

PHẪU THUẬT CẤP CỨU BỆNH LÝ TUYẾN GIÁP

Phạm Hùng¹, Trần Tố Quyên¹, Vũ Minh Đức²

TÓM TẮT

Lymphoma tuyến giáp chiếm 1% ung thư tuyến giáp, bệnh tiến triển nhanh và có tiên lượng xấu. Chẩn đoán dựa vào core biopsy hoặc phẫu thuật. Phẫu thuật khẩn cấp trong ung thư tuyến giáp xâm lấn cũng như bướu lành tuyến giáp to gây chèn ép đường thở là trường hợp hiếm gặp, tỷ lệ <1% phẫu thuật tuyến giáp. Phẫu thuật này luôn được chỉ định cho những trường hợp tắc nghẽn đường thở do bướu giáp chèn ép nhằm giảm nguy cơ tử vong. Khai khí đạo luôn được cân nhắc trong loại phẫu thuật này và phương pháp gây mê đóng vai trò rất quan trọng và cần hỗ trợ của nội soi trong lúc gây mê.

Mục tiêu: mô tả các trường hợp được phẫu thuật nhằm giải phóng đường thở cấp cứu và bệnh lý tuyến giáp

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Tiền cứu, Từ 01/2020-04-2022, có 8 bệnh nhân được phẫu thuật cấp cứu bệnh lý tuyến giáp tại Bệnh viện Ung bướu TP.HCM

Kết quả: Thời gian nằm viện 11 ngày (khoảng: 3-35 ngày). Trong đó, 2 trường hợp phải khai khí đạo, 3 trường hợp suy tuyến cận giáp tạm thời, không có chảy máu sau, không có tử vong.

¹Khoa Ngoại Tuyến Giáp – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

²Khoa Ngoại Tuyến Giáp – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Tác giả liên hệ: BSCKII. Phạm Hùng

SĐT: 0919301207

Email: hungbs07@yahoo.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Kết Luận: Chia sẻ kinh nghiệm của chúng tôi về phẫu thuật tuyến giáp có chèn ép đường thở

SUMMARY

EMERGENCY TOTAL THYROIDECTOMY DUE TO NON TRAUMATIC DISEASE

Primary thyroid lymphoma only accounts for 1% of all thyroid malignancies but has poor prognosis due to its rapid advancement. Definitive diagnosis is based on core biopsy or surgery. Emergency surgery in case of airway compression due to invasive thyroid cancer or enlarged benign thyroid nodule is quite rare, accounted for less than 1% of thyroid surgery. The aim of emergency surgery is to reduce the death rate in patients with airway compression. Tracheostomy is always considered during operation. Another important factor is the anesthesia method, and usually endoscopic assistance is required.

Purpose: The aim of this paper is to describe a series of eight patients treated successfully in the emergency setting with total thyroidectomy due to ingravescant dyspnoea.

Method: During 2020-2022, of 8 patients treated by total thyroidectomy at Oncology Hospital HCM City.

Result: Mean postoperative hospital stay was 11 days (range: 3-35 days). Histology revealed malignancy in 6/8 cases (75%). There were 3 cases of transient postoperative hypoparathyroidism. In 2 cases, tracheostomy was necessary due to tracheomalacia. There was no postoperative hemorrhage, and no mortality.

Conclusion: On the basis of our experience and of literature review, we strongly advocate

elective surgery for patients with thyroid disease at the first signs of tracheal compression.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Bướu giáp là bệnh lý khá phổ biến, nữ gấp 3-4 nam, lớn tuổi > trẻ tuổi, tỉ lệ hạt giáp phát hiện qua siêu âm 30%-67%, tỉ lệ hạt giáp ác tính: 5-20%. Ở Hoa Kỳ, tỉ lệ ung thư chiếm 3,8% trong tất cả ung thư. Khoảng 62.450 case mới mắc/năm. Đứng thứ 5 trong ung thư ở nữ giới, dự kiến 2020 đứng thứ 3. Tỉ lệ ung thư tuyến giáp tăng dần trong khi tỉ lệ tử vong tương đối hằng định. Tại Việt Nam, tỉ lệ ung thư tuyến giáp đang có xu hướng tăng dần, hiện đang xếp thứ 10 trong các ung thư thường gặp ở hai giới (chiếm 3%, theo GLOBOCAN 2020).

Chèn ép đường thở do bướu giáp chèn ép đường thở hoặc xâm lấn vào lòng khí quản, đây là một cấp cứu ngoại khoa cần xử trí cấp cứu kịp thời đặc biệt là khi nó đe dọa đến tính mạng bệnh nhân.

Phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp là phẫu thuật tiêu chuẩn, tuy nhiên có thể khai khí đạo hay cắt đoạn khí quản do bướu xâm lấn từng từng trường hợp. Chèn ép thanh quản có thể do bướu giáp to chèn ép đường thở hay bướu thông trung thất, ung thư tuyến giáp lan rộng hay liệt 2 dây thanh (biệt hóa hoặc không biệt hóa), ung thư vú di căn tuyến giáp, lymphoma.

Tùy theo mức độ khó thở chia làm 3 độ. Độ 1: Chỉ biểu hiện khó thở khi gắng sức, toàn trạng bình thường, tiếng nói tiếng khóc hơi khàn, tiếng ho chưa thay đổi. Độ 2: Khó thở TQ điển hình, khó thở chậm, khó thở vào, có tiếng rít, tinh thần kích thích, vật vã, hoảng hốt, lo sợ. Độ 3: Tím tái, từ kích thích sang trạng thái ức chế, thờ ơ với ngoại cảnh,

Rối loạn nhịp thở nhanh nông, không đều, dần dần đi vào bán hôn mê rồi hôn mê và tử vong.

Do đó chúng tôi đưa ra mục tiêu nghiên cứu như sau:

1. *Mô tả các chỉ định phẫu thuật các khối u chèn ép đường thở bệnh lý tuyến giáp*
2. *Đánh giá ban đầu các biến chứng sau phẫu thuật.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu:

Từ 01/2020-04/2022, có 8 bệnh nhân được phẫu thuật cấp cứu cắt tuyến giáp tại khoa Ngoại Tuyến Giáp Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM.

2. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu mô tả loạt ca.

Trường hợp 1:

Bệnh nhân nam, 61 tuổi, SHS: 15723/21, bệnh nhân nhập viện vì khó thở. Bệnh nhân phát hiện bướu giáp 1 tháng, lâm sàng: bướu thùy phải kích thước # 5×5cm, cứng, xâm lấn cơ, dính khí quản, di động kém khi nuốt.

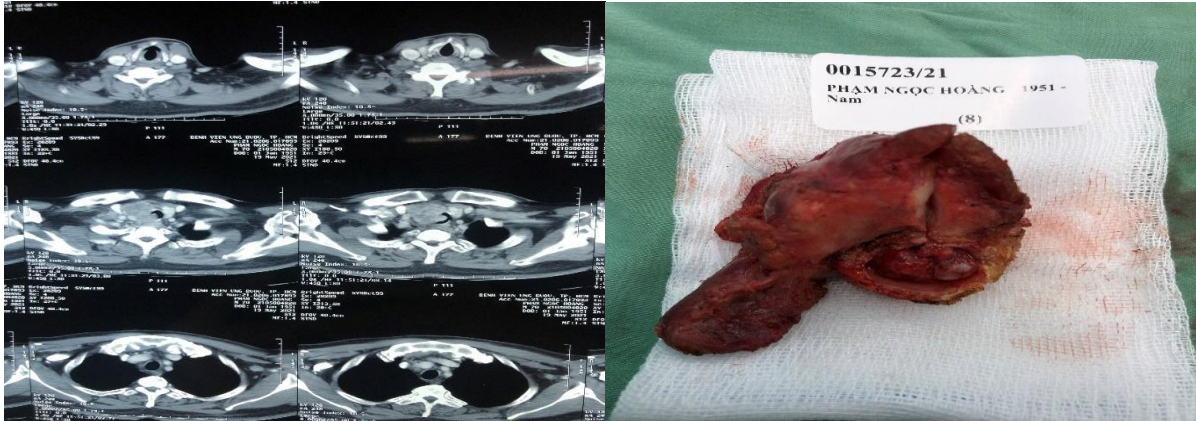
Siêu âm: cạnh phải khí quản có khối echo kém, không đồng nhất, giới hạn không rõ, kích thước # 41×31mm, hạch cổ phải nhóm IV kích thước # 5-15mm, mất rốn hạch.

FNA: carcinôm tuyến giáp dạng nhú, và di căn hạch.

CTscan (19/05/2021) sang thương chiếm trọn thùy phải kích thước # 50×35×35mm, bắt thuốc cản quang mạnh và không đồng nhất xâm lấn khí quản từ vòng sụn 1-2, từ bờ dưới sụn nhẵn xuống 17mm, làm hẹp gần hoàn toàn khí quản, đoạn hẹp nhất còn 2mm. Hạch cổ phải nhóm IV kích thước #

13×12mm. Bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp + nạo hạch cổ, cắt đoạn khí quản nổi tận tận. thời gian mổ 115 phút. không khai khí đạo, hậu phẫu bệnh nhân bị

tràn khí dưới da ngày thứ 14. GPB sau mổ: PTC, di căn hạch. Sau mổ BN được điều trị tiếp với Iode 131.



Hình 1. BN Phạm Ngọc H., nam, SHS: 15723/21

Trường hợp 2

Bệnh nhân nữ 71 tuổi, nhập viện vì nói ngọng và khó thở. lâm sàng: Bướu thùy trái kích thước # 12cm, mềm, di động theo nhịp nuốt, cực dưới không sờ chạm.

Siêu âm: tuyến giáp to, phình giáp 2 thùy kích thước # 10-55mm.

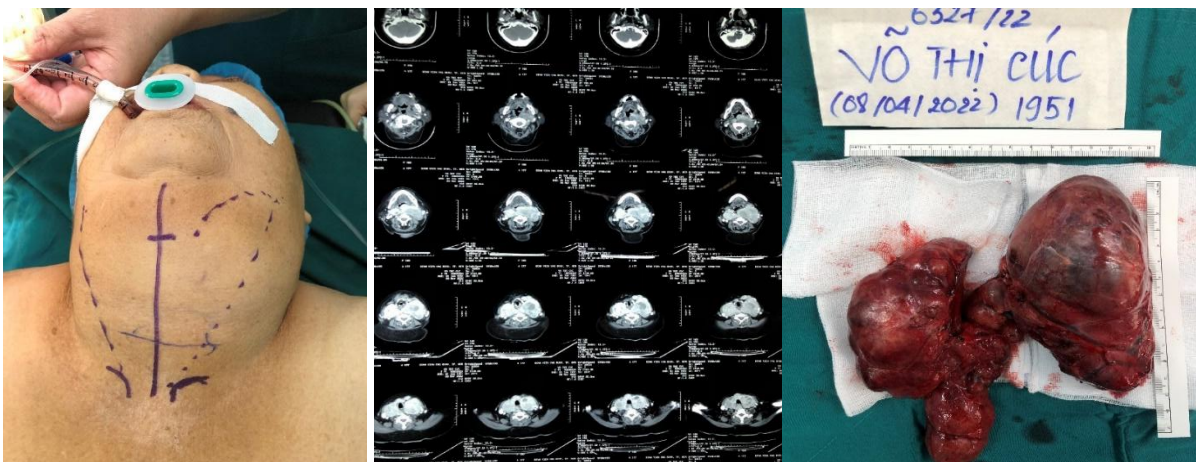
FNA/SA: Phình giáp kèm tế bào không điển hình.

X quang: Trung thất trên rộng. Nội soi

TMH: u ngoài chèn vào hạ hầu thanh quản.

CT-Scan: Bướu thùy phải kích thước # 107×51mm, thông trung thất, bướu thùy trái kích thước # 129×64mm, cực trên ở sau tuyến dưới hàm trái đẩy lùi vào vùng niêm mạc hạ hầu, khí quản hẹp nhẹ.

Bệnh nhân được phẫu thuật cấp cứu cắt toàn bộ tuyến giáp, thời gian mổ 110 phút. GPB sau mổ: Phình giáp, sau mổ những ngày hậu phẫu ổn định, nói rõ, hết khó thở.



Hình 2. Bn Võ Thị C., SHS: 5327/22

Trường hợp 3:

Bệnh nhân nữ 39 tuổi nhập viện vì bướu trước cổ + khó thở khi đi lại. Khám lâm sàng: sang thương vùng trước cổ kích thước # 10cm, xâm lấn xung quang, tổn thương trước xương ức kích thước # 15×15cm, di động kém.

Siêu âm: Đa nhân echo kém 2 thùy kích thước # 3-83mm, xâm lấn vỏ bao.

CT scan: Tổn thương vùng cổ thông trung thất từ C4-N2 lan ra mô mềm dưới cằm 2

bên và phía trước cán xương ức, tổn thương xâm lấn khí quản và đẩy lệch khí quản sang trái.

X quang: hẹp khẩu kính khí quản từ C7-N2.

Bệnh nhân được cắt gần toàn bộ tuyến giáp, chữa phần bướu quanh khí quản, thực quản và phần bướu dính cơ cạnh sống. cắt bỏ khối trước xương ức, GPB sau mổ: carcinôm tuyến giáp dạng nhú. thời gian mổ 120 phút. Sau mổ BN được điều trị tiếp với Iode 131.



Hình 3. BN Nguyễn Thị M., SHS: 3206/22

Trường hợp 4:

Bệnh nhân nam, 65 tuổi, nhập viện vì bướu trước cổ + khó thở khi đi lại. Khám lâm sàng: sang thương vùng trước cổ kích thước # 20cm, dính.

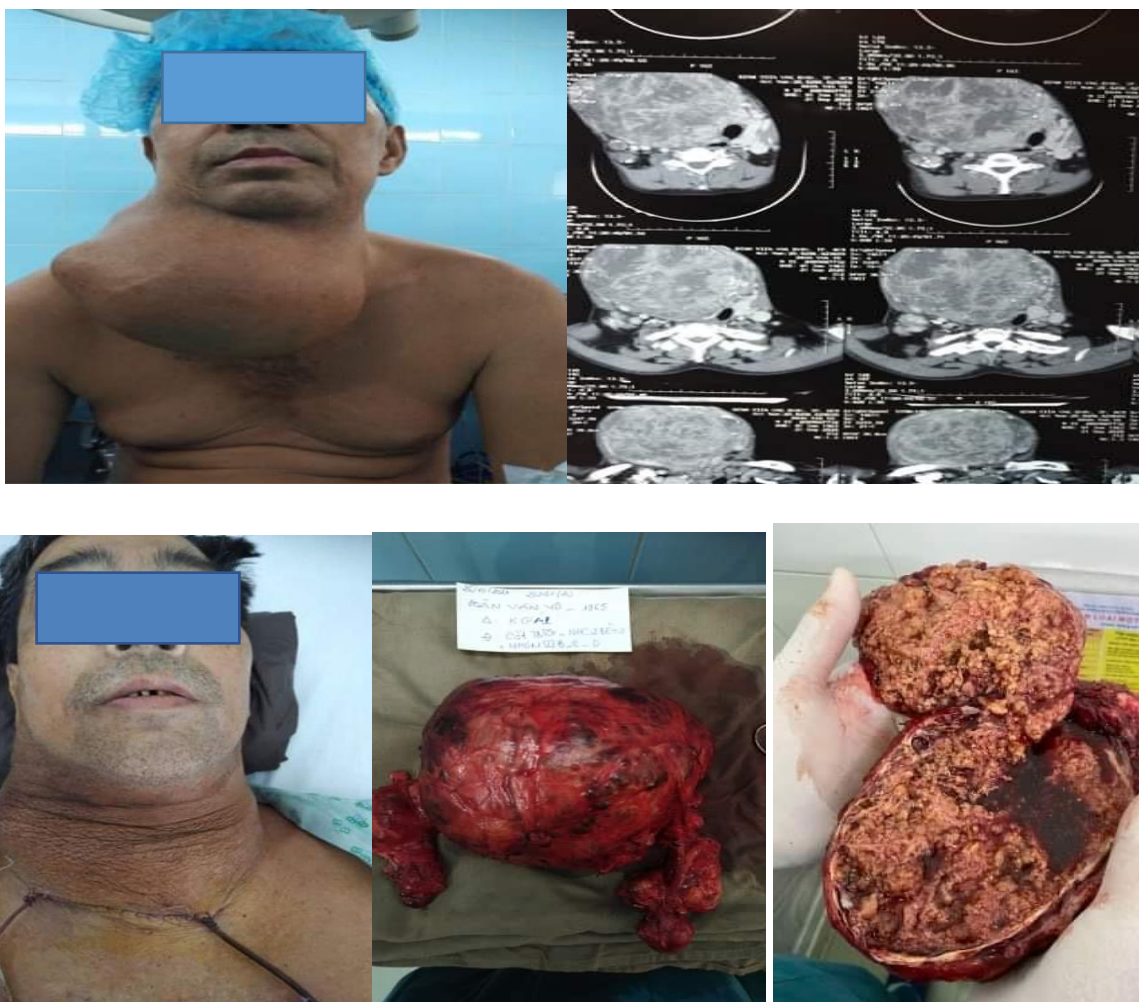
Siêu âm: K giáp lan rộng 2 thùy kích thước # 130mm thâm nhiễm mô xung quanh, thông xuống hõm ức, không thấy mô tuyến giáp bình thường, hạch cổ 2 bên nhóm II-V kích thước # 5-36mm.

FNA: PTC di căn hạch.

CT scan: K giáp lan rộng, chèn ép khí quản, khẩu kính còn 7mm.

Nội soi TMH: không liệt dây thanh.

BN được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp + nạo vét hạch cổ 2 bên và treo khí quản, thời gian mổ 230 phút. GPB : PTC di căn hạch. Sau mổ BN được điều trị tiếp với Iode 131.



Hình 4. BN Bàn Văn V. nam, SHS: 29241/20

Trường hợp 5:

Bệnh nhân nữ 54 tuổi, nhập viện vì khó thở, lâm sàng bướu chiếm trọn vùng trước cổ, cực dưới không sờ chạm, không sờ được khí quản.

Siêu âm: bướu to xâm nhiễm 2 thùy tuyến giáp nghĩ lymphôm xâm nhiễm, BN khó thở không chụp CT scan được.

FNA: nghi ngờ lymphôm.

Bệnh nhân được mổ thám sát cắt 1 phần bướu và khai khí đạo, trường hợp này gây mê khó khăn, đặt nội khí quản qua nội soi lúc BN còn tỉnh, GPB sau mổ: lymphôm không Hodgkin tế bào nhỏ. Sau mổ BN được chuyển qua khoa nội vô hóa chất cấp cứu.

Trường hợp 6.

Bệnh nhân nữ, 64 tuổi, bướu vùng trước cổ. Bệnh sử: BN phát hiện bướu trước cổ 10 năm, gần đây bướu lớn nhanh, biến dạng vùng cổ gây khó thở → nhập viện. Khám

lâm sàng: bướu to vùng trước cổ, dính khăn, cực dưới không sờ chạm.

