay bên ngoài thành ruột vì trên CLVT không đánh giá được dấu hiệu trực tiếp của dây chằng hay dải dính. Hai nguyên nhân này có cùng cơ chế hình thành sau một phẫu thuật ổ bụng trước đó tuy nhiên tắc ruột do dây chằng có nguy cơ gây nghẹt ruột lớn hơn so với tắc ruột do dính (5). Vì vậy, phân biệt giữa hai nguyên nhân này có ý nghĩa trong việc dự báo khả năng nghẹt ruột. Có thể dựa vào dấu hiệu rãnh mỡ “fat notch sign” để chẩn đoán phân biệt giữa nguyên nhân do dính và nguyên nhân do dây chằng nhưng đây cũng chỉ là dấu hiệu gián tiếp đặt ra khó khăn trong việc nhận biết (5). Với những trường hợp tắc ruột do u, CLVT chẩn đoán đúng được 25/26 trường hợp. Có 1 trường hợp được chẩn đoán tắc ruột do viêm

ruột non, sau mổ cho kết quả là u hồi tràng. Điều này có thể giải thích tỷ lệ BN u ruột non là hiếm gặp. Trong các bệnh nhân có tổn thương u của nghiên cứu, chỉ có 1 trường hợp là u ruột non, còn 25 trường hợp còn lại đều là u ruột già.

Dấu hiệu khí tự do trong phúc mạc là biểu hiện sự tổn thương thành ruột nặng định hướng đến biến chứng thủng ruột. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 2 trường hợp có dấu hiệu hình ảnh khí tự do ổ bụng tương ứng với có biến chứng thủng ruột được chẩn đoán sau phẫu thuật. CLVT độ đặc hiệu lên đến 100% nhưng độ nhạy thấp 25%, thấp hơn so với các nghiên cứu trước đó (2). Có thể được giải thích do các bệnh nhân tắc ruột trong nghiên cứu được phẫu thuật không quá muộn nên tỷ lệ thủng ruột ít hơn.

Dấu hiệu mạc treo ngấm thuốc kém hoặc không ngấm thuốc ở nhóm thiếu máu hoặc hoại tử ruột trong nghiên cứu của chúng tôi có độ nhạy và độ đặc hiệu là 25% và 100%, so với 70% và 88% ở nghiên cứu của Nakashima (6). Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy rằng dấu hiệu mạch máu mạc treo ngấm thuốc kém chủ yếu ở bệnh nhân hoại tử ruột, đây là dấu hiệu rất có giá trị trong việc định hướng thiếu máu thành ruột nặng hoặc hoại tử.

Xuất hiện khí trong thành ruột cho thấy hàng rào niêm mạc bị phá vỡ nên khí trong lòng ruột, theo các tĩnh mạch cửa về gan. Dấu hiệu này biểu hiện tình trạng hoại tử niêm mạc hoặc rách niêm mạc do chấn thương ruột. Hình ảnh khí thành ruột nên tái tạo trên mặt phẳng khác nhau sẽ đáng tin cậy hơn do hình ảnh bọt khí kẹt giữa hai nếp gấp niêm mạc ruột trong quai ruột đầy dịch khi cắt ngang qua bọt khí sẽ tạo hình ảnh liềm khí giống khí trong thành ruột ở một quai ruột dày nếu cắt ngang qua van ruột. Trong nghiên cứu có 3 bệnh nhân có dấu hiệu khí

trong thành ruột thì đều được chẩn đoán là hoại tử ruột sau phẫu thuật. Từ đó cho thấy dấu hiệu khí trong thành ruột có độ đặc hiệu rất cao 100% trong chẩn đoán thiếu máu thành ruột nặng hoặc hoại tử. Điều này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Lê Duy Mai Huyền (1).

V. KẾT LUẬN

CLVT đa dãy có tiêm thuốc cản quang có giá trị cao trong chẩn đoán tắc ruột cũng như gợi ý một số nguyên nhân và dự báo biến chứng thiếu máu thành ruột.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Huyền LDM.** Giá trị của hình ảnh X quang cắt lớp điện toán (CT scan) trong chẩn đoán tắc ruột do thắt. Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh. 2011;14(1):89-94.
2. **Khánh NV.** Giá trị của cắt lớp vi tính 16 dãy trong chẩn đoán tắc ruột. Tạp chí Y học Việt Nam. 2019;481(BV1):241-4.
3. **Tuấn TV.** Tắc ruột. Bài giảng bệnh học ngoại khoa dành cho Y4. 1: Nhà xuất bản Y học; 2022. p. 45-63.
4. **Altintoprak F, Degirmenci B, Dikicier E, Cakmak G, Kivilcim T, Akbulut G, et al.** CT findings of patients with small bowel obstruction due to bezoar: a descriptive study. ScientificWorldJournal. 2013;2013: 298392.
5. **Delabrousse E, Lubrano J, Jehl J, Morati P, Rouget C, Manton GA, Kastler BA.** Small-bowel obstruction from adhesive bands and matted adhesions: CT differentiation. AJR Am J Roentgenol. 2009;192(3):693-7.
6. **Nakashima K, Ishimaru H, Fujimoto T, Mizowaki T, Mitarai K, Nakashima K, et al.** Diagnostic performance of CT findings for bowel ischemia and necrosis in closed-loop small-bowel obstruction. Abdom Imaging. 2015;40(5):1097-103.

TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ PHỔI GIAI ĐOẠN IV TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI NĂM 2023

Bùi Thị Kim Huế^{1,2}, Nguyễn Quang Dũng², Bùi Vinh Quang¹,
Trần Châu Quyên¹, Nguyễn Thị Loan¹, Trần Thị Năm¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV điều trị hóa chất tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2023.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên người bệnh (NB) ung thư phổi giai đoạn IV điều trị hóa chất tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội trong năm 2023, mô tả đặc điểm tình trạng dinh dưỡng sử dụng công cụ PG-SGA.

Kết quả: 170 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn tham gia nghiên cứu, độ tuổi trung bình: $59,1 \pm 7,8$. Tỷ lệ suy dinh dưỡng (SDD) theo BMI của đối tượng nghiên cứu là 48,8%, trong đó ở nam cao hơn nữ (lần lượt là 51,9% và 39%). Theo phân loại chu vi vòng cánh tay, tỷ lệ nam giới có nguy cơ suy dinh dưỡng cao hơn nữ giới (17,8% và 12,2%). Theo phân loại chu vi vòng bắp chân, tỷ lệ nữ giới có nguy cơ suy dinh dưỡng cao hơn nam giới (90,2% và 85,3%). Tỷ lệ người bệnh có nguy cơ suy dinh dưỡng hoặc suy dinh dưỡng vừa (PG-SGA B) là 62,4% và 33,5% người bệnh suy dinh dưỡng nặng (PG-SGA C). Hầu hết người bệnh (cả nam và nữ) cần hỗ trợ về dinh dưỡng, tỉ lệ cần can thiệp dinh dưỡng tích cực lên

tới 82,9% ở cả 2 giới. Xét về các triệu chứng ảnh hưởng đến ăn uống, vấn đề thường gặp nhất là chán ăn (77,6%), tỉ lệ mệt mỏi và khô miệng là tương đương (lần lượt là 67,6% và 65,9%).

Kết luận: Người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV điều trị hóa chất có tỉ lệ bị suy dinh dưỡng cao theo công cụ PG-SGA trong quá trình điều trị nội trú và cần được tăng cường đánh giá, chăm sóc dinh dưỡng.

Từ khóa: Tình trạng dinh dưỡng, Ung thư phổi, giai đoạn IV.

SUMMARY

NUTRITIONAL STATUS OF STAGE IV LUNG CANCER PATIENTS AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL IN 2023

Objectives: To evaluate the nutritional status of stage IV lung cancer patients undergoing chemotherapy at Hanoi Oncology Hospital in 2023.

Subjects and Methods: A cross-sectional descriptive study on patients with stage IV lung cancer receiving chemotherapy at Hanoi Oncology Hospital in the year 2023, using PG-SGA instrument to describe and evaluate their nutritional status.

Results: 170 eligible patients were enrolled. Their mean age was 59.1 ± 7.8 years. Malnutrition rate according to BMI classification was 48.8%, of which men had higher rate than women (51.9% vs. 39%). According to arm circumference classification, the rate of men at risk of malnutrition was higher than women (17.8% vs. 12.2%), whereas according to calf

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính:

Email:

Ngày nhận bài: 03/06/2024

Ngày phản biện khoa học: 09/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

circumference classification, women's rate was higher than men's (90.2% vs 85.3%); 62.4% of patients had moderate malnutrition or at risk of malnutrition (PG-SGA B) and 33.5% had severe malnutrition (PG-SGA C). Most patients (both male and female) required nutritional support, those requiring active nutritional intervention were up to 82.9% in both sexes. In terms of eating problems, the most common was anorexia (77.6%), the rates of fatigue and xerostomia were similar (67.6% and 65.9%, respectively).

Conclusion: According to PG-SGA instrument, patients with stage IV lung cancer undergoing chemotherapy were at high risk of malnutrition during hospitalization and required to enhance nutritional evaluation and care..

Keywords: Nutritional status, Lung cancer, Stage IV.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tại Việt Nam, ung thư phổi là loại ung thư thường gặp thứ 2 ở cả nam và nữ ¹. Người bệnh ung thư phổi có nguy cơ suy dinh dưỡng cao trong quá trình mắc bệnh và điều trị do đa phần được phát hiện khi ở giai đoạn muộn ². Các nghiên cứu trên thế giới đã cho thấy suy dinh dưỡng làm giảm chất lượng cuộc sống và liên quan tới dung nạp điều trị ³.

Khi phát hiện ở giai đoạn muộn, người bệnh thường được điều trị hóa chất (hóa trị). Hóa trị gây nhiều tác dụng phụ, biến chứng như khô miệng, thay đổi vị giác, mệt mỏi, buồn nôn và chán ăn, ảnh hưởng tới tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ⁴. Hiện tại, ở Việt Nam, một số nghiên cứu đã đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư phổi, tuy nhiên công cụ sử dụng thường là SGA và đánh giá trên tất cả giai đoạn bệnh, trong khi PG-SGA là công cụ được khuyến nghị như một công cụ đặc hiệu trong

đánh giá tình trạng dinh dưỡng cho người bệnh ung thư do có đánh giá các vấn đề dinh dưỡng thường gặp, phân loại mức độ suy dinh dưỡng và có đánh giá thang điểm để xác định loại hình can thiệp dinh dưỡng cần thực hiện với mỗi người bệnh ⁵.

Nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: mô tả đặc điểm tình trạng dinh dưỡng sử dụng công cụ PG-SGA trên người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV điều trị hóa chất tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2023.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả cắt ngang

- **Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính cho một tỷ lệ:**

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

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu cần có

α : Mức ý nghĩa thống kê. Lấy giá trị $\alpha = 0,05$

$Z_{(1-\alpha/2)} = 1,96$ (với giá trị $\alpha = 0,05$, độ tin cậy 95%)

p: Tỷ lệ người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV có phân loại PG-SGA mức B và C (suy dinh dưỡng và nguy cơ) của Nguyễn Thị Mơ và cộng sự ⁶ là 74,4% ($p = 0,744$ thì $(1-p) = 0,256$).

d: Sai số cho phép lấy $d=0,07$

Cỡ mẫu tối thiểu cho nghiên cứu là 149 đối tượng. Thêm 15% dự phòng bỏ cuộc, cỡ mẫu cho nghiên cứu này là 170 đối tượng.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Người bệnh trong độ tuổi 20 – 65, cả 2 giới, được chẩn đoán xác định ung thư phổi giai đoạn IV điều trị hóa chất đơn thuần và chưa từng điều trị phương pháp điều trị khác như phẫu thuật, xạ trị.

Tiêu chuẩn loại trừ: các trường hợp người bệnh trong tình trạng cấp cứu, huyết

động không ổn định, không thể đứng vững trên bàn cân hoặc không đáp ứng được các tiêu chuẩn kỹ thuật của đo chiều cao người trưởng thành, người bệnh mắc bệnh lý tâm thần hoặc người nhà không thể hợp tác.

Quy trình nghiên cứu:

Người bệnh được thu thập số liệu nhân trắc (cân nặng, chiều cao, chu vi vòng cánh tay, chu vi vòng bắp chân), đánh giá tình trạng dinh dưỡng bằng bộ công cụ PG SGA.

Thu thập nhân trắc: theo yêu cầu chuẩn hóa kỹ thuật: tuân theo hướng dẫn của Cục quản lý dịch bệnh Hoa Kỳ CDC (United State of Centres for Disease Control and Prevention) trong Tổng điều tra về sức khỏe và dinh dưỡng NHANCES (National Health And Nutrition Examination Survey)- quy trình điều tra nhân trắc (Anthropometry Procedures Manual).

Trọng lượng (cân nặng) được đo tư thế đứng trên cân bàn Tanita BC-541N, sản xuất tại Trung Quốc, khả năng cân tối đa 100kg. Kết quả được ghi với độ chính xác 0,1kg và cởi bỏ toàn bộ giày dép, dây lưng, điện thoại, chìa khóa (là những vật dụng ảnh hưởng tới trọng lượng thực của người bệnh).

Chiều cao được đo ở tư thế đứng bằng thước đo chiều cao di động SECA 217 (Hamburg, Đức). Đối tượng cởi bỏ toàn bộ giày dép, kẹp tóc, mũ và xoắn tóc (với nữ tóc dài), đứng tựa lưng vào thước với 9 điểm chạm (2 gót chân, 2 bắp chân, 2 hông, 2 bả vai và móm cằm), hai tay song song với trục cơ thể. Đối tượng nhìn thẳng theo mặt phẳng Frankfort. Kết quả đo được ghi lại với độ chính xác 1mm.

Chỉ số BMI được tính bằng cân nặng (kg) chia bình phương chiều cao (m). ($BMI = \text{kg/m}^2$). Kết quả được phân loại thành thiếu năng lượng trường diễn, bình thường, thừa cân hoặc béo phì theo phân loại của Tổ chức

y tế thế giới (World health organization, WHO).

Các chu vi vòng cánh tay (VCT) và chu vi vòng bắp chân (VBC) được đo bằng thước dây không co giãn có độ dài 60cm.

+ Đo chu vi vòng cánh tay: thực hiện trên tay không thuận. tiến hành đo tay không thuận hoặc tay không liệt của đối tượng. Đặt cánh tay của đối tượng vuông góc với khuỷu tay và song song với trục cơ thể của đối tượng, xác định móm cùng vai của xương cánh tay và móm khuỷu, sau đó đặt thước nối 2 điểm này và xác định điểm giữa xương cánh tay. Kéo cánh tay của đối tượng song song với trục cơ thể, quấn thước đo quanh điểm giữa theo mặt phẳng vuông góc với trục cánh tay và có được kết quả số đo chu vi vòng cánh tay (VCT) với độ chính xác 1mm. Ngưỡng phân loại là 22 cm và 23 cm lần lượt ở nữ và nam ⁷.

+ Đo chu vi vòng bắp chân: Đối tượng ngồi trên ghế với đùi của chân không thuận vuông góc với cẳng chân và song song với mặt đất, bàn chân đặt áp sát vào mặt đất. Xác định vị trí có chu vi lớn nhất ở bắp chân, quấn thước quanh vị trí lớn nhất của vòng bắp chân theo mặt phẳng vuông góc với trục cẳng chân và có được kết quả số đo chu vi vòng bắp chân (VBC) với độ chính xác 1mm. Ngưỡng phân loại: nguy cơ vừa < 34cm và nguy cơ cao < 32cm ở nam, lần lượt là < 33 và < 31cm ở nữ ⁸.

- Đánh giá chủ quan tổng thể dựa vào người bệnh (Patient- generated subjective global assessment – PG-SGA)

Đánh giá PG-SGA trên tất cả người bệnh. Phần 1 bao gồm 4 yếu tố đánh giá là tình trạng sụt cân, các triệu chứng liên quan đến

dinh dưỡng, đặc điểm khẩu phần và khả năng thực hiện chức năng, được tính điểm theo từng phần, dinh dưỡng viên ghi nhận số điểm vào phiếu dựa trên lời khai của người bệnh. Phần 2 bao gồm các nhận định của dinh dưỡng viên và tình trạng bệnh và mối liên quan với nhu cầu dinh dưỡng, nhu cầu chuyển hóa và các thăm khám về thể chất. Đánh giá PG-SGA dựa vào biểu mẫu đã được dịch sang tiếng Việt và đã được sử dụng trong các nghiên cứu trước⁵. Điểm càng cao thể hiện nguy cơ suy dinh dưỡng cao hơn, kèm theo gợi ý về nhu cầu can thiệp dinh dưỡng. Tổng điểm 2-3 gợi ý người bệnh và gia đình cần được giáo dục dinh dưỡng và các nhân viên y tế tư vấn (có thể là dinh dưỡng viên, điều dưỡng hoặc bác sĩ) và/hoặc kết hợp can thiệp bằng thuốc nếu có chỉ định. Điểm số từ 4-8 gợi ý người bệnh cần được các dinh dưỡng viên can thiệp kết hợp với các điều dưỡng và bác sĩ điều trị. Tổng điểm ≥ 9 cho thấy người bệnh cần được can thiệp dinh dưỡng tích cực để kiểm soát các triệu chứng. Đồng thời đánh giá PG-SGA cũng phân loại:

+ PG-SGA A (dinh dưỡng tốt): cân nặng ổn định hoặc tăng cân cách đây không lâu; không giảm khẩu phần ăn vào hoặc được cải thiện gần đây; không có bất thường về các chức năng, hoạt động trong 1 tháng qua.

+ PG-SGA B (nghi ngờ có suy dinh dưỡng hoặc suy dinh dưỡng vừa): giảm 5% trong 1 tháng hoặc 10% trong 6 tháng; giảm tiêu thụ khẩu phần ăn; có sự hiện diện của các triệu chứng tác động đến dinh dưỡng; suy giảm các chức năng ở mức độ vừa phải;

mất lớp mỡ dưới da hoặc khối lượng cơ vừa phải

+ PG-SGA C (Suy dinh dưỡng nặng): giảm $>5\%$ cân nặng trong 1 tháng hoặc $>10\%$ trong 6 tháng; thiếu nghiêm trọng về lượng khẩu phần ăn; có sự hiện diện của các triệu chứng tác động đến ăn uống; suy giảm các chức năng mức độ nặng hoặc suy giảm đột ngột; có dấu hiệu rõ ràng của SDD (mất lớp mỡ dưới da, teo cơ...).

Xử lý và phân tích số liệu

Sử dụng phần mềm Epidata 3.1, SPSS 16.0 để nhập và phân tích số liệu. Tất cả số liệu được kiểm tra phân phối của biến số, chỉ số trước khi phân tích để lựa chọn phương pháp trình bày số liệu và kiểm định phù hợp. Sử dụng kiểm định có tham số với các biến ngẫu nhiên liên tục, phân phối chuẩn và sử dụng kiểm định phi tham số với các biến ngẫu nhiên liên tục, không phân phối chuẩn.

Nghiên cứu này được xét duyệt và chấp thuận của Hội đồng khoa học và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh trước khi triển khai nghiên cứu theo quyết định số 1041/QĐ-BVUB ngày 27/4/2023. Đối tượng đồng ý tự nguyện tham gia nghiên cứu

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số 170 người bệnh được tuyển chọn vào nghiên cứu này, tuổi trung bình là $59,1 \pm 7,8$, nam gấp 3 lần nữ (75,9% so với 24,1%); 68,8% có hút thuốc lá và 100% người bệnh sống cùng gia đình.

3.1. Tình trạng dinh dưỡng theo nhân trắc

Kết quả phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI thể hiện ở Bảng 1.

Bảng 1. Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo các ngưỡng phân loại BMI

Phân loại	Ngưỡng BMI theo WHO			Ngưỡng BMI theo IDF		
	Chung	Nam	Nữ	Chung	Nam	Nữ
Thiếu năng lượng trường diễn	83 (48,8)	67 (51,9)	16 (39,0)	83 (48,8)	67 (51,9)	16 (39,0)
Bình thường	84 (49,4)	59 (45,7)	25 (61,0)	76 (44,7)	52 (40,3)	24 (58,5)
Thừa cân	3 (1,8)	3 (2,3)	0	8 (4,7)	7 (5,4)	1 (2,4)
Béo phì	0	0	0	3 (1,8)	3 (2,3)	0

Nhận xét: Kết quả từ Bảng 1 cho thấy tỉ lệ thiếu năng lượng trường diễn với cả 2 ngưỡng phân loại là như nhau, là 48,8% chung cho cả 2 giới, trong đó ở nam cao hơn nữ (lần lượt là 51,9% và 39%).

Bảng 2. Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo các ngưỡng phân loại chu vi vòng cánh tay và chu vi vòng bắp chân

Phân loại	Chu vi vòng cánh tay		Chu vi vòng bắp chân	
	Nam n(%)	Nữ n(%)	Nam n(%)	Nữ n(%)
Không có nguy cơ	106 (82,2)	36 (87,8)	19 (14,7)	4 (9,8)
Nguy cơ vừa	23 (17,8)	5 (12,2)	15 (11,6)	37 (90,2)
Nguy cơ cao			95 (73,6)	0

Nhận xét: Theo phân loại chu vi vòng cánh tay, chỉ có 17,8% nam và 12,2% nữ có nguy cơ suy dinh dưỡng, còn theo phân loại chu vi vòng bắp chân, 85,3% nam có nguy cơ từ vừa tới cao suy dinh dưỡng và 90,2% nữ có nguy cơ suy dinh dưỡng, trong đó 73,6% nam giới có nguy cơ cao còn ở nữ toàn bộ chỉ ở nguy cơ vừa, không có nữ giới nguy cơ cao.