Siêu âm: bướu giáp lan rộng. FNA/SA: PTC.

CT scan: k giáp lan rộng 2 bên + hạch cổ 2 bên và sau hầu.

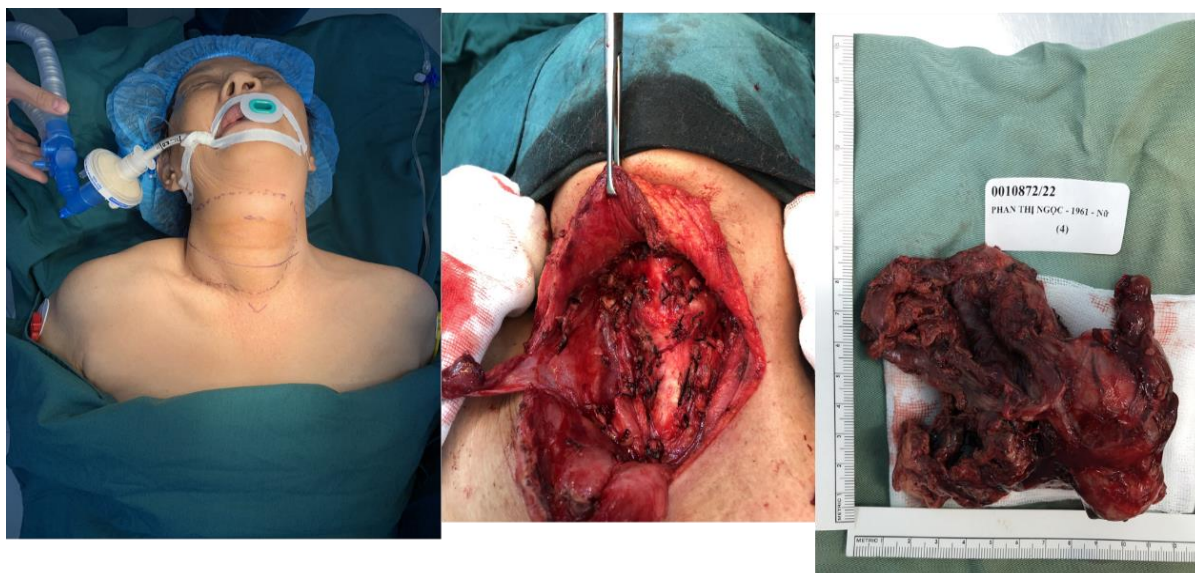
BN được phẫu thuật mổ thám sát cắt toàn bộ tuyến giáp + khai khí đạo, thời gian mổ 120 phút. GPB: PTC xâm lấn vỏ bao. Sau mổ BN được chuyển điều trị với Iode 131.

Trường hợp 7:

Bệnh nhân nữ, 61 tuổi, nhập viện vì khó thở. LS: bướu chiếm trọn vùng trước cổ kích thước # 10cm, sượng dính.

Siêu âm + CT-scan: K giáp lan rộng 2 bên + hạch cổ 2 bên và sau hầu. FNA: carcinom kém biệt hóa

Mổ thám sát cắt toàn bộ tuyến giáp, không khai khí đạo.



Hình 6. Phan Thị .N, nữ 1961

Trường hợp 8:

Bệnh nhân nam 26 tuổi, nhập viện vì nói ngọng và khó thở khi gắng sức. LS: Bướu rất to vùng cổ lan xuống ngực, mềm.

FNA: phình giáp. Nội soi TMH: liệt dây thanh bên trái.

BN được phẫu thuật cấp cứu cắt toàn bộ tuyến giáp, thời gian mổ 240 phút. Bướu nặng 3,5kg, không khai khí đạo.

GPB sau mổ: Phình giáp,

Hậu phẫu ổn định.



Hình 7. Nguyễn Minh C. 26 tuổi

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có 8 trường hợp được phẫu thuật cấp cứu bệnh lý tuyến giáp tại khoa Ngoại Tuyến Giáp, trong đó:

Bảng 1: Phân bố theo loại giải phẫu bệnh

Giải phẫu bệnh	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Phình giáp	2	25%
Lymphoma	1	12.5%
K giáp không biệt hóa	1	12.5%
K giáp biệt hóa	4	50%

Chiếm đa số các trường hợp là K giáp biệt hóa tốt và bệnh lý lành tính.

Bảng 2: phân bố bệnh nhân theo giới tính

Giới tính	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Nam	1	12.5%
Nữ	7	87.5%

Nữ chiếm tỷ lệ nhiều hơn nam.

Bảng 3: Phân loại theo phương pháp mổ

Phương pháp mổ	Số trường hợp	Tỷ lệ (%)
Cắt giáp gần toàn bộ	1	12.5%
Cắt giáp gần toàn bộ+ khai khí đạo	1	12.5%
Cắt giáp toàn bộ	3	37.5%
Cắt giáp toàn bộ nạo hạch cổ 2 bên+treo khí quản	1	12.5%
Cắt giáp toàn bộ+nạo hạch cổ+cắt đoạn và nối khí quản	1	12.5%
Cắt giáp toàn bộ+khai khí đạo	1	12.5%

- Không có tử vong.
- Tất cả bệnh nhân đều có khó thở độ 2 trở lên
- Thời gian nằm viện trung bình là 11 ngày (khoảng: 3-35 ngày).
- Có 3 trường hợp suy tuyến cận giáp tạm thời.
- Không có trường hợp chảy máu sau mổ

IV. BÀN LUẬN

Phẫu thuật khẩn cấp trong ung thư tuyến giáp xâm lấn cũng như bướu lành tuyến giáp to gây chèn ép đường thở là trường hợp hiếm gặp, tỷ lệ <1% phẫu thuật tuyến giáp. Phẫu thuật này luôn được chỉ định cho những trường hợp tắc nghẽn đường thở do bướu giáp chèn ép nhằm giảm nguy cơ tử vong. Khai khí đạo luôn được cân nhắc trong loại phẫu thuật này và phương pháp gây mê đóng vai trò rất quan trọng và cần hỗ trợ của nội soi trong lúc gây mê.

Lymphôm tuyến giáp chiếm 1% ung thư tuyến giáp, bệnh tiến triển nhanh và có tiên lượng xấu. Chẩn đoán dựa vào core biopsy hoặc phẫu thuật. Tỷ lệ sống 5 năm khoảng 80% đối với giai đoạn IE, 50% đối với giai đoạn IIE và dưới 36% đối với giai đoạn IIIE

và IVE. Bệnh nhạy với hóa trị và xạ trị,. Hầu hết các trung tâm áp dụng trước phác đồ hóa trị CHOP / R-CHOP có hoặc không có xạ trị. Đây là một trong những nguyên nhân gây tắc nghẽn khí quản.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tất cả các ca đều gây chèn ép đường thở, việc cân nhắc mổ sớm là vấn đề cần đặt ra nhằm giải quyết tình trạng bướu chèn ép gây khó thở nguy hiểm đến tính mạng người bệnh. Những trường hợp này không những đòi hỏi phẫu thuật viên có kinh nghiệm mà còn cần sự phối hợp của kíp Gây mê nhiều kinh nghiệm nhằm giúp cho cuộc phẫu thuật thành công.

Tác giả Testini và cộng sự đăng Tạp chí Thế giới về Phẫu thuật Cấp cứu đã mô tả 6 trường hợp mổ cấp cứu bệnh lý tuyến giáp cho kết quả rất tốt, có 4 trường hợp ác tính, 3 trường hợp khai khí đạo, suy phó giáp 3. Không có trường hợp tử vong.

V. KẾT LUẬN

Bướu giáp chèn ép đường thở hoặc xâm lấn vào lòng khí quản, đây là một cấp cứu ngoại khoa cần xử trí cấp cứu kịp thời đặc

biệt là khi nó đe dọa đến tính mạng bệnh nhân.

Việc phẫu thuật cân cân nhắc khẩn cấp và điều trị tình trạng khó thở và bệnh lý tuyến giáp chèn ép đường thở đòi hỏi kinh nghiệm của kíp mổ. Mặc khác chúng tôi chia sẻ kinh nghiệm về phẫu thuật tuyến giáp có chèn ép đường thở.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ahmad Rohana, Abdullah N. Hisham, (2009)** “Emergency Thyroid Surgery: A Surgical Challenge”. Asian Journal of Surgery Volume 32, Issue 2, April 2009, Pages 81-84
2. **Mario Testini¹, Francesco Logoluso²,** Germana Lissidini¹, (2012) “Emergency total thyroidectomy due to non-traumatic disease”. Experience of a surgical unit and literature review. World Journal of Emergency Surgery 2012, 7:9
3. **Kumar S, Joshi MK, (2011)** “Emergency total thyroidectomy for bleeding anaplastic thyroid carcinoma: a viable option for palliation”. Indian J Palliat Care 2011, 17:67-69.
4. **Kolawole IK, Rahman GA, (2006)** “Emergency thyroidectomy in a patient with severe upper airway obstruction caused by goiter: case for regional anesthesia”. J Natl Med Assoc 2006, 98:86-89.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SỚM ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT VI UNG THƯ TUYẾN GIÁP TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Kỳ Anh*, Đàm Trọng Nghĩa*, Đỗ Quang Trường*

TÓM TẮT

Vi ung thư tuyến giáp thể nhú được đánh giá là nhóm bệnh ung thư có tiên lượng rất tốt. Nghiên cứu của chúng tôi đánh giá kết quả sớm điều trị phẫu thuật vi ung thư tuyến giáp trên nhóm 188 bệnh nhân. Tỷ lệ nữ/nam là 10/1, độ tuổi trung bình là $46 \pm 11,6$. Kích thước u tuyến giáp trung bình trên siêu âm là $7,14 \pm 2,07$ mm. Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và cắt thùy eo tuyến giáp là 82,45% và 17,55%. Tổn thương thần kinh thanh quản ngược và tuyến cận giáp với biểu hiện khàn tiếng và cơn co rút tay chân là hai biến chứng hay gặp nhất sau phẫu thuật, thể hiện rõ sau 72 giờ với tỷ lệ 5,32% và 4,79%, sau đó giảm dần và hầu hết tổn thương này là tạm thời.

SUMMARY

EVALUATION OF EARLY RESULTS OF SURGERY OF THYROID MICROCARCINOMA IN HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Papillary thyroid microcarcinoma is considered a group of cancers with a very good prognosis. Our study evaluated the early results of surgical treatment of thyroid microcarcinoma in a group of 188 patients. The female/male ratio was 10/1, the mean age was 46 ± 11.6 . The

average thyroid tumor size on ultrasound was 7.14 ± 2.07 mm. The percentages of patients who underwent total thyroidectomy and thyroidectomy were 82.45% and 17.55% respectively. Recurrent laryngeal nerve and parathyroid gland injuries with hoarseness and hypoparathyroidism were the two most common complications after surgery, clearly appeared after 72 hours at the rate of 5.32% and 4.79%, then gradually subsided and most of these damages were temporary.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến giáp là bệnh lý ung thư phổ biến nhất của hệ nội tiết, có tỉ lệ gia tăng nhanh chóng trên toàn thế giới, với số ca mới mắc tăng gấp 3 lần tại Hoa Kỳ, Australia và hơn 15 lần tại Hàn Quốc trong ba thập kỉ qua.^{1,2,3} Theo thống kê của GLOBOCAN năm 2018, ung thư tuyến giáp chiếm 3,1% và xếp ở vị trí thứ 11 trong tất cả các loại ung thư nói chung.⁴ Đây là một trong năm ung thư phổ biến nhất ở nữ giới với tỉ lệ mắc là 10,2/100.000 dân, cao gấp 3 lần ở nam giới; có 567.233 ca mới mắc và 41071 ca tử vong hàng năm.⁴ Việt Nam thuộc nhóm các nước có tỉ lệ mắc ung thư tuyến giáp cao, đứng hàng thứ chín với 5418 ca mới mắc, 528 ca tử vong và tỉ lệ mắc chuẩn theo tuổi là 3,52/100.000 dân.⁴

Chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến giáp chủ yếu dựa vào lâm sàng, siêu âm và tế bào học. Theo phân loại về giải phẫu bệnh, ung thư biểu mô tuyến giáp gồm 4 nhóm chủ yếu

*Khoa Ngoại đầu cổ, Bệnh viện Ung bướu Hà Nội
SĐT: 0374 538 633

Email: anhnhk@bvubhn.vn

Ngày nộp bài: 25/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

là thể nhú, thể nang, thể tủy và thể không biệt hóa, trong đó ung thư biểu mô thể nhú hay gặp nhất, chiếm tỉ lệ khoảng 80 - 85%.⁵ Sự phổ biến và cải thiện về giá trị chẩn đoán của hệ thống siêu âm cùng xét nghiệm tế bào học đã làm khả năng phát hiện những khối u kích thước nhỏ không thể phát hiện được trên lâm sàng. Tổ chức Y tế thế giới đã đưa ra khái niệm vi ung thư tuyến giáp, là những ung thư có đường kính lớn nhất của u không quá 1 cm trong đó vi ung thư tuyến giáp thể nhú chiếm đa số.⁶ Các kết quả thống kê cũng cho thấy tỉ lệ ung thư tuyến giáp gia tăng gần đây chủ yếu do sự góp phần của nhóm vi ung thư tuyến giáp. Thống kê tại Hoa Kỳ năm 1988, 25% ung thư tuyến giáp thể nhú được chẩn đoán có kích thước < 1cm, đến năm 2008, tỉ lệ này tăng lên ở mức 40%¹. Trong 20 năm vừa qua tỉ lệ mắc ung thư giáp đã tăng gấp đôi, thì trong đó khoảng một nửa số ca mới mắc thuộc nhóm vi ung thư tuyến giáp thể nhú.⁷

Theo kết quả từ các nghiên cứu về vi ung thư tuyến giáp cho thấy tỉ lệ di căn xa và tử vong tại thời điểm 20 năm ở nhóm bệnh vi ung thư giáp thể nhú còn giới hạn trong tuyến tương ứng là 0.5% và 0,1%. Do vậy vi ung thư tuyến giáp thể nhú (UTBMTG) được đánh giá là nhóm bệnh ung thư có tiên lượng rất tốt.^{8,9} Tuy nhiên, có những trường hợp vi ung thư tuyến giáp thể nhú có tiến triển nhanh, xâm lấn tại chỗ hoặc có di căn xa ngay tại thời điểm phát hiện bệnh, tái phát sớm và dẫn đến tử vong. Di căn hạch cổ ở nhóm bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp thể nhú theo một số nghiên cứu cho kết quả lên tới 40-60%.¹⁰ Di căn hạch cổ là một yếu tố tiên lượng quan trọng, làm tăng nguy cơ tái

phát bệnh và tử vong gấp 3,3 lần với nhóm không có di căn hạch.¹¹ Do đó thái độ điều trị, cách thức phẫu thuật với nhóm vi ung thư tuyến giáp thể nhú còn chưa có sự thống nhất. Lựa chọn điều trị có nhiều phương thức khác nhau, từ cân nhắc theo dõi chủ động đến phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và nạo vét hạch cổ, điều trị Iod phóng xạ tùy theo từng trường hợp cụ thể. Việc hiểu biết rõ hơn những đặc điểm bệnh học sẽ có giá trị trong xác định thái độ điều trị thích hợp cho nhóm bệnh lý này. Đánh giá về đặc điểm bệnh học và điều trị của bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp đã được trình bày qua các nghiên cứu trên thế giới, tuy nhiên tại Việt Nam còn chưa được thực hiện nhiều. Tại khoa Ngoại Đầu cổ bệnh viện Ung bướu Hà Nội mỗi năm đều tiếp nhận và điều trị rất nhiều ca ung thư tuyến giáp nhưng chưa có nghiên cứu nào về vi ung thư tuyến giáp. Trong báo cáo này chúng tôi trình bày về đánh giá kết quả sớm điều trị phẫu thuật vi ung thư tuyến giáp trên nhóm 188 bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Là các bệnh nhân được chẩn đoán vi ung thư biểu mô tuyến giáp và điều trị tại khoa Ngoại Đầu Cổ bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 6/2020 đến tháng 12/2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân: Bệnh nhân vi UTBMTG đáp ứng các điều kiện:

- Được chẩn đoán trước mổ là theo dõi ung thư tuyến giáp có kích thước u lớn nhất không quá 1cm (đánh giá kích thước trên lâm sàng và siêu âm).

- Sau phẫu thuật có kết quả xét nghiệm giải phẫu bệnh u tuyến giáp khẳng định là vi ung thư biểu mô tuyến giáp thể biệt hóa.

- Có hồ sơ bệnh án lưu trữ đầy đủ: mô tả rõ triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, mô bệnh học, được điều trị phẫu thuật và có biên bản ghi rõ cách thức phẫu thuật

- Được theo dõi kết quả điều trị đến thời điểm kết thúc nghiên cứu

- Không bị ung thư ở cơ quan khác và không mắc các bệnh lý nội khoa nặng nề

- Bệnh nhân và gia đình đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- UTBMTG có kích thước $u > 1\text{cm}$.

- UTBMTG thể không biệt hóa.

- Ung thư của tổ chức liên kết hoặc u lympho ác tính biểu hiện ở tuyến giáp.

- Bệnh nhân đã được phẫu thuật u giáp hoặc UTTG tại tuyến trước.

- Bệnh nhân được chẩn đoán xác định nhưng không phẫu thuật

- Bệnh nhân không được theo dõi điều trị hoặc mất thông tin

- Bệnh nhân tử vong do những nguyên nhân khác không phải do ung thư tuyến giáp (bệnh lý nội, ngoại khoa, tai nạn, bệnh ung thư thứ hai...)

- Tiền sử hoặc hiện mắc các bệnh ung thư ở các cơ quan, bộ phận khác kèm theo hoặc các bệnh có nguy cơ tử vong gần tại thời điểm nghiên cứu

- Bệnh nhân và gia đình không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Quy trình phẫu thuật:

Các phương pháp phẫu thuật

(1) Phẫu thuật ung thư tuyến giáp:

- Cắt thùy và eo giáp: có hay không vét hạch nhóm trung tâm

• Chỉ định cắt thùy và eo giáp khi bệnh nhân có tất cả các yếu tố sau: tuổi từ 15 đến 45 tuổi, không có tiền sử chiếu xạ vùng cổ, không có di căn xa hay di căn hạch cổ, u giới hạn trong tuyến, không có tổn thương thùy đối diện.

• Vết hạch nhóm trung tâm: sau khi cắt thùy và eo giáp, sẽ kiểm tra hạch nhóm trung tâm trong mổ, khi có hạch nghi ngờ sẽ được vét hạch nhóm trung tâm gửi sinh thiết tức thì. Nếu kết quả tức thì hoặc mô bệnh học sau mổ hạch nhóm trung tâm dương tính □ bệnh nhân sẽ được cắt TBTG và vét hạch cổ bên.

- Cắt TBTG: không vét hạch, chỉ vét hạch cổ nhóm trung tâm, vét hạch cổ đồng thời nhóm trung tâm và hạch cổ bên (1 hoặc 2 bên).

• Chỉ định cắt TBTG khi có một trong các yếu tố sau: tuổi dưới 15 hoặc trên 45, tiền sử chiếu xạ vùng đầu cổ, có di căn xa hay di căn hạch, u xâm lấn ngoài vỏ tuyến, có tổn thương thùy đối diện.

(2) Vết hạch được chỉ định trong các trường hợp: hạch dương tính, hạch nghi ngờ trên thăm khám lâm sàng, trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, đánh giá trong phẫu thuật, ... Trường hợp không phát hiện có hạch nghi ngờ sẽ vét hạch dự phòng nhóm trung tâm khi: u giai đoạn T3-4, u giai đoạn T1 trên bệnh nhân nguy cơ cao (đa ổ, tiền sử tiếp xúc xạ trị...).

2.3. Thông số nghiên cứu

• Thông tin chung: Tuổi, giới, tiền sử bệnh lý tuyến giáp

- Đặc điểm u trước phẫu thuật: Kích thước và phân độ TIRADS trên siêu âm, xét nghiệm tế bào học

- Quá trình phẫu thuật: Thời gian phẫu thuật, thể tích mất máu, chuyển phẫu thuật mở, thời gian điều trị

- Quá trình sau phẫu thuật: Các biến chứng: Tồn thương thần kinh thanh quản quặt ngược, tê bì vùng cổ, tổn thương tuyến cận giáp, tụ máu, tụ dịch sau mổ, nhiễm trùng

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân vì ung thư tuyến giáp

1.1 Đặc điểm lâm sàng

- Tỷ lệ nữ/nam là 10,06/1, độ tuổi trung bình là $46 \pm 11,6$, chủ yếu ở nhóm tuổi <55 với tỉ lệ 75%.

- Lý do vào viện chủ yếu là tình cờ phát hiện u giáp qua khám sức khỏe.

- Tỷ lệ sờ thấy u và hạch qua khám lâm sàng là 33% và 2,13%.

1.2 Đặc điểm cận lâm sàng

- Khối u chủ yếu gặp ở một thùy giáp, chủ yếu là TIRADS 4 (81,91%)

- 93 ca siêu âm phát hiện có khối u ở thùy còn lại (49,47%) trong đó:

15 ca nghi ngờ ung thư 2 bên thì 10 ca ung thư 2 thùy

73 ca nghi đến u lành tính thùy đối diện thì 13 ca ung thư cả 2 thùy

4 ca ung thư 2 thùy không phát hiện khối u đối diện trên siêu âm

- Tỷ lệ chọc hút tế bào bằng kim nhỏ chẩn đoán nghi ngờ hoặc ác tính là 85,11%.

- Kích thước u trung bình là $7,14 \pm 2,07\text{mm}$, tỉ lệ tổn thương đa ổ, ung thư hai

thùy, xâm lấn ngoài tuyến giáp 26,6%, 14,36% và 45,21%.

- Tỷ lệ di căn hạch cổ nhóm trung tâm ở những bệnh nhân được chỉ định vét hạch cổ là 10,1%. Di căn hạch nhóm trung tâm thường gặp hơn ở các trường hợp tuổi ≤ 55 , ung thư hai thùy, u phá vỡ vỏ xâm lấn ngoài tuyến, tổn thương đa ổ và kích thước u $> 0,5$ cm đến 1 cm.

- Phân loại giai đoạn bệnh chủ yếu là giai đoạn I với 86,17%.

1.2.2 Sinh thiết tức thì

Tổng số bệnh nhân làm sinh thiết tức thì là 129 bệnh nhân, trong đó

- 117 ca cho kết quả ung thư

- 11 ca cho kết quả nghi ngờ ung thư

- + 4 ca nghi ngờ ung thư thể nang

- + 1 ca nghi ngờ ung thư thể tủy

- 1 ca cho kết quả âm tính

Sinh thiết tức thì cho kết quả ác tính hoặc nghi ngờ tỉ lệ cao 99,22%. Chỉ có 11 ca cho kết quả nghi ngờ ung thư thì 4 ca là nghi ngờ ung thư thể nang, 1 ca nghi ngờ ung thư thể tủy, đây là thể khó đánh giá trên sinh thiết tức thì, cả 4 ca này đều có kết quả giải phẫu bệnh là carcinoma thể nang, ca sinh thiết tức thì nghi ngờ ung thư thể tủy có giải phẫu bệnh là carcinoma thể tủy.

1.2.3 Giải phẫu bệnh

- 1 bệnh nhân ung thư thể tủy

- 4 bệnh nhân ung thư thể nang

- 183 bệnh nhân ung thư thể nhú:

27 bệnh nhân ung thư cả 2 thùy: 14 ca chưa phá vỡ, 13 ca đã xâm lấn, phá vỡ bao giáp

5 ca ung thư eo giáp

1 ca ung thư thùy thấp

74 ca ung thư thùy phải: 37 ca chưa phá vỡ, 37 ca đã xâm lấn, phá vỡ bao giáp

76 ca ung thư thùy trái: 46 ca chưa phá vỡ, 30 ca đã xâm lấn, phá vỡ bao giáp

2. Kết quả sớm phẫu thuật

- Tỷ lệ bệnh nhân được phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp và cắt thùy eo tuyến giáp là 82,45% và 17,55%. 187/188 bệnh nhân được vét hạch cổ.

- Thời gian nằm viện sau phẫu thuật chủ yếu từ 6 - 10 ngày (72,34%).

- Dẫn lưu thường được rút sau phẫu thuật 3 ngày.

- Tồn thương TKTQQN và tuyến cận giáp với biểu hiện khàn tiếng và cơn co rút tay chân là hai biến chứng hay gặp nhất sau phẫu thuật, thể hiện rõ sau 72 giờ với tỷ lệ 5,32% và 4,79%, sau đó giảm dần và hầu hết tồn thương này là tạm thời.

- Tỷ lệ biến chứng tăng lên ở nhóm bệnh nhân cắt toàn bộ tuyến giáp so với nhóm cắt thùy + eo.

IV. BÀN LUẬN

Vì ung thư tuyến giáp có thể gặp ở nhiều lứa tuổi khác nhau. Tuổi là một yếu tố quan trọng có giá trị tiên lượng bệnh. Hiện nay, theo cập nhật mới nhất của AJCC phiên bản thứ 8, tuổi 55 được đưa làm mốc phân loại cho các trường hợp UTTG thể biệt hóa, trong đó tất cả những bệnh nhân có độ tuổi dưới 55 được xếp vào giai đoạn I hoặc II chỉ phụ thuộc vào sự xuất hiện tình trạng di căn xa; nhóm tuổi từ 55 được phân chia thành các giai đoạn từ I đến IV theo tính chất của ba yếu tố: khối u, di căn hạch và di căn xa. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là $46 \pm 11,6$, thấp nhất là 17 tuổi, cao nhất là 75 tuổi, nhóm bệnh nhân

≤ 55 tuổi chiếm đa số với 75%, nhóm bệnh nhân trên 55 tuổi chiếm 25%. Độ tuổi và sự phân bố theo nhóm tuổi có sự khác biệt giữa các nghiên cứu. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Roti Ellio trên 243 bệnh nhân vi ung thư giáp thể nhú, độ tuổi trung bình là $42,5 \pm 15,1$, nhóm tuổi dưới 45 chiếm 69,13%. Theo nghiên cứu của tác giả Lê Văn Quảng và Ngô Quốc Duy (2019) trên 306 bệnh nhân PTMC, tuổi trung bình của nhóm là $45,3 \pm 10,7$ năm và 81,05% bệnh nhân dưới 55 tuổi. Độ tuổi trung bình trong nhóm bệnh nhân của chúng tôi có thấp hơn so với một số nghiên cứu trước đây. Theo nghiên cứu của Giodarno và cộng sự (2010), độ tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân vi ung thư tuyến giáp là 52 ± 14 , nhóm tuổi dưới 45 chiếm 34% và trên 45 chiếm 66%. Theo Sugitani (2010), độ tuổi trung bình là $54,3 \pm 10,9$. Sự trẻ hóa về độ tuổi có thể do khám sàng lọc phát hiện sớm UTTG ngày càng phổ biến và sự quan tâm đến sức khỏe cộng đồng ngày càng được nâng cao.

bệnh gặp phần lớn ở nữ giới với tỷ lệ 91%, nam giới chiếm tỷ lệ 9%. Giới tính cũng là một yếu tố có ý nghĩa tiên lượng trong UTTG. Các nghiên cứu về PTMC cũng như UTTG nói chung đều cho thấy giới tính nam là yếu tố liên quan đến tiên lượng xấu, với tỷ lệ di căn và khả năng tái phát cao hơn [10]. Kết quả từ nghiên cứu phân tích tổng hợp của Kai Guo (2014) cũng ghi nhận giới nam là yếu tố tiên lượng độc lập về tỷ lệ tái phát cao hơn, gấp 1,53 lần so với nữ giới. Theo các tác giả Sakorafas (2010) thì UTTG di căn hạch ở nam giới gặp nhiều hơn nữ giới. Trong nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ nữ/nam là 10/1, và ở nam giới

cũng có tỉ lệ về di căn hạch cổ cao hơn 3/17 (17,65%) so với 16/171 (9,36%) ở nữ giới. Kết quả về tỉ lệ giới tính này có sự khác nhau giữa các nghiên cứu. Theo kết quả của SEER trên hơn 14000 bệnh nhân PTMC, tỉ lệ nữ/nam là 4,3/1. Với một số nghiên cứu khác, của Giordano (2009) tỉ lệ nữ/nam là 2,2/1, nghiên cứu của Zhang-zhi Lu (2015) là 3,85/1. Tuy tỉ lệ giới tính có sự khác nhau giữa các nghiên cứu, nhưng đều phản ánh vi ung thư tuyến giáp, cũng tương tự như UTTG nói chung chủ yếu gặp ở nữ giới.

Siêu âm là công cụ chẩn đoán hình ảnh có vai trò rất quan trọng trong quá trình sàng lọc và chẩn đoán UTTG. Nhờ có sự phổ biến và tiến bộ về kĩ thuật của siêu âm, tỉ lệ phát hiện nhóm bệnh lý vi ung thư tuyến giáp ngày càng tăng, từ thời điểm u có kích thước rất nhỏ. Các đặc điểm nghi ngờ ác tính của khối u tuyến giáp bao gồm: vi vôi hóa, bờ không đều, tỉ lệ đường kính dài/ rộng ≥ 1 , u đặc, giảm âm, tăng sinh mạch.⁷⁹ Từ phân tích tổng hợp các đặc điểm trên hình ảnh siêu âm, u giáp được phân loại theo hệ thống TIRADS với ý nghĩa tiên lượng độ ác tính của khối u. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ u giáp chủ yếu ở phân loại TIRADS 4 (81,91%). Tỉ lệ TIRADS 2, TIRADS 3 và TIRADS 5 thấp hơn với tỉ lệ lần lượt là 3,19%, 12,23%, 2,66%. Ghi nhận về đặc điểm của khối u trên siêu âm, các trường hợp gặp 1 khối u là 62,77%, tỉ lệ phát hiện đa u là 37,33%, chủ yếu có khối u giảm âm (81,38%), có vi vôi hóa (41,49%), ranh giới không đều, mật độ đặc. Theo Wei-jun (2015), trên nhóm vi ung thư tuyến giáp, u giáp chủ yếu là giảm âm (72,2%), tỉ lệ vi vôi hóa là 39,1%, bờ không đều chiếm tỉ lệ 40,6%, tăng sinh mạch chiếm

22,8%. Theo nghiên cứu của Zhang (2014), trên nhóm bệnh lý vi ung thư, phần lớn các u là giảm âm với 87,43%, vi vôi hóa chiếm tỉ lệ 37,7%. Có thể thấy, đặc điểm giảm âm và xuất hiện vi vôi hóa khá đặc trưng cho tổn thương UTTG. Giải thích về các đặc điểm trên hình ảnh siêu âm, đã có nhiều lí luận được đưa ra. U giáp chủ yếu biểu hiện giảm âm, có thể liên quan đến độ biệt hóa thấp của các tế bào ung thư, khoảng mô kẽ ít và truyền âm tốt hơn qua khối u. Về tính chất vôi hóa, đây là đặc điểm phổ biến của bệnh lý tuyến giáp, phát hiện thấy ở cả bệnh lý lành tính và các khối u ác tính. Vi vôi hóa tuyến giáp, được khẳng định qua mô bệnh học là những khối tích tụ canxi hóa 10-200 μ m khi quan sát dưới kính hiển vi, là yếu tố nguy cơ cao của của UTTG, trong khi vôi hóa thô được xem như đặc điểm tương đối lành tính. Một số nghiên cứu cho rằng vi vôi hóa được hình thành như là kết quả của sự tự tăng sinh tế bào ung thư trong khi vôi hóa thô là kết quả thứ phát của quá trình thiếu dưỡng của tế bào, dẫn đến sự lắng đọng của canxi, hay còn được gọi là canxi hóa do thoái triển.

Chọc hút tế bào kim nhỏ là một xét nghiệm đơn giản, xâm lấn tối thiểu, có vai trò rất quan trọng trong chẩn đoán sớm UTTG, khi được thực hiện dưới hướng dẫn của siêu âm sẽ đạt được độ chính xác cao, cung cấp thông tin về đặc điểm tế bào học của khối u tuyến giáp hoặc hạch cổ, giúp đưa ra quyết định điều trị tiếp theo. ATA khuyến cáo, FNA chỉ nên thực hiện đối với những trường hợp u giáp có kích thước u lớn hơn 1cm có đặc điểm nghi ngờ từ mức độ trung bình đến cao trên siêu âm. Đối với trường

hợp khối $u \leq 1\text{cm}$ nghi ngờ trên siêu âm, theo dõi chủ động bằng siêu âm định kì là đủ. Mặc dù nhóm bệnh lí vi ung thư tuyến giáp có tiên lượng rất tốt, nhưng việc chẩn đoán và điều trị sớm có thể mang lại lợi ích cho tiên lượng của bệnh nhân bởi vì đơn thuần chỉ dựa vào yếu tố kích thước u nhỏ không thể đảm bảo tiên lượng tốt cho nhóm bệnh lí này. Cần nhắc chỉ định FNA cần xem xét những đặc điểm nghi ngờ của u trên siêu âm: vi vôi hóa, chiều cao/ chiều rộng >1 , bờ không đều, tỉ trọng đặc giảm âm, tăng sinh mạch phản ánh khả năng ác tính cao.90 Trong nghiên cứu của chúng tôi, FNA được thực hiện trên tất cả các bệnh nhân, hầu hết là chọc dưới hướng dẫn siêu âm, trong đó tỉ lệ chẩn đoán dương tính là 24,47%, tỉ lệ các trường hợp nghi ngờ là 60,64%, có 28 trường hợp âm tính giả, chiếm 14,89%. Các trường hợp có FNA cho kết quả âm tính đều có những đặc điểm nghi ngờ trên siêu âm nên đã được chỉ định sinh thiết tức thì cho kết quả ác tính. Kết quả FNA của tất cả các trường hợp dương tính và nghi ngờ đều phù hợp với kết quả giải phẫu bệnh u giáp sau phẫu thuật, các kết quả FNA âm tính gặp ở những bệnh nhân có khối ung thư nhỏ 2-3mm hoặc đa u.. Zhong và cộng sự khi so sánh hiệu quả chẩn đoán của FNA dưới hướng dẫn siêu âm cho các trường hợp u giáp với kích thước khác nhau (≤ 5 , 5.1–10 và $>10\text{ mm}$), kết quả thu được cho thấy hiệu quả giữa các nhóm là tương đương nhau bất kể kích thước khối u.40 Điều này cho thấy giá trị của FNA dưới hướng dẫn siêu âm trong vi ung thư vẫn đảm bảo độ chính xác tương tự

đối với các trường hợp u giáp kích thước $> 1\text{cm}$.

Phẫu thuật vẫn là phương pháp điều trị nền tảng cho bệnh lí PTMC. Lựa chọn giữa cắt TBTG hay cắt thùy eo giáp đối với PTMC vẫn chưa có một tiêu chuẩn cụ thể nào được đưa ra, và phụ thuộc quan điểm và kinh nghiệm của từng hiệp hội phẫu thuật tuyến giáp. Theo cập nhật các khuyến cáo điều trị hiện nay, xu hướng của chỉ định phẫu thuật là hạn chế mức độ can thiệp với sự ưu tiên cắt thùy + eo tuyến giáp hơn là cắt TBTG, đặc biệt cho những trường hợp không có yếu tố nguy cơ cao.

Phương pháp cắt thùy + eo tuyến giáp là can thiệp ít xâm lấn hơn, ít gây những biến chứng sau phẫu thuật và bảo tồn được chức năng nội tiết của tuyến giáp, đảm bảo chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật cao hơn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân được chỉ định cắt thùy eo tuyến giáp là 17,55%. Ở nhóm này, những biến chứng sớm hay gặp sau phẫu thuật như nói khàn hoặc con tê bì co quắp chân tay không gặp trường hợp nào. Do tỉ lệ ung thư hai thùy và tổn thương đa ổ của PTMC là tương đối cao mà phần lớn khó phát hiện bằng lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh trước phẫu thuật,91 nên trong một số trường hợp sẽ còn sót lại tổn thương ác tính tại thùy đối bên sau phẫu thuật cắt thùy eo, dẫn đến tái phát sau điều trị với tỉ lệ được báo cáo từ 0-11%. Vì vậy cắt thùy eo chỉ nên được chỉ định cho các trường hợp PTMC còn giới hạn trong tuyến, không có các đặc điểm nguy cơ cao như đa ổ, tổn thương hai thùy, có di căn hạch cổ.

Cắt giáp toàn bộ đảm bảo có thể lấy toàn bộ hoặc tối đa nhu mô tuyến giáp, đảm bảo phẫu thuật rộng rãi để đạt được lợi ích về mặt ung thư học, tránh bỏ sót tổn thương tại thùy còn lại, hạn chế tỉ lệ phải phẫu thuật lại do tái phát tại chỗ sau cắt thùy eo tuyến giáp với nguy cơ cao làm tăng tỉ lệ biến chứng. Hai biến chứng quan trọng và thường gặp là tổn thương TKTQQN và tuyến cận giáp. Trong những thập kỉ trước, hầu hết bệnh nhân đều được chỉ định phẫu thuật và phần lớn đều được cắt TBTG. Theo thống kê của SEER với hệ thống dữ liệu từ năm 1998 đến 2010 của Hoa Kỳ cho thấy, 98,6% bệnh nhân PTMC được chỉ định phẫu thuật với 73,4% được cắt TBTG. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân được chỉ định cắt TBTG cũng chiếm đa số với 82,45%. Tỉ lệ cắt TBTG khá cao, ngoài những chỉ định cho các trường hợp u phá vỡ vỏ, phát hiện tổn thương đa ổ và hai thùy trong mổ, trong nghiên cứu của chúng tôi cũng có trường hợp phát hiện hạch trong mổ nghi ngờ di căn, dẫn đến chỉ định cắt toàn bộ tuyến giáp. 187/188 bệnh nhân của chúng tôi được vét hạch cổ, chỉ duy nhất 1 trường hợp không vét hạch cổ là chẩn đoán trước mổ là u giáp 2 thùy/viêm giáp với siêu âm và FNA đều cho kết quả âm tính.