3.2. Tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA

Theo phân loại PG-SGA, số người không có nguy cơ dinh dưỡng (PG-SGA mức độ A) chỉ chiếm 4,1%, suy dinh dưỡng mức độ vừa (PG-SGA mức độ B) chiếm đa số với 62,4% và suy dinh dưỡng nặng chiếm 33,5%.

Bảng 3. Phân loại tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA

Mức độ	Phân loại PG-SGA		
	Chung n(%)	Nam n(%)	Nữ n(%)
Không nguy cơ	7 (4,1)	6 (4,7)	1 (2,4)
Nguy cơ SDD (Mức B)	106 (62,4)	80 (62,0)	26 (63,4)
Suy dinh dưỡng (Mức C)	57 (33,5)	43 (33,3)	14 (34,1)

Bảng 4. Phân loại cấp bậc can thiệp dinh dưỡng theo PG-SGA

Mức độ	Phân loại PG-SGA		
	Chung n(%)	Nam n(%)	Nữ n(%)
0-1 điểm ^a	1 (0,6)	1 (0,8)	0 (0)
2-3 điểm ^b	3 (1,8)	2 (1,6)	1 (2,4)
4-8 điểm ^c	25 (14,7)	19 (14,7)	6 (14,6)
≥ 9 điểm ^d	141 (82,9)	107 (82,9)	34 (82,9)

^a: Không cần can thiệp dinh dưỡng; ^b: người bệnh và gia đình cần được giáo dục dinh dưỡng và các nhân viên y tế tư vấn (có thể là dinh dưỡng viên, điều dưỡng hoặc bác sĩ) và/hoặc kết hợp can thiệp bằng thuốc nếu có chỉ định; ^c: người bệnh cần được các dinh dưỡng viên can thiệp kết hợp với các điều dưỡng và bác sĩ điều trị; ^d: người bệnh cần

được can thiệp dinh dưỡng tích cực để kiểm soát các triệu chứng

Kết quả từ Bảng 4 cho thấy hầu hết người bệnh (cả nam và nữ) ung thư phổi giai đoạn IV cần hỗ trợ về dinh dưỡng trong đó tỉ lệ cần can thiệp dinh dưỡng tích cực lên tới > 80% ở cả 2 giới.

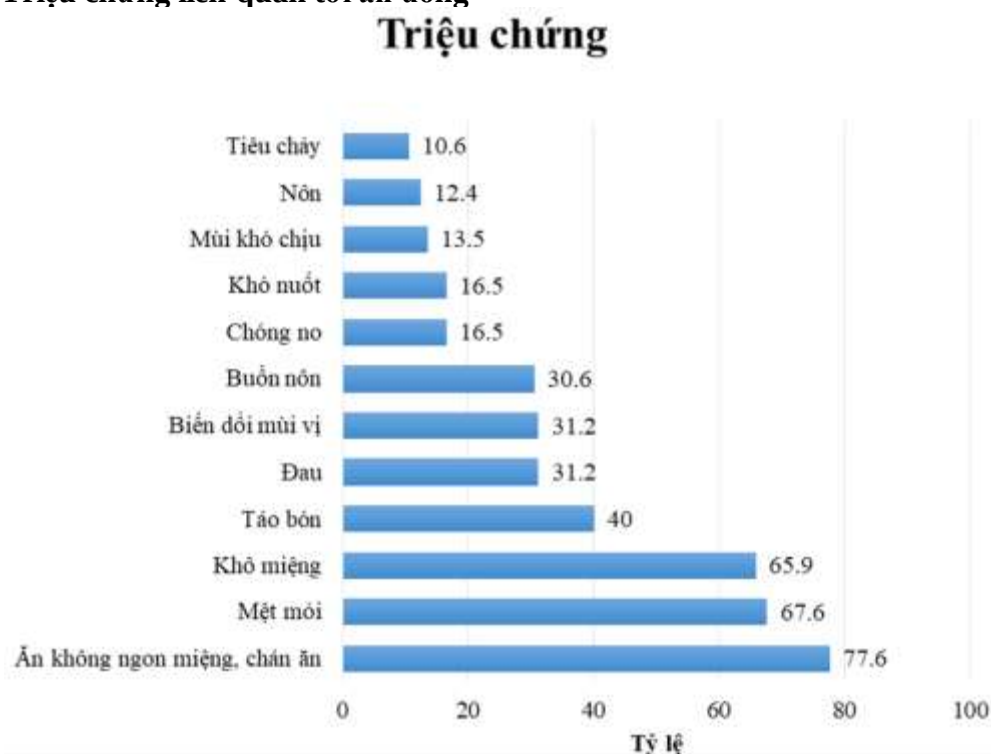
Bảng 5. Tình trạng dinh dưỡng PG-SGA và chỉ số nhân trắc

Đặc điểm	Tình trạng dinh dưỡng			p ^a
	PG-SGA A (n=7)	PG-SGA B (n=106)	PG-SGA C (n=57)	
BMI (kg/m ²)	22.9 ± 2.7	19.7 ± 2.1	18.1 ± 1.8	0.000
Chu vi vòng cánh tay VCT (cm)	28.3 ± 2.4	25.8 ± 2.6	24.2 ± 2.1	0.000
Chu vi vòng bắp chân VBC (cm)	33.6 ± 3.4	30.7 ± 2.9	29.2 ± 4.8	0.000

^a: Kruskal-Wallis Test

Các chỉ số BMI, VCT và VBC cũng giảm dần theo mức độ giảm dần của tình trạng dinh dưỡng theo PG-SGA (Bảng 5).

3.3. Triệu chứng liên quan tới ăn uống



Hình 1. Các triệu chứng ảnh hưởng đến ăn uống của đối tượng nghiên cứu trong 2 tuần qua

Xét về các triệu chứng ảnh hưởng đến ăn uống, vấn đề thường gặp nhất là chán ăn (77,6%), tỉ lệ mệt mỏi và khô miệng là tương đương (lần lượt là 67,6% và 65,9%); các biểu hiện buồn nôn, biến đổi mùi vị, đau và táo bón thường gặp ở 1/3 số đối tượng; các biểu hiện tiêu chảy và nôn chỉ gặp ở khoảng 10% đối tượng. (Hình 1).

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu cho thấy tình trạng SDD phổ biến ở bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IV điều trị nội trú tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Kết quả phân loại tình trạng dinh dưỡng theo BMI trong nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ suy dinh dưỡng chung (thiếu năng lượng trường diễn, BMI < 18,5) là 48,8% trong đó tỉ lệ BMI < 18,5 ở nam là 51,9% và ở nữ là 39%. Tuy nhiên, theo phân loại PG-SGA là công cụ đánh giá chủ quan tổng thể dựa vào người bệnh đặc hiệu cho người bệnh ung thư⁵ thì tỉ lệ có nguy cơ và có suy dinh dưỡng (PG-SGA mức B và C) chung là 95,9%, ở nam giới là 95,3% và 97,6% ở nữ, trong đó tỉ lệ cần can thiệp dinh dưỡng tích cực chung (PG-SGA ≥ 9 điểm) là 82,9% ở cả nam và nữ. Như vậy kết quả cho thấy chỉ số BMI nhận diện được tỉ lệ người bệnh có nguy cơ và có suy dinh dưỡng kém hơn công cụ PG-SGA. Đồng thời, gần như 100% người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV cần được can thiệp dinh dưỡng (hỗ trợ bằng thuốc, sản phẩm dinh dưỡng để kiểm soát các triệu chứng ảnh hưởng tới dinh dưỡng hoặc can thiệp dinh dưỡng tích cực).

Kết quả phân loại tình trạng dinh dưỡng theo chu vi vòng bắp chân với ngưỡng phân loại < 34cm với nam và < 33cm với nữ cho thấy tỉ lệ người bệnh có nguy cơ vừa hoặc cao suy dinh dưỡng là 85,3% ở nam và 90,2% ở nữ, xấp xỉ tỉ lệ nguy cơ suy dinh

dưỡng và có suy dinh dưỡng theo PG-SGA. Còn kết quả phân loại tình trạng dinh dưỡng theo chu vi vòng cánh tay với ngưỡng phân loại 22cm với nữ và 23cm với nam chỉ cho tỉ lệ <20% ở cả nam và nữ, cho thấy theo kết quả nghiên cứu này, chu vi vòng bắp chân có lợi thế hơn chu vi vòng cánh tay trong nhận biết nguy cơ suy dinh dưỡng ở người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV và gợi ý tìm hiểu ngưỡng phân loại phù hợp hơn cho quần thể người bệnh ung thư phổi để chu vi vòng cánh tay trở thành chỉ số hữu ích trong nhận biết nguy cơ suy dinh dưỡng ở quần thể người bệnh này.

Riêng về phân loại suy dinh dưỡng theo công cụ PG-SGA, kết quả nghiên cứu này cho tỉ lệ PG-SGA mức độ B và C (suy dinh dưỡng và nguy cơ) là 95,9%. Kết quả này cao hơn kết quả nghiên cứu của Lê Thị Thu Hà⁹ tại Bệnh viện K năm 2021 (39%) và Nguyễn Thị Mơ và cộng sự trên nhóm đối tượng hóa xạ đồng thời tại Bệnh viện Phổi trung ương (74,4%). Điều này có thể do nghiên cứu này chỉ lựa chọn các đối tượng ung thư giai đoạn IV. Kết quả trong nghiên cứu này của chúng tôi cũng đồng thuận với kết quả của một số nghiên cứu khác trên thế giới. Nghiên cứu của nhóm tác giả Tie Lin và cộng sự trên người bệnh ung thư phổi điều trị hóa chất giai đoạn tiến triển tại bệnh viện đại học Y được Harbin (2016) chỉ ra có 52,9% người bệnh có SDD vừa/nhẹ và 33,8% người bệnh có SDD nặng¹⁰. Năm 2010, một nghiên cứu khác trên người bệnh ung thư phổi giai đoạn IIIB/IV cho kết quả 83,3% người bệnh có nguy cơ SDD và SDD nặng (42,7% PG-SGA B; 40,6% PG-SGA C)¹¹. Nhìn chung, ung thư giai đoạn muộn và điều trị hóa chất có tỉ lệ suy dinh dưỡng cao¹².

Hơn nữa, người bệnh có PG-SGA ≥ 9 cần được can thiệp dinh dưỡng khẩn cấp. Kết

quả của nghiên cứu này cho thấy 82,9 đối tượng có PG-SGA ≥ 9 , gợi ý hầu hết người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV có hóa trị cần được can thiệp dinh dưỡng. Các triệu chứng được ghi nhận có tỉ lệ cao người bệnh ung thư phổi mắc phải là khô miệng, mệt mỏi và chán ăn. Đây có thể là gợi ý giải pháp để cải thiện khẩu phần ăn và tình trạng dinh dưỡng cho người bệnh.

V. KẾT LUẬN

Người bệnh ung thư phổi giai đoạn IV có tỉ lệ suy dinh dưỡng ở cao và hầu hết cần can thiệp dinh dưỡng khẩn cấp.

VI. KHUYẾN NGHỊ

Với người bệnh ung thư phổi, bác sỹ, điều dưỡng và dinh dưỡng viên cần phối hợp trong can thiệp dinh dưỡng tích cực, theo dõi, đánh giá thường xuyên tình trạng dinh dưỡng người bệnh trong suốt quá trình điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Agency for Research on Cancer.** Vietnam: Globocan 2020, (2020).
2. **Tran Thi Thanh Huong, Nguyen Sang, Nguyen Khac KIEM, et al.** Lung Cancer in Vietnam. *Journal of Thoracic Oncology* 2021; 16: 1443-1448.
3. **Bossi P, Delrio P, Mascheroni A, et al.** The Spectrum of Malnutrition/ Cachexia/ Sarcopenia in Oncology According to Different Cancer Types and Settings: A Narrative Review. *Nutrients* 2021; 13: 20210609.
4. **Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, et al.** Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021; 19: 1441-1464.
5. **Bauer J, Capra S and Ferguson M.** Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 779-785.
6. **Nguyễn Thị Mơ, Vũ Thị Quý, Hà Thu Thủy và CS.** Tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư phổi điều trị kết hợp hóa trị và xạ trị tại Bệnh viện Phổi trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam* 2023; 533: 187-191.
7. **Ferro-Luzzi A and James WP.** Adult malnutrition: simple assessment techniques for use in emergencies. *Br J Nutr* 1996; 75: 3-10.
8. **Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, et al.** Calf circumference: cutoff values from the NHANES 1999-2006. *Am J Clin Nutr* 2021; 113: 1679-1687.
9. **Lê Thị Thu Hà, Nguyễn Bích Huyền, Đào Văn Tú và CS.** Tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư phổi điều trị nội trú tại Bệnh viện K, cơ sở Tân Triều năm 2021. *Tạp chí Dinh dưỡng & Thực phẩm* 2022; 18: 50-56.
10. **Lin T, Yang J, Hong X, et al.** Nutritional status in patients with advanced lung cancer undergoing chemotherapy: a prospective observational study. *Nutr Cancer* 2020; 72: 1225-1230. 20191011.
11. **Agarwal E, Ferguson M, Banks M, et al.** Nutritional status and dietary intake of acute care patients: results from the Nutrition Care Day Survey 2010. *Clin Nutr* 2012; 31: 41-47. 2011/08/25.
12. **Gebremedhin TK, Cherie A, Tolera BD, et al.** Prevalence and risk factors of malnutrition among adult cancer patients receiving chemotherapy treatment in cancer center, Ethiopia: cross-sectional study. *Heliyon* 2021; 7: e07362. 20210621.

NGHIÊN CỨU SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA CHẾ ĐỘ ĂN HẠN CHẾ IOD TRONG 2 TUẦN SO VỚI 4 TUẦN ĐỐI VỚI CÂN NẶNG, BMI VÀ CHẤT LƯỢNG CUỘC SỐNG CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ TUYẾN GIÁP

Trần Châu Quyên^{1,2}, Chu Văn Tuynh¹, Đàm Trọng Nghĩa¹,
Bùi Thị Kim Huế¹, Trần Thị Năm¹,
Nguyễn Thị Loan¹, Lê Thị Như Hoa¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả về cân nặng, BMI và chất lượng cuộc sống của chế độ ăn hạn chế iod trong 2 tuần so với 4 tuần của người bệnh ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2021-2022.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu so sánh tiến hành trên 2 nhóm bệnh nhân (56 người/nhóm) có so sánh trước – sau. Một nhóm được tư vấn và thực hiện chế độ ăn hạn chế iod trong 2 tuần; một nhóm được tư vấn và thực hiện chế độ ăn hạn chế iod ≥ 4 tuần theo thường quy. Các chỉ số đánh giá bao gồm cân nặng, BMI và QLQ THY34.

Kết quả: Nhóm hạn chế iod 2 tuần có cân nặng trung bình giảm $0,2 \pm 0,5$ kg, nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần giảm trung bình $0,1 \pm 1,3$ kg. Sự khác biệt giữa cân nặng trước hạn chế iod và sau hạn chế iod sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Nhóm hạn chế iod 2 tuần có BMI trung bình giảm $0,08 \pm 1,1$, nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần giảm trung bình $0,1 \pm 0,5$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Điểm các triệu chứng khác ở bộ đánh giá chất lượng sống QLQ

THY34 ở nhóm hạn chế iod 2 tuần đều thấp hơn nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết luận và khuyến nghị: Chế độ ăn hạn chế iod trong 2 tuần không cho thấy hiệu quả khác biệt so với chế độ ăn hạn chế iod 4 tuần về sự thay đổi cân nặng và BMI trước và sau hạn chế iod. Có sự cải thiện các chỉ số chất lượng cuộc sống ở nhóm sử dụng chế độ ăn hạn chế iod 2 tuần so với chế độ ăn hạn chế iod 4 tuần. Cần mở rộng can thiệp chế độ ăn hạn chế iod trong 2 tuần tại các bệnh viện có điều trị bằng I^{131} để người bệnh được tiếp cận điều trị sớm và nâng cao chất lượng sống.

Từ khóa: chế độ ăn hạn chế iod, ung thư tuyến giáp, BMI, cân nặng, chất lượng cuộc sống.

SUMMARY

A STUDY COMPARING EFFECTS OF THE 2-WEEK VERSUS 4-WEEK LOW-IODINE DIET ON WEIGHT, BMI AND QUALITY OF LIFE OF THYROID

Background: To evaluate the effects of the 2-week versus 4-week low-iodine diet on weight, BMI and the quality of life (QoL) of thyroid cancer patients at Hanoi Oncology Hospital in 2021-2022.

Subjects and Methods: The comparative study with pre-post comparison was conducted on two groups of patients (56 participants/group). One group was counseled and followed a low-

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Viện Dinh dưỡng Quốc gia

Chịu trách nhiệm chính: Trần Châu Quyên

Email: quyentc@bvubhn.vn

Ngày nhận bài: 23/07/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

iodine diet for 2 weeks; the other group was counseled and followed a standard low-iodine diet for ≥ 4 weeks. The evaluation indicators included weight, BMI and QLQ-THY34.

Results: The group with 2-week low-iodine diet had an average weight loss of 0.2 ± 0.5 kg, while the group with ≥ 4 -week low-iodine diet had an average weight loss of 0.1 ± 1.3 kg. The difference between the weight before and after iodine restriction was not statistically significant ($p > 0.05$). The group with 2-week low-iodine diet had an average BMI loss of 0.08 ± 1.1 , the group with ≥ 4 -week low-iodine diet had an average weight loss of 0.1 ± 0.5 , the pre-post difference was not statistically significant ($p > 0.05$). The scores of other symptoms in the THY34 QLQ assessment of the 2-week low-iodine diet group were all lower than those of the ≥ 4 -week low-iodine diet group; this difference is statistically significant ($p < 0.05$).

Conclusions and recommendations: The effectiveness of 2-week low-iodine diet was not different from that of the 4-week low-iodine diet regarding changes in weight and BMI before and after iodine restriction, but there was an improvement of all QoL indicators in the 2-week low-iodine diet group compared to the 4-week low-iodine diet. It is necessary to expand the 2-week low-iodine diet intervention in hospitals that have radioiodine therapy to increase the opportunity for patients to access early treatment and improve the patient's quality of life.

Keywords: low-iodine diet, thyroid cancer, BMI, weight, quality of life

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỉ lệ ung thư tuyến giáp đang gia tăng với tốc độ nhanh chóng trên toàn thế giới và Việt Nam. Theo hướng dẫn thực hành chẩn đoán, điều trị và theo dõi Ung thư tuyến giáp của Hội Y học Ung Bướu Châu Âu

(European Society for Medical Oncology-ESMO) năm 2019 (1), điều trị bằng I^{131} áp dụng sau khi phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và xạ hình toàn thân bằng I^{131} để xác định giai đoạn bệnh và ghi nhận ái lực của I^{131} tại các cơ quan trong cơ thể. Việc ước tính mức độ nguy cơ của bệnh, nguy cơ tái phát giúp xác định điều trị hạn chế iod phóng xạ khi nào và liều bao nhiêu.

Để nâng cao hiệu quả điều trị của I^{131} , người bệnh được yêu cầu thực hiện chế độ ăn hạn chế iod. Hiện nay, người bệnh tại Việt Nam thường được hướng dẫn thực hiện chế độ ăn hạn chế iod trong 4 tuần (2). Tuân thủ nghiêm ngặt chế độ ăn hạn chế iod có thể khiến bệnh nhân lo lắng và tốn thời gian cho nhân viên y tế để theo dõi thực hiện (3).

Việt Nam là quốc gia nằm trong vùng thiếu hạn chế iod. Các khuyến nghị hiện tại trên thế giới chỉ yêu cầu người bệnh hạn chế iod < 50 $\mu\text{g}/\text{ngày}$ trong 1-2 tuần. Chế độ ăn hạn chế iod kéo dài khiến người bệnh mệt mỏi, chán chường, nôn, buồn nôn, hạ natri máu, giảm chất lượng cuộc sống của người bệnh (4). Nghiên cứu này được tiến hành nhằm mục tiêu: đánh giá hiệu quả tư vấn dinh dưỡng tích cực chế độ ăn hạn chế iod trong 2 tuần tới cân nặng, chỉ số khối cơ thể (BMI) và chất lượng cuộc sống so với chế độ của người bệnh ung thư tuyến giáp tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội năm 2021-2022.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) được lựa chọn từ Khoa Ngoại đầu cổ và Phòng khám tuyến giáp, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:** Người bệnh ≥ 18 tuổi, đã phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ tuyến giáp và nạo vét hạch, chẩn đoán ung thư tuyến giáp bằng giải phẫu bệnh và có chỉ định điều

trị bằng I^{131} sau phẫu thuật, đáp ứng đủ các tiêu chuẩn điều trị bằng I^{131} theo kết luận của bác sĩ khoa Y học hạt nhân sau thời gian thực hiện chế độ ăn hạn chế iod. Tất cả đối tượng có khả năng trả lời phỏng vấn, tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Người mắc bệnh bẩm sinh gây ảnh hưởng tới hấp thu, chuyển hóa dinh dưỡng (đái tháo đường typ 1, tổn thương thận cấp tính và bệnh thận mạn tính ở các mức độ) hoặc đã từng điều trị ung thư tuyến giáp trước đó.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: từ tháng 3/2021 đến tháng 4/2022

- Thời gian thu thập số liệu: từ tháng 4/2021 đến tháng 12/2022

- Địa điểm: Khoa Ngoại đầu cổ và Phòng khám tuyến giáp Khoa Y học hạt nhân, bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu can thiệp tư vấn dinh dưỡng tích cực trên 2 nhóm đối tượng có so sánh trước - sau.

2.4. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu: Cỡ mẫu được tính bằng công thức so sánh 2 giá trị trung bình. Vì QLQ THY34 là công cụ mới xây dựng, chưa có nghiên cứu đánh giá trên thế giới, do đó nghiên cứu này mong muốn sai số 10%; tổng cộng có 34 câu hỏi, tổng điểm tối đa = $4 \times 34 = 136$ điểm, do đó tổng điểm sai số (δ) mong muốn là $0,1 \times 136 = 13,6$ điểm. Mong muốn độ lệch chuẩn của điểm (σ) là 34.

Áp dụng phần mềm tính cỡ mẫu PS (PS sample calculation), cần có 51 người bệnh được nghiên cứu để có độ mạnh 80% và sai số để loại bỏ sai lầm loại I là 0,05. Thêm 10% để loại trừ bỏ cuộc, cỡ mẫu cho nghiên cứu này là 56 người bệnh cho mỗi nhóm.

2.5. Phương pháp thu thập số liệu

- Số liệu được thu thập bằng phỏng vấn trực tiếp người bệnh dựa trên bộ câu hỏi soạn sẵn, tại Phòng khám tuyến giáp và Khoa Ngoại đầu cổ, Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội bởi 3 cử nhân dinh dưỡng.

- Phân nhóm ngẫu nhiên: Lập bảng danh sách đối tượng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu vào 2 nhóm nghiên cứu theo kỹ thuật ngẫu nhiên khối, do máy vi tính thực hiện, dựa vào hàm RANDBETWEEN trên microsoft excel. Mỗi nhóm được ký hiệu theo chữ cái tương ứng với chữ cái đầu tiên (nhóm can thiệp và nhóm đối chứng). Người bệnh sẽ được đưa vào nhóm can thiệp hoặc nhóm đối chứng một cách ngẫu nhiên theo thứ tự đã được sắp xếp.

- Tiến trình thu thập số liệu:

Bước 1: Chuẩn hóa bộ công cụ EORTC QLQ THY34 bằng tiếng Việt

Bước 2. Tập huấn phương pháp thu thập số liệu và phương pháp can thiệp nghiên cứu cho điều tra viên.

Bước 3: Thu thập số liệu

* Với nhóm can thiệp:

Đối tượng nhóm can thiệp (theo kết quả lựa chọn ngẫu nhiên) được:

- Thu thập các thông tin về hành chính (Họ tên, địa chỉ, số bệnh án, ngày vào viện, tuổi, giới, nghề nghiệp, trình độ học vấn) dựa vào hồ sơ bệnh án và ghi lại trong phiếu thu thập số liệu

- Đo chiều cao, cân nặng, tính chỉ số BMI

- Tiến hành tư vấn chế độ ăn hạn chế theo đơn vị chuyển đổi thực phẩm, hướng dẫn lựa chọn thực phẩm có hàm lượng thấp thực phẩm có hàm lượng hạn chế iod thấp đã được công bố trong Bảng thành phần thực phẩm Việt Nam 2006 (kết quả định lượng hạn chế iod niệu đã được công bố trong nghiên cứu của nhóm tác giả Bệnh viện

Trung ương Quân đội 108) (5). Dinh dưỡng viên chủ động liên lạc bằng điện thoại với đối tượng và ngày thứ 1, 3,5 và 12 sau can thiệp để kịp thời giải đáp các thắc mắc, băn khoăn trong quá trình thực hiện và nhắc hẹn tới đánh giá sau 14 ngày thực hiện.

- Đánh giá chất lượng cuộc sống bằng bộ công cụ EORTC QLQ THY34 đã được Việt hóa sau 2 tuần thực hiện chế độ ăn hạn chế, ghi nhận kết quả vào mẫu phiếu được thiết kế sẵn

- Đo cân nặng, tính chỉ số BMI sau thời gian thực hiện chế độ ăn hạn chế iod.

* Với nhóm chứng: thu thập số liệu tượng tự trên những đối tượng tự thực hiện chế độ ăn hạn chế iod, thời gian tối thiểu 4 tuần. Đối tượng được tư vấn chế độ ăn hạn chế iod theo đơn vị chuyển đổi thực phẩm, hướng dẫn lựa chọn thực phẩm có hàm lượng hạn chế iod thấp tương tự với nhóm can thiệp, tuy nhiên không liên lạc để tư vấn tích cực và người bệnh tới đánh giá lại sau 4 tuần theo hướng dẫn thường quy của bác sĩ điều trị.

- Cân nặng được đo tư thế đứng, trên cân bàn Tanita BC-541N, sản xuất tại Trung Quốc, khả năng cân tối đa 100kg. Kết quả được ghi với độ chính xác 0,1kg.

- Chiều cao được đo ở tư thế đứng bằng thước đo chiều cao di động SECA 217 (Hamburg, Đức). với 9 điểm chạm (2 gót chân, 2 bắp chân, 2 mông, 2 bả vai và mồm cằm). Kết quả đo được ghi lại với độ chính xác 1mm.

- Chỉ số BMI được tính bằng cân nặng (kg) chia bình phương chiều cao (m). ($BMI = \text{kg/m}^2$).

- Cách tính điểm đánh giá CLCS:

EORTC QLQ THY34 có 34 câu hỏi. Mỗi câu hỏi có thể lựa chọn một trong bốn phương án trả lời, được đánh số theo kiểu

thang Likert từ 1 đến 4 tùy theo mức độ ảnh hưởng của triệu chứng hoặc khía cạnh đó đến CLCS của BN (1: không ảnh hưởng; 2: ảnh hưởng ít; 3: ảnh hưởng nhiều; 4: ảnh hưởng rất nhiều). Mỗi BN sẽ được tính điểm (theo thang điểm 100) cho từng chỉ số và theo cách tính điểm được EORTC QLQ THY34 theo nguyên tắc như với công cụ EORTC QLQ C30 (6). Cụ thể: khi BN chọn số nào trong các lựa chọn thì số đó được gọi là I_n với n là số câu hỏi tạo nên chỉ số đang tính điểm. Nếu chỉ số được tạo nên bởi chỉ 2 câu hỏi (ví dụ: chỉ số "khó chịu vùng đầu cổ" thì $n = 2$).

+ Tính điểm thô RawScore (RS) của mỗi chỉ số $= RS = (I_1 + I_2 + \dots I_n)/n$.

+ Tính Range là hiệu số chênh lệch giữa giá trị tối đa có thể có của RS và giá trị tối thiểu có thể có của RS. Ví dụ các câu hỏi có 4 lựa chọn trả lời thì RS sẽ dao động từ 1 đến 4 thì range = 3.

+ Tính chỉ số triệu chứng $S = [(RS - 1)/range] \times 100$

2.6. Nhập, xử lý và phân tích số liệu

- Số liệu sau khi làm sạch được nhập vào máy tính với phần mềm Epi Data 3.1 và được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0 cho các thông tin mô tả và phân tích thống kê. Các biến liên tục được kiểm định phân bố chuẩn bằng Kolmogorov-Smirnov test. Với những biến liên tục, số liệu được trình bày dưới dạng $\text{mean} \pm SD$ và so sánh giữa các nhóm bằng Student's t-test. Số liệu phân bố không chuẩn được trình bày dạng median và so sánh giữa các nhóm bằng test Mann-Whitney. Thống kê được coi là có ý nghĩa khi giá trị $p < 0,05$.

Nghiên cứu này được xét duyệt và chấp thuận của Hội đồng khoa học và Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu y sinh trước khi triển khai nghiên cứu theo quyết định số 885/QĐ-BVUB ngày 26/4/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung và đặc điểm nhân trắc của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm		Nhóm hạn chế iod 2 tuần	Nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần	Chung	p
Tuổi TB		43,9 $\pm$ 12,5	45,4 $\pm$ 13,1	44,6 $\pm$ 12,8	0,592
Giới	Nam	5 (9,1%)	5 (9,3%)	10 (9,2%)	0,976
	Nữ	50 (90,9%)	49 (90,7%)	99 (90,8%)	

Nhận xét: Ở cả 2 nhóm, nữ chiếm đa số với 91%; độ tuổi trung bình lần lượt là 43,9 $\pm$ 12,5; 45,4 $\pm$ 13,1 tuổi với nhóm ăn hạn chế 2 tuần và nhóm ăn hạn chế ≥ 4 tuần.

Bảng 2. Đặc điểm nhân trắc, hóa sinh của đối tượng nghiên cứu trước tư vấn

Đặc điểm	Nhóm hạn chế iod 2 tuần		Nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần		p (nam)	p (nữ)
	Nam	Nữ	Nam	Nữ		
Cân nặng	60,4 $\pm$ 10,5	52,8 $\pm$ 7,6	65,6 $\pm$ 9,1	53,5 $\pm$ 6,4	0,834	0,219
BMI	22,6 $\pm$ 3,8	22,3 $\pm$ 2,7	23,1 $\pm$ 2,7	22,1 $\pm$ 2,3	0,655	0,116

Nhận xét: Các chỉ số cân nặng và BMI không có sự khác biệt giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3.2. So sánh sự thay đổi cân nặng và BMI trước và sau thực hiện chế độ ăn hạn chế iod

Bảng 3. Sự thay đổi các chỉ số trước và sau can thiệp

Chỉ số	Thời điểm	Nhóm hạn chế iod 2 tuần	Nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần
Cân nặng (kg)	Trước hạn chế iod	53,5 $\pm$ 8,1	54,5 $\pm$ 7,5
	Sau hạn chế iod	53,3 $\pm$ 8,2	54,4 $\pm$ 7,5
	Trước hạn chế iod – sau hạn chế iod	0,2 $\pm$ 0,5	0,1 $\pm$ 1,3
	p	0,064	0,597
BMI (kg/m ²)	Trước hạn chế iod	22,3 $\pm$ 2,7	22,2 $\pm$ 2,3
	Sau hạn chế iod	22,2 $\pm$ 2,8	22,1 $\pm$ 2,3
	Trước hạn chế iod – sau hạn chế iod	0,08 $\pm$ 1,1	0,1 $\pm$ 0,5
	p	0,070	0,233

Nhận xét: Nhóm hạn chế iod 2 tuần có cân nặng trung bình giảm 0,2 $\pm$ 0,5 kg, nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần giảm trung bình 0,1 $\pm$ 1,3 kg. Tuy nhiên ở cả hai nhóm sự khác biệt giữa cân nặng trước hạn chế iod và sau hạn chế iod sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Chỉ số BMI trước và sau hạn

chế iod ở hai nhóm hạn chế iod 2 tuần và ≥ 4 tuần cho sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.3. So sánh đặc điểm chất lượng cuộc sống giữa nhóm hạn chế iod 2 tuần và 4 tuần

Bảng 4. Điểm chất lượng cuộc sống giữa 2 nhóm

Triệu chứng	Nhóm hạn chế iod 2 tuần	Nhóm hạn chế iod ≥ 4 tuần	p
Khó chịu vùng đầu cổ (DN)	45,71	65,29	0,000
Mệt mỏi (FA THY)	35,89	75,11	0,000
Lo lắng (FE)	44,75	66,25	0,000
Vấn đề về tóc (HA)	41,50	69,50	0,000
Tình trạng mất ngủ, bồn chồn (RE)	44,34	66,66	0,000
Hỗ trợ xã hội (SO)	47,36	63,64	0,005
Khó nuốt (SW)	46,18	64,82	0,000
Các vấn đề lo lắng khác (WO)	44,64	66,36	0,000
Ngứa hoặc tê bì (TI)	42,81	68,19	0,000
Vấn đề về giọng nói (VO)	46,17	64,83	0,002
Ngoại hình (BI)	45,16	65,84	0,000
Chuột rút (CR)	36,42	74,58	0,000
Khô miệng (DM)	49,17	61,83	0,017
Vấn đề về khả năng chịu nhiệt (TO)	49,54	61,46	0,006
Ảnh hưởng tới công việc hoặc giáo dục (JE)	45,75	65,25	0,000
Vấn đề xương khớp (JP)	44,11	66,89	0,000
Chức năng vai (SH)	47,22	63,78	0,000

Nhận xét: Điểm các triệu chứng khác ở bộ đánh giá chất lượng sống QLQ THY34 ở nhóm hạn chế iod hai tuần đều thấp hơn nhóm hạn chế iod 4 tuần ($p < 0,05$). Điểm hình, lần lượt ở nhóm hạn chế iod 2 tuần và 4 tuần như sau: triệu chứng khó chịu vùng đầu cổ ở nhóm hạn chế iod 2 tuần là 45,71 điểm, nhóm 4 tuần là 65,29 điểm; triệu chứng mệt mỏi là 35,89 so với 75,11 điểm; triệu chứng lo lắng là 44,75 điểm so với 66,25 điểm; mất ngủ bồn chồn 44,34 điểm so với 66,66 điểm; triệu chứng chuột rút là 36,42 điểm so với 74,58 điểm; triệu chứng về xương khớp là 44,11 so với 66,89 điểm.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả của nghiên cứu đã cho thấy chỉ số cân nặng, BMI ở cả hai nhóm kiêng iod 2 tuần và kiêng trên 4 tuần không thấy sự khác biệt. Cụ thể cân nặng trung bình ở nam nhóm kiêng 2 tuần là $60,4 \pm 10,5$, ở nhóm kiêng 4 tuần là $65,6 \pm 9,1$ kg ($p > 0,05$), nữ là $52,8 \pm 7,6$ kg so với $53,5 \pm 6,4$ kg ($p > 0,05$). Chỉ số BMI của nam và nữ ở nhóm kiêng 2 tuần là $22,6 \pm 3,8$ kg/m²; $22,3 \pm 2,7$ kg/m². Ở nhóm kiêng 4 tuần là $23,1 \pm 2,7$ kg/m²; $22,1 \pm 2,3$ kg/m². Sự thay đổi về cân nặng trung bình của 2 nhóm đối tượng ghi nhận được qua thời gian hạn chế iod ở nhóm 2 tuần giảm $0,2 \pm 0,5$ kg ($p > 0,05$). còn 4 tuần là $0,1 \pm 1,3$ kg

($p > 0,05$); Chỉ số BMI ở nhóm 2 tuần giảm $0,08 \pm 1,1 \text{ kg/m}^2$ còn nhóm 4 tuần giảm $0,1 \pm 0,5 \text{ kg/m}^2$, tuy nhiên sự giảm này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Điều này cho thấy việc tư vấn tích cực chế độ ăn hạn chế iod chưa làm thay đổi đáng kể cân nặng hay BMI kể cả sau 4 tuần.

Tuy nhiên, với chất lượng sống, kết quả đánh giá QLQ Thy34 ở nhóm hạn chế iod hai tuần đều thấp hơn nhóm hạn chế iod trên 4 tuần ($p < 0,05$), điểm chất lượng cuộc sống càng cao thể hiện chất lượng cuộc sống càng giảm sút. Cụ thể, lần lượt ở nhóm hạn chế iod 2 tuần và 4 tuần như sau: triệu chứng khó chịu vùng đầu cổ ở nhóm hạn chế iod 2 tuần là 45,71 điểm, nhóm 4 tuần là 65,29 điểm; triệu chứng mệt mỏi là 35,89 so với 75,11 điểm; triệu chứng lo lắng là 44,75 điểm so với 66,25 điểm; mất ngủ bồn chồn 44,34 điểm so với 66,66 điểm; triệu chứng chuột rút là 36,42 điểm so với 74,58 điểm; triệu chứng về xương khớp là 44,11 so với 66,89 điểm.

Khi so sánh với nghiên cứu đánh giá chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư sau phẫu thuật tuyến giáp, Matthias và cộng sự cho điểm các triệu chứng ở bộ chất lượng cuộc sống QLQ THY34 thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, triệu chứng khó chịu vùng đầu cổ cho 11,7 điểm, mệt mỏi 21,9 điểm, lo lắng 13,0 điểm, mất ngủ, bồn chồn là 18,2 điểm, hỗ trợ xã hội là 5,2 điểm, ngứa 14,9 điểm, chuột rút 12,9 điểm, khô miệng 16,0 điểm, khả năng chịu nhiệt 20,1 điểm, đau khớp 20,0 điểm. Điểm kết quả của chúng tôi cao hơn có thể do đối tượng người

bệnh của nghiên cứu theo Matthias là người bệnh sau phẫu thuật tuyến giáp, còn đối tượng của chúng tôi là người bệnh đã phẫu thuật tuyến giáp và đã trải qua thêm thời gian thực hiện hạn chế iod để chuẩn bị cho đợt điều trị tiếp theo, do vậy triệu chứng ảnh hưởng càng rõ hơn và trầm trọng hơn (9). Từ đó, có thể thấy rằng chất lượng cuộc sống của người bệnh ung thư tuyến giáp trải qua thời gian hạn chế iod hạn chế iod ở mức tương đối thấp và chất lượng cuộc sống được cải thiện hơn khi người bệnh được tư vấn tích cực và hạn chế iod trong thời gian 2 tuần hơn là trải qua thời gian hạn chế iod trên 4 tuần.

V. KẾT LUẬN

Chế độ ăn hạn chế iod trong 2 tuần không tạo sự khác biệt về cân nặng và BMI của bệnh nhân, nhưng giúp cải thiện chỉ số cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chế độ ăn hạn chế iod 4 tuần về tất cả các khía cạnh của chất lượng cuộc sống theo bộ công cụ QLQ THY34.

Từ kết quả của nghiên cứu này, chúng tôi mong muốn mở rộng can thiệp tại các bệnh viện để người bệnh được tăng cơ hội tiếp cận điều trị sớm với hạn chế iod phóng xạ, nâng cao hiệu quả diệt tế bào ác tuyến giáp. Đồng thời, người bệnh ung thư tuyến giáp nên được tư vấn bởi dinh dưỡng viên trước khi bắt đầu thực hiện chế độ hạn chế iod hạn chế iod.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, et al.** Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-83.
2. **Bộ Y tế.** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh Ung Bướu. Ban hành kèm theo Quyết định số 1514/QĐ-BYT ngày 01 tháng 4 năm 2020 của Bộ trưởng Bộ Y tế, (2020).
3. **Prestwich RJ, Gerrard GE.** Low-iodine diet before radioiodine uptake scans or therapy--flawed advice to U.K. patients. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2005;17(2):73-4.
4. **Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, Tsang RW, Rotstein L, Ezzat S, et al.** The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors: a qualitative study. *PLoS One.* 2009;4(1):e4191.
5. **Đào Quỳnh Hương.** Sự thay đổi nồng độ iod niệu sau thực hiện chế độ ăn hạn chế iod ở bệnh nhân ung thư tuyến giáp thể biệt hóa đã phẫu thuật trước điều trị bằng I-131. Đại học Thăng Long: Đại học Thăng Long; 2013.
6. **Fayers P.M. ANK, Bjordal K. et al,** on behalf of the EORTC Quality of Life Group. The EORTC QLQ-C30 Scoring Manual, 3rd edition. Brussels 2001.
7. **Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, 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.
8. **Perros P, Boelaert K, Colley S, Evans C, Evans RM, Gerrard Ba G, et al.** Guidelines for the management of thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81 Suppl 1:1-122.
9. **Büttner M, Hinz A, Singer S, Musholt TJ.** Quality of life of patients more than 1 year after surgery for thyroid cancer. *Hormones (Athens).* 2020;19(2):233-43.

GIÁ TRỊ CỦA PHƯƠNG PHÁP XÉT NGHIỆM TẾ BÀO HỌC VÚ THEO PHÂN LOẠI YOKOHAMA TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU HÀ NỘI

Nguyễn Thị Hải¹, Nguyễn Thị Ngọc¹, Dương Hoàng Hảo¹,
Phạm Minh Anh¹, Nguyễn Thị Tâm²

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Phân loại tế bào học (TBH) vú Yokohama được học viện TBH Quốc tế (IAC) phát triển năm 2016 với sự đồng thuận của các nhà nghiên cứu, mô tả rõ ràng, định nghĩa cụ thể, dự báo nguy cơ ác tính và gợi ý hướng quản lý tiếp theo cho người bệnh. Hệ thống phân loại chẩn đoán tế bào học (TBH) được áp dụng trong chẩn đoán tế bào học tuyến vú

Mục tiêu: Đánh giá giá trị của phương pháp xét nghiệm TBH vú theo phân loại Yokohama tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang tiến hành trên người bệnh làm xét nghiệm TBH chọc hút kim nhỏ tuyến vú tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 04 - 09/2023.

Kết quả nghiên cứu: Nghiên cứu ghi nhận 1929 người bệnh làm xét nghiệm TBH chọc hút kim nhỏ tuyến vú, trong đó có 652 người bệnh được sinh thiết/phẫu thuật làm mô bệnh học. Nguy cơ ác tính của các nhóm chẩn đoán II, III, IV, V theo phân loại Yokohama lần lượt là 1,9%; 22,9%; 93,1% và 100%. Xét nghiệm tế bào học có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính cao

tương ứng dao động 48,6% – 92,4%; 86%-100%; 87,2%-95%; 89,8%- 98,1%; 92,4 -100%.

Kết luận: Xét nghiệm tế bào học tuyến vú theo phân loại Yokohama có vai trò quan trọng trong dự báo nguy cơ ác tính và gợi ý hướng quản lý tiếp theo. Nguy cơ ác tính tăng dần theo các phân nhóm, nhóm IV và nhóm V có nguy cơ ác tính cao.

Từ khóa: tế bào học vú, ung thư vú, phân loại Yokohama.