Về vấn đề tiên lượng sau điều trị, giữa phẫu thuật cắt toàn bộ và cắt thùy eo tuyến giáp liệu có khác nhau? Các kết quả nghiên cứu đã cho thấy tỉ lệ tái phát là tương tự nhau khi chỉ định cắt thùy tuyến giáp so với cắt giáp toàn bộ đối với nhóm bệnh nhân PTMC đơn ổ, chưa xâm lấn ra ngoài tuyến, không

có di căn hạch hoặc di căn xa trên lâm sàng. Theo khuyến cáo của ATA năm 2015, cắt thùy giáp đơn thuần là đủ cho những trường hợp tổn thương ung thư < 1cm, đơn ổ, tổn thương trong tuyến, không có tiền sử chiếu xạ trước đó hoặc tiền sử gia đình và không có biểu hiện hạch cổ hoặc di căn xa trên lâm sàng.

Cũng theo kết quả phân tích của SEER trên 29.512 bệnh nhân vi ung thư, tỉ lệ sống thêm đặc hiệu theo bệnh ở mốc 5 năm và 10 năm lần lượt là 99.6% và 99.3%. 15 Khi so sánh giữa những bệnh nhân được cắt một phần tuyến giáp và nhóm cắt TBTG, không có sự khác biệt về tỉ lệ sống thêm đặc hiệu theo bệnh ([HR] 0.908; 95% [CI] 0.501–1.647; $p = 0.752$). Tuy nhiên, kết quả cho thấy nhóm bệnh nhân không được thực hiện phẫu thuật có tỉ lệ sống thêm 5 năm thấp hơn so với nhóm được thực hiện cắt TBTG (HR 33.783; 95% CI 14.83–76.99; $p=0.001$). 94 Theo nghiên cứu của Hay và cộng sự (2008), theo dõi 900 bệnh nhân PTMC, trong số những bệnh nhân được thực hiện phẫu thuật, tỉ lệ tái phát sau 30 năm và 40 năm lần lượt là 6% và 8%, trong đó chủ yếu (80%) là tái phát tại chỗ tại vùng. Ở mốc theo dõi 20 năm, tỉ lệ tái phát cao hơn ở nhóm bệnh nhân có tổn thương đa ổ (11% so với 4%, $p = 0.002$) và có hạch cổ dương tính (16% so với 0.8%; $p=0.001$). Sự mở rộng mức độ phẫu thuật và điều trị Iod phóng xạ sau phẫu thuật không có tác động tích cực đến tỉ lệ tái phát ở nhóm có u giới hạn trong tuyến và hạch cổ âm tính, với tỉ lệ là 0,8%. Kết quả này gợi ý rằng đối với PTMC, đặc biệt là nhóm không

biểu hiện yếu tố nguy cơ cao, có tiên lượng rất tốt và chỉ định phẫu thuật rộng rãi và iod phóng xạ là không cần thiết. Như vậy, khuyến cáo ATA về sự hạn chế mức độ xâm lấn của phẫu thuật là hoàn toàn hợp lý và có bằng chứng cụ thể. Có nhiều lợi ích rõ ràng của việc giữ lại thùy giáp đôi bên ở bệnh nhân nguy cơ thấp, như tránh được việc phải dùng hormon thay thế suốt đời và giảm được các biến chứng của phẫu thuật.

Một số tác giả đã nhận định kích thước u lớn có giá trị tiên lượng xấu hơn, với các trường hợp vi ung thư có u kích thước trên 5mm có tỉ lệ cao hơn về di căn hạch, tình trạng phá vỡ vỏ tuyến, tổn thương đa ổ so với nhóm có u kích thước < 5cm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thước u trung bình là $7,14 \pm 2,07\text{mm}$, dao động trong khoảng giá trị từ 3mm đến 10mm, trong đó nhóm u kích thước $\leq 5\text{mm}$ chiếm 25,53% và nhóm có u kích thước >5mm đến 10 mm chiếm 74,47%. So sánh các đặc điểm lâm sàng giữa hai nhóm trên, chúng tôi nhận thấy nhóm có u > 5mm có tỉ lệ di căn hạch nhóm trung tâm cao hơn so với nhóm có kích thước u < 5mm. Ngoài ra, tỉ lệ u phá vỡ vỏ hoặc tổn thương đa ổ cũng cao hơn ở nhóm có kích thước u từ 5mm trở lên. Theo nghiên cứu của Zheng (2013) trên 977 bệnh nhân PTMC, kích thước u trung bình là $0.7 \pm 0.28\text{ cm}$, trong đó u kích thước từ 5mm đến 10mm chiếm 65,51%, u lớn hơn 5mm thường gặp ở nam giới, có tỉ lệ tổn thương đa ổ và tổn thương hai thùy cao hơn, u thường xâm lấn ra ngoài bao giáp và có tỉ lệ di căn hạch cao hơn, sự khác biệt đều có ý nghĩa thống kê với

$p < 0,001$. Tuy vậy cũng có những nghiên cứu cho thấy kích thước u không phải là yếu tố tiên lượng cho vi ung thư tuyến giáp. Như vậy, ý nghĩa tiên lượng của kích thước u còn chưa được khẳng định chắc chắn, cũng như ngưỡng kích thước đạt được ý nghĩa còn biến đổi nhiều tùy theo các nghiên cứu khác nhau. Do vậy, kích thước u chưa thể được ứng dụng như yếu tố tiên lượng cho định hướng phương pháp và kế hoạch điều trị.

Sự gia tăng của tỉ lệ của UTTG thể nhú với tình trạng tổn thương đa ổ đã được báo cáo trong những thập kỉ gần đây, có thể do sự phát triển của các kĩ thuật của xét nghiệm giải phẫu bệnh, ứng dụng của hóa mô miễn dịch và sinh học phân tử để phát hiện được những ổ tổn thương với kích thước nhỏ mà các phương pháp thường quy khó phát hiện được. Theo các báo cáo trước đây, tỉ lệ tổn thương đa ổ của nhóm vi ung thư tuyến giáp thay đổi từ 25% đến 40%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có 50 bệnh nhân có từ hai ổ vi ung thư xác định trên giải phẫu bệnh, chiếm 26,6%.

Theo quan điểm trước đây, tổn thương đa ổ trong ung thư tuyến giáp thể nhú có thể là kết quả sự chuyển dạng nhanh chóng từ tổn thương ung thư độc lập, hoặc có thể là kết quả của di căn trong tuyến qua những vùng giàu bạch huyết ngay tại tuyến giáp. Tuy nhiên, nhờ có sự cập nhật và tiến bộ của sinh học phân tử, đã có những nghiên cứu đưa ra nhận định tình trạng đa ổ là kết quả của sự tồn tại đồng thời của các dòng tế bào thuộc các ổ tổn thương tồn tại độc lập với nhau.

Tính chất đa ổ được xem như một yếu tố

tiên lượng quan trọng cho khả năng tái phát bệnh, đã được báo cáo qua nhiều kết quả nghiên cứu trước đây. Nghiên cứu của Baudin (2008) cho thấy, chỉ 1,2% bệnh nhân có tổn thương đơn ổ có tái phát, trong khi tỉ lệ này ở nhóm bệnh nhân có tổn thương đa ổ là 8,6% trong thời gian theo dõi trung bình 7,3 năm. Sự mở rộng của phẫu thuật cũng có sự liên quan với tỉ lệ tái phát. Theo hai nghiên cứu của Baudin và Chow, với bệnh nhân có tổn thương đa ổ được chỉ định phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến giáp có tỉ lệ tái phát là 2,3 – 5%, và nhóm được chỉ định cắt thùy, eo giáp đơn thuần có tỉ lệ tái phát thay đổi từ 8,2- 25%. Trong khi đó, bệnh nhân có tổn thương đơn ổ sau cắt thùy tuyến giáp đơn thuần có tỉ lệ tái phát chỉ 3-4%. Tiên lượng sống so với nhóm tổn thương đơn ổ cũng có sự khác biệt: Theo nghiên cứu của Sheng (2013), tỉ lệ sống thêm toàn bộ và tỉ lệ sống không có tiến triển bệnh ở nhóm tổn thương đa ổ thấp hơn rõ rệt so với nhóm có tổn thương đơn ổ ($p < 0,001$).

Như vậy, tổn thương đa ổ có sự liên quan với khả năng cao hơn về tái phát bệnh và tiên lượng sống thêm kém hơn. Đã có những bằng chứng về việc chỉ định cắt giáp toàn bộ hoặc gần toàn bộ làm giảm được tỉ lệ tái phát khi so sánh với nhóm được chỉ định cắt thùy eo đơn thuần, trên bệnh nhân có tổn thương đa ổ. Những kết quả này hướng tới việc cần có cách tiếp cận đầy đủ hơn trong việc phát hiện các yếu tố nguy cơ cao để có can thiệp thỏa đáng cho nhóm bệnh nhân vì ung thư có tổn thương đa ổ.

Tổn thương ung thư tại hai thùy cũng

được ghi nhận trong nhóm bệnh lý này với tỉ lệ rất thay đổi từ 15-60% tùy từng nghiên cứu khác nhau. 107 Phân tích 188 bệnh nhân của chúng tôi, trong số 50 trường hợp tổn thương đa ổ, có 27 trường hợp tổn thương ung thư ở cả hai thùy tuyến giáp, chiếm 14,36%, tương đương kết quả của Koo (2010) với tỉ lệ ung thư hai thùy là 16%. Tương tự như tình trạng đa ổ nói chung, tổn thương ung thư hai thùy có tỉ lệ phát hiện trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh trước mổ còn thấp. Theo đánh giá của của Yoon (2015), độ nhạy độ đặc hiệu của siêu âm và CT trong phát hiện tổn thương ung thư hai thùy tương ứng là: 49% và 93,5%; 28,6% và 96%.

Tình trạng u đa ổ tại một thùy cũng có mối liên hệ với sự xuất hiện tổn thương ở thùy đối bên. Yoon và Myung (2015) đã đưa ra kết quả nghiên cứu cho thấy, số lượng tổn thương tại thùy nguyên phát càng nhiều thì khả năng gặp tổn thương u thùy đối bên càng tăng ($p = 0.024$). Tỉ lệ này là 18.8% với tổn thương một ổ tại thùy ban đầu, 30.2% với tổn thương hai ổ và tăng lên đến 46.2% nếu có từ 3 ổ tổn thương ung thư trở lên.

Theo kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi, có 85 trường hợp u đã phá vỡ vỏ tuyến chiếm 45,21%. Đây là yếu tố có giá trị tiên lượng đã được khẳng định rõ ràng, xuất hiện trong hầu hết các hệ thống điểm phân tầng nguy cơ của UTTG, có ảnh hưởng trực tiếp đến kế hoạch điều trị phẫu thuật, là chỉ định cắt TBTG và vấn đề vét hạch cổ. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ di căn hạch nhóm trung tâm ở nhóm có tổn thương u xâm

lấn phá vỏ tuyến cao hơn hẳn so với nhóm có tổn thương u còn giới hạn trong tuyến, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$). Kết quả này phù hợp với các nghiên cứu trước đây. Theo phân tích tổng hợp của Ning trên 8345 bệnh nhân PTMC cho thấy xâm lấn phá vỏ tuyến là một yếu tố tiên lượng độc lập cho tình trạng di căn hạch cổ ($RR = 1.81$; 95% CI 1.34–2.43, $p = 0.001$). Đánh giá u phá vỏ tuyến được xác định trong phẫu thuật khi quan sát đại thể và được khẳng định trên kết quả giải phẫu bệnh sau phẫu thuật.

Đa số các bệnh nhân đều có khối u còn giới hạn trong tuyến, thuộc phân loại T1 chiếm tỷ lệ 54,79%. Những bệnh nhân còn lại T3b chiếm 45,21%. Nhóm nghiên cứu chúng tôi có 19 trường hợp có di căn hạch cổ, trong đó 16 trường hợp di căn hạch nhóm trung tâm đơn thuần (N1a) và 3 trường hợp có di căn hạch cổ bên (N1b). Không có trường hợp nào phát hiện có di căn xa. Phân loại giai đoạn bệnh phần lớn thuộc giai đoạn I với tỉ lệ 86,17%, còn lại là giai đoạn II 13,83%. Như vậy có thể thấy hầu hết các trường hợp vi ung thư tuyến giáp đã được chẩn đoán và điều trị sớm từ giai đoạn I, là giai đoạn có tiên lượng rất tốt.

Khàn tiếng sau phẫu thuật là biến chứng rất phổ biến sau phẫu thuật tuyến giáp, biểu hiện của tổn thương TKTQQN ở các mức độ khác nhau, có thể tạm thời hoặc vĩnh viễn. Nguyên nhân gây tổn thương dây TKTQQN trong phẫu thuật, chủ yếu xuất phát từ việc không bóc lột được rõ ràng giải phẫu của dây, tuy nhiên việc này không phải lúc nào cũng dễ dàng đặc biệt trong một số trường hợp

như khối u tuyến giáp to, xâm lấn một phần vào dây quặt ngược, chảy máu trong quá trình phẫu thuật; đôi khi cấu trúc giải phẫu của bản thân dây quặt ngược rất biến đổi, trong nhiều trường hợp dây quặt ngược chia nhánh rất sớm hoặc có một tỉ lệ nhất định dây không quặt ngược. Trong những trường hợp khó khăn khi bóc lột thần kinh, phẫu thuật viên có thể dựa vào nhiều mốc giải phẫu khác nhau để tìm được dây quặt ngược, hoặc có thể sử dụng công cụ hỗ trợ như monitoring thần kinh với các điện cực gắn vào ống nội khí quản để tìm dây thần kinh và tránh làm tổn thương chúng trong suốt quá trình phẫu thuật. Tuy vậy, kể cả trong nhiều trường hợp dây TKTQQN được tìm thấy và quan sát rất rõ ràng trong phẫu thuật nhưng sau phẫu thuật bệnh nhân vẫn có biến chứng khàn tiếng. Điều này có thể được giải thích do dây thần kinh này rất nhạy cảm và dễ bị tổn thương bởi các tác động khác nhau trong quá trình mổ như do nhiệt năng của dụng cụ phẫu thuật, tác động cơ học trong khi bóc lột phẫu trường và phẫu tích; do phù nề phản ứng viêm tổ chức quanh dây, những tổn thương dạng này thường mang tính chất tạm thời và hồi phục tốt sau phẫu thuật mà không cần can thiệp gì thêm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ bệnh nhân có biểu hiện khàn tiếng tại thời điểm 24h sau phẫu thuật chiếm tỉ lệ 2,66%, sau 72h biểu hiện rõ nhất với 5,32% và giảm dần sau 1 tuần với 3,19%. Kết quả của chúng tôi có thấp hơn so với nghiên cứu của Trần Văn Thông với 11,43% và 7,14% các trường hợp có khàn tiếng sau phẫu thuật 24 giờ và 72 giờ, điều này có thể

do khác biệt tỉ lệ bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật bảo tồn, cũng như việc đánh giá mức độ khàn tiếng có thể khác nhau.

V. KẾT LUẬN

Thái độ điều trị, cách thức phẫu thuật với nhóm vi ung thư tuyến giáp thể nhú còn chưa có sự thống nhất. Lựa chọn điều trị có nhiều phương thức khác nhau, từ cân nhắc theo dõi chủ động đến phẫu thuật cắt giáp toàn bộ và nạo vét hạch cổ, điều trị Iod phóng xạ tùy theo từng trường hợp cụ thể. Việc hiểu biết rõ hơn những đặc điểm bệnh học sẽ có giá trị trong xác định thái độ điều trị thích hợp cho nhóm bệnh lý này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Davies Louise, Welch H Gilbert.** Current thyroid cancer trends in the United States. *JAMA otolaryngology-head & neck surgery*, 2014; 140(4), 317-322.
2. **Pandeya N, McLeod DS, Balasubramaniam K, et al.** Increasing thyroid cancer incidence in Queensland, Australia 1982–2008—true increase or overdiagnosis? *Clinical endocrinology*, 2016; 84(2), 257-264.
3. **Ahn Hyeong Sik, Kim Hyun Jung, Welch H Gilbert.** Korea's thyroid-cancer “epidemic”—screening and overdiagnosis. *N Engl J Med*, 2014; 371(19), 1765-1767.
4. **Bray Freddie, Ferlay Jacques, Soerjomataram Isabelle, et al.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2018; 68(6), 394-424.
5. **D Karakoc, A Ozdemir.** Lymph Node Surgery in Papillary Thyroid Carcinoma. *Int Surg*, 2010; 95, 142-146.
6. **C.W.E Hedinger, L.H Son.** WHO histologic typing of thyroid tumors. *Springer-Verlag*, New York. 1988.
7. **Davies Louise, Welch H Gilbert.** Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama*, 2006; 295(18), 2164-2167.
8. **Pazaitou-Panayiotou Kalliopi, Capezzone Marco, Pacini Furio.** Clinical features and therapeutic implication of papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid*, 2007; 17(11), 1085-1092.
9. **Roti Elio, degli Uberti Ettore C, Bondanelli Marta, et al.** Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *European Journal of Endocrinology*, 2008; 159(6), 659-673.

NHÂN CÁC TRƯỜNG HỢP TÁI PHÁT GIEO RẮC SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI CẮT TUYẾN GIÁP

Ngô Viết Thịnh¹, Huỳnh Văn Huy², Lê Đức Huy³

TÓM TẮT

Tái phát gieo rắc sau phẫu thuật nội soi tuyến giáp là một biến chứng gây ra những khó khăn cho cả bệnh nhân lẫn phẫu thuật viên. Vì thế chúng tôi thực hiện tổng kết 4 bệnh nhân tại khoa Ngoại Tuyến Giáp Bệnh Viện Ung Bướu TP.HCM (2016-2022), đã được phẫu thuật nội soi tuyến giáp trước đó ở các Bệnh viện khác nhau, sau đó tái phát dưới hình thức các nốt gieo rắc ở vùng cổ và ngực, nhằm chia sẻ với quý đồng nghiệp những khó khăn khi thực hiện phẫu thuật lại, rút ra những kinh nghiệm nhằm hạn chế khắc phục tối đa biến chứng này khi thực hiện phẫu thuật nội soi tuyến giáp.

SUMMARY

RECURRENCE DUE TO SURGICAL SPILL AFTER ENDOSCOPIC THYROIDECTOMY

Recurrence due to surgical spill after endoscopic thyroidectomy has caused struggles for both patients and surgeons. Therefore, we analyzed 4 cases in HCMC Oncology Hospital's

Thyroid Surgery Department from 2016 to 2020, in which patients developed cervical and thoracic recurrence after endoscopic thyroidectomy. The aim of this report is to share our difficulties in secondary surgery, in order to draw experience and reduce the risk of this complication.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật tuyến giáp từ trước thế kỷ 19 được xem là một thách thức to lớn đối với phẫu thuật viên vì nó tồn tại nhiều biến chứng. Từ khi Kocher - người đầu tiên xác lập những nguyên tắc phẫu thuật tuyến giáp, đã giúp làm giảm đáng kể biến chứng sau mổ như khàn tiếng, hạ canxi máu, chảy máu sau mổ.