SUMMARY

THE VALUE OF BREAST CYTOLOGY ACCORDING TO THE YOKOHAMA CLASSIFICATION AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Introduction: The Yokohama Breast Cytology Classification was developed by the International Academy of Cytology (IAC) in 2016 with the consensus of researchers. It provides clear description, articulate definitions, is able to predict the risk of malignancy and to suggest the further disease management. This cytological diagnostic classification system is applied in breast cytology diagnosis.

Objective: To evaluate the value of the breast cytology according to the Yokohama classification at Hanoi Oncology Hospital.

Subjects and methods: A descriptive cross-sectional study was conducted on patients who underwent breast fine-needle aspiration cytology (FNAC) at Hanoi Oncology Hospital from April to September 2023.

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

²Bệnh viện 199

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Hải

Email: hainguyen.bvub@gmail.com

Ngày nhận bài: 19/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 10/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Results: The study recorded 1,929 patients who underwent breast FNAC, of which 652 patients performed biopsy/surgery for histopathology. The malignancy risks of diagnostic groups II, III, IV, and V according to the Yokohama classification were 1.9%, 22.9%, 93.1%, and 100%, respectively. The cytology test showed high sensitivity, specificity, accuracy, negative predictive value, and positive predictive value, ranging from 48.6% to 92.4%, from 86% to 100%, from 87.2% to 95%, from 89.8% to 98.1%, and from 92.4% to 100%, respectively.

Conclusion: The breast cytology according to the Yokohama classification plays an important role in predicting the risk of malignancy and suggesting further management. The risk of malignancy increases progressively across the subgroups, with groups IV and V having a high risk of malignancy.

Keywords: Breast cytology, breast cancer, Yokohama classification.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Học viện Tế bào học quốc tế (IAC) đã thành lập một nhóm các chuyên gia giải phẫu bệnh tế bào vú, các nhà lâm sàng, để phát triển hệ thống phân loại Yokohama cho báo cáo tế bào học vú, được khởi động lần đầu tại hội nghị tế bào học quốc tế năm 2016. Phân loại Yokohama đã chia báo cáo tế bào học vú thành 5 nhóm, mỗi nhóm có mô tả rõ ràng, định nghĩa cụ thể, dự báo nguy cơ ác tính và gợi ý hướng quản lý tiếp theo cho người bệnh. Hệ thống nhấn mạnh đến quy trình lấy mẫu và chẩn đoán, cũng như sự cần thiết có các nhà tế bào học có kinh nghiệm trong diễn giải kết quả. Qua nhiều nghiên cứu trên thế giới, việc áp dụng hệ thống phân loại chẩn đoán TBH này đã chứng minh được độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong chẩn đoán TBH tuyến vú, tuy nhiên ở Việt Nam các nghiên cứu tương tự còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi

tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: **“Đánh giá giá trị của phương pháp xét nghiệm tế bào học vú theo phân loại Yokohama tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội”.**

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 1929 người bệnh làm xét nghiệm TBH chọc hút kim nhỏ tuyến vú, trong đó có 652 người bệnh được sinh thiết/phẫu thuật làm mô bệnh học tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 04 - 09/2023.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:

Người bệnh nữ được làm xét nghiệm TBH chọc hút kim nhỏ tuyến vú, có đầy đủ thông tin theo mẫu thu thập thông tin nghiên cứu, có đủ tiêu bản và khối nén đảm bảo chất lượng.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ:

Người bệnh có ung thư vú tái phát. Người bệnh có ung thư cơ quan khác di căn tới vú

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu:

Phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Các trường hợp trong nghiên cứu được chọc tế bào tại khoa Giải phẫu bệnh-tế bào (không dưới HDSA) hoặc khoa chẩn đoán hình ảnh (dưới HDSA). Tiêu bản sau đó sẽ được nhuộm Giemsa và tiến hành chẩn đoán TBH theo 5 phân nhóm của hệ thống phân loại TBH vú Yokohama: Nhóm I: Không thỏa đáng; Nhóm II: Lành tính; Nhóm III: Không điển hình; Nhóm IV: Nghi ngờ ác tính; Nhóm V: Ác tính¹. Đánh giá giá trị của phương pháp tế bào học khi đối chiếu với mô bệnh học.

2.2.2. Quy trình đọc và thẩm định các kết quả:

Để đảm bảo kết quả tế bào học và mô bệnh học chính xác, khách quan, mỗi tiêu bản sẽ được đọc độc lập bởi 2 bác sĩ có kinh nghiệm, các trường hợp không tương hợp sẽ được hội chẩn với chuyên gia.

2.3. Các biến số

- Đánh giá nguy cơ ác tính của các nhóm chẩn đoán tế bào học theo phân loại Yokohama

- Giá trị của xét nghiệm tế bào học chọc hút kim nhỏ tuyến vú trong chẩn đoán tổn thương vú: Độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính. Các giá trị trên được tính cho các trường hợp (TH) giả định như sau:

+ TH1: nếu chỉ nhóm V được gọi là chẩn đoán ác tính

+ TH2: nhóm IV, nhóm V được coi là chẩn đoán ác tính

+ TH3: nhóm III, IV, V được coi là chẩn đoán ác tính

2.4. Quản lý thông tin và phân tích dữ liệu

Các trường hợp nghiên cứu được mã hóa dữ liệu. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0.

2.5. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được hội đồng khoa học Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội phê duyệt.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Đối chiếu kết quả tế bào học với kết quả mô bệnh học, đánh giá nguy cơ ác tính của các nhóm chẩn đoán tế bào học

Chẩn đoán tế bào học	Chẩn đoán mô bệnh học	Kết quả mô bệnh học		Nguy cơ ác tính (ROM)
		Lành tính	Ác tính	
Nhóm I N=524	N=74	68	6	8,1% (6/74)
Nhóm II N=1205	N=415	407	8	1,9% (08/415)
Nhóm III N=104	N=83	64	19	22,9% (19/83)
Nhóm IV N=33	N=29	2	27	93,1% (27/29)
Nhóm V N=63	N=51	0	51	100% (51/51)

Nhận xét:

- Trong nhóm I, có 6 trường hợp có kết quả mô bệnh học là ác tính, trong đó có 5 trường hợp UTBM xâm nhập tấp không đặc biệt, 1 trường hợp Ung thư biểu mô ống tại chỗ (DCIS) độ cao (ROM=8,1%).

- Trong nhóm II, có 8 trường hợp chẩn đoán âm tính giả, kết quả mô bệnh học là DCIS độ thấp và UTBM xâm nhập tấp NST và tấp tiểu thùy (ROM=1,9%).

- Trong nhóm III có 19 trường hợp sau khi làm xét nghiệm mô bệnh học có kết quả ác tính, bao gồm các tấp UTBM xâm nhập tấp không đặc biệt, UTBM thể nhầy và U phyllode ác tính (ROM=22,9%).

- Trong nhóm IV, kết quả mô bệnh học sau sinh thiết/phẫu thuật có 27/29 (93,1%) trường hợp là ác tính gồm các tấp: UTBM xâm nhập tấp không đặc biệt, UTBM thể nhầy, UTBM tấp vi nhú, UTBM nhú tấp đặc, UTBM nội ống độ cao. Có 2 trường hợp cho kết quả mô bệnh học là lành tính (u nhú nội ống).

- Trong nhóm V (ác tính), 100% các trường hợp sau khi sinh thiết có kết quả mô bệnh học là ác tính, trong đó chủ yếu là UTBM xâm nhập tấp không đặc biệt, UTBM nội ống, ngoài ra cũng gặp UTBM tấp vi nhú, UTBM tiểu thùy, UTBM thể nhầy và U phyllode ác tính

Bảng 2. Giá trị của xét nghiệm tế bào học chọc hút kim nhỏ trong chẩn đoán tổn thương vú

Các chỉ số	TH1	TH2	TH3
Độ nhạy	48,6%	74,3%	92,4%
Độ đặc hiệu	100%	99,6%	86%
Độ chính xác	90,7%	95%	87,2%
Giá trị dự báo dương tính	100%	97,5%	92,4%
Giá trị dự báo âm tính	89,8%	94,6%	98,1%

Nhận xét:

- Theo kết quả thu được thấy, xét nghiệm tế bào học chọc hút kim nhỏ có độ nhạy trong khoảng 48,6% - 92,4%, độ đặc hiệu từ 86 - 100%, độ chính xác từ 87,2% - 95%, giá trị dự báo dương tính: 92,4% - 100%, giá trị dự báo âm tính 89,8% - 98,1%.

- Độ chính xác tối đa đạt được là 95% khi coi nhóm IV, V là chẩn đoán dương tính, trong khi đó, độ nhạy cao nhất khi coi chẩn đoán nhóm III, IV, V là chẩn đoán dương tính.

IV. BÀN LUẬN

Trong 1929 đối tượng nghiên cứu có 652 trường hợp được phẫu thuật/sinh thiết và làm mô bệnh học, 541 (83%) tổn thương là lành tính và 111 (17%) tổn thương là ác tính. Nhóm lành tính gồm u xơ tuyến, biến đổi xơ nang, nang vú, tổn thương viêm cấp, tổn thương viêm hạt, u nhú nội ống..., u xơ tuyến là bệnh lý phổ biến nhất, tiếp theo là áp xe tuyến vú, viêm tuyến vú mạn tính.

Trong 652 trường hợp được sinh thiết/phẫu thuật làm mô bệnh học, có 74 trường hợp có kết quả tế bào thuộc nhóm I (không thỏa đáng); 415 trường hợp được chẩn đoán tế bào là lành tính, 83 trường hợp tế bào không điển hình, 80 trường hợp được chẩn đoán tế bào là nghi ngờ ác tính hoặc ác tính. Nguy cơ ác tính của các nhóm chẩn đoán II, III, IV, V lần lượt là 1,9%; 22,9%; 93,1% và 100%. Nguy cơ ác tính hầu như

tăng dần theo các phân nhóm, nhóm IV và nhóm V có nguy cơ ác tính cao trên 90%.

Nhìn chung kết quả của chúng tôi có sự tương đồng với nghiên cứu của các tác giả khác. Tuy nhiên so với nguy cơ ác tính mà Yokohama đưa ra thì nhóm III có tỷ lệ cao hơn, nhóm II, nhóm IV và nhóm V có sự phù hợp cao¹. Nguyên nhân là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi thường là người bệnh đã được khám chẩn đoán có bệnh lý ở các bệnh viện tuyến trước hoặc các phòng khám đa khoa, nhiều người bệnh đã được thực hiện xét nghiệm TBH nhiều lần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nguy cơ ác tính đối với các tổn thương lành tính, không điển hình, nghi ngờ ác tính và ác tính lần lượt là 1,9%; 22,9%; 93,1% và 100%. Những kết quả này có thể so sánh với các nghiên cứu trước đây. Trong nghiên cứu của De Rosa với cỡ mẫu 4624, ROM cho loại lành tính là 4,9% và cho loại ác tính là 98,8%². Tương tự, trong một nghiên cứu được thực hiện tại Hồng Kông từ năm 2001 đến năm 2016, ROM cho nhóm lành tính chỉ là 0,5%, trong khi tỷ lệ này của nhóm ác tính là 100%³. Một nghiên cứu tương tự với 1105 mẫu báo cáo tỷ lệ ROM cho các bệnh lý lành tính, không điển hình, nghi ngờ ác tính và ác tính lần lượt là 0,4%, 25,0%, 85,7% và 100%⁴.

Trong nhóm TBH lành tính, tổng cộng có 415 trường hợp được sinh thiết/ phẫu thuật làm mô bệnh học. Nguy cơ ác tính của nhóm này trong nghiên cứu của chúng tôi là 1,9%,

cao hơn nghiên cứu của Dixit⁵; nhưng thấp hơn các tác giả khác như Hoda RS⁶. Trường hợp âm tính giả còn lại có kích thước u nhỏ, lấy mẫu không vào tổn thương mà chủ yếu hồng cầu và các đám biểu mô vú lành tính. Các trường hợp này không có sự tương hợp với kết quả chẩn đoán hình ảnh nên được chỉ định sinh thiết làm MBH để có chẩn đoán xác định.

Nguy cơ ác tính của nhóm TBH không điển hình theo dõi sau phẫu thuật theo các nghiên cứu của nước ngoài dao động từ 13% đến 51%^{5,6}. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ ác tính ở nhóm này là 22,9%.

Việc phân biệt giữa tình trạng quá sản biểu mô lành tính và ung thư biểu mô tại chỗ, giữa ung thư biểu mô tại chỗ và ung thư biểu mô xâm nhập vẫn luôn là một vấn đề khó khăn. U nhú nội ống cũng có thể cho chẩn đoán không điển hình và nghi ngờ ác tính. Biểu mô quá sản trong u nhú nội ống có thể cho hình ảnh nhiều tế bào biểu mô rời rạc, tế bào trụ, hoặc nhiều mảnh mô có cấu trúc phức tạp, với nhân không điển hình. Một số trường hợp có thể chẩn đoán ngay là u nhú nội ống, cũng có trường hợp hướng tới chẩn đoán của ung thư biểu mô nhú tại chỗ.

Nguy cơ ác tính của nhóm nghi ngờ ác tính và ác tính trong nghiên cứu của chúng tôi đều cao, thứ tự là 93,1% và 100%, tương tự kết quả của các tác giả Quadri S, Chauhan. Với nguy cơ ác tính cao như vậy, cho thấy áp dụng bước xử trí tiếp theo của nhóm IV tương tự nhóm V là một hướng dẫn quản lý hợp lý. Người bệnh ở hai nhóm này cần được chỉ định làm mô bệnh học để chẩn đoán xác định. Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi thì nhóm IV có 02 trường hợp dương tính giả.

Phương pháp tế bào học để chẩn đoán các tổn thương tuyến vú có vị trí quan trọng

tại các nước mà nguồn lực y tế còn hạn chế như ở Việt Nam. Để đánh giá được giá trị của xét nghiệm tế bào học, chúng tôi tiến hành tính toán độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính, chia thành 3 TH:

+ TH1: khi chỉ chẩn đoán ác tính – nhóm V được coi là dương tính

+ TH2 khi chẩn đoán nghi ngờ ác tính, ác tính – nhóm IV, V được coi là dương tính

+ TH3: khi chẩn đoán tế bào không điển hình, nghi ngờ ác tính, ác tính – nhóm III, IV, V được coi là dương tính.

Dựa theo kết quả tính toán, độ nhạy tối đa (92,4%) đạt được khi nhóm trường hợp không điển hình, nhóm nghi ngờ ác tính và ác tính (TH3) được coi là kết quả xét nghiệm dương tính. Tuy nhiên việc đưa nhóm không điển hình vào kết quả dương tính làm độ đặc hiệu và độ chính xác giảm. Độ đặc hiệu cao nhất (100%) khi chỉ các trường hợp ác tính (TH1) được đưa vào kết quả ác tính, trong khi đó độ chính xác sẽ là tối đa (95%) nếu các trường hợp nghi ngờ ác tính và ác tính được cho là kết quả dương tính (TH2). Wong và cộng sự, Montezum và cộng sự⁷, Agarwal và cộng sự⁸, De Rosa² và cộng sự đã chứng minh những phát hiện tương tự. McHugh và cộng sự quan sát thấy độ nhạy và độ đặc hiệu cao nhất trong các tình huống tương tự, nhưng họ quan sát thấy độ chính xác tối đa khi chỉ những trường hợp ác tính mới được coi là kết quả xét nghiệm dương tính.

V. KẾT LUẬN

Qua đối chiếu kết quả tế bào học tuyến vú theo Yokohama với mô bệnh học sau sinh thiết/ phẫu thuật của 652/1929 trường hợp tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội:

Trong 652/1929 trường hợp được phẫu thuật/sinh thiết làm mô bệnh học, 541 (83%)

tồn thương là lành tính và 111 (17%) tồn thương là ác tính. Nguy cơ ác tính của các nhóm chẩn đoán II, III, IV, V lần lượt là 1,9%; 22,9%; 93,1% và 100%. Nguy cơ ác tính tăng dần theo các phân nhóm, nhóm IV và nhóm V có nguy cơ ác tính cao trên 90%.

Trong chẩn đoán ung thư vú, xét nghiệm tế bào học có độ nhạy, độ đặc hiệu, độ chính xác, giá trị dự đoán âm tính, giá trị dự đoán dương tính cao tương ứng dao động 48,6% – 92,4%; 86%- 100%; 87,2%-95%; 89,8%-98,1%; 92,4 -100%. Trong đó, độ nhạy cao nhất nếu coi chẩn đoán nhóm III, IV, V là chẩn đoán dương tính. Xét nghiệm có độ đặc hiệu cao nhất (100%) khi chỉ các trường hợp ác tính được đưa vào kết quả ác tính, độ chính xác sẽ là tối đa (95%) khi các trường hợp nghi ngờ ác tính và ác tính được cho là kết quả dương tính.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Field AS, Raymond WA, Schmitt F, eds.** The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. Springer International Publishing; 2020. doi:10.1007/978-3-030-26883-1
2. **De Rosa F, Migliatico I, Vigliar E, et al.** The continuing role of breast fine-needle aspiration biopsy after the introduction of the IAC Yokohama System For Reporting Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytopathology. *Diagn Cytopathol.* 2020;48(12): 1244-1253. doi:10.1002/dc.24559
3. **Marabi M, Aphivatanasiri C, Jamidi SK, et al.** The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology showed improved diagnostic accuracy. *Cancer Cytopathol.* 2021;129(11): 852-864. doi:10.1002/cncy.22451
4. **Marabi M, Aphivatanasiri C, Jamidi SK, et al.** The International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology showed improved diagnostic accuracy. *Cancer Cytopathol.* 2021;129(11): 852-864. doi:10.1002/cncy.22451
5. **Dixit N, Trivedi S, Bansal VK.** A retrospective analysis of 512 cases of breast fine needle aspiration cytology utilizing the recently proposed IAC Yokohama system for reporting breast cytopathology. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(9): 1022-1031. doi:10.1002/dc.24808
6. **Hoda RS, Brachtel EF.** International Academy of Cytology Yokohama System for Reporting Breast Fine-Needle Aspiration Biopsy Cytopathology: A Review of Predictive Values and Risks of Malignancy. *Acta Cytol.* 2019;63(4): 292-301. doi:10.1159/000500704
7. **Montezuma D, Malheiros D, Schmitt FC.** Breast Fine Needle Aspiration Biopsy Cytology Using the Newly Proposed IAC Yokohama System for Reporting Breast Cytopathology: The Experience of a Single Institution. *Acta Cytol.* Published online February 15, 2019;1-6. doi:10.1159/000492638
8. **Agarwal A, Singh D, Mehan A, et al.** Accuracy of the International Academy of Cytology Yokohama system of breast cytology reporting for fine needle aspiration biopsy of the breast in a dedicated breast care setting. *Diagn Cytopathol.* 2021;49(2):195-202. doi:10.1002/dc.24632

ĐẶC ĐIỂM GIẢI PHẪU BỆNH VÀ CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH U TẾ BÀO TRÒN NHỎ SINH XƠ TRONG Ổ BỤNG: BÁO CÁO CA BỆNH VÀ TỔNG QUAN TÀI LIỆU

Nguyễn Thu Yên¹, Đỗ Huy Hoàng²,
Nguyễn Thị Thanh Yên¹, Dương Hoàng Hảo¹

TÓM TẮT.

U tế bào tròn nhỏ sinh xơ là loại u mô mềm ác tính hiếm gặp, với tính chất xâm lấn mạnh, chủ yếu gặp ở ổ bụng, nam giới trẻ tuổi. U có hình thái mô học tế bào xanh tròn nhỏ trên nền mô đệm sinh xơ mạnh, trùng lặp với nhiều loại u ác tính độ cao khác như ung thư biểu mô tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh, sarcom cơ vân... Do đó, để chẩn đoán xác định cần có sự hỗ trợ của các dấu ấn hóa mô miễn dịch đặc trưng: dương tính đồng thời CK và Desmin (dạng chấm, viền quanh nhân), và âm tính với các dấu ấn cơ khác như Myogenin, MyoD1... Trường hợp chúng tôi báo cáo là nam giới 20 tuổi, vào viện vì đau bụng, sút 5kg trong 1 tháng, siêu âm ổ bụng và chụp CLVT phát hiện nhiều khối u lớn hỗn hợp tỉ trọng tại mạc treo và tiểu khung sau bàng quang, lớn nhất 90x73mm. Bệnh nhân được tiến hành làm sinh thiết kim xuyên thành bụng dưới hướng dẫn của siêu âm để làm giải phẫu bệnh, chẩn đoán xác định sau nhuộm hóa mô miễn dịch là U tế bào tròn nhỏ sinh xơ. Qua ca lâm sàng này, chúng tôi muốn hồi cứu lại đặc điểm giải

phẫu bệnh và chẩn đoán hình ảnh u tế bào tròn nhỏ sinh xơ trong y văn.

Từ khóa: U tế bào xanh tròn nhỏ, u tế bào tròn nhỏ sinh xơ, u tế bào tròn nhỏ sinh xơ trong ổ bụng.

SUMMARY

PATHOLOGICAL FEATURES AND IMAGING DIAGNOSIS OF DESMOPLASTIC SMALL ROUND CELL TUMOR IN THE ABDOMEN: CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Desmoplastic Small Round Cell Tumor (DSRCT) is a rare malignant soft tissue tumor with aggressive invasiveness, mainly developing in the abdominal cavity, especially of young males. The histological morphology features small round blue cells on a background of abundant desmoplastic stroma, overlapping with several other high-grade malignant tumors such as small cell carcinoma, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, etc. Therefore, to confirm the diagnosis, specific immunohistochemical markers are required: simultaneous positivity for CK and Desmin (dot-like and nuclear rim staining pattern), and negativity for other muscle markers including Myogenin, MyoD1, etc. The case we reported was a 20-year-old male, admitted due to abdominal pain and a weight loss of 5 kg within one month. Abdominal ultrasound and CT scan revealed multiple large mixed-density masses in the mesentery and pelvic

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 Yên

Email: nguyenyen.path.hmu@gmail.com

Ngày nhận bài: 21/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 19/09/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

cavity behind the bladder, the largest measuring 90x73mm. He underwent an ultrasound-guided transabdominal core needle biopsy for pathological examination, and the definitive diagnosis after immunohistochemical staining is Desmoplastic Small Round Cell Tumor. Through this clinical case, we reviewed the pathological characteristics and imaging diagnosis of desmoplastic small round cell tumor in the literature.

Keywords: small round blue cell tumor, desmoplastic small round cell tumor, abdominal desmoplastic small round cell tumor.

I. GIỚI THIỆU

U tế bào tròn nhỏ sinh xơ (DSRCT) là một sarcoma ác tính cao hiếm gặp, chủ yếu xuất hiện ở khoang bụng tiểu khung của thanh thiếu niên, với tỉ lệ nam:nữ =4:1. Khoảng 90% các trường hợp DSRCT được báo cáo gặp ở nam giới trẻ tuổi với khoảng tuổi từ 20-30 [1]. DSRCT lần đầu tiên được mô tả bởi tác giả Gerald và Rosei năm 1989, và có tên chính thức vào năm 1991 [2]. Do hiếm gặp nên việc đưa ra chẩn đoán chính xác còn nhiều khó khăn. Hầu hết các bệnh nhân đến nhập viện khi bệnh đã ở giai đoạn lan tràn, di căn nhiều khối trong ổ bụng.

Mặc dù nguồn gốc mô u và triệu chứng lâm sàng vẫn còn chưa rõ ràng, các đặc điểm mô bệnh học, hóa mô miễn dịch và các đặc điểm sinh học phân tử của DSRCT là khá đặc biệt. Nhìn chung, tế bào u hình thái mô bệnh học đa dạng, biểu hiện biệt hóa đa dòng - cùng lúc bộc lộ các dấu ấn biểu mô (CK, EMA), trung mô (Vimentin, Desmin) và thần kinh (NSE, Synaptophysin) [3]. Biểu hiện lâm sàng của DSRCT là các u lớn trong ổ bụng, phối hợp nhiều nốt u nhỏ cấy ghép trong phúc mạc tiểu khung. Loại u này cũng

có thể gặp ở các vị trí hiếm khác như quanh tinh hoàn, màng phổi, hố tiểu não, xương, mô mềm, buồng trứng, tuyến nước bọt, phổi. Hầu hết các bệnh nhân không có triệu chứng rõ rệt cho đến khi u tiến triển đến giai đoạn muộn, đôi khi có bệnh nhân phát hiện u tình cờ do khám sức khỏe. Trong ca bệnh dưới đây, chúng tôi trình bày và góp phần làm sáng tỏ các đặc điểm lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và giải phẫu bệnh của DSRCT.

II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nam 20 tuổi, tiền sử khỏe mạnh, vào viện vì đau bụng, sút 5kg một tháng. Khám toàn thân bệnh nhân không có hạch ngoại vi, sờ thấy khối chắc, không di động vùng hạ vị kích thước khoảng 9cm, các cơ quan khác không phát hiện bất thường.

Siêu âm ổ bụng: Vùng tiểu khung phía trên bàng quang có khối âm không đồng nhất, bờ thùy múi, ranh giới rõ, kích thước 90x82mm. Ít dịch tự do ổ bụng.

Chụp cắt lớp vi tính ổ bụng 64 dãy có tiêm thuốc cản quang:

- Nằm trong mạc treo vùng hạ vị thấy khối hỗn hợp tỷ trọng, gồm phần dịch và phần đặc ngấm thuốc sau tiêm. Khối có bờ đều, thùy múi, ranh giới không rõ với bàng quang và các quai ruột lân cận, kích thước 90x73mm, xoắn mạch mạc treo trái cấp máu cho u (hình 1).

- Nằm trong tiểu khung sau bàng quang, có nhiều khối đặc ngấm thuốc, lớn nhất kích thước 64x43mm.

- Gan không có khối, bao gan có các nốt ngấm thuốc kém lớn nhất 21mm. Dày nhẹ phúc mạc thành bụng phải, dịch tự do ổ bụng dày 20mm. Các cơ quan khác trong ổ bụng không có khối. Không có hạch to ổ bụng, sau phúc mạc.



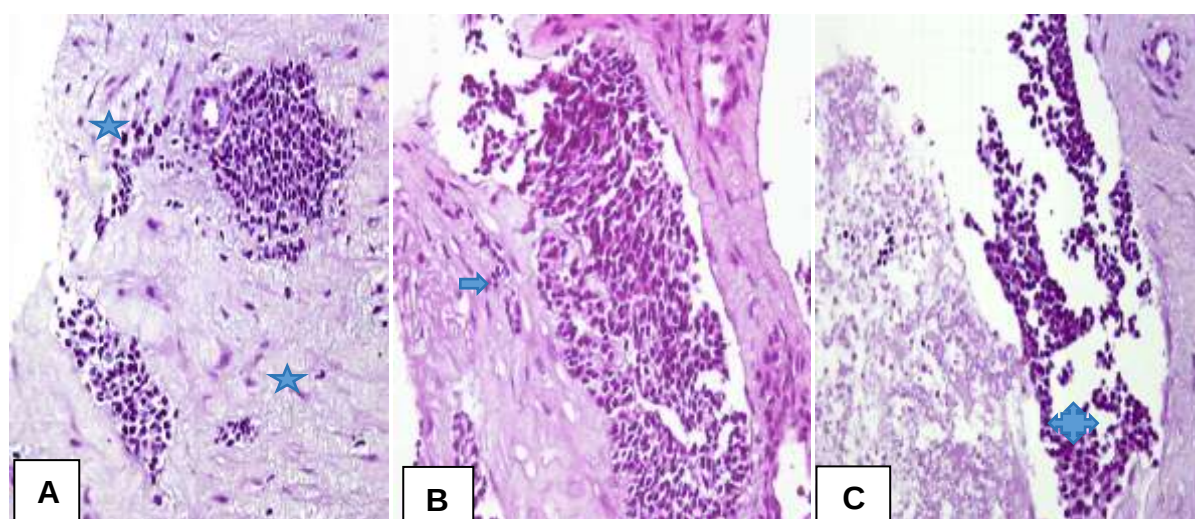
Hình 1: Hình ảnh cắt lớp vi tính ổ bụng 64 dãy có tiêm thuốc cản quang

Tồn thương nhiều khối nốt phức tạp ở bụng (Hình C): Hai khối lớn nhất nằm ở vùng hạ vị sát đỉnh bàng quang (Hình A) và vùng túi cùng Douglas (Hình B). Nốt nhỏ hơn ở phúc mạc bao gan phải (Hình D). Khối vùng hạ vị (hình sao) có tỷ trọng hỗn hợp gồm phần dịch và phần đặc ngấm thuốc mạnh, bờ đều ranh giới rõ, được cấp máu từ nhánh của động mạch mạc treo tràng trên (mũi tên) (Hình A). Khối vùng túi cùng Douglas (hình đầu mũi tên) ngấm thuốc mạnh đồng nhất, bờ thùy mũi (Hình B).

Xét nghiệm máu: men gan (AST, ALT, GGT), chức năng thận (ure, creatinin) và công thức máu bình thường; GGT (143 U/L) tăng; Các dấu ấn chỉ điểm và theo dõi ung thư (CEA, CA19-9, AFP, bHCG, LDH, β 2 microglobulin) trong giới hạn bình thường.

Giải phẫu bệnh sinh thiết u hạ vị: Mô u gồm các ổ tế bào u xanh tròn nhỏ đứng thành

các đám ngăn cách nhau bởi mô đệm sinh xơ mạnh. Tế bào u nhân tròn/oval, nhiễm sắc đặc, không rõ hạt nhân, màng nhân méo mó, bào tương hẹp, không rõ ranh giới, chủ yếu thấy nhân tế bào sắp xếp nôm chạt, chen chúc nhau, tạo hình ảnh “xanh đậm” khi quan sát ở vật kính nhỏ (4x). Mô u nhiều nhân chia, ổ nhỏ hoại tử xen kẽ, thể hiện tính chất tăng sinh tế bào u mạnh và tiến triển nhanh. Tế bào u sắp xếp hỗn độn, có vùng tạo giả hoa hồng, giả tuyến, dây dải, dễ nhầm lẫn với UTBM thần kinh nội tiết tế bào nhỏ, u nguyên bào thần kinh. Hình thái tế bào xanh tròn nhỏ trên nền mô đệm tăng sinh xơ cũng giống với sarcom cơ vân thể hốc (hình 2). **Chẩn đoán mô bệnh học:** U tế bào xanh tròn nhỏ. Do đó, nhuộm hóa mô miễn dịch là bắt buộc để đưa ra chẩn đoán xác định.



Mô u gồm các ổ tế bào xanh tròn nhỏ, đứng tạo đám lớn nhỏ không đều, ngăn cách nhau bởi mô đệm xơ dày (*) (Hình A)

Tế bào u có nhân tròn/oval, nhiễm sắc đặc, tăng sắc, bào tương hẹp, ranh giới bào tương không rõ. Tế bào u đứng chen chúc, một số tạo cấu trúc giả hoa hồng (Hình B)

Các tế bào u nhiều nhân chia, apoptosis, nhiều ổ hoại tử (Hình C)

Hình 2: Hình ảnh mô bệnh học mô u trên nhuộm Haematoxylin & Eosin (kính hiển vi quang học, vật kính x40)

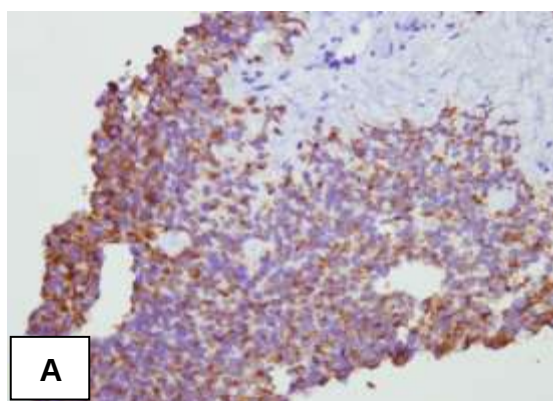
Nhuộm hóa mô miễn dịch mảnh sinh thiết (hình 3):

- Tế bào u dương tính mạnh, lan tỏa, dạng chấm, viền quanh nhân với các dấu ấn biểu mô CK, dấu ấn cơ chung Desmin
- Tế bào u âm tính với dấu ấn cơ trơn (SMA), cơ vân (MyoD1, Myogenin)

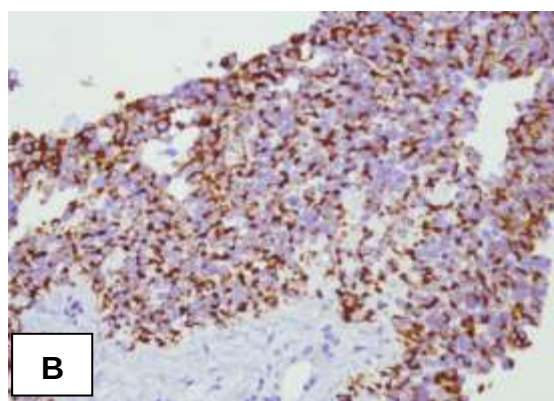
- Tế bào u dương tính yếu, lan tỏa với Synaptophysin, dương tính bào tương với CD99.

- Tế bào u âm tính với dấu ấn WT1-terminal N.

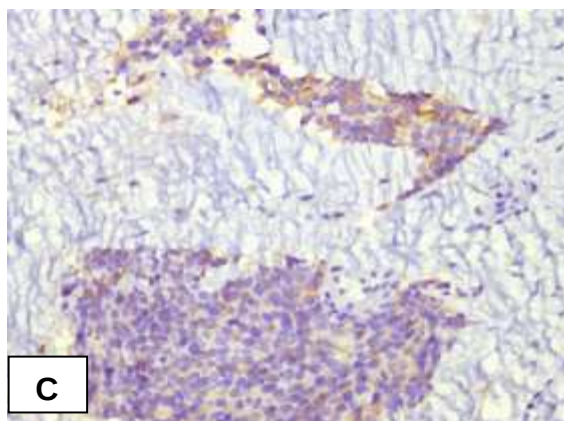
- Tế bào u âm tính với các dấu ấn đầu dòng khác: LCA (lympho), S100 (u thần kinh, u hắc tố), âm tính với Chromogranin.



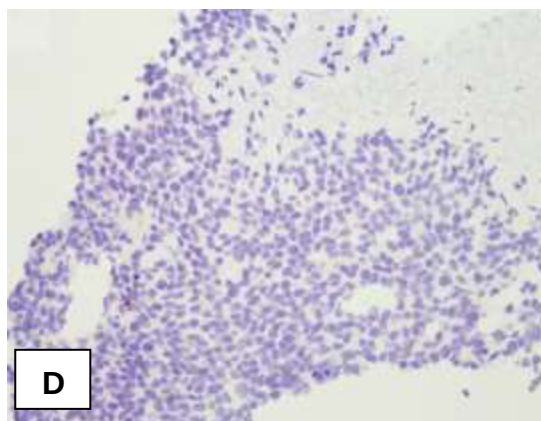
CK (AE1/AE3) dương tính lan tỏa toàn bộ tế bào u, dương tính dạng chấm, viền quanh nhân tế bào u (Hình A)



Desmin dương tính lan tỏa toàn bộ tế bào u, dương tính dạng chấm, viền quanh nhân tế bào u (Hình B)



Synaptophysin dương tính ổ, yếu bào tương các tế bào u (Hình C)



Tế bào u âm tính hoàn toàn với **Myogenin** (Hình D)

Hình 3: Hình ảnh nhuộm hóa mô miễn dịch tế bào u dương tính

với các dấu ấn CK, Desmin, Synaptophysin và âm tính với Myogenin (vật kính 40x)

Kết luận HMMD: U tế bào tròn nhỏ sinh xơ trong ổ bụng (Desmoplastic small round cell tumor)

Hướng điều trị: Hội chẩn đa chuyên khoa, xét phẫu thuật lấy tối đa thể tích u, giải quyết biến chứng xoắn mạch mạc treo cấp máu cho u kết hợp hóa trị hỗ trợ.

III. BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng: U tế bào tròn nhỏ sinh xơ là sarcom ác tính cao hiếm gặp, chủ yếu ở nam giới trẻ tuổi trong khoảng 20-30 tuổi[1]. Tuổi trung bình ở thời điểm chẩn đoán là 22 tuổi nam giới, 20 tuổi nữ giới. Hầu hết các bệnh nhân đến viện khi bệnh đã ở giai đoạn muộn, lan tràn nhiều nốt khối trong ổ bụng, với triệu chứng đau bụng, căng tức bụng, một số tự sờ thấy khối, hoặc có các triệu chứng do u to chèn ép tạng lân cận như tắc ruột, bí tiểu.

Phần lớn các khối u DSRCT nằm trong ổ bụng. Các khối u thường xuất hiện ở vùng tiểu khung phía sau bàng quang, mạc nối lớn mạc treo ruột, sau phúc mạc và thường có nhiều ổ u cấy ghép trên phúc mạc, đặc biệt là phúc mạc tiểu khung. Các trường hợp DSRCT ngoài ổ bụng rất hiếm và chủ yếu

giới hạn trong khoang ngực hoặc vùng quanh tinh hoàn. Các trường hợp ngoại lệ có thể xảy ra ở chi, đầu và cổ, thận, hoặc não [8].

Chẩn đoán hình ảnh: DSRCT trong ổ bụng thường biểu hiện **nhiều khối, kích thước lớn, bờ thùy múi**, tỉ trọng đều hoặc không đều (90-100% các trường hợp đã báo cáo trong y văn), trong khi đó chỉ 6% các ca báo cáo u gồm một khối đơn độc tại tiểu khung hoặc mạc treo. Trường hợp nhiều khối u trong ổ bụng, **khối lớn nhất thường nằm ở sau bàng quang hoặc sau tử cung** (đối với nữ) cũng là đặc điểm hay gặp (51%). Các đặc điểm này cũng gặp trong ca bệnh chúng tôi báo cáo (nhiều khối u trong ổ bụng kích thước lớn, khối lớn nhất nằm sau, trên bàng quang). Nhìn chung, trên hình ảnh chụp CLVT, các khối u phức tạp (<10 cm) biểu hiện giảm tỉ trọng đồng đều trước tiêm (24-36 HU) với sự ngấm thuốc trên CT tiêm thuốc cản quang (70-77 HU). Các khối lớn hơn (>10cm) giảm tỉ trọng không đồng nhất, ngấm thuốc kém ở trung tâm gợi ý về xuất huyết hoặc hoại tử trung tâm.

Cơ chế lan tràn của DSRCT bao gồm theo đường reo rắc cấy ghép tế bào u trực tiếp trong khoang phúc mạc và theo đường

mạch máu, bạch huyết. 60% trường hợp u đã lan tràn ngoài khoang phúc mạc tại thời điểm chẩn đoán. Các vị trí phổ biến nhất của di căn ngoài phúc mạc là trong nhu mô các tạng gan (45%), phổi (10%), lách (6%), di căn xương (9%), màng phổi (6%) và mô mềm (3%) [6].

Phân loại giai đoạn bệnh theo TNM không được áp dụng với DSRCT do hầu như tất cả các trường hợp sẽ được xếp là di căn, thay vào đó một số tác giả đề nghị sử dụng chỉ số ung thư phúc mạc (Peritoneal Cancer Index) [7].

Bảng 1: Giai đoạn của u tế bào tròn nhỏ sinh xơ [7]

Giai đoạn	Chỉ số ung thư phúc mạc (Peritoneal Cancer Index PCI)	Di căn gan	Di căn ngoài ổ bụng
I	<12	Không	Không
II	≥12	Không	Không
III	Bất kỳ	Có	Không
IV	Bất kỳ	Có hoặc không	Có

Đại thể: U thường nhiều khối trong ổ bụng với kích thước khối u lớn, mặt cắt qua u không đều, xen kẽ giữa vùng u đặc xám trắng, chắc, lẫn vùng hoại tử trung tâm nâu mủn, đôi khi có nang hóa, chảy máu trong u.

Mô bệnh học: DSRCT đặc trưng bởi các ổ tế bào u với hình thái tế bào non (xanh, tròn, nhỏ) bị chia cắt bởi mô đệm tăng sinh xơ mạnh và đa dạng trong hướng biệt hóa: biểu mô, trung mô (cơ), thần kinh. Tế bào u đơn dạng, không biệt hóa có kích thước từ nhỏ tới trung bình, nhân tròn/oval, nhiễm sắc đặc, tăng sắc, xanh đậm, không rõ hạt nhân, bào tương rất hẹp, không rõ ranh giới, thường sắp xếp tạo ổ, đám với hình dáng đa dạng, kích thước lớn nhỏ không đều, tạo hình ảnh xanh đậm trên vật kính nhỏ. Một số trường hợp u có tế bào kích thước lớn, đa hình, hoặc tế bào dạng cơ vân (rhabdoid-like), dạng nhẵn, đôi khi sắp xếp tạo cấu trúc giả hoa hồng, giả tuyến. U ác tính cao với nhân chia và tế bào apoptosis rất nhiều, do đó trung tâm u thường hoại tử, do cấp máu nuôi vùng trung tâm u không thể đáp ứng đủ tính chất tăng sinh mạnh của DSRCT. Chảy máu và nang hóa trong u cũng hay gặp. Do

đó tạo hình ảnh mặt cắt qua u không đồng nhất trên đại thể, và hỗn hợp tỉ trọng trên CLVT. Mô đệm u trong DSRCT tạo bởi các nguyên bào xơ, nguyên bào xơ cơ vùi trong chất nền giàu collagen, hoặc dạng nhầy lỏng lẻo.

Hóa mô miễn dịch:

DSRCT đặc trưng bởi hướng biệt hóa đa dòng, thể hiện qua sự dương tính lan tỏa của tế bào u với các dấu ấn biểu mô (CK, EMA), dấu ấn cơ (Desmin), dấu ấn thần kinh (Synaptophysin, NSE).

Tuy nhiên cách bộc lộ các dấu ấn thể hiện tính biệt hóa đa dòng của DSRCT lại có những nét khác biệt độc đáo: về biệt hóa cơ thì u này có bộc lộ Desmin - dương tính dạng chấm, viền quanh nhân (dot-like, rim) toàn bộ tế bào u, và âm tính với các dấu ấn cơ khác Myogenin và MyoD1 (cơ vân), chứ không phải dương tính toàn bộ bào tương với Desmin và dương tính với dấu ấn cơ vân khác (Myogenin, MyoD1) như trong sarcom cơ vân.

Dương tính CK dạng chấm, dương tính NSE và Synap giống trong UTBM thần kinh

nội tiết tế bào nhỏ, nhưng lại luôn âm tính với Chromogranin.