Với sự tiến bộ của y học ngày nay, có nhiều phương pháp tiếp cận trong phẫu thuật tuyến giáp như: mổ hở, phẫu thuật xâm lấn tối thiểu có hỗ trợ của video (MIVAT), phẫu thuật nội soi, phẫu thuật có hỗ trợ Robot và bên cạnh đó có nhiều phương pháp khác xâm lấn tối thiểu xử lý bướu giáp lành tính như: RFA, Microwave, Laser.

Phẫu thuật nội soi tuyến giáp có nhiều cách tiếp cận khác nhau như đường vú nách, đường ngực, sau tai, đường tiền đình miệng... với ưu điểm chung của phẫu thuật nội soi tuyến giáp là ít xâm lấn còn đạt được kết quả thẩm mỹ nhờ sẹo mổ nhỏ, lại thực hiện ở vị trí được che khuất (vú nách, tiền đình miệng, v.v). Trong những năm gần đây phẫu thuật nội soi tuyến giáp rất thu hút sự quan tâm và được thực hiện ngày càng nhiều, bên cạnh nhiều tiến bộ đáng khích lệ về

¹Trưởng Khoa Ngoại Tuyến Giáp – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

²Khoa Ngoại Tuyến Giáp – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

³Khoa Ngoại Tuyến Giáp – Bệnh viện Ung Bướu TP.HCM

Tác giả liên hệ: TS.BS. Ngô Viết Thịnh

SĐT: 0913.754.462

Email: thinhngoviet@gmail.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 30/09/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

phương diện kỹ thuật và mở rộng về chỉ định thì những biến chứng những tồn tại của phẫu thuật nội soi tuyến giáp để lại có thể gặp phải như: tụ dịch, viêm dính vùng cổ, nhiễm trùng, gieo rắc bướu ở phẫu trường... gây không ít lo lắng cho bệnh nhân cũng như những lo âu trần trụi cho phẫu thuật viên.

Gieo rắc sau phẫu thuật nội soi tuyến giáp là một trong các yếu tố kể trên – là một vấn đề mà chúng tôi quan tâm, vì thế chúng tôi thực hiện tổng kết này nhằm chia sẻ với quý đồng nghiệp về những tình huống bệnh đã gặp, những khó khăn khi thực hiện phẫu thuật lại, rút ra những kinh nghiệm nhằm hạn chế khắc phục tối đa biến chứng này khi thực hiện phẫu thuật nội soi tuyến giáp.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Tổng kết các trường hợp tái phát gieo rắc ở bệnh nhân đã mổ nội soi tuyến giáp.
2. Nêu ra những khó khăn và tồn tại cho cả bệnh nhân và phẫu thuật viên.
3. Đúc kết kinh nghiệm hạn chế gieo rắc khi thực hiện phẫu thuật nội soi tuyến giáp.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Có 4 trường hợp tại khoa Ngoại Tuyến Giáp Bệnh Viện Ung Bướu TP.HCM (2016-2022), bệnh nhân đã được phẫu thuật nội soi tuyến giáp trước đó ở các Bệnh viện khác nhau, sau đó tái phát dưới hình thức các nốt gieo rắc ở vùng cổ và ngực.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. **Tuổi:** Tuổi trung bình 35,7, lớn nhất 55 tuổi, nhỏ nhất 27 tuổi
2. **Giới:** 1 nam, 3 nữ.
3. **Độ rộng phẫu thuật và giải phẫu bệnh sau mổ nội soi lần đầu:**

STT	Độ rộng PTNS	Kích thước bướu	GPB
1	Bóc nhân thùy (P)	Không rõ	Không rõ
2	Cắt trộn thùy (T)	3cm	Phình giáp
3	Bóc nhân thùy (P)	Không rõ	Phình giáp
4	Bóc nhân thùy (T)	Không rõ	Phình giáp

4. Đánh giá trước mổ:

STT	Siêu âm lại	FNA khối gieo rắc
1	- Thùy (P) phẫu một phần. Phình giáp đa hạt 2 thùy 3-22mm. - Nhiều khối tái phát vùng thành ngực 10-44mm.	Phình giáp
2	-Thùy (T) đã phẫu trộn. Phình giáp đa hạt thùy (P) 3-10mm. - Phần mềm vùng trước cổ và vùng thành ngực (T) nhiều tổn thương giới hạn rõ 10-15mm	Phình giáp
3	-Thùy (P) phẫu một phần. Phình giáp đa hạt thùy (P) 3-17mm. - Tổn thương vị trí tương ứng hạch cổ (P) nhóm IV (11mm) và đầu trong xương đòn (P) (32mm) cấu trúc tương tự mô giáp.	Phù hợp mô giáp gieo rắc trong trường mổ.
4	-Thùy T phẫu một phần. Phình giáp đa hạt 2 thùy 3-7mm. - Phần mềm vùng trên đòn (T) 8-14mm và thành ngực (T) 10-26mm nghĩ mô giáp lạc chỗ	Mô giáp lạc chỗ thành ngực

5. Độ rộng phẫu thuật lần 2 – kết quả mô học

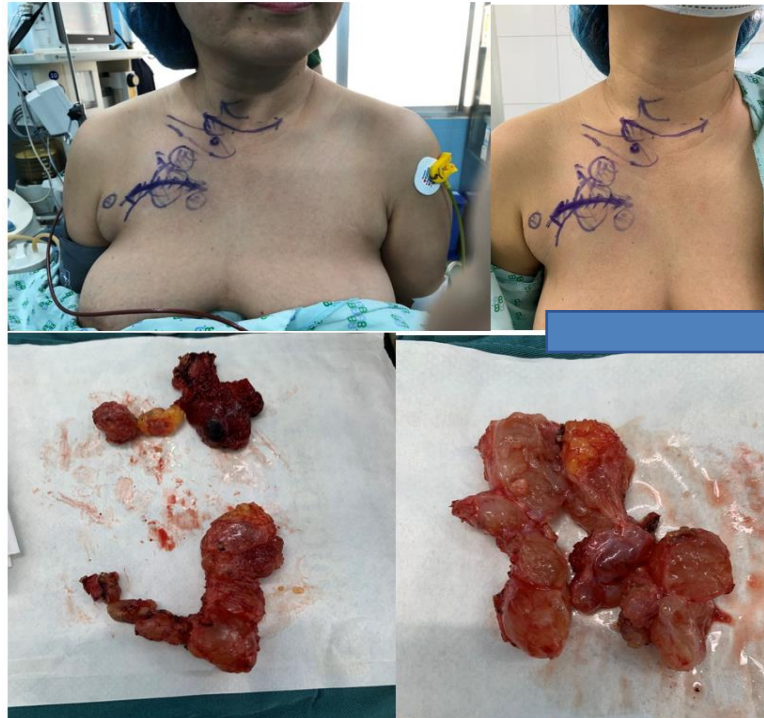
STT	Độ rộng phẫu thuật	Giải phẫu bệnh sau mổ
1	Cắt toàn bộ tuyến giáp – cắt rộng khối tái phát thành ngực P	Phình giáp
2	Cắt toàn bộ tuyến giáp – cắt rộng khối gieo rắc vùng trước cổ và thành ngực T	Phình giáp
3	Cắt thùy P – cắt rộng khối gieo rắc trong cơ ức giáp và đầu trong xương đòn (P)	Phình giáp
4	Bn đang chờ mô	-



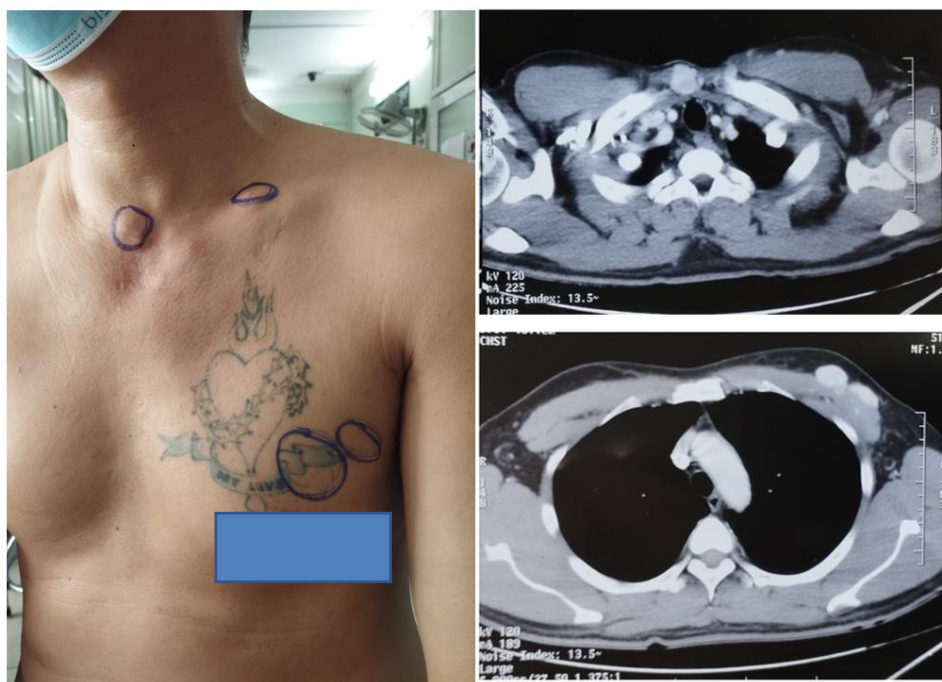
**Bệnh nhân 1. Hoàng Thị Tuyết T. Tái phát vùng thành ngực phải/
Bướu giáp đã mổ nội soi**



**Bệnh nhân 2. Lê Mỹ P. Tái phát phần mềm vùng trước cổ và thành ngực T/
Bướu giáp đã mổ nội soi**



**Bệnh nhân 3. Vũ Thị T. Tái phát phần mềm vùng trên đòn và thành ngực P/
Bướu giáp đã mổ nội soi**



**Bệnh nhân 4. Nguyễn Hoàng T. Tái phát phần mềm trên đòn và thành ngực T/
Bướu giáp đã mổ nội soi**

IV. BÀN LUẬN

Khi nội soi tuyến giáp nội soi hiện đang dần trở nên phổ biến hơn, một số bác sĩ phẫu thuật đang cố gắng mở rộng chỉ định phẫu thuật nội soi cho các hạt giáp ác tính kích thước nhỏ. Gần đây Choi và cs. báo cáo tổng kết của họ về phẫu thuật nội soi tuyến giáp bằng cách tiếp cận đường vú nách cả hai bên cho 69 trường hợp ung thư tuyến giáp và 41 trường hợp bướu giáp lành tính. Họ kết luận rằng phương pháp này có thể là một lựa chọn phẫu thuật phù hợp ngay cả trong ung thư tuyến giáp có kích thước nhỏ (không lớn hơn 1 cm). Trong loạt tái phát gieo rắc của chúng tôi, không có trường hợp nào bệnh ác tính, tất cả nốt gieo rắc đều là kết quả phình giáp lành tính. Có thể cho thấy chỉ định phẫu thuật nội soi cho ung thư tuyến giáp kích thước nhỏ là khá phù hợp, tuy nhiên bác sĩ còn khá chủ quan khi phẫu thuật nội soi

những trường hợp bệnh lý lành tính, đã dẫn đến việc gieo rắc trong trường mổ.

Phẫu thuật nội soi tuyến giáp giúp đảm bảo hiệu quả thẩm mỹ cho bệnh nhân nhưng có một số hạn chế như không gian thao tác hẹp hơn, thời gian mổ lâu hơn và thời gian học kỹ thuật cũng lâu hơn. Quan trọng hơn, khả năng xử lý cũng như thao tác trực tiếp với hạt giáp trong mổ hở tuyến giáp dễ dàng hơn so với trong phẫu thuật tuyến giáp nội soi, vì so với các cơ quan khác thì tuyến giáp là cơ quan có kích thước tương đối nhỏ và nhu mô tuyến giáp lại rất dễ bị vỡ rách và chảy máu. Tái phát gieo rắc sau mổ đã được báo cáo trong tất cả các chuyên khoa có thực hiện phẫu thuật nội soi, nhưng cơ chế chính xác của việc gieo rắc vẫn còn chưa được hiểu rõ. Theo đánh giá, nhiều yếu tố thúc đẩy bao gồm như: áp lực khí bơm được sử dụng, sang chấn tại chỗ, đặc tính sinh học của bướu, thao tác xử lý trên mô bướu và kỹ năng kinh

nghiệm phẫu thuật của phẫu thuật viên có liên quan đến việc tái phát.

Halpin và cộng sự đã chứng minh rằng thao tác gây sang chấn lên mô bướu và kỹ năng phẫu thuật là yếu tố quan trọng nhất cho việc tái phát gieo rắc bướu sau khi phẫu thuật nội soi. Trong một nghiên cứu trên chuột, những thao tác gây sang chấn trên bướu có chủ ý trước khi cắt bỏ bướu dẫn đến hậu quả là tổn thương gieo rắc vị trí ngã vào dụng cụ nhiều hơn và tái phát tại vị trí rạch da nhiều hơn khi so sánh với kỹ thuật tỉ mỉ không làm sang chấn trên bướu. Điều này cần được nhấn mạnh hơn trong phẫu thuật nội soi cho các hạt giáp lớn, phẫu thuật viên không thể sử dụng trực tiếp bàn tay của mình để cầm nắm bướu một cách thích hợp và từ đó bướu dễ bị tổn thương hơn do vỡ và bong tróc khi sử dụng các thiết bị dụng cụ nội soi.

Trong nghiên cứu chúng tôi có đến 3 trường hợp được phẫu thuật nội soi tuyến giáp nhưng lại bóc nhân mà không phải phẫu thuật tối thiểu là cắt thùy, việc gieo rắc mô bướu vào trường mổ khi bóc nhân là điều khó tránh khỏi. 1 trường hợp còn lại được phẫu thuật cắt trọn thùy T, ngoài khả năng thao tác trên bướu gây sang chấn, còn có khả năng lúc tiến hành lấy bệnh phẩm đã vô tình làm vỡ rách túi đựng bệnh phẩm.

Việc thực hiện phẫu thuật cắt rộng những khối gieo rắc có không ít những khó khăn. Về phía bệnh nhân, ngoài việc phải rạch da đường mổ vùng trước cổ như mổ hở tuyến giáp thông thường còn phải mang thêm sẹo mổ vùng trước ngực để cắt rộng những nốt gieo rắc nằm thấp và sâu hơn. Như vậy là kết quả thẩm mỹ đã không đạt như mong muốn mổ nội soi ban đầu của bệnh nhân, ngoài ra việc phẫu thuật lại lần này cũng khó tránh khỏi việc tái phát lần 2 lần 3 sau đó vì trường mổ nội soi khá rộng. Về khó khăn phía phẫu

thuật viên, việc chọn lựa đường mổ phù hợp vừa để đảm bảo thẩm mỹ vừa có thể đủ lấy sạch những nốt gieo rắc hiện có cho bệnh nhân, bên cạnh đó tiếp cận phẫu thuật lại để cắt tuyến giáp toàn bộ sau phẫu thuật nội soi cũng khó khăn hơn, viêm dính nhiều hơn, nguy cơ biến chứng khàn tiếng và tê tay sẽ cao hơn so với những bệnh nhân đã mổ hở và mổ lại.

Đúc kết kinh nghiệm từ những trường hợp trên, không được chủ quan khi thực hiện phẫu thuật nội soi tuyến giáp kể cả những trường hợp phình giáp lành tính, cần lưu tâm trong thao tác sử dụng dụng cụ nội soi, tránh vỡ bướu trong quá trình phẫu thuật, bên cạnh đó sử dụng túi nhựa vinyl để lấy bệnh phẩm, cố gắng giữ túi được toàn vẹn, túi sử dụng một lần, để hạn chế tối đa khả năng làm rơi tế bào bướu vào trường mổ. Mờ rộng hơn, chỉ định phẫu thuật nội soi cho ung thư tuyến giáp càng phải được thực hiện một cách rất thận trọng, vì nếu để gieo rắc sẽ càng khó khăn hơn so với những trường hợp gieo rắc lành tính kể trên.

V. KẾT LUẬN

Phẫu thuật nội soi tuyến giáp có nhiều tiến bộ đáng kể trong thời đại ngày nay, từ cách tiếp cận qua ngã vú – nách cho đến cách tiếp cận qua ngã tiền đình miệng. Bên cạnh những ưu điểm như mang đến kết quả thẩm mỹ không để lại sẹo vùng trước cổ cho bệnh nhân, tỉ lệ biến chứng khàn tiếng và hạ canxi máu không khác biệt so với mổ hở, vẫn còn tồn tại những biến chứng khác như tụ dịch, viêm dính, gieo rắc bướu phẫu trường. Qua tổng kết những trường hợp gieo rắc sau phẫu thuật nội soi tuyến giáp kể trên, chúng tôi nhận thấy biến chứng này có thể khắc phục được, việc thực hiện thao tác tỉ mỉ trong phẫu

thuật, sử dụng túi đựng bệnh phẩm kèm với chọn lựa bệnh nhân phù hợp sẽ góp phần hạn chế biến chứng này, giúp cho phẫu thuật nội soi ngày càng hoàn thiện hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Inabnet WB III, Gagner M.** Endoscopic thyroidectomy: supraclavicular approach. In: Gagner M, Inabnet WB III, eds. Minimally Invasive Endocrine Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:44–54.
2. **Ohgami M, Ishii S, Arisawa Y, et al.** Scarless endoscopic thyroidectomy: breast approach for better cosmetics. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech. 2000;10:1–4.
3. **Takami H, Ikeda Y.** Endoscopic thyroidectomy via an axillary or anterior chest approach. In: Gagner M, Inabnet WB III, eds. Minimally Invasive Endocrine Surgery. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002:56–63.
4. **Choi JH, Kim SW, Chung KW, et al.** Endoscopic thyroidectomy using a new bilateral axillo-breast approach. World J Surg. 2007;31:601–606.
5. **Lorenzo Fregoli et al,** First report of benign track seeding after robot-assisted transaxillary thyroid surgery. American Journal of Otolaryngology – Head and neck Medicine and Surgery. 2021;102811
6. **Beninato T, Kleiman DA, Scognamiglio T, Fahey TJ, Zarnegar R.** Tract recurrence of a follicular thyroid neoplasm following transaxillary endoscopic thyroidectomy. Thyroid 2012;22(2):214–7.
7. **Chabrillac E, Zerdoud S, Fontaine S, Sarini J.** Multifocal recurrence on the transaxillary robotic thyroidectomy incision. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis 2020;137:59–60.
8. **Johri G, Chand G, Gupta N, Sonthineni C, Mishra A, Agarwal G, et al.** Feasibility of endoscopic thyroidectomy via axilla and breast approaches for larger goiters: widening the horizons. J Thyroid Res 2018;4057542.