Do bản chất sinh học phân tử liên quan đến chuyển đoạn nhiễm sắc thể tạo gen hợp nhất EWS-WT1, DSRCT dương tính với

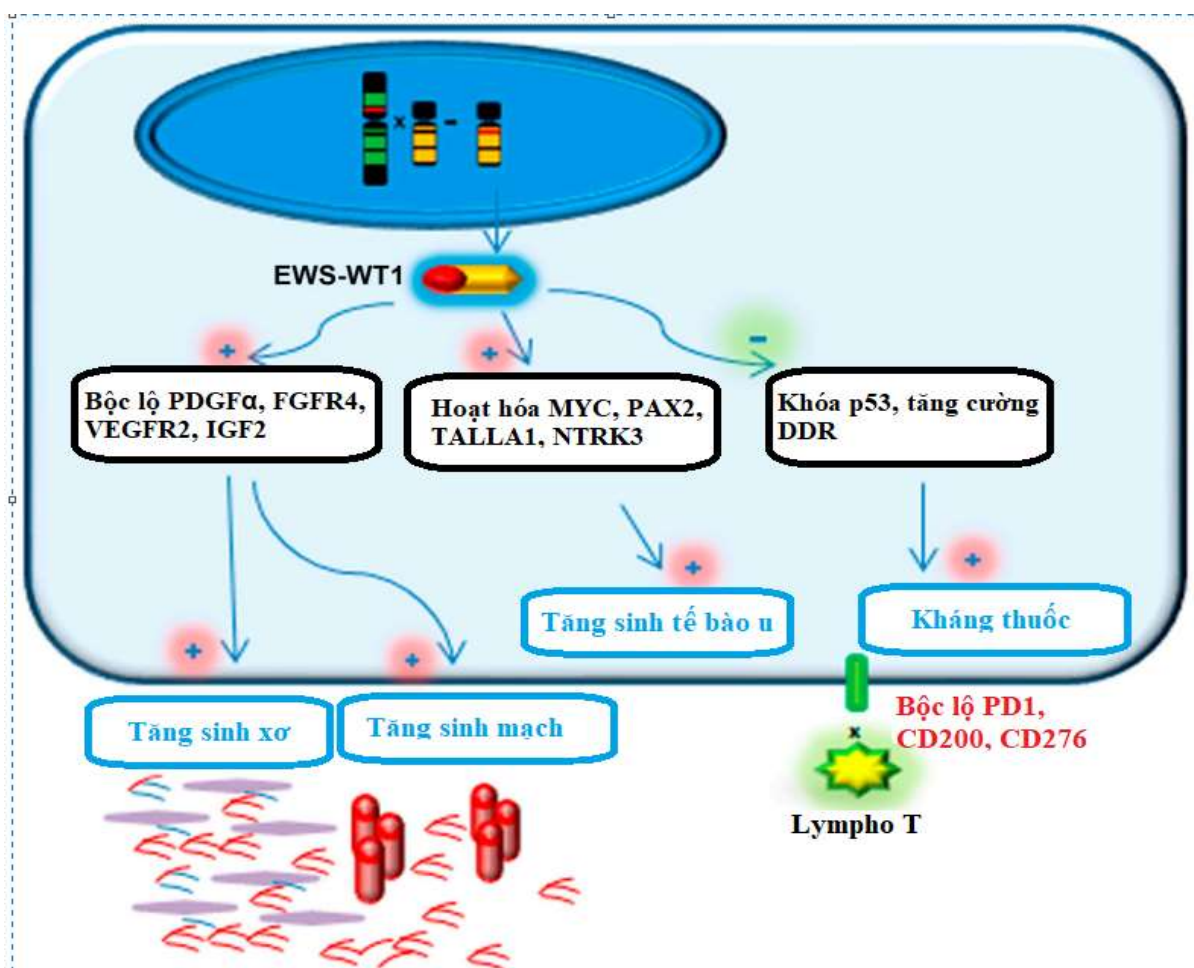
WT1 nhưng chỉ đặc hiệu với dòng kháng thể có đầu tận C (C-terminus), âm tính với WT1 (N-terminus). Do đó khi đánh giá dấu ấn WT1 âm tính, cần chú ý kiểm tra lại dòng kháng thể có đầu tận C hay N.

Bảng 2. Đặc điểm bộc lộ HMMD của DSRCT [5]

Kháng thể	Biểu hiện	Vị trí bộc lộ	Ghi chú
CKAE1/AE3	+	Bào tương	Có thể (+) chấm cạnh nhân (dot-like)
Desmin	+	(+) chấm	Dạng dot-like hoặc rim quanh nhân.
Vimentin	+	Bào tương	Có thể (+) chấm cạnh nhân (dot-like)
EMA	+	Màng tế bào	
NSE	+	Bào tương	Kháng thể không đặc hiệu
SMA	-	Bào tương	Biểu hiện nguyên bào xơ cơ ở mô đệm, không biểu hiện tế bào u
Synaptophysin	+/-	Bào tương	Dương tính yếu
Myogenin	-	Nhân	
MyoD1	-	Nhân	
WT1	+	Nhân	C-terminus
	-	Nhân	N-terminus
CD99	Thay đổi	Bào tương	Nếu bộc lộ thường (+) yếu bào tương, hiếm khi (+) mạnh lan tỏa màng tế bào.

Sinh học phân tử: DSRCT được đặc trưng bởi chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(11;22)(p13;q12), liên quan đến hợp nhất gen EWSR1 trên 22q12.2 với gen yếu tố phiên mã khối u Wilms là WT1 (trên 11p13). Các chuyển đoạn này thường nối các exon 1-7 của EWSR1 (mã hóa miền điều biến phiên mã tiềm năng) trong khung với các exon 8-10 của WT1 (mã hóa đầu tận C của WT1). Hợp nhất gen EWS-WT1 này là yếu tố chính thúc đẩy quá trình sinh ung thư của DSRCT và hoạt động bằng cách tăng cường biểu hiện của một số gen. Sản phẩm lai tạo của protein hợp nhất EWS-WT1 hoạt động như một yếu tố phiên mã chi phối, điều chỉnh sự biểu hiện của một số gen yếu tố tăng trưởng, bao gồm PDGFR α , IGF1R, EGFR, IL2, IL15, và cả các yếu tố phiên mã như MYC, PAX2 và WT1.

Việc tăng cường biểu hiện PDGFR α là một sự kiện đặc trưng trong quá trình phát triển của DSRCT. Vai trò của PDGFR α trong quá trình chữa lành sinh lý đã được mô tả rõ ràng, chịu trách nhiệm cho việc sản xuất mô đệm collagen, xâm nhập tế bào viêm, đặc biệt là sự thu hút đại thực bào và tân tạo mạch máu, kích thích sự tăng sinh và là chất hóa hướng động cho nguyên bào sợi và tế bào nội mô. Sự phát triển và tăng trưởng của DSRCT chủ yếu phụ thuộc vào sản phẩm chuyển đoạn này. Sự chuyển đoạn yếu tố phiên mã EWS-WT1 tạo ra một protein lai, kích thích biểu hiện của PDGFR α , điều này có thể giải thích các đặc điểm mô học của DSRCT, được đánh dấu bởi sự tăng sinh mạnh mẽ của mô đệm và mật độ mạch máu tăng cao[4][8].



Hình 4. Lược đồ về cơ chế hoạt động của protein hợp nhất EWS-WT1 liên quan đến phát sinh u tế bào tròn nhỏ xơ hóa

Sự gia tăng bộc lộ của thụ thể tyrosine-kinase, điều chỉnh các protein sao chép ADN, kích hoạt cơ chế sửa chữa tổn thương ADN (DDR), dẫn đến sự tăng sinh u, tăng sinh mô đệm xơ, tân tạo mạch máu và kháng thuốc [4].

Chẩn đoán phân biệt: Hình thái tế bào u xanh tròn nhỏ, đôi khi có giả hoa hồng, giả tuyến, nhiều nhân chia và hoại tử, đặt ra chẩn đoán phân biệt với nhiều loại u tế bào xanh tròn nhỏ khác:

- Sarcôm Ewing ngoài xương: các tế bào u xanh tròn nhỏ nhưng không có mô đệm xơ

hóa nổi bật. Nhuộm HMMD dương tính lan tỏa với CD99 (màng tế bào), dương tính nhân với FLI-1, âm tính với CK, Desmin, WT1 (C-terminus).

- Sarcôm cơ vân thể hốc: Các ổ tế bào u dạng hốc, giảm kết dính trung tâm, xung quanh được bao bọc bởi vách xơ mỏng. Không có mô đệm xơ hóa nổi bật. Nhuộm HMMD các tế bào u dương tính lan tỏa với Desmin (dương tính bào tương), myogenin, MyoD1; âm tính với CK và WT1 (C-terminus).

- Di căn ung thư biểu mô thần kinh nội tiết tế bào nhỏ: thường có bệnh cảnh lâm sàng của khối u nguyên phát, không có đặc điểm mô đệm xơ hóa rộng, các tế bào u biểu hiện dấu ấn biểu mô là CK và EMA (dương tính dot-like cạnh nhân), dương tính với các dấu ấn thần kinh nội tiết (CD56, ChromograninA, synaptophysin) nhưng âm tính với Desmin và WT1 (C-terminus). Một số trường hợp có thể sử dụng TTF1, CDX2... để định hướng nguồn gốc.

- U nguyên bào thần kinh: bệnh nhân thường trẻ tuổi (<5 tuổi), tế bào u dương tính với CD56, Synaptophysin, NSE, NB84, âm tính với CK và Desmin.

- U trung biểu mô ác tính hình thái tế bào nhỏ: tế bào u cũng dương tính CK và WT1 tuy nhiên không có đặc điểm dương tính Desmin, Vimentin dạng chấm cạnh nhân.

Điều trị và tiên lượng

Do tần suất hiếm gặp của loại u này, chẩn đoán chính xác DSRCT là một thách thức trong lâm sàng. Bên cạnh đó, hiện nay vẫn chưa phác đồ điều trị thống nhất và hiệu quả cho DSRCT. Phương pháp điều trị hiện tại đang được một số trung tâm ung thư trên thế giới áp dụng là phối hợp hóa trị (Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, Ifosfamide và Etoposide), phẫu thuật giảm thể tích u tối đa (mục tiêu giảm >90% thể tích u), hóa trị nhiệt độ cao trong khoang phúc mạc (HIPEC) và xạ trị hỗ trợ cho toàn bộ vùng bụng chậu [6].

Mặc dù đã có những tiến bộ trong điều trị phối hợp đa mô thức, DSRCT có tiên lượng rất xấu, 60-70% bệnh nhân tử vong do bệnh

tiến triển trong vòng 3 năm sau chẩn đoán. Thời gian sống còn trung bình dao động từ 28-60 tháng, với trung bình thời gian sống không bệnh từ 10 đến 15.5 tháng. Do thời gian sống còn hạn chế của DSRCT, bệnh lại chủ yếu gặp trên người lớn trẻ, đối tượng có kì vọng sống cao, nhu cầu về nghiên cứu các phương pháp điều trị mới và hiệu quả hơn đối với bệnh là vô cùng cấp thiết. Một số thử nghiệm lâm sàng nhỏ đang đánh giá sử dụng các thuốc ức chế tyrosine kinase như Pazopanib, Sunitinib và chất ức chế mTOR khi bệnh tái phát hoặc tiến triển. Các nghiên cứu gần đây sử dụng hồ sơ phân tử toàn diện của DSRCT đã xác định được các mục tiêu điều trị đích tiềm năng [4], [8].

IV. KẾT LUẬN

U tế bào tròn nhỏ sinh xơ (DSRCT) là sarcom hiếm gặp có độ ác tính cao, chưa có phác đồ điều trị thống nhất, chủ yếu gặp ở nam giới trẻ tuổi, vị trí trong khoang phúc mạc ổ bụng. U thường phát hiện muộn, ở giai đoạn tiến triển lan tràn nhiều khối kích thước lớn trong ổ bụng tại thời điểm chẩn đoán, khối lớn nhất thường nằm ở tiểu khung sau bàng quang hoặc sau tử cung (nữ giới). U có bản chất phân tử là chuyển đoạn nhiễm sắc thể t(11;22)(p13;q12) tạo ra protein hợp nhất EWS-WT1. DSRCT thuộc nhóm tế bào xanh tròn nhỏ về hình thái, nhưng có biệt hóa đa dòng biểu hiện trên hóa mô miễn dịch: dương tính cả dấu ấn biểu mô (CK, EMA), dấu ấn cơ (Desmin) và thần kinh (NSE, Synaptophysin) giúp đưa ra chẩn đoán xác định.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Shen XZ, Zhao JG, Wu JJ, Liu F.** Clinical and computed tomography features of adult abdominopelvic desmoplastic small round cell tumor. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(17): 5157–64.
2. **Gerald WL, Miller HK, Battifora H, Miettinen M, Silva EG, Rosai J.** Intraabdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *The American journal of surgical pathology*. 1991;15(6):499–513
3. **Fois AG et al.** Desmoplastic small round cell tumors of the pleura: a review of the clinical literature. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2017;12(1):22.
4. **Mello, C.A et al.** Desmoplastic Small Round Cell Tumor: A Review of Main Molecular Abnormalities and Emerging Therapy. *Cancers* 2021, 13, 498.
5. **Lindberg M.R., Lucas D., Cassarino D.S., et al.** (2016), *Diagnostic pathology: soft tissue tumors*, Elsevier, Philadelphia, Pa, 694-699.
6. **Arora VC, Price AP, Fleming S, Sohn MJ, Magnan H, LaQuaglia MP, Abramson S.** Characteristic imaging features of desmoplastic small round cell tumor. *Pediatr Radiol*. 2013 Jan;43(1):93-102. doi: 10.1007/s00247-012-2485-0. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23179482.
7. **Bulbul A., Fahy B.N., Xiu J. và cộng sự.** (2017). Desmoplastic Small Round Blue Cell Tumor: A Review of Treatment and Potential Therapeutic Genomic Alterations. *Sarcoma*.
8. **Alaggio R, Hill DA, Jacques TS, Jarzembowski JA, López-Terrada DH, Pfister SM et al.** WHO Classification of Tumors: Pediatric Tumors. Lyon, France: IARC; 2021.

XÁC ĐỊNH TỈ LỆ CÁC TRIỆU CHỨNG VÀ CỤM TRIỆU CHỨNG CỦA NGƯỜI BỆNH UNG THƯ VÚ VÀ PHỤ KHOA TRONG QUÁ TRÌNH ĐIỀU TRỊ HÓA CHẤT TẠI CÁC BỆNH VIỆN Ở HÀ NỘI

Hoàng Thị Xuân Hương¹

TÓM TẮT.

Mục tiêu: mô tả tỉ lệ các triệu chứng của người bệnh ung thư vú và phụ khoa trong quá trình điều trị hoá chất; và xác định các cụm triệu chứng trên nhóm đối tượng này.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: phân tích số liệu thứ cấp từ một nghiên cứu cắt ngang trên bệnh nhân ung thư vú và ung thư phụ khoa đang điều trị hoá chất tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5 đến tháng 7 năm 2017

Kết quả: 83 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu. Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $50,3 \pm 11,73$. Có 59 (71,1%) bệnh nhân ung thư vú, 14 (16,9%) bệnh nhân ung thư buồng trứng, 10 (12,0%) bệnh nhân ung thư cổ tử cung. Nghiên cứu chỉ ra 8 cụm triệu chứng trên nhóm người bệnh này. Các triệu chứng phổ biến (có tỉ lệ mắc từ 60%) bao gồm rụng tóc, thay đổi vị giác, mất vị giác, khó tập trung, thiếu năng lượng, khô miệng, tê bì tay chân, và mất ngủ.

Kết luận: Người bệnh ung thư vú và phụ khoa phải chịu đựng nhiều triệu chứng khác nhau. Các triệu chứng không xảy ra đơn lẻ và thường có mối liên quan lẫn nhau để tạo ra các cụm triệu chứng làm gia tăng gánh nặng bệnh tật.

Điều này khẳng định sự cần thiết của việc đánh giá tổng quát bằng thang đo được chuẩn hoá khi thăm khám của Điều dưỡng viên nhằm tránh bỏ sót các triệu chứng.

Từ khoá: ung thư vú, ung thư phụ khoa, cụm triệu chứng, triệu chứng, MSAS

SUMMARY

IDENTIFYING PREVALENCE OF SYMPTOMS AND SYMPTOM CLUSERS IN BREAST AND GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS UNDERGOING CHEMOTHERAPY IN SOME HOSPITALS IN HANOI

Objectives: To describe symptoms that breast cancer and gynecological cancer patients experienced during chemotherapy treatment and to identify symptom clusters among them.

Methods: Secondary analysis from data of a cross-sectional study on breast and gynecological cancer patients treated with chemotherapy from May to July, 2017 at Hanoi Oncology Hospital, Tan Trieu Campus of K Hospital, and Bach Mai hospital.

Results: 83 patients were selected. Their mean age was 50.3 ± 11.73 . There were 59 (71.1%) breast cancer patients, 14 (16.9%) ovarian cancer patients, and 10 (12%) cervical cancer patients. Eight symptom clusters were identified. The most prevalence symptoms ($\geq 60\%$) that participants reported were: hair loss, taste changes, loss of appetite, concentrating difficulty, lack of energy, dry mouth,

¹Khoa Điều dưỡng, Đại học Phenikaa

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Xuân Hương
Email: huong.hoangthixuan@phenikaa-uni.edu.vn
Ngày nhận bài: 02/08/2024
Ngày phản biện khoa học: 19/09/2024
Ngày duyệt bài: 09/10/2024

numbness/tingling in hands/feet, and trouble sleeping.

Conclusions: Breast or gynecological cancer patients suffered a large range of symptoms. These symptoms did not occur alone but often correlated to form a cluster that increase the burden of disease. Hence, it's important to have a nurses' comprehensive assessment for such patients to avoid missing symptoms.

Keywords: breast cancer, gynecological cancer, symptom cluster, symptom, MSAS

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo dữ liệu của GLOBOCAN ung thư vú và phụ khoa là các loại ung thư có tỉ lệ mắc và tỉ lệ tử vong cao ở phụ nữ. Tại Việt Nam, năm 2022 có hơn 34.000 ca mắc mới các loại ung thư trên. Quá trình điều trị ung thư, dưới tác dụng của hoá chất và xạ trị, người phụ nữ phải chịu rất nhiều triệu chứng khó chịu. Các tổng quan tài liệu đã chỉ ra rằng, với người bệnh ung thư vú và phụ khoa, triệu chứng phổ biến nhất là mệt mỏi, mất ngủ, đau, mất vị giác, và khô miệng [1]. Với những người bệnh phải điều trị hoá chất, khoảng hơn 50% có ít nhất 10 triệu chứng xảy ra cùng một lúc gây ảnh hưởng lớn đến thể chất và chất lượng cuộc sống [2]. Từ thực tế đó, các nhà khoa học đã đề cập khái niệm “cụm triệu chứng” để mô tả 1 cụm gồm ít nhất 2 triệu chứng xảy ra cùng một lúc và có mối liên hệ với nhau [3]. Có rất nhiều cụm triệu chứng đã được xác định trên nhiều nhóm bệnh nhân ung thư khác nhau như: mất ngủ-trầm cảm-lo âu (trên nhóm bệnh nhân ung thư điều trị hoá chất), đau-mệt mỏi-mất ngủ (bệnh nhân ung thư vú), nôn-buồn nôn (bệnh nhân ung thư trong năm đầu điều trị). Tại Việt Nam, tiếp cận đánh giá tỉ lệ triệu chứng hoặc cụm triệu chứng chưa được thực hiện trên nhóm người bệnh ung thư vú và

phụ khoa. Do đó chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với 2 mục tiêu: (1) mô tả tỉ lệ các triệu chứng của người bệnh ung thư vú và phụ khoa trong quá trình điều trị hoá chất; (2) xác định các cụm triệu chứng trên nhóm đối tượng này. Kết quả của nghiên cứu sẽ giúp các Điều dưỡng viên ung thư có cơ sở để xây dựng các hướng dẫn giúp chăm sóc các triệu chứng trong quá trình người bệnh ung thư vú và phụ khoa trải qua hoá trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân ung thư vú và ung thư phụ khoa đang điều trị hoá chất tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, Bệnh viện K cơ sở Tân Triều, Bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5 đến tháng 7 năm 2017 đáp ứng các tiêu chuẩn sau đây

- Tiêu chuẩn lựa chọn: Tuổi từ 20-84, có điểm Karnofsky Performance Index ≥ 80 .

- Tiêu chuẩn loại trừ: người bệnh không tỉnh táo, không có khả năng trả lời câu hỏi.

Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu cắt ngang phân tích lại kết quả từ 83 người bệnh tham gia nghiên cứu
<https://doi.org/10.1007/s11325-019-01839-x>

Cỡ mẫu: 83 người bệnh

Bộ công cụ

Bộ công cụ thu thập số liệu gồm 2 phần: Phần 1: các thông tin về người bệnh bao gồm tuổi, chẩn đoán, thời gian mắc bệnh, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân....

Phần 2: Phiên bản tiếng Việt của Bộ công cụ Memorial Symptom Assessment Scale đánh giá 32 triệu chứng của người bệnh ung thư ở 3 góc độ: tần suất, độ nặng, và mức độ khó chịu gây ra cho người bệnh được sử dụng để thu thập số liệu.

Phân tích số liệu

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0. Các thuật toán thống kê được sử dụng để mô tả các đặc điểm chung và tỉ lệ các triệu chứng của người bệnh. Cụm triệu

chứng được xác định dựa vào Principal Componen Analysis. Các triệu chứng có $r > 0.3$ được xác định là 1 cụm triệu chứng [4].

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Biến số	Số lượng (n=83)	Tỉ lệ
Tuổi trung bình (Mean $\pm$ SD)	50,3 $\pm$ 11,73 (27-80)	
BMI trung bình (Mean $\pm$ SD)	2,3 $\pm$ 2,3 (17,5-29,6)	
Tình trạng hôn nhân		
Độc thân/goá/li hôn	12	14,5%
Kết hôn	71	85,5%
Nghề nghiệp		
Tự do	22	26,5%
Nông dân	27	32,5%
Viên chức	12	14,5%
Hưu trí	22	26,5%
Trình độ học vấn		
Cấp 1,2,3	61	73,5%
Cao đẳng, đại học, sau đại học	22	26,5%
Chẩn đoán		
Ung thư vú	59	71,1%
Ung thư buồng trứng	14	16,9%
Ung thư tử cung/cổ tử cung	10	12%
Giai đoạn bệnh		
1	12	14,5%
2	30	36,1%
3	25	30,1%
4	16	19,3%
Thời gian mắc bệnh (tháng)	28,8 $\pm$ 15,5 (1-156)	
Số chu kỳ hoá chất đã điều trị	6,9 $\pm$ 5,6 (1-32)	

Nhận xét: Đối tượng NC chủ yếu ở độ tuổi trung niên, đã kết hôn và đang sống với gia đình. NB có chẩn đoán Ung thư vú chiếm tỉ lệ cao (71.1%). Phần lớn người bệnh ở giai đoạn 2 và 3 (55%) và thời gian mắc bệnh trung bình khoảng hơn 2 năm với số chu kỳ hoá chất vào khoảng 7 chu kỳ.

Bảng 3.2. Tỷ lệ các triệu chứng

Triệu chứng (n=213)	n	Tỷ lệ
Khó tập trung	50	60.24%
Đau	38	45.78%
Thiếu năng lượng	52	62.65%
Ho	41	49.40%
Hồi hộp	41	49.40%
Khô miệng	58	69.88%
Buồn nôn	48	57.83%
Chóng mặt	37	44.58%
Tê bì chân/tay	59	71.08%
Khó ngủ	70	84.34%
Đầy bụng	39	46.99%
Có vấn đề về tiểu tiện	27	32.53%
Nôn	31	37.35%
Hụt hơi	38	45.78%
Đi ngoài	23	27.71%
Cảm thấy buồn bã	47	56.63%
Toát mồ hôi	39	46.99%
Lo lắng	53	63.86%
Gặp vấn đề trong quan hệ tình dục	47	56.63%
Ngứa	30	36.14%
Chán ăn	61	73.49%
Đau đầu	48	57.83%
Khó nuốt	24	28.92%
Tức giận	44	53.01%
Loét miệng	30	36.14%
Thay đổi vị giác	51	61.45%
Tụt cân	25	30.12%
Rụng tóc	51	61.45%
Táo bón	41	49.40%
Sưng chân hoặc tay	9	10.84%
Không thích bản thân mình	22	26.51%
Thay đổi về da	21	25.30%

Nhận xét: Các triệu chứng có tỷ lệ người mắc cao (trên 60%) bao gồm Rụng tóc, chán ăn, thay đổi vị giác, khó tập trung, thiếu năng lượng, khô miệng, tê bì, và mất ngủ. Sưng chân hoặc tay là triệu chứng có tỷ lệ người mắc thấp nhất (10,84%)

Bảng 3.3. Các cụm triệu chứng

Cụm triệu chứng	Triệu chứng	r
Cụm triệu chứng 1	Khô miệng	0.71
	Táo bón	0.69
	Thay đổi vị giác	0.66
Cụm triệu chứng 2	Chóng mặt	0.45
	Lo lắng	0.75
	Tức giận	0.7
	đau đầu	0.49
	Cảm thấy buồn bã	0.49
Cum triệu chứng 3	Nôn	0.73
	Buồn nôn	0.65
Cụm triệu chứng 4	Đau	0.72
	Thiếu năng lượng	0.62
	Tụt cân	0.6
	Sưng chân hoặc tay	0.48
	Tê bì	0.46
Cụm triệu chứng 5	Khó tập trung	0.68
	Khó nuốt	0.65
	ngứa	0.63
	đầy bụng	0.5
	đồ mồ hôi	0.44
Cụm triệu chứng 6	Có vấn đề về tiểu tiện	0.84
	Đi ngoài	0.67
Cụm triệu chứng 7	Không thích bản thân mình	0.68
	Buồn	0.53
	hụt hơi	0.47
	loét miệng	0.43
Cụm triệu chứng 8	Mất ngủ	0.7
	Hồi hộp	0.59
	Gặp vấn đề trong quan hệ tình dục	0.42

Nhận xét: Có 8 cụm triệu chứng được xác định trên nhóm người bệnh tham gia nghiên cứu. Trong nhóm này chủ yếu là các cụm triệu chứng cơ năng. Các triệu chứng trong cùng một cụm có liên quan với nhau từ mức độ trung bình cho đến lớn (r từ 0.4 đến 0.7)

IV. BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ các triệu chứng

Đây là một trong những nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam xác định tỉ lệ các triệu chứng trên người bệnh mắc ung thư vú và phụ khoa. Các triệu chứng phổ biến có tỉ lệ người mắc cao (trên 60%) bao gồm Rụng tóc, thay đổi vị giác, mất vị giác, khó tập trung, thiếu năng lượng, khô miệng, tê bì, và mất ngủ. Kết quả này cũng tương tự như một số nghiên cứu trước. Tác giả Supaporn Chongkham-ang và các cộng sự đã xác được

được 5 triệu chứng chính mà các nữ bệnh nhân ung thư gặp phải bao gồm rụng tóc, thiếu năng lượng, chán ăn, thay đổi vị giác, và nôn [5]. Nghiên cứu chỉ ra rằng, với những người bệnh ung thư vú và phụ khoa tại Việt Nam cũng mắc các triệu chứng tương tự với các cộng đồng ung thư khác.

4.2. Cụm triệu chứng

Có 8 cụm triệu chứng được tìm thấy trên những bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Cụm triệu chứng đầu tiên là Khô miệng, táo bón, thay đổi vị giác. Đây là 1 cụm triệu chứng về tiêu hoá. Có lẽ triệu chứng chính của cụm này (sentinel symptom) là khô miệng dẫn đến thay đổi vị giác khiến cho người bệnh ăn kèm, ăn ít rau xanh dẫn đến táo bón.

Cụm triệu chứng thứ 2 là chóng mặt, lo lắng, tức giận, đau đầu, cảm thấy buồn bã. Đây là cụm triệu chứng liên quan đến tâm lý của người bệnh và cũng được ghi nhận là cụm triệu chứng hay xảy ra với những người bệnh ung thư vú trong quá trình điều trị hoá chất [6].

Cụm triệu chứng thứ 3 (nôn và buồn nôn) cũng là cụm triệu chứng điển hình của người bệnh ung thư đang điều trị hoá chất được xác định trong y văn. Cụm triệu chứng này được ghi nhận trong khoảng 40-70% người bệnh ung thư ở giai đoạn hoá trị và xạ trị. Cụm triệu chứng này đã được chứng minh là do tác dụng phụ của hoá trị [7].

Cụm triệu chứng số 4 là cụm triệu chứng thực thể bao gồm Đau, thiếu năng lượng, tụt cân, sưng chân hoặc tay, và tê bì. Các triệu chứng trong cụm có mức liên quan từ trung bình cho đến cao (0.48-0.7) trong đó triệu chứng đau có r cao nhất (0.72). Điều này cho thấy có thể đau là triệu chứng chính và gây ra ảnh hưởng tới các triệu chứng còn lại trong cụm. Đây cũng là 1 cụm triệu chứng

được ghi nhận trong và sau thời gian hoá trị trên bệnh nhân ung thư [6].

Cụm triệu chứng số 5 bao gồm Khó tập trung, khó nuốt, ngứa, đầy bụng, đổ mồ hôi. Các triệu chứng trong cụm này khá rời rạc và khó để giải thích mối liên quan lẫn nhau dù về mặt thống kê chúng có mức liên quan ở mức độ trung bình (r từ 0.4 đến 0.6). Trong các nguyên cứu trước đây, họ tìm thấy các cụm triệu chứng tương tự này [6].

Cụm triệu chứng số 6 bao gồm cụm triệu chứng liên quan đến bài tiết (có vấn đề về tiểu tiện và đi ngoài). Đây cũng là cụm triệu chứng được ghi nhận do tác dụng phụ của quá trình điều trị ung thư gây ra [8].

Cụm triệu chứng số 7 gồm 4 triệu chứng liên quan đến tâm lý và thể chất (cảm giác không thích bản thân, buồn, hụt hơi, và loét miệng). Cụm triệu chứng “không thích bản thân” và buồn đã được ghi nhận trên người bệnh ung thư vú do liên quan đến phẫu thuật cắt bỏ mô vú khi điều trị ung thư [6].

Cụm triệu chứng số 8 gồm các triệu chứng liên quan đến sức khoẻ tinh thần: mất ngủ, hồi hộp, và gặp vấn đề trong quan hệ tình dục. Trong cụm triệu chứng này, triệu chứng chính là mất ngủ gây ra 2 triệu chứng còn lại [9].

Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam xác định tỉ lệ các triệu chứng cũng như các cụm triệu chứng mà người bệnh ung thư vú hoặc phần phụ mắc phải. Điểm mạnh của nghiên cứu là sử dụng bộ công cụ đã được chuẩn hoá để thu thập số liệu. Tuy nhiên nghiên cứu cũng có một vài hạn chế. Hạn chế đầu tiên đây là nghiên cứu phân tích số liệu thứ cấp, do đó cỡ mẫu khá bé (hơn 80 người bệnh), do đó kết quả nghiên cứu thiếu tính đại diện cho quần thể. Nghiên cứu cần được thực hiện lại trên cỡ mẫu lớn hơn để tăng tính đại diện cho kết

quả. Thêm vào đó, các thông tin liên quan đến đặc điểm lâm sàng của người bệnh như ung thư có di căn không, nguyên phát hay tái phát, số chu kỳ hóa chất người bệnh đã trải qua... chưa được khảo sát trong nghiên cứu này.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu đã chứng minh người bệnh ung thư vú và phần phụ phải chịu đựng nhiều triệu chứng khác nhau. Các triệu chứng phổ biến bao gồm Rụng tóc, thay đổi vị giác, mất vị giác, khó tập trung, thiếu năng lượng, khô miệng, tê bì, và mất ngủ. Thêm vào đó nghiên cứu còn chỉ ra 8 cụm triệu chứng trên nhóm người bệnh này. Điều này khẳng định sự cần thiết của việc đánh giá tổng quát bằng thang đo được chuẩn hoá khi thăm khám của Điều dưỡng viên nhằm tránh bỏ sót các triệu chứng. Một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn cũng cần được thực hiện để làm sáng tỏ các cụm triệu chứng trên nhóm người bệnh ung thư vú và phần phụ tại Việt Nam.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bjerkeset, E., K. Röhrli, I. Schou-Bredal,** Symptom cluster of pain, fatigue, and psychological distress in breast cancer survivors: prevalence and characteristics. *Breast cancer research and treatment*, 2020. 180: p. 63-71.
2. **Esther Kim, J.-E., et al.,** A Review of the Prevalence and Impact of Multiple Symptoms in Oncology Patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2009. 37(4): p. 715-736.
3. **Molassiotis, A., Y. Wengström, N. Kearney,** Symptom Cluster Patterns During the First Year After Diagnosis with Cancer. *Journal of Pain and Symptom Management*, 2010. 39(5): p. 847-858.
4. **Kim, H.J., et al.,** Symptom clusters: concept analysis and clinical implications for cancer nursing. *Cancer Nurs*, 2005. 28(4): p. 270-82; quiz 283-4.
5. **Chongkham-ang, S., Wonghongkul, T., Panuthai, S., Pinyokham, N., & Miaskowski, C.,** Symptom experience and symptom clusters of Thai women with breast cancer receiving chemotherapy. *Pacific Rim International Journal of Nursing Research*, 2018. 22(1): p. 43-57.
6. **So, W.K.W., et al.,** Symptom clusters experienced by breast cancer patients at various treatment stages: A systematic review. *Cancer Medicine*, 2021. 10(8): p. 2531-2565.
7. **Uysal, N., et al.,** Symptoms Experienced and Information Needs of Women Receiving Chemotherapy. *Asia Pac J Oncol Nurs*, 2018. 5(2): p. 178-183.
8. **Sanford, S.D., et al.,** Prospective longitudinal evaluation of a symptom cluster in breast cancer. *J Pain Symptom Manage*, 2014. 47(4): p. 721-30.
9. **Hoang, H.T.X., et al.,** New-onset insomnia among cancer patients undergoing chemotherapy: prevalence, risk factors, and its correlation with other symptoms. *Sleep and Breathing*, 2020. 24: p. 241-251.

MỘT SỐ YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN KIẾN THỨC, THÁI ĐỘ, THỰC HÀNH ĐỐI VỚI PHÒNG VÀ PHÁT HIỆN SỚM UNG THƯ VÚ CỦA PHỤ NỮ TẠI TỈNH NGHỆ AN NĂM 2023

Nguyễn Quang Trung¹, Trần Thị Anh Thơ¹, Phạm Thị Tú Oanh¹

TÓM TẮT.

Đặt vấn đề: Nhằm tìm hiểu các yếu tố rào cản từ đó xác định giải pháp can thiệp để nâng cao kiến thức, thái độ, thực hành về dự phòng ung thư vú (UTV) tại cộng đồng.

Mục tiêu: Xác định yếu tố liên quan đến kiến thức, thái độ và thực hành đối với phòng và phát hiện sớm ung thư vú ở phụ nữ tại tỉnh Nghệ An năm 2023.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 410 phụ nữ từ 40 tuổi trở lên (hoặc 30 tuổi trong trường hợp có tiền sử gia đình mắc UTV) tại tỉnh Nghệ An năm 2023.

Kết quả: Có 2 yếu tố độc lập liên quan đến kiến thức chung là trình độ học vấn (TĐHV) ($OR=0,44$), nơi ở ($OR=1,96$) và 4 yếu tố ảnh hưởng đến thái độ chung là tuổi ($OR=0,48$), TĐHV ($OR=0,52$), nghề nghiệp ($OR=0,46$), nơi ở ($OR=1,81$). Trong đó, nơi ở là yếu tố có tác động ảnh hưởng mạnh nhất tới kiến thức và thái độ của phụ nữ đối với phòng, phát hiện sớm UTV với OR lần lượt là 1,96 (1,05–3,65); 1,81 (1,19–2,75). Nghiên cứu ghi nhận có 5 đặc điểm liên quan đến thực hành tự kiểm tra vú tại nhà đúng cách là tuổi, trình độ, nghề nghiệp, nơi ở, thái độ chung về UTV với OR tương ứng là 0,42;

0,18; 0,24; 2,51; 4,75 và thái độ chung là yếu tố có khả năng cao nhất đem lại tác động tích cực tới việc nâng cao tỷ lệ thực hành tự khám vú tại nhà đúng cách với $OR=4,75$.

Kết luận: Xây dựng chiến lược can thiệp thay đổi hành vi, đa dạng các hình thức truyền thông phù hợp với từng nhóm phụ nữ nhằm tăng khả năng phòng và phát hiện sớm UTV từ các yếu tố ảnh hưởng đến kiến thức, thái độ và thực hành là cần thiết.

Từ khóa: UTV, phòng và phát hiện sớm, kiến thức và thực hành, yếu tố liên quan.

SUMMARY

FACTORS ASSOCIATED WITH WOMEN'S KNOWLEDGE, ATTITUDES, AND PRACTICES REGARDING PREVENTION AND EARLY DETECTION OF BREAST CANCER IN NGHE AN PROVINCE

Background: To investigate the barriers and then identify interventional solutions to improve knowledge, attitudes, and practices regarding breast cancer prevention in the community.

Objectives: To determine factors associated with knowledge, attitudes, and practices regarding breast cancer prevention and early detection among women in Nghe An province in the year 2023.

Objects and Methods: A cross-sectional study was conducted on 410 women from 40 years old (or from 30 years old if having a family history of breast cancer) in Nghe An province in 2023.

¹Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An

Chịu trách nhiệm chính: Phạm Thị Tú Oanh

Email: tuoanh0410@gmail.com

Ngày nhận bài: 14/08/2024

Ngày phản biện khoa học: 26/08/2024

Ngày duyệt bài: 09/10/2024

Results: There are 2 independent factors associated with general knowledge: education level (OR = 0.44), place of residence (OR = 1.96); Four factors affecting general attitude are: age (OR = 0.48), education level (OR = 0.52), occupation (OR = 0.46), place of residence (OR = 1.81). Among them, place of residence is the factor with the strongest association with women's knowledge and attitude toward breast cancer prevention and early detection, with ORs were 1.96 (1.05 – 3.65) and 1.81 (1.19 – 2.75) respectively. The study found out 5 characteristics related to the proper practice of breast self-examination at home including age, education level, occupation, place of residence, and general attitude toward breast cancer, with their ORs were 0.42, 0.18, 0.24, 2.51, and 4.75 respectively; among them, general attitude is the factor most likely to have a positive impact on enhancing correct breast self-examination at home with OR = 4.75.

Conclusions: Developing behavioral change intervention strategies and diversifying communication forms to suit each group of women in order to enhance capacity of breast cancer prevention and early detection based on factors affecting knowledge, attitudes, and practices are necessary.

Keywords: Breast cancer, prevention and early detection, knowledge and practices, associated factors.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo cơ quan nghiên cứu ung thư quốc tế, UTV là nguyên nhân gây tử vong thường gặp nhất do ung thư ở phụ nữ trên toàn thế giới. Đây là nguyên nhân gây tử vong hàng thứ hai do ung thư ở phụ nữ tại các nước phát triển và là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong do ung thư ở các quốc gia thu nhập thấp và trung bình [4]. Tại Việt Nam, ước

tính năm 2022, UTV đứng đầu trong các bệnh ung thư ở nữ giới với ước tính có khoảng 24.563 ca mắc mới và 10.008 ca tử vong do ung thư vú, với tỷ suất mắc chuẩn hóa theo tuổi là 38/100.000 dân [5]. Đây thực sự là một gánh nặng cho người bệnh, gia đình người bệnh và toàn xã hội.

Công tác phòng chống ung thư tại Việt Nam trong đó có UTV ngày càng được quan tâm qua Chiến lược quốc gia phòng chống bệnh không lây nhiễm giai đoạn 2015-2025 của Bộ Y tế, các chương trình khám sàng lọc phát hiện sớm ung thư được triển khai ở nhiều tỉnh, thành phố. Trong đó, Bệnh viện Ung Bướu Nghệ An là bệnh viện chuyên khoa điều trị người bệnh ung thư trên địa bàn tỉnh và khu vực Bắc Trung Bộ đồng thời là đơn vị được giao nhiệm vụ xây dựng và triển khai công tác khám sàng lọc phát hiện sớm các mặt bệnh có tỷ lệ mắc lớn trong cộng đồng.

Hiện nay, với sự tiến bộ của y học trong chẩn đoán và điều trị, thời gian sống thêm toàn bộ của người bệnh UTV đã từng bước được nâng cao, tuy nhiên tỷ lệ người bệnh được phát hiện ở giai đoạn muộn còn cao, dẫn tới nhiều khó khăn trong điều trị và gánh nặng về kinh tế. Điều này đòi hỏi phải có những chiến lược can thiệp xuyên suốt về công tác dự phòng UTV. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện với mục tiêu: Phân tích một số yếu tố liên quan đến kiến thức, thái độ, thực hành đối với phòng và phát hiện ung thư vú của phụ nữ tại tỉnh Nghệ An.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu (ĐTNC) là phụ nữ đang làm việc và sinh sống thời gian trên 5 năm tại tỉnh Nghệ An.

Tiêu chuẩn chọn vào: phụ nữ độ tuổi từ 40 trở lên hoặc từ 30 tuổi trong trường hợp gia đình có mẹ hoặc chị em gái mắc UTV, đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Từ chối tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

Cỡ mẫu: Cỡ mẫu thu được là 410 ĐTNC.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu ngẫu nhiên phân tầng.

Xử lý phân tích số liệu: Phần mềm thống kê SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu tiến hành ở 410 phụ nữ với độ tuổi trung bình là 51, trong đó, có 180 người ở thành thị và 203 ở nông thôn; phân bố khá đồng đều ở các trình độ trung học cơ sở (THCS), trung học phổ thông (THPT), đại học/cao đẳng với tỷ lệ lần lượt là 30%, 32%, 31%; tỷ lệ đã lập gia đình của ĐTNC là 89,8% và 95,1% đã có con.

Bảng 1. Liên quan giữa kiến thức chung và một số đặc điểm dân số xã hội học

Bảng 1. Liên quan giữa kiến thức chung và một số đặc điểm dân số xã hội học

Yếu tố liên quan	Kiến thức chung (n=410)		OR [95%CI]	P
	Chưa đạt (n,%)	Đạt (n,%)		
Tuổi				
30-60	289 (70,5)	36 (8,8)	0,93	0,858
>60 tuổi	75 (18,3)	10 (2,4)	[0,44-1,97]	
TĐHV				
THCS trở xuống	130 (31,7)	9 (2,2)	0,44	0,029
THPT trở lên	234 (57,1)	37 (9)	[0,21-0,93]	
Nghề nghiệp				
Nông dân, nội trợ	185 (45,1)	21 (5,1)	0,81	0,509
Cán bộ công nhân viên (CBCNV), kinh doanh, buôn bán, khác	179 (43,7)	25 (6,1)	[0,44-1,50]	
Từng tiếp cận với truyền thông về UTV				
Chưa	25 (6,1)	3 (0,7)	0,95	0,930
Có	339 (82,7)	43 (10,5)	[0,27-3,23]	
Nơi ở				
Thành thị	153 (37,3)	27 (6,6)	1,96	0,032
Nông thôn	211 (51,5)	19 (4,6)	[1,05-3,65]	

Có 2 yếu tố liên quan đến kiến thức chung đạt là trình độ THPT trở lên và phụ nữ sống ở thành thị với $p < 0,05$.