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẦU CỔ LOẠI TẾ BÀO VÂY BẰNG XẠ TRỊ NGOÀI KẾT HỢP VỚI THUỐC NHẢM TRÚNG ĐÍCH

Lâm Đức Hoàng¹, Nguyễn Thị Vân Khanh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu:

- Đánh giá đáp ứng ban đầu của bệnh nhân ung thư đầu cổ loại tế bào vảy được điều trị xạ trị ngoài kết hợp với hóa trị cetuximab

- Khảo sát liên quan giữa đáp ứng và các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân

- Khảo sát tác dụng phụ

Đối tượng và phương pháp:

- Đối tượng: Các bệnh nhân ung thư đầu cổ loại tế bào vảy được xạ trị ngoài kết hợp với hóa trị cetuximab tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong năm 2018-2021. KPS 70-100

- Loại trừ: Có ung thư thứ 2, đã từng xạ trị hay hóa trị trước đó

- Phương pháp:

- Hồi cứu mô tả cắt ngang
- Thống kê bằng phần mềm SPSS
- Xếp giai đoạn theo AJCC 7/8
- Tác dụng phụ đánh giá mức độ theo CTAE

CTAE

• Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST

• Thống kê bằng phần mềm SPSS. Dùng SPSS đánh giá sự liên quan giữa các yếu tố, xác định sống còn theo Kaplan Meier

Kết quả:

1. Tỷ lệ đáp ứng điều trị tới 55,6%, đây là tỉ lệ đáng kể khi mà đa số bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh nền, bệnh ở giai đoạn trễ (giai đoạn III-IV).

2. Tỷ lệ đáp ứng không liên quan tới giai đoạn bệnh, vị trí bướu cũng như các yếu tố tuổi, giới. Cetuximab có thể được dùng điều trị cho các loại ung thư đầu cổ tế bào vảy không phân biệt giai đoạn, vị trí bướu hay tuổi giới của bệnh nhân.

Kết luận:

- Cetuximab cho tác dụng phụ ít, phù hợp cho nhóm bệnh nhân lớn tuổi có bệnh nền.

- Tỷ lệ đáp ứng ở mức khả quan, vì vậy đối với bệnh nhân không thuận lợi dùng cisplatin thì cetuximab là một lựa chọn đáng xem xét.

SUMMARY

EVALUATION OF TREATMENT RESULTS OF HEAD AND NECK SQUAMOUS CELL CARCINOMA WITH EXTERNAL RADIATION IN COMBINATION WITH TARGETED THERAPY

Objectives:

- Evaluation of the initial response of patients with head and neck squamous cell carcinoma treated with external radiation therapy in combination with cetuximab.

¹Khoa Ngoại đầu cổ, Bệnh viện Ung bướu Tp. Hồ Chí Minh

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Vân Khanh

SĐT: 0937.877.903

Email: vankhanhng86@gmail.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

- Investigation of the relation between response and clinical and subclinical characteristics of patients.

- Investigation of adverse effects.

Patients and methods:

- Subjects: Patients with head and neck squamous cell carcinoma received external radiation therapy in combination with cetuximab at the Ho Chi Minh City Oncology Hospital from 2018 to 2021. Patients with a second cancer and those had experienced radiotherapy and chemotherapy before were excluded.

- Methods: This is a cross-sectional descriptive, retrospective study.

Patients were staged by AJCC7/8 system. Adverse effects were assessed using CTAE. Response was assessed according to RECIST. Data was analyzed by SPSS

Results:

1. The response rate of treatment is up to 55.6%, this is a significant rate when the majority of patients are elderly, have underlying diseases, and have advanced stage disease (stage III-IV).

2. The response rate was not related to disease stage, tumor site as well as age and gender. Cetuximab can be used to treat all types of head and neck squamous cell carcinoma regardless of the stage, tumor location or age of the patient.

Conclusion:

- Cetuximab appeared to have few side effects, so it could be suitable for elderly patients with underlying diseases.

- Response rates are positive, so for patients who are not suitable for treatment with cisplatin, cetuximab is another considered option.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma, external radiation therapy, targeted therapy, cetuximab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

90% tất cả các trường hợp ung thư tế bào

vảy ở đầu cổ có biểu hiện của thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì (EGFR), ngoài ra, sự biểu hiện quá mức của EGFR là yếu tố tiên lượng xấu nên EGFR là một đích phân tử quan trọng trong điều trị bệnh lý ác tính này.

EGFR có thể được kích thích bởi một số yếu tố tăng trưởng như yếu tố tăng trưởng biến đổi- α (TGF- α) và EGF, liên kết với vùng ngoại bào của thụ thể. Sự liên kết phối tử này dẫn đến sự đồng phân hóa EGFR và hoạt hóa các vùng tyrosine kinase có trên mỗi thụ thể.

Sự hoạt hóa kinase này dẫn đến sự phosphoryl hóa các gốc tyrosine và bắt đầu hình thành các phức hợp tín hiệu trong tế bào chất, kích hoạt phiên mã gen, dẫn tới tăng sinh tế bào. Ngày nay, có hai chiến lược nhắm mục tiêu EGFR được sử dụng trong thực hành lâm sàng: kháng thể đơn dòng hướng vào vùng ngoại bào của thụ thể và phân tử nhỏ, và chất ức chế ATP tyrosine kinase, trong đó kháng thể EGFR đơn dòng cetuximab đã được nghiên cứu đem lại hiệu quả.

Cetuximab là một kháng thể đơn dòng immunoglobulin G1 ở người-chuột liên kết cạnh tranh với vùng ngoại bào của EGFR ngăn cản sự kích hoạt của thụ thể bởi các phối tử nội sinh, giúp điều hòa biểu hiện EGFR. Cetuximab đã được thử nghiệm kết hợp với xạ trị như một phương pháp điều trị triệt để cho SCCHN tiến triển tại chỗ tại vùng.

II. TỔNG QUAN

Mỗi năm ở Hoa Kỳ có gần 65.000 người mắc ung thư đầu cổ. Ngoại trừ ung thư da và ung thư tuyến giáp, > 90% ung thư đầu cổ là ung thư dạng biểu mô tế bào vảy; phần lớn

còn lại là ung thư biểu mô tuyến, sarcôm và lymphôm. Các vị trí thường gặp của ung thư đầu cổ loại tế bào vảy là thanh quản, hốc miệng, khẩu hầu. Các vị trí ít phổ biến hơn bao gồm vòm hầu, khoang mũi và xoang cạnh mũi, hạ họng và tuyến nước bọt.

Tỷ lệ mắc ung thư đầu cổ tăng dần theo độ tuổi. Mặc dù hầu hết bệnh nhân từ 50 đến 70 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh ở những bệnh nhân trẻ tuổi đang tăng lên, liên quan nhiều đến ung thư khẩu hầu do nhiễm virus u nhú ở người (HPV). Ung thư đầu cổ phổ biến ở nam giới hơn nữ giới, một phần do nam giới hút thuốc, uống rượu nhiều hơn nữ giới.

1 Dịch tễ:

Tại Hoa Kỳ, khoảng 65.000 trường hợp ung thư đầu cổ mới được chẩn đoán mỗi năm. Ung thư đầu và cổ xảy ra ở nam giới nhiều hơn nữ giới. Tuổi trung bình khi được chẩn đoán là 62, tuy nhiên khoảng 25% tất cả các trường hợp ung thư đầu và cổ xảy ra ở những người dưới 55 tuổi. Các yếu tố nguy cơ của ung thư đầu và cổ bao gồm: thuốc lá, rượu, HPV, tiếp xúc với tia cực tím, suy giảm miễn dịch, hội chứng di truyền: Những người bị thiếu máu Fanconi hoặc chứng loạn sừng bẩm sinh có thể tăng nguy cơ mắc bệnh. Trên thế giới, có một số phơi nhiễm về chế độ ăn uống / hành vi làm tăng nguy cơ mắc bệnh, bao gồm ăn trà (Đông Nam Á), uống nước ngọt (Nam Mỹ) và chế độ ăn nhiều thực phẩm muối. Tiếp xúc với amiăng được cho là có thể làm tăng nguy cơ mắc bệnh ung thư thanh quản. Nhiễm vi rút Epstein Barr (EBV), môi trường hoặc khói thuốc, tiếp xúc với bức xạ, sức khỏe răng miệng kém và hít phải bụi gỗ mẫn tính đều

có liên quan đến việc tăng nguy cơ ung thư đầu và cổ.

2 Triệu chứng lâm sàng:

Các triệu chứng và dấu hiệu của khối u đầu cổ phụ thuộc rất lớn vào vị trí và mức độ lan rộng của khối u. Một số triệu chứng phổ biến là sụt cân (do khó nuốt và / hoặc suy dinh dưỡng), một khối u mới hoặc vết loét không lành, đau họng hoặc thay đổi giọng nói không tốt hơn hoặc đau (đôi khi cảm thấy ở tai).

3 Chẩn đoán

- Khám lâm sàng
- Sinh thiết
- Xét nghiệm hình ảnh và nội soi để đánh giá mức độ bệnh

Chẩn đoán hình ảnh (CT, MRI hoặc PET / CT) giúp xác định mức độ lan rộng của bướu nguyên phát, di căn hạch.

4 Phân giai đoạn

Với các xét nghiệm này, một giai đoạn được xác định để giúp quyết định kế hoạch điều trị. Giai đoạn ung thư, hoặc mức độ bệnh, dựa trên thông tin thu thập được thông qua các xét nghiệm khác nhau được thực hiện trong quá trình chẩn đoán và điều trị ung thư.

Ung thư đầu và cổ thường được phân loại nhất bằng cách sử dụng "hệ thống TNM". Hệ thống TNM được sử dụng để mô tả nhiều loại ung thư. Nó có ba thành phần: T- Mô tả mức độ lan rộng của khối u "nguyên phát" (chính khối u). N- Mô tả xem có ung thư trong các hạch bạch huyết hay không. M- Mô tả sự lây lan đến các cơ quan khác (di căn).

Mỗi loại phụ của ung thư đầu và cổ có phân loại giai đoạn riêng và rất phức tạp. Hệ

thống phân loại giúp xác định mức độ ung thư và lập kế hoạch điều trị.

Thường sử dụng hệ thống xếp giai đoạn theo AJCC 8th.

5 Tiên lượng

Tiên lượng của ung thư đầu cổ rất khác nhau tùy thuộc vào kích thước khối u, vị trí nguyên phát, căn nguyên, bước tiến triển tại chỗ tại vùng hoặc di căn xa. Nhìn chung, tiên lượng khả quan nếu chẩn đoán sớm và điều trị kịp thời, thích hợp. Đầu tiên, ung thư vùng đầu cổ xâm lấn tại chỗ và sau đó di căn đến các hạch bạch huyết vùng cổ. Sự di căn đến các hệ bạch huyết làm giảm tỷ lệ sống còn xuống gần một nửa.

Di căn xa (thường đến phổi) có xu hướng xảy ra muộn hơn, thường là ở những bệnh nhân mắc bệnh ở giai đoạn cuối. Di căn xa làm giảm đáng kể khả năng sống sót và hầu như không thể chữa khỏi.

Với điều trị thích hợp, tỷ lệ sống sót sau 5 năm có thể lên tới 90% đối với giai đoạn I, 75 đến 80% đối với giai đoạn II, 45 đến 75% đối với giai đoạn III và 50% đối với một số bệnh ung thư giai đoạn IV. Tỷ lệ sống sót khác nhau rất nhiều tùy thuộc vào vị trí chính và căn nguyên.

Ung thư thanh quản giai đoạn I có tỷ lệ sống sót cao khi so sánh với các vị trí khác. Ung thư khẩu hầu do HPV có tiên lượng tốt hơn đáng kể so với ung thư khẩu hầu do thuốc lá hoặc rượu.

6 Điều trị

Điều trị ung thư đầu cổ rất phức tạp, đòi hỏi kết hợp đa mô thức. Các phương pháp điều trị chính cho bệnh ung thư đầu cổ là phẫu thuật và xạ trị. Các phương thức này có

thể được sử dụng đơn lẻ hoặc kết hợp và có hoặc không có kèm theo hóa trị.

➤ Phẫu thuật:

Để biết bệnh nhân có nên phẫu thuật hay không, điều quan trọng là phải xem sức khỏe thể chất.

Điều thứ hai cần xem xét là liệu khối u có thể được loại bỏ một cách an toàn trong quá trình phẫu thuật hay không. Điều này phụ thuộc vào vị trí của khối u, gần các bộ phận khác của cơ thể và kích thước của khối u. Nếu phẫu thuật là một lựa chọn, mục tiêu của bác sĩ phẫu thuật thường là loại bỏ toàn bộ khối u và một số mô khỏe mạnh xung quanh nó (điều này được gọi là có rìa cắt sạch hoặc âm). Trong một số trường hợp, các hạch bạch huyết có thể được loại bỏ. Tùy thuộc vào vị trí của khối u và kích thước của nó, phẫu thuật có thể rất phức tạp. Phẫu thuật có thể ảnh hưởng đến khả năng nhai, nuốt, nói, nghe hoặc ngủ của bệnh nhân. Phẫu thuật cũng có thể thay đổi đáng kể diện mạo khuôn mặt của bệnh nhân, tạm thời (trong thời gian ngắn) hoặc vĩnh viễn (mãi mãi).

➤ Xạ trị

Xạ trị là việc sử dụng tia X năng lượng cao để tiêu diệt khối u.

- Xạ trị ngoài: Bức xạ chùm tia bên ngoài được điều hành bởi một máy gọi là máy gia tốc tuyến tính. Máy hướng chùm bức xạ từ nhiều góc độ về phía khối u. Các tác dụng phụ như đau miệng / họng (viêm niêm mạc), bỏng da, nuốt đau và khô miệng hoặc mũi. Xạ trị ngoài là hình thức bức xạ được sử dụng phổ biến nhất đối với bệnh ung thư đầu và cổ.

- Xạ trị trong: Bức xạ từ một nguồn phóng xạ được cấy bên trong (bên trong cơ

thể), bao gồm việc cấy chất phóng xạ (nguồn) vào khối u và / hoặc xung quanh vị trí khối u. Xạ trị trong thường được sử dụng nhiều nhất trong điều trị ung thư môi, hốc miệng và hầu họng.

➤ **Liệu pháp toàn thân:**

Là phương pháp điều trị bằng thuốc hóa trị, thuốc nhắm trúng đích hoặc thuốc miễn dịch. Liệu pháp toàn thân áp dụng cho bệnh ung thư đầu cổ giai đoạn muộn, tiến xa tại chỗ tại vùng hoặc di căn xa.

- Thuốc hóa trị: Cisplatin là thuốc hóa trị thuộc nhóm platinum. Phác đồ hóa trị kinh điển đối với ung thư đầu cổ là các phác đồ có cisplatin. Phác đồ kết hợp cisplatin với 5-Fluorouracil (5-FU) thường được sử dụng nhiều nhất. Gần đây, docetaxel đã được nghiên cứu và đưa vào sử dụng hiệu quả khi kết hợp với 2 loại thuốc trên giúp làm giảm nguy cơ diễn tiến bệnh, tăng thời gian sống còn không bệnh và sống còn toàn bộ. Carboplatin là thuốc cùng họ với cisplatin nhưng ít biến chứng buồn nôn, nôn, thần kinh và đặc biệt ít độc trên thận hơn, sử dụng cho bệnh nhân suy thận, thể trạng kém hoặc không thể truyền lượng dịch nhiều như trong trường hợp trước khi truyền liều tải của cisplatin. Biến chứng chính của hóa trị chủ yếu do độc tính của thuốc lên các hệ – cơ quan như hệ tạo huyết, tiêu hóa, gan thận, thần kinh, da. Trong đó quan trọng nhất là độc tính lên hệ tạo huyết gây ức chế tủy xương, giảm bạch cầu hạt, giảm tiểu cầu, hồng cầu.

- Thuốc nhắm trúng đích: Cetuximab là kháng thể đơn dòng ức chế hoạt động của thụ thể bề mặt tế bào (EGFR), ngăn chặn đường dẫn truyền tín hiệu tế bào và làm giảm tín

hiệu tăng trưởng đến nhân tế bào. Tác dụng phụ thường gặp của thuốc này là ban da dạng trứng cá. Một số kết quả ban đầu của các nghiên cứu cho thấy tăng kiểm soát tại chỗ tại vùng cũng như giảm tỉ lệ tử vong mà độc tính điều trị tăng không đáng kể.

- Thuốc ức chế miễn dịch: là nhóm thuốc mới, được nghiên cứu và áp dụng trong những năm gần đây. Chỉ định cho ung thư đầu cổ tái phát và di căn xa, giúp cải thiện triệu chứng và chất lượng sống thêm cho bệnh nhân. Pembrolizumab và nivolumab là hai thuốc đã được FDA chấp thuận đưa vào sử dụng từ năm 2016. Nhiều nghiên cứu đang được tiến hành sử dụng đơn thuần hoặc kết hợp đa mô thức với hóa trị, xạ trị... cho thấy bước đầu đem lại kết quả nhiều hứa hẹn.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- **Đối tượng:** Các bệnh nhân ung thư đầu cổ loại tế bào vảy được xạ trị ngoài kết hợp với hóa trị cetuximab tại bệnh viện Ung Bướu TP.HCM trong năm 2018-2021. KPS 70-100

- **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu mô tả cắt ngang.

- **Phương pháp thống kê:** Sử dụng phần mềm thống kê SPSS phiên bản IBM 20.

- Dùng SPSS đánh giá sự liên quan giữa các yếu tố, xác định sống còn theo Kaplan Meier

- Xếp giai đoạn theo AJCC 7/8

- Tác dụng phụ đánh giá mức độ theo CTAE

- Đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST

- Thời gian thực hiện nghiên cứu từ 01/01/2018 - 31/12/2021.

- Tổng kết báo cáo từ tháng 02/2021 - 03/2021.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong năm 2018-2021 chúng tôi ghi nhận tổng số ca ung thư đầu cổ điều trị xạ trị ngoài kết hợp với hóa trị cetuximab là 18 ca.

3.1 Đặc điểm đối tượng nghiên cứu:

- Tuổi: 38-88, tuổi trung vị: 60
- Giới: tỉ lệ nam:nữ 3:1
- Tiền căn:
Không bệnh nội khoa kèm theo: 38,9%
Có bệnh nội khoa kèm theo: 61,1%

Bảng 1: Bệnh nội khoa

Tiền căn	N	%
Tăng huyết áp	4	22,2
Tim mạch	3	16,7
Đái tháo đường	2	11,1
Khác	2	11,1
Tổng	11	61,1%

- KPS: 90-100 (33,3%), 70-80 (66,7%)
- Giải phẫu bệnh là carcinôm tế bào vảy, trong đó: Grad 1: 22,2%; Grad 2: 66,7%; Grad 3: 7,2%.
- Phương tiện chẩn đoán:

Bảng 2: Các phương tiện chẩn đoán

Đánh giá đáp ứng	N	%
Soi TMH + Siêu âm cổ	5	27,8
CT-scan	4	22,2
CT+ Soi TMH+ Siêu âm cổ	7	38,9
Không rõ	2	11,1
Tổng	18	100

- Giai đoạn:

Bảng 3: Xếp giai đoạn

T	T1-2	44,4%	100%
	T3-4	55,6%	
N	N0	38,9%	100%
	N1-3	61,1%	
M	M0	100%	100%
	M1	0%	
Giai đoạn	I-II	5,6%	100%
	III-IV	94,4%	

Hầu hết là giai đoạn III - IV, bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng

- **Phương pháp điều trị:** Trong số các 18 bệnh nhân điều trị xạ ngoài kết hợp với hóa trị cetuximab, có BN được phẫu thuật sau đó hóa xạ trị, có BN được hóa trị trước

Bảng 4: Các phương pháp điều trị

Phương pháp điều trị	N	%
Xạ trị triệt để	16	88,8
Phẫu thuật + xạ trị bổ túc	1	5,6
Hóa trị trước + xạ trị triệt để	1	5,6
Tổng cộng	18	100

- **Liều xạ:** Các bệnh nhân được xạ trị triệt để và xạ trị bổ túc

Bảng 5: Liều xạ

Liều xạ	N	%
66-70 Gy	17	94,4
60-66 Gy	1	5,6
Tổng cộng	18	100

- **Liều cetuximab:** Các bệnh nhân được hóa trị cetuximab từ 6 - 8 chu kỳ, tổng liều từ 2600 - 3400 mg/body

Bảng 6: Liều hóa

Số chu kỳ	Tổng liều hóa	N	%
6	2600	1	5,6
7	3000	7	38,9
8	3400	10	55,6
Tổng		18	100

- **Tác dụng phụ:**

Bảng 7: Tác dụng phụ của điều trị

Tác dụng phụ	Độ 1-2 (%)	Độ 3-4 (%)
Giảm bạch cầu hạt	0	5,6
Giảm Hb	0	0
Giảm tiểu cầu	0	0
Nôn	44,4	0
Chán ăn	77,8	0
Viêm niêm mạc miệng	66,7	33,3
Khô miệng	83,3	0
Viêm da	83,3	16,7
Rash	55,6	0

Tác dụng phụ thường gặp là khô miệng, viêm da, viêm niêm mạc miệng và rash

2 Đánh giá tỉ lệ đáp ứng và thất bại sau điều trị

Bảng 8: Đáp ứng sau điều trị

Tình trạng	N	%
Có đáp ứng	10	55,6
Không đáp ứng	6	33,3
Không rõ	2	11,1
Tổng cộng	18	100

❖ Liên quan giữa đáp ứng điều trị và các đặc điểm lâm sàng:

Bảng 9: Liên quan giữa đáp ứng điều trị và giai đoạn bệnh

Đáp ứng	Giai đoạn bệnh		Tổng
	I - II	III - IV	
Có đáp ứng	1	9	10
Không đáp ứng	0	6	6
Không rõ	0	2	2
Tổng cộng	1	17	18

Không có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và giai đoạn bệnh, $p=0.655$

Bảng 10: Liên quan giữa đáp ứng điều trị và rash

Đáp ứng	Rash			Tổng
	Không	Độ 1-2	Độ 3-4	
Có đáp ứng	4	6	0	10
Không đáp ứng	3	3	0	2
Không rõ	1	1	0	2
Tổng cộng	8	10	0	18

Không có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và rash, $p=0,914$

Bảng 11: Liên quan giữa đáp ứng điều trị và vị trí bướu

Đáp ứng	Vị trí bướu				Tổng
	Khẩu hầu	Hạ hầu	Thanh quản	Hốc miệng	
Có đáp ứng	5	4	0	1	10
Không đáp ứng	4	1	1	0	6
Không rõ	0	1	0	1	2
Tổng cộng	9	6	1	2	18

Không có mối liên quan giữa đáp ứng điều trị và vị trí bướu, $p=0,274$

Bảng 12: Liên quan giữa đáp ứng điều trị và nhóm bệnh nhân có bệnh nền

Đáp ứng	Bệnh nền		Tổng
	Có	Không	
Có đáp ứng	4	6	10
Không đáp ứng	6	0	6
Không rõ	1	1	2
Tổng	11	7	18

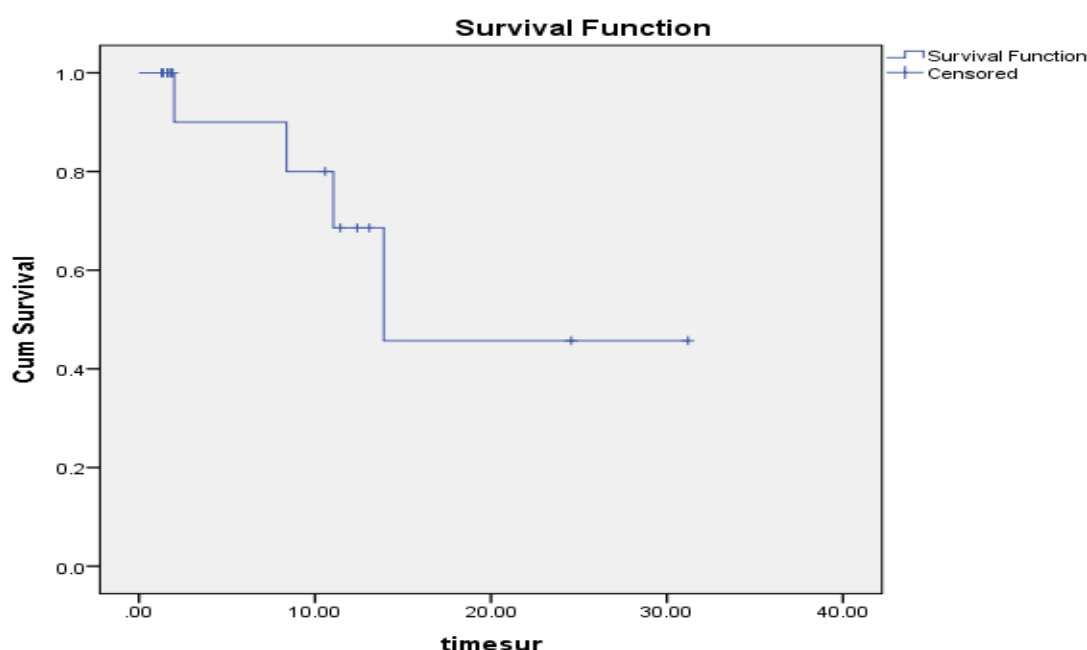
Có mối liên quan nhẹ giữa tỉ lệ đáp ứng và nhóm bệnh nhân có tiền căn/bệnh nền, $p=0,055$

Bảng 13: Liên quan giữa đáp ứng điều trị và tuổi của bệnh nhân

Đáp ứng	Tuổi		Tổng
	≤ 65	>65	
Có đáp ứng	7	3	10
Không đáp ứng	4	2	6
Không rõ	2	0	2
Tổng	13	5	18

3. Thời gian sống còn

Thời gian theo dõi từ 1.28-31.2 tháng, thời gian sống còn trung bình là 19,7 tháng



IV. BÀN LUẬN

Qua phân tích số liệu, chúng tôi nhận thấy số lượng bệnh nhân ung thư đầu cổ loại tế bào vảy được xạ trị ngoài kết hợp với thuốc nhắm trúng đích cetuximab còn thấp (chỉ có 30 ca) trong vòng 3 năm (2018-2021). Với 18 ca đầy đủ dữ liệu hồ sơ bệnh án, chúng tôi ghi nhận những đặc điểm sau:

1. Đặc điểm bệnh nhân:

Tuổi bệnh nhân trung bình là 60 tuổi, phần lớn bệnh nhân có bệnh nền. Đây cũng chính là lý do bệnh nhân được lựa chọn điều

trị hóa trị với cetuximab thay vì cisplatin do e ngại tác dụng phụ của cisplatin.

Ngoài ra KPS 70-80 cũng chiếm 2/3 số bệnh nhân, góp phần vào việc chọn lựa cetuximab làm điều trị phối hợp xạ trị.

Hầu hết bệnh nhân ở giai đoạn bệnh trễ (giai đoạn III-IV chiếm 94,4% số ca), giải thích sự cần thiết phải phối hợp hóa trị/cetuximab trong điều trị.

2. Tác dụng phụ:

Tác dụng phụ huyết học chỉ có 1 ca, cho thấy đây không phải là tác dụng phụ phổ biến. Tuy nhiên 1 ca tác dụng phụ huyết học

này ở mức độ nặng (độ 3-4), vì vậy cần theo dõi sát công thức máu trong quá trình điều trị. Nghiên cứu của Addeo cũng có 1 ca (2%) có tdp huyết học.

Tác dụng phụ đặc trưng của cetuximab là rash xảy ra trên 50%, và không có mức độ nặng. Nghiên cứu của Addeo có 13% số ca rash độ 3-4. Có thể do nghiên cứu của chúng tôi có số ca còn thấp.

Bên cạnh đó, rash không cho thấy liên quan đến đáp ứng điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi.

Các tác dụng phụ thường gặp như nôn, chán ăn, khô miệng (chiếm tỷ lệ 44,4%-83,3%), và không có mức độ 3-4. Nghiên cứu của Addeo cũng cho kết quả tương tự.

Ngoài ra nghiên cứu của chúng tôi còn ghi nhận các tác dụng phụ khác như viêm da, viêm niêm mạc miệng cũng thường gặp ở bệnh nhân có xạ trị (66,7%-83,3%)

3. Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị: nghiên cứu cho thấy tỉ lệ đáp ứng điều trị tới 55,6%, đây là tỉ lệ đáng kể khi mà đa số bệnh nhân lớn tuổi, có bệnh nền, bệnh ở giai đoạn trễ (giai đoạn III-IV). Nghiên cứu còn cho thấy tỷ lệ đáp ứng không liên quan tới giai đoạn bệnh, vị trí bướu cũng như các yếu tố tuổi, giới. Cetuximab có thể được dùng điều trị cho các loại ung thư đầu cổ tế bào vảy không biệt giai đoạn, vị trí bướu hay tuổi giới của bệnh nhân. Nghiên cứu Maddalo cho tỉ lệ kiểm soát tại chỗ 5 năm là 48%.

Thời gian sống còn trong nghiên cứu của chúng tôi trung bình là 19,7 tháng, thấp hơn các nghiên cứu khác. Nghiên cứu Addeo có OS là 34 tháng, thời gian theo dõi là 41 tháng. Maddalo có OS là 63 tháng. Nghiên cứu của chúng tôi có số ca ít và thời gian

theo dõi ngắn nên hạn chế trong khảo sát thời gian sống còn.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu chúng tôi nhận thấy cetuximab cho tác dụng phụ ít, dễ chịu đựng trên nhóm bệnh nhân lớn tuổi có bệnh nền.

Bên cạnh đó, tỉ lệ đáp ứng cũng ở mức khả quan, vì vậy đối với bệnh nhân không thuận lợi dùng cisplatin thì cetuximab là một lựa chọn đáng xem xét.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Raffaele Addeo, Michele Caraglia, Bruno Vincenzi et al.** Efficacy and Safety of Cetuximab plus Radiotherapy in Cisplatin-Unfit Elderly Patients with Advanced Squamous Cell Head and Neck Carcinoma: A Retrospective Study. *Chemotherapy* 2019;64: 48–56
2. **Marta Maddalo, Paolo Borghetti, Davide Tomasini et al.** Cetuximab and Radiation Therapy Versus Cisplatin and Radiation Therapy for Locally Advanced Head and Neck Cancer: Long-Term Survival and Toxicity Outcomes of a Randomized Phase 2 Trial. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2020, Vol. 107, No. 3: 469 – 477
3. **James A. Bonner, M.D., Paul M. Harari, Jordi Giralt et al.** Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *The New England Journal of Medicine* 2006;354: 567-78
4. **Head and Neck Cancers**, National Cancer Institute, Reviewed May 25, 2021
5. **OncoLink Team**, All About Head and Neck Cancers, OncoLink, Reviewed: March 3, 2021

KHẢO SÁT ĐỘC TÍNH VÀ ĐÁP ỨNG BAN ĐẦU CỦA HÓA XẠ ĐỒNG THỜI BẰNG CISPLATIN TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ ĐẦU CỔ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU TP. HỒ CHÍ MINH NĂM 2020

Nguyễn Thị Minh Linh¹, Nguyễn Trung Hậu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu nghiên cứu: Khảo sát độc tính và đáp ứng ban đầu của hóa xạ đồng thời bằng cisplatin trong điều trị ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Ung bướu TP. Hồ Chí Minh năm 2020.

Đối tượng, Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca: tất cả bệnh nhân carcinôm hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và hạ hầu giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th đã được hóa xạ đồng thời bằng phác đồ cisplatin liều cao (100 mg/m² da/03 tuần x 03 chu kỳ) hay cisplatin liều thấp (30 mg/m² da/ tuần x 06 chu kỳ) tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu TP HCM từ 01/01/2019 – 31/12/2020.

Kết quả: trong thời gian từ 01/01/2019 – 31/12/2020, chúng tôi thu nhận 83 đối tượng từ 02 nhóm điều trị hóa xạ đồng thời bằng cisplatin liều cao 100 mg/m² da/ 03 tuần (n = 34) và cisplatin liều thấp (n = 49) 30 mg/m² da/ tuần. Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau 06 tháng ở nhóm điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (73.47%) và nhóm cisplatin liều cao (82.35%) là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê (p = 0.622). Về độc tính huyết học, hầu hết bệnh nhân

ở hai nhóm điều trị chỉ ở mức độ nhẹ, không có trường hợp tử vong và chỉ có sự khác biệt tỷ lệ biến chứng giảm bạch cầu hạt độ 3 - 4 ở nhóm cisplatin liều cao (11.76%) lớn hơn so với nhóm cisplatin liều thấp (0%) (p<0.05). Về biến chứng ngoài huyết học, bệnh nhân điều trị với cisplatin liều cao có tỷ lệ viêm loét niêm mạc miệng độ 3 (47.06%), viêm da độ 3 (11.76%) cao hơn so với nhóm cisplatin liều thấp với các tỷ lệ này lần lượt là 14.29% và 4.08% (p<0.05).

Kết luận: hóa xạ trị đồng thời với phác đồ cisplatin liều thấp có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tại chỗ tại vùng sau 06 tháng tương đương với phác đồ cisplatin liều cao nhưng có tỷ lệ biến chứng cấp nặng thấp hơn đáng kể cũng như tỷ lệ hoàn tất điều trị cao hơn hứa hẹn sẽ là phương pháp thay thế tiêu chuẩn trong điều trị ung thư đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng trong tương lai.

SUMMARY

TOXICITIES AND INITIAL RESPONSE TO CONCURRENT CHEMORADIOTHERAPY WITH CISPLATIN IN HEAD AND NECK CANCERS AT HCMC ONCOLOGY HOSPITAL IN 2020

Aim: To investigate toxicities and patient initial response to concurrent chemoradiotherapy with cisplatin in head and neck cancers at HCMC Oncology Hospital in 2020.

Subject and method of study: A retrospective descriptive study included all patients with oral, oropharyngeal, laryngeal, and hypopharyngeal carcinoma stages III-IVb

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

Tác giả liên hệ: Nguyễn Trung Hậu

SĐT: 0334.160.284

Email: haunguyen4891@gmail.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 04/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

according to AJCC 8th who received concurrent chemoradiotherapy with a high-dose cisplatin regimen (100 mg/m²/3 weeks x 03 cycles) or low-dose cisplatin (30 mg/m²/week x 06 cycles) at the Department of Radiation Therapy of head, neck, ear, nose, throat, maxilla and face at Ho Chi Minh City Oncology Hospital from January 01, 2019 to December 31, 2020

Results: 83 patients were included in the study of which 34 patients were given concurrent chemoradiotherapy with high-dose cisplatin and 49 patients were given low dose cisplatin. The difference in the percentage of patients with complete response after 6 months in the low-dose cisplatin (73.47%) and high-dose cisplatin (82.35%) groups was not statistically significant ($p = 0.622$). Regarding hematologic toxicity, most patients in the two treatment groups experienced only mild adverse effects, without any deaths. The incidence of grade 3 - 4 agranulocytosis in the high-dose cisplatin group was statistically significantly higher than that of low-dose cisplatin group (11.76% and 0% respectively, $p < 0.05$). Regarding non-hematological complications, patients treated with high-dose cisplatin had a higher incidence of grade 3 oral mucositis (47.06% vs 14.29%), grade 3 dermatitis (11.76% vs 4.08%) than that of the low-dose cisplatin group ($p < 0.05$).

Conclusion: Concurrent chemoradiotherapy with low-dose cisplatin regimen had a locoregional complete response rate after 6 months similar to that of high-dose cisplatin regimen, but with significantly lower rates of severe acute complications as well as higher completion rates. It is going to be the potential standard of treatment of locally advanced head and neck cancer in the future.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong những thập niên gần đây, hóa trị

bằng cisplatin liều cao (100 mg/ m² da/ 3 tuần) kết hợp đồng thời với xạ trị là một phương pháp đã được chứng minh mang lại lợi ích về thời gian sống còn toàn bộ, tỉ lệ kiểm soát tại chỗ tại vùng và bảo tồn cơ quan lành vượt trội trong điều trị ung thư vùng đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng. Tuy nhiên, sự kết hợp này làm gia tăng đáng kể độc tính của cả hóa trị và xạ trị dẫn đến gần 70% bệnh nhân xuất hiện biến chứng cấp nặng liên quan đến tổn thương của hệ tiêu hóa (nôn ói, viêm loét niêm mạc miệng...), huyết học và suy giảm chức năng thận khiến 30 - 40% bệnh nhân không hoàn tất liệu trình điều trị.

Nhiều thử nghiệm lâm sàng ghi nhận hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao vẫn mang lại lợi ích mặc dù tỉ lệ đối tượng nghiên cứu không hoàn tất đủ 03 chu kỳ hóa trị khá cao. Trong phân tích gộp MACH – NC (Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer) tổng hợp kết quả của 93 thử nghiệm lâm sàng thực hiện trên 17346 bệnh nhân cho thấy hóa xạ đồng thời với cisplatin tăng thời gian sống còn vượt trội so với hóa dẫn đầu và xạ trị đơn thuần ở ngưỡng liều tích lũy; 140 mg/m² da mà không phụ thuộc kiểu liệu trình hóa trị. Stojan và cộng sự cũng nhận thấy liều tích lũy của cisplatin; 200 mg/ m² da đã có thể làm tăng tỉ lệ sống còn toàn bộ khi phân tích kết quả từ hơn 11 thử nghiệm lâm sàng và 7 nghiên cứu hồi cứu về hóa xạ đồng thời vùng đầu cổ. Các kết quả trên đã thúc đẩy nỗ lực nghiên cứu phác đồ mới nhằm giảm liều cisplatin từ đó làm giảm độc tính, tăng tỉ lệ tuân thủ điều trị và chất lượng sống cho bệnh nhân mà vẫn đảm bảo mang lại lợi ích tương đương với phác đồ cisplatin

liều cao tiêu chuẩn.