Bảng 2. Liên quan giữa thái độ chung và một số đặc điểm dân số xã hội học

Yếu tố liên quan	Thái độ chung (n=410)		OR [95%CI]	p
	Tốt (n,%)	Chưa tốt (n,%)		
Tuổi				
30-60	198 (48,3)	127 (31)	0,48	0,008
>60 tuổi	65 (15,9)	20 (4,9)	[0,28-0,83]	
TĐHV				
THCS trở xuống	75 (18,3)	64 (15,6)	0,52	0,002
THPT trở lên	188 (45,9)	83 (20,2)	[0,34-0,79]	
Nghề nghiệp				
Nông dân, nội trợ	114 (27,8)	92 (22,4)	0,46	0,00012
CBCNV, kinh doanh, buôn bán, khác	149 (36,3)	55 (13,4)	[0,3-0,69]	
Từng tiếp cận với truyền thông về UTV				
Chưa	18 (4,4)	10 (2,4)	1,01	0,987
Có	245 (59,8)	137 (33,4)	[0,45-2.24]	
Nơi ở				
Thành thị	129 (31,5)	51 (12,4)	1,81	0,005
Nông thôn	134 (32,7)	96 (23,4)	[1,19-2,75]	

4 yếu tố có ý nghĩa thống kê là độ tuổi từ 30-60; nhóm THPT trở lên; nghề nghiệp CBCNV/kinh doanh/buôn bán/khác và nhóm ở thành thị có thái độ chung tốt hơn với $p < 0,05$.

Bảng 3. Một số yếu tố liên quan đến thực hành đi khám vú tại CSYT

Yếu tố liên quan	Đi khám vú tại CSYT (n=410)		OR [95%CI]	p
	Không (n,%)	Có (n,%)		
Tuổi				
30-60	71 (17,3)	254 (62)	0,71	0,214
>60 tuổi	24 (5,9)	61 (14,9)	[0,41-1,22]	
TĐHV				
THCS trở xuống	26 (6,3)	113 (27,6)	0,67	0,125
THPT trở lên	69 (16,8)	202 (49,3)	[0,4-1,12]	
Nghề nghiệp				
Nông dân, nội trợ	43 (10,5)	163 (39,8)	0,77	0,268
CBCNV, kinh doanh, buôn bán, khác...	52 (12,7)	152 (37,1)	[0,49-1,22]	
Từng tiếp cận với truyền thông về UTV				
Chưa	11 (2,7)	17 (4,1)	2,3	0,036
Có	84 (20,5)	298 (72,7)	[1,04-5,09]	
Nơi ở				
Thành thị	47 (11,5)	133 (32,4)	1,34	0,212
Nông thôn	48 (11,7)	182 (44,4)	[0,85-2,12]	

Kiến thức				
Đạt	9 (2,2)	37 (9)	0,79	0,538
Không đạt	86 (21)	278 (67,8)	[0,37-1,69]	
Thái độ				
Tốt	58 (14,1)	205 (50)	0,84	0,473
Không tốt	37 (9)	110 (26,8)	[0,52-1,35]	

Tìm thấy mối liên quan giữa đã từng đi khám vú tại CSYT hoặc đi khám vú định kỳ với yếu tố từng tiếp cận truyền thông với $p < 0,05$. Nhóm phụ nữ đã tiếp cận truyền thông có khả năng thực hành cao hơn gấp 2,3 lần.

Bảng 4. Một số yếu tố liên quan đến thực hành tự khám vú theo bộ câu hỏi

Yếu tố liên quan	Tự khám vú theo câu hỏi (n=410)		OR [95%CI]	P
	Không (n,%)	Có (n,%)		
Tuổi				
30-60	213 (50)	112 (27,3)	1,15	0,584
>60 tuổi	53 (12,9)	32 (7,8)	[0,7-1,88]	
TĐHV				
THCS trở xuống	96 (23,4)	43 (10,5)	1,33	0,203
THPT trở lên	170 (41,5)	101 (24,6)	[0,86-2,05]	
Nghề nghiệp				
Nông dân, nội trợ	125 (30,5)	81 (19,8)	0,69	0,074
CBCNV, kinh doanh, buôn bán, khác...	141 (34,4)	63 (15,4)	[0,46-1,04]	
Từng tiếp cận với truyền thông về UTV				
Chưa	13 (3,2)	15 (3,7)	0,44	0,034
Có	253 (61,7)	29 (31,5)	[0,2-0,96]	
Nơi ở				
Thành thị	129 (31,5)	51(12,4)	1,72	0,011
Nông thôn	137 (33,4)	93 (22,7)	[1,13-2,61]	
Kiến thức				
Đạt	27 (6,6)	19 (4,6)	0,74	0,351
Không đạt	239 (58,3)	125 (30,5)	[0,4-1,39]	
Thái độ				
Tốt	176 (42,9)	87 (21,2)	1,28	0,247
Không tốt	90 (22)	57 (13,9)	[0,84-1,95]	

Kết quả mô hình phân tích đơn biến cho thấy 2 yếu tố từng tiếp cận với truyền thông ($p < 0,05$) và nơi ở ($p < 0,05$) làm tăng khả năng thực hành tự khám vú tại nhà.

Bảng 5. Một số yếu tố liên quan đến thực hành tự khám vú đúng cách theo bảng kiểm quy trình

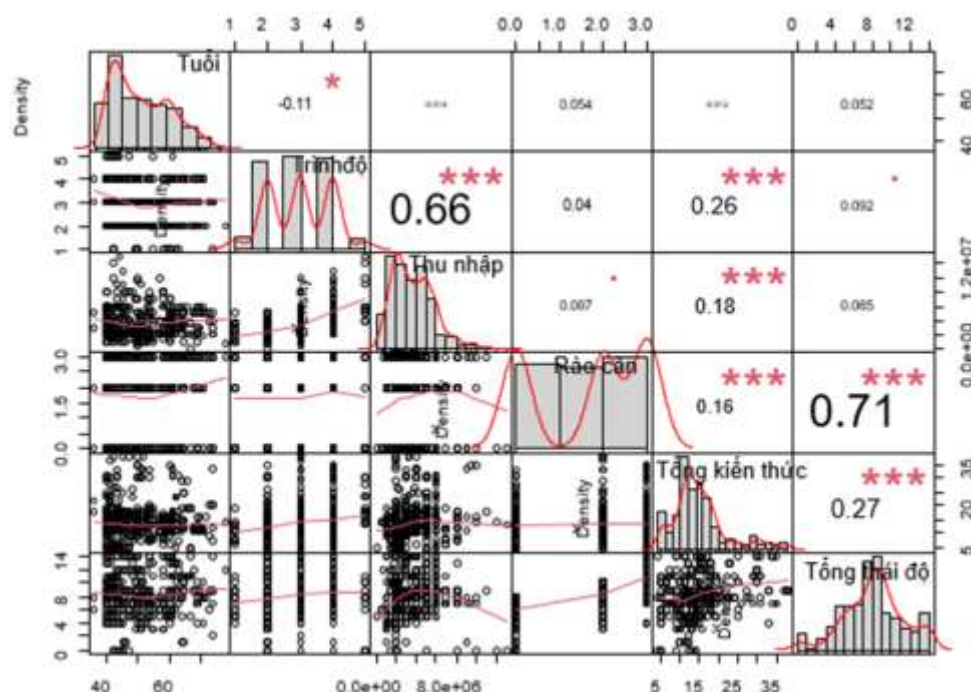
Yếu tố liên quan	Tự khám vú theo bảng kiểm (n=410)		OR [95%CI]	P
	Đạt (n,%)	Không đạt (n,%)		
Tuổi				
30-60	56 (13,7)	269 (65,6)	0,42	0,001
>60 tuổi	28 (6,8)	57 (13,9)	[0,25-0,72]	
TĐHV				
THCS trở xuống	9 (2,2)	130 (31,7)	0,18	0,0001
THPT trở lên	75 (18,3)	196 (47,8)	[0,09-0,37]	
Nghề nghiệp				
Nông dân, nội trợ	20 (4,9)	186 (45,4)	0,24	0,00013
CBCNV, kinh doanh, buôn bán, khác...	64 (15,6)	140 (34,1)	[0,14-0,41]	
Từng tiếp cận với truyền thông về UTV				
Chưa	6 (1,5)	22 (5,4)	1,06	0,898
Có	78 (19)	304 (74,1)	[0,42-2,71]	
Nơi ở				
Thành thị	52 (12,7)	128 (31,2)	2,51	0,00015
Nông thôn	32 (7,8)	198 (48,3)	[1,54-4,12]	
Kiến thức				
Đạt	19 (4,6)	27 (6,6)	3,24	0,000
Không đạt	65 (15,9)	299 (72,9)	[1,7-6,17]	
Thái độ				
Tốt	73 (17,8)	190 (46,3)	4,75	0,0001
Không tốt	11 (2,7)	136 (33,2)	[2,43-9,29]	

Độ tuổi từ 30-60, TĐHV THPT trở lên; nghề nghiệp là CBCNV/kinh doanh/...; sống ở thành thị; thái độ chung tốt là các yếu tố làm tăng khả năng thực hành khám vú đúng với tỷ lệ lần lượt là 0,42; 0,18; 0,24; 2,51; 4,75 với $p < 0,05$.

Bảng 6. Mô hình hồi quy các yếu tố liên quan về kiến thức, thái độ ảnh hưởng đến sự sẵn sàng chụp nhũ ảnh phát hiện sớm UTV

Yếu tố liên quan		Sự sẵn sàng (n=410)			OR [95%CI]	p
		n (%)	Có n (%)	Không n (%)		
Kiến thức	Đạt	46 (11,2)	8 (2)	38 (9,3)	0,4	0,019
	Không đạt	364 (88,8)	126 (30,7)	238 (58,8)	[0,18-0,88]	
Thái độ	Tốt	263 (64,1)	32 (7,8)	231 (56,3)	0,06	0,000
	Không tốt	147 (35,9)	102 (24,9)	45 (11)	[0,04-0,1]	

Kết quả cho thấy đều có sự liên quan giữa kiến thức, thái độ của phụ nữ với sự sẵn sàng chụp nhũ ảnh vú với tỷ lệ 0,4 và 0,06 ($p < 0,05$).



Biểu đồ 1. Mối tương quan giữa các đặc điểm chung với kiến thức, thái độ và thực hành

Kết quả kiểm định mối tương quan cho thấy đặc điểm về TĐHV có mối tương quan với kiến thức chung ($r=0,26$) và mức thu nhập ($r=0,66$). Yếu tố về các rào cản khi chụp nhũ ảnh vú có mối tương quan chặt chẽ với thái độ chung ($r=0,71$).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số yếu tố liên quan giữa kiến thức, thái độ về phòng và phát hiện sớm UTV

Kết quả nghiên cứu cho thấy có 2 yếu tố liên quan đến kiến thức chung là TĐHV, nơi ở. Trong đó, ĐTNC có TĐHV từ THPT trở lên có khả năng kiến thức đạt cao gấp 2,2 lần ($p<0,05$); phụ nữ ở thành phố có khả năng kiến thức chung đạt cao gấp 1,96 lần ở nông thôn ($p<0,05$). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Nguyễn Minh Phương (2020) cũng ghi nhận 2 yếu tố trên thật sự có mối liên quan ($p<0,05$) [2]. Kết quả về yếu tố liên quan đến nơi ở với kiến thức đạt của chúng tôi tương đồng với nghiên

cứu của Nguyễn Hữu Châu khi có kết quả phụ nữ thành phố có kiến thức chung đạt cao hơn (81,5%) [1]. Đây có thể là sự thuận lợi từ vị trí địa lý, khu vực thành thị luôn được ưu tiên trong chiến lược phát triển kinh tế, văn hóa xã hội đồng thời có bệnh viện tuyến tỉnh được đầu tư trang thiết bị y tế hiện đại, cùng với đội ngũ y bác sỹ và chuyên viên tư vấn tốt, giúp cho người dân sống tại đây luôn được chăm sóc sức khỏe tốt hơn.

Đối với mối liên quan giữa thái độ chung và các đặc điểm dân số xã hội học thì có 4 yếu tố có ý nghĩa thống kê là tuổi từ 30-60, TĐHV THPT trở lên, nghề nghiệp CBCNV/kinh doanh/buôn bán/khác và nhóm sống ở thành thị với tỷ lệ lần lượt là 0,48; 0,52; 0,46; 1,81 với $p<0,05$. Nghiên cứu Đào Thị Hải Yến (2022) cũng tìm thấy hai yếu tố liên quan đến thái độ là nghề nghiệp và nơi ở với $p<0,05$ [3].

4.2. Một số yếu tố liên quan đến thực hành theo bộ câu hỏi và bảng kiểm quy trình

Qua phân tích cho thấy có mối liên quan giữa việc thực hành khám vú tại nhà/ tại CSYT với yếu tố từng tiếp cận truyền thông về UTV có khả năng thực hành cao hơn gấp 2,3 lần ($p < 0,05$). Với 93,2% phụ nữ đã tiếp cận với truyền thông thì có 49,2% đã từng đi khám vú, 21,1% đi khám vú định kỳ. Đồng thời, kết quả mô hình phân tích đơn biến cho thấy 2 yếu tố từng tiếp cận với truyền thông và nơi ở với ($p < 0,05$) làm tăng khả năng thực hành tự khám vú tại nhà. Nơi ở cũng là đặc điểm có mối liên quan đến kiến thức, thái độ và kỹ năng tự khám vú tại nhà đúng quy trình. Các mối liên quan này cũng được ghi nhận ở nghiên cứu Đào Thị Hải Yến (2022) tìm thấy phụ nữ có TĐHV THPT trở lên có khả năng đi khám vú định kỳ cao hơn gấp 2,33 lần [3]. Nghiên cứu của Nguyễn Minh Phương (2020) qua phân tích đa biến ghi nhận 3 yếu tố liên quan là tiền sử gia đình có UTV, có tìm hiểu thông tin về UTV và kiến thức chung đúng lần lượt 4,106; 2,763 và 2,089 với $p < 0,05$ [2]. Nhìn chung, phụ nữ có được cung cấp kiến thức về UTV sẽ có khả năng quan tâm cao hơn đến phòng bệnh vì vậy tỷ lệ đi khám vú sẽ cao hơn. Điều này càng khẳng định việc lựa chọn hình thức truyền thông phù hợp với từng địa phương, nâng cao kiến thức cho người dân sẽ mang lại hiệu quả cao trong công tác dự phòng UTV, chăm sóc sức khỏe ban đầu.

Các yếu tố liên quan đến thực hành tự khám vú tại nhà theo bảng kiểm quy trình là tuổi từ 30-60 thì có khả năng tự khám vú cao gấp 0,42 lần; nhóm THPT trở xuống kết quả tự khám vú đạt thấp hơn 0,18 lần; nghề nghiệp CBCNV/kinh doanh/buôn bán/khác kết quả tự khám vú theo bảng kiểm tốt hơn 0,24 lần; phụ nữ ở thành phố có kỹ năng thực hành cao hơn 2,51 lần; phụ nữ có thái độ “tốt” thì làm tăng khả năng thực hành tự

khám vú tại nhà cao gấp 4,72 lần với ($p < 0,05$).

Tuy nhiên, với thái độ chung đa số là tích cực (64,1%) nhưng kiến thức về phòng bệnh đang còn ở mức thấp (11%) thì nhìn chung qua quan sát bằng bảng kiểm cho thấy khả năng tự kiểm tra vú tại nhà đúng quy trình vẫn còn rất thấp. Kết quả này tương đồng với kết quả của nhiều nghiên cứu trước đây, tại Châu Phi, tác giả Nde và cộng sự (2015) quan sát thấy có mối liên quan giữa kiến thức và thái độ với xu hướng tự khám vú tại nhà ($p < 0,05$) [6]. Tại Việt Nam, theo nghiên cứu của Đào Thị Hải Yến (2022), số phụ nữ thực hành tự khám vú đạt cũng ở mức rất thấp chỉ 6,79% [3]. Nghiên cứu của Đỗ Thị Thanh Toàn (2017) cho thấy chỉ phần nhỏ cho biết đã từng tự khám vú với 13,8% [7]. Như vậy, việc thực hành tự khám vú kém là một vấn đề gặp phải ở nhiều quốc gia. Điều này nhấn mạnh việc cần phải tăng cường hơn nữa công tác truyền truyền thông và đặc biệt chú trọng đến quá trình hướng dẫn tự khám vú để xây dựng các chương trình can thiệp cộng đồng hiệu quả.

Bên cạnh đó, sự sẵn sàng trong chụp nhũ ảnh phát hiện sớm UTV cũng tìm thấy mối liên quan với kiến thức, thái độ lần lượt là 0,4 và 0,006 ($p < 0,05$). Kết quả kiểm định mối tương quan cho thấy đặc điểm về TĐHV có mối tương quan với kiến thức chung ($r = 0,26$) và mức thu nhập ($r = 0,66$), điều này có nghĩa là khi học vấn càng cao thì sẽ có mức thu nhập cao hơn và khả năng kiến thức chung càng tốt. Yếu tố về các rào cản khi chụp nhũ ảnh vú có mối tương quan chặt chẽ với thái độ chung ($r = 0,71$), khi gặp các rào cản về chụp nhũ ảnh vú thì thái độ chung kém tích cực hơn. Nghiên cứu của Vũ Thu Thảo (2017) cũng quan sát thấy mối liên quan giữa kiến thức với thái độ sẵn sàng

chụp nhũ ảnh vú ($p < 0,001$) [8]. Kết quả này có thể gợi ý rằng giáo dục sức khỏe là một yếu tố quan trọng liên quan đến việc sẵn sàng thực hành, cũng như kinh nghiệm trong việc chụp nhũ ảnh phát hiện sớm UTV.

V. KẾT LUẬN

Có 2 yếu tố độc lập liên quan đến kiến thức chung là TĐHV ($OR=0,44$), nơi ở ($OR=1,96$). Về thái độ chung có 04 yếu tố tác động ảnh hưởng đến là tuổi ($OR=0,48$), TĐHV ($OR=0,52$), nghề nghiệp ($OR=0,46$), nơi ở ($OR=1,81$). Trong đó, nơi ở là yếu tố có tác động ảnh hưởng mạnh nhất tới kiến thức và thái độ của phụ nữ đối với phòng, phát hiện sớm UTV với OR lần lượt là 1,96 (1,05–3,65); 1,81 (1,19–2,75). Nghiên cứu ghi nhận có 5 đặc điểm liên quan đến thực hành tự kiểm tra vú tại nhà đúng cách là tuổi, trình độ, nghề nghiệp, nơi ở, thái độ chung về UTV với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ và OR tương ứng là 0,42; 0,18; 0,24; 2,51; 4,75 trong đó thái độ chung là yếu tố có khả năng cao nhất đem lại tác động tích cực tới việc nâng cao tỷ lệ thực hành tự khám vú tại nhà đúng cách của phụ nữ với $OR=4,75$ (2,43–9,29). Có mối tương quan giữa TĐHV với kiến thức chung về UTV ($r=0,26$) và thái độ chung về UTV thì tương quan chặt chẽ với yếu tố về các rào cản khi chụp nhũ ảnh vú ($r=0,71$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hữu Châu**, “Nghiên cứu thực trạng kiến thức, thái độ, thực hành về bệnh ung thư vú ở phụ nữ 20 -60 tuổi trên địa bàn tỉnh Khánh Hòa”, Tạp chí Ung thư học Việt Nam, số 5/2015, tr.22-25, 2015.
2. **Nguyễn Minh Phương, Lê Thị Kim Định**, Yếu tố liên quan đến kiến thức, thực hành về phòng và phát hiện sớm ung thư vú ở phụ nữ 18-60 tuổi tại thành phố Cần Thơ năm 2020, Tạp chí Y học Việt Nam, Tập 500, tr.175-179, 2021.
3. **Đào Thị Hải Yến**, Thực trạng kiến thức, thái độ, thực hành của phụ nữ và nhân viên y tế trong phát hiện sớm ung thư vú tại hai huyện Hải Phòng và hiệu quả của giải pháp can thiệp, Luận án Tiến sĩ Y tế công cộng, Trường đại học Y dược Hải Phòng, 2022.
4. **Arnold M, Morgan E et al**, Current and Future Burden of Breast Cancer: Global Statistics for 2020 and 2040. The Breast, 66, pp. 15-23, 2022.
5. **Bray F, Laversanne M et al**, Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries, CA: a cancer journal for clinicians, No. 3, pp. 229-263, 2024.
6. **Nde FP, Assob JC et al**, Knowledge, attitude and practice of breast self-examination among female undergraduate students in the University of Buea, BMC research notes 8, pp. 1-6, 2015.
7. **Toan DT, Son DT et al**, Knowledge, attitude, and practice regarding breast cancer early detection among women in a mountainous area in Northern Vietnam, Cancer Control 26.1, 2019.
8. **Vu TT, Tran TT, Kim Y**, Knowledge and Barriers toward Breast Cancer Screening among Vietnamese Women: From Population-Based Survey in Hanoi City, Vietnam, In PSYCHO-ONCOLOGY, Vol 27, pp.100-100, 2018.