Những năm gần đây, phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (30 – 40 mg/ m² da/tuần) dần được chấp nhận rộng rãi. Mặc dù chưa có nhiều thử nghiệm lâm sàng so sánh trực tiếp với phác đồ cisplatin liều cao nhưng nhiều nghiên cứu hồi cứu lớn trên thế giới đã cho thấy kết quả rất khả quan.

Tại bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh, chúng tôi đã áp dụng song song cả hai phác đồ hóa xạ đồng thời cisplatin liều cao (100 mg/ m² da/ 03 tuần) và cisplatin liều thấp (30 mg/ m² da/ tuần) cho ung thư vùng đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng gần 20 năm nay. Tuy đã đạt được nhiều thành quả đáng khích lệ, chúng tôi nhận thấy tại bệnh viện Ung Bướu chưa có nghiên cứu so sánh trực tiếp mức độ độc tính cấp của 02 phác đồ hóa xạ đồng thời này cho các loại ung thư biểu mô vảy phổ biến của niêm mạc vùng đầu cổ ngoài vòm hầu (khẩu hầu, hốc miệng, thanh quản, hạ hầu) đặc biệt là trong bối cảnh nhiều kỹ thuật xạ trị tiên tiến được áp dụng như hiện nay như IMRT (Intensity modulated radiation therapy – xạ trị điều biến cường độ tia), VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy - xạ trị điều biến thể tích vòng cung), SBRT (Stereotactic Body Radiation Therapy - Xạ trị lập thể định vị thân) Do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu “khảo sát độc tính và đáp ứng ban đầu của hóa xạ đồng thời bằng cisplatin trong điều trị ung thư đầu cổ tại Bệnh viện Ung bướu Tp. Hồ Chí Minh năm 2020” với mục tiêu:

1. so sánh tỉ lệ biến chứng cấp độ 3 – 4 của bệnh nhân hóa xạ đồng thời cisplatin liều cao và cisplatin liều thấp.

2. So sánh tỉ lệ đáp ứng ban đầu của 02 nhóm điều trị.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân carcinôm tế bào gai hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và hạ hầu (giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th) đã được điều trị bằng hóa xạ đồng thời với cisplatin tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt, bệnh viện Ung Bướu từ 01/01/2019 – 31/12/2020.

Tiêu chuẩn chọn bệnh:

- Carcinôm tế bào gai tại hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản hoặc hạ hầu.
- Bệnh tiến triển tại chỗ tại vùng (giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th).
- Đã được điều trị triệt để ban đầu hoặc bỏ sót sau phẫu thuật bằng hóa xạ đồng thời với cisplatin liều 100 mg/m² da/3 tuần hay cisplatin liều 30 mg/m² da/tuần.
- Xét nghiệm công thức máu, chức năng gan, thận trong giới hạn bình thường
- Từ 18 đến 70 tuổi.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nặng đi kèm: như bệnh lý tim mạch, tiểu đường và rối loạn tâm thần không kiểm soát, nhiễm trùng cấp, ung thư thứ 2.
- Có tiền sử hóa trị hoặc xạ trị trước đây.
- Có bằng chứng di căn xa xác định bằng thăm khám lâm sàng hoặc hình ảnh học.

2.2 Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu hồi cứu mô tả loạt ca: tất cả bệnh nhân carcinôm hốc miệng, khẩu hầu, thanh quản và hạ hầu giai đoạn III – IVb theo AJCC 8th thỏa điều kiện chọn được lọc ra từ danh sách các bệnh nhân ung thư đầu cổ đã được hóa xạ đồng thời bằng phác đồ cisplatin liều cao (100 mg/m² da/03 tuần x 03 chu kỳ)

hay cisplatin liều thấp (30 mg/m² da/ tuần x 06 chu kì) tại khoa Xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt Bệnh viện Ung Bướu tp HCM từ 01/01/2019 – 31/12/2020.

2.3 Phác đồ điều trị:

2.3.1 Xạ trị:

Xạ trị ngoài bằng máy gia tốc tuyến tính đa mức năng lượng kèm MLC 80 và hệ thống lập kế hoạch xạ trị Eclipse 10.0 áp dụng kỹ thuật xạ 3D hay IMRT.

Thế tích xạ trị: Các thể tích GTV, CTV, PTV được xác định trong quá trình lập kế hoạch điều trị dựa theo hướng dẫn contour trong phác đồ điều trị hiện hành của khoa xạ trị đầu cổ, tai mũi họng, hàm mặt bệnh viện Ung Bướu thành phố Hồ Chí Minh.

Liều xạ:

- Tổng liều xạ triệt để 66 – 70Gy vào bướu và hạch cổ trên đòn hai. Phân liều chuẩn 2Gy/lần/ngày hoặc phân liều biến đổi 1,6 – 2,2Gy/lần/ngày, xạ trị 01 lần/ ngày, 05 ngày/ tuần.

- Xạ trị bổ túc sau mổ: Thời gian chờ xạ ≤ 6 tuần từ sau khi phẫu thuật. Tổng liều 60 – 66Gy vào nền mổ nếu diện cắt (+), 50 – 60Gy vào nền mổ nếu diện cắt (-), 50 – 60Gy vào hạch cổ - trên đòn 2 bên. Phân liều chuẩn 2Gy/lần/ngày hoặc phân liều biến đổi 1,6 – 2,2Gy/lần/ngày, xạ trị 01 lần/ ngày, 05 ngày/ tuần.

2.3.2 Hóa trị

- Cisplatin liều thấp: Cisplatin 30mg/m² mỗi tuần, bắt đầu từ từ ngày đầu của xạ trị, lặp lại mỗi tuần, 6 chu kỳ (tuần 1, 2, 3, 4, 5, 6 hay tương ứng ngày xạ tia 1, 6, 11, 16, 21, 26).

- Cisplatin liều cao: Cisplatin 100mg/m² mỗi 3 tuần, bắt đầu từ ngày đầu

của xạ trị, lặp lại mỗi 3 tuần, 3 chu kỳ (hay tương ứng ngày xạ tia 1, 16, 31).

Bệnh nhân được truyền dịch đầy đủ, tổng cộng > 1500 ml dung dịch NaCl 9‰. Chống nôn bằng các chất đối kháng thụ thể 5-HT3 và dexamethasone. Xạ trị tiến hành 2 – 2,5 giờ sau khi truyền Cisplatin.

2.3.3 Theo dõi

Lần tái khám theo dõi đầu tiên là vào thời điểm 1 tháng sau kết thúc điều trị. Sau đó tái khám mỗi 3 tháng trong vòng 2 năm đầu; mỗi 6 tháng vào năm thứ 3-5. Sau đó mỗi năm 1 lần.

Việc đánh giá chủ yếu dựa vào khám lâm sàng. Tùy theo bệnh cảnh lâm sàng, các xét nghiệm cận lâm sàng sẽ được chỉ định nếu cần thiết. Vào thời điểm 6 tháng sau kết thúc điều trị, tất cả bệnh nhân được nội soi tai mũi họng, siêu âm vùng cổ và chụp CT vòm hầu có cản quang.

2.4 Tiêu chuẩn đánh giá:

- Đánh giá độc tính cấp: theo phân độ CTCAE 4.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events 4.0)

- Đánh giá đáp ứng: theo tiêu chuẩn RECIST 1.1, vào thời điểm 6 tháng sau kết thúc điều trị dựa vào kết quả khám lâm sàng, soi tai mũi họng, CT scan, siêu âm vùng cổ và bụng chậu ghi nhận trong hồ sơ.

2.5 Thống kê

Phần mềm xử lý dữ liệu là SPSS 20.0 for Windows. Dùng phép kiểm thống kê χ^2 khi xét mối tương quan giữa 2 biến định tính, phép kiểm T-student cho biến định lượng, ngưỡng có ý nghĩa thống kê khi $p \leq 0,05$ với độ tin cậy 95%.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**3.1 Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:****Bảng 1: Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Giới					0.11
Nam	39	79.59	32	94.12	
Nữ	10	20.41	2	5.88	
KPS					0.679
80	7	14.29	6	17.65	
90	42	85.71	28	82.35	
Vị trí bướu					
Hốc miệng	12	24.49	21	61.76	<0.01
Khẩu hầu	23	46.94	2	5.88	
Thanh quản	7	14.29	7	20.59	
Hạ hầu	7	14.29	4	11.76	
Bệnh mạn tính kèm theo					0.609
Không	35	71.43	26	76.47	
Có	14	28.57	8	23.53	
T					0.07
1	1	2.04	1	2.94	
2	12	24.49	4	11.76	
3	19	38.78	8	23.53	
4	17	34.69	21	61.76	
N					0.526
0	9	18.37	11	32.35	
1	6	12.24	4	11.76	
2	24	48.98	13	38.24	
3	10	20.41	6	17.65	
Giai đoạn					0.367
III	16	32.65	8	23.53	
IV	33	67.35	26	76.47	

Nhìn chung, 02 nhóm điều trị có các đặc điểm tương đối đồng nhất. Tuy nhiên, ung thư khẩu hầu chiếm tỉ lệ cao nhất ở nhóm dùng cisplatin liều thấp (46.94%), kể đến là ung thư

hốc miệng (24.49%) còn trong nhóm dùng cisplatin liều cao thì ung thư hốc miệng lại chiếm tỉ lệ cao nhất (61.76%) còn ung thư khẩu hầu lại chiếm tỉ lệ ít nhất (5.88%) ($p < 0.05$)

Bảng 2: Chỉ số BMI và tuổi của 02 nhóm điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Trung bình	Độ lệch chuẩn	Trung bình	Độ lệch chuẩn	
Tuổi	54.76	7.94	50.59	10.71	0.0451
BMI (kg/m ²)	21.58	3.64	22.21	3.68	0.4442

3.2 Đặc điểm điều trị:

Bảng 3: kỹ thuật xạ và mục tiêu điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Mục tiêu điều trị					0.007
Hóa xạ đồng thời triệt để	36	73.47	15	44.12	
Hóa xạ đồng thời bổ túc	13	26.53	19	55.88	
Kỹ thuật					0.098
3D – CRT	43	87.76	25	73.53	
IMRT	6	8.9	9	26.47	

Tỉ lệ bệnh nhân được áp dụng hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp với mục tiêu điều trị triệt để đơn thuần (73.47%) cao hơn nhóm cisplatin liều cao (44.12%). Ngược lại, tỉ lệ sử dụng cisplatin liều cao trong nhóm hóa xạ đồng thời bổ túc sau mổ lại cao hơn (55.88% so với 26.53%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm phác đồ với $p = 0.007$.

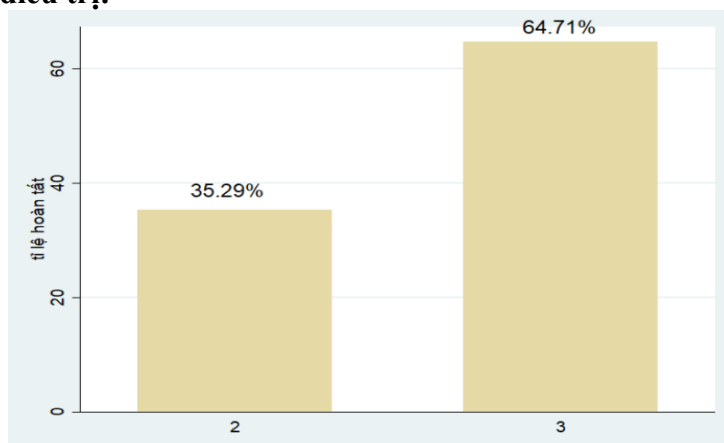
Bảng 4: thời gian điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)			Cisplatin liều cao (n= 34)			Giá trị P
	Trung bình (ngày)	Độ lệch chuẩn	Khoảng biến thiên	Trung bình (ngày)	Độ lệch chuẩn	Khoảng biến thiên (ngày)	
Tổng thời gian hóa xạ đồng thời	52	8.29	22 – 76	53.32	8.93	35 - 78	0.49
Thời gian hóa trị	38.5	10.5	5 – 58	43.79	12.72	22 – 70	0.04
Thời gian xạ trị	51.5	8.66	22 – 76	52.24	9.24	35 – 78	0.72

Thời gian hóa trị của cisplatin liều thấp trung bình là 38.5 ngày, còn thời gian hóa trị của phác đồ cisplatin liều cao trung bình là 43.8 ngày. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của thời gian hóa trị giữa 2 nhóm phác đồ (giá trị $p = 0.0415$).

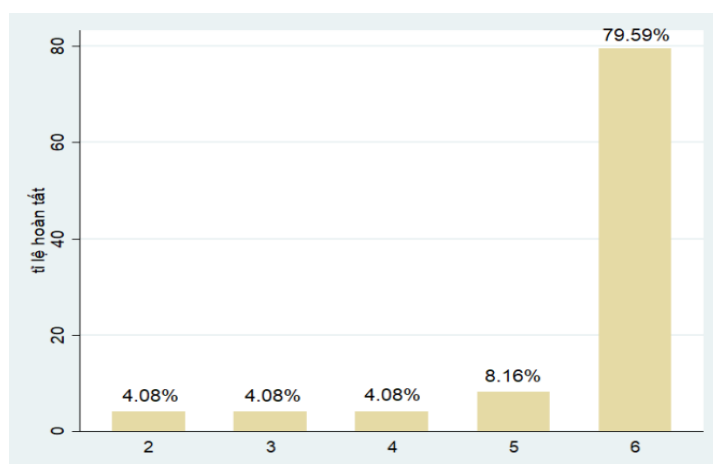
Thời gian hóa xạ đồng thời của nhóm cisplatin liều thấp là 52 ngày so với 53.32 ngày của nhóm cisplatin liều cao là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0.4904$). Tương tự, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê của thời gian xạ trị giữa 2 nhóm phác đồ ($p = 0.7238$).

3.3 Tuân thủ điều trị:



Hình 2: tỷ lệ hoàn tất hóa trị trong phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao

Trong tổng số 34 bệnh nhân được hóa xạ đồng thời với cisplatin liều cao có 22 bệnh nhân hoàn tất cả 03 chu kỳ hóa trị chiếm 64.71%, 12 bệnh nhân còn lại đều hoàn tất 02 chu kỳ cisplatin chiếm 35.29%.



Hình 3: tỷ lệ hoàn tất hóa trị trong phác đồ hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp

Ở nhóm bệnh nhân được dùng phác đồ cisplatin liều thấp, số bệnh nhân hoàn tất đầy đủ 6 chu kỳ cisplatin là 39 bệnh nhân, chiếm 79.59%. Có 04 bệnh nhân (8,16%) ngưng điều trị ở chu kỳ thứ 5 và 6 bệnh nhân chỉ hoàn tất 2 – 4 chu kỳ chiếm 12.24%.

3.4 Đánh giá biến chứng:**3.4.1 Độc tính huyết học****Bảng 5: tỉ lệ độc tính huyết học**

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Giảm bạch cầu					0.001
Độ 1 – 2	14	28.57	18	52.94	
Độ 3 – 4	0	0	4	11.76	
giảm hemoglobine					0.093
Độ 1 – 2	14	28.57	17	50	
Độ 3 – 4	1	2.04	1	2.94	
Giảm tiểu cầu					
Độ 1 – 2	3	6.12	6	17.65	0.104
Độ 3 – 4	0	0	1	2.94	

Ở cả 2 nhóm, không có trường hợp nào bị độc tính huyết học gây tử vong. Sự khác biệt về tỉ lệ giảm bạch cầu hạt giữa 2 nhóm bệnh nhân điều trị theo phác đồ cisplatin liều thấp và liều cao là có ý nghĩa thống kê (giá trị p = 0,001). Ngoài ra, tỉ lệ mắc độc tính huyết học khác như giảm Hb, giảm tiểu cầu là tương đương giữa 02 nhóm.

3.4.2 Độc tính ngoài huyết học.**Bảng 6: tỉ lệ độc tính ngoài huyết học**

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Nôn ói					0.226
Không	33	67.5	17	50	
Độ 1	10	20.41	8	23.53	
Độ 2	5	10.2	5	14.71	
Độ 3	1	2.04	4	11.76	
Độ 4	0	0		0	
Viêm da					0.0099
Độ 1	28	57.14	11	32.35	
Độ 2	19	38.78	19	55.88	
Độ 3	2	4.08	4	11.76	
Độ 4	0	0	0	0	
Viêm niêm mạc					0.002

Độ 1	8	16.33	1	2.94	
Độ 2	34	69.39	17	50	
Độ 3	7	14.29	16	47.06	
Độ 4	0	0	0	0	
Sụt cân					0.6
Không	27	55.10	21	61.76	
Độ 1	18	36.73	9	26.47	
Độ 2	4	8.16	4	11.76	
Độ 3	0	0	0	0	

Không có trường hợp độc tính nặng có nguy cơ đe dọa tính mạng nào xảy ra, hầu hết các độc tính ngoài huyết học cấp đều là độ 1 và độ 2. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độc tính nôn ói ($p = 0.226$) và sụt ký ($p = 0.6$ giữa 02 nhóm. Riêng triệu chứng viêm da và viêm niêm mạc miệng độ 2 – 3 xảy ra nhiều hơn ở nhóm dùng cisplatin liều cao, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.5 Đánh giá đáp ứng:

Bảng 7: tỉ lệ đáp ứng sớm sau điều trị

Đặc điểm	Cisplatin liều thấp (n= 49)		Cisplatin liều cao (n= 34)		Giá trị P
	Tần số	Tỉ lệ (%)	Tần số	Tỉ lệ (%)	
Đáp ứng hoàn toàn	36	73.47	28	82.35	0.622
Đáp ứng một phần	8	16.33	5	14.71	
Bệnh ổn định	3	6.12	0	0	
Bệnh tiến triển	2	4.08	1	2.94	

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (73.47%) và nhóm cisplatin liều cao (82.35%) là không có khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0.622$). Trong nhóm cisplatin liều thấp ghi nhận 01 trường hợp bước tiến triển xâm lấn rộng hơn ban đầu, 01 trường hợp có di căn xa ở phổi, còn trong nhóm dùng cisplatin liều cao thì có 01 trường hợp ung thư hốc miệng đã phẫu thuật phát hiện hạch cổ di căn sau xạ trị bổ túc.

Trong nghiên cứu này, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ áp dụng các kỹ thuật xạ giữa 2 nhóm đối tượng trong nghiên cứu ($p = 0.098$). Đa phần các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi được áp dụng kỹ thuật xạ trị 3D CRT. Dù kỹ thuật IMRT hiện nay đã dần trở nên phổ biến tại nhiều trung tâm điều trị ung thư trong và ngoài nước nhưng nói chung chi phí điều trị vẫn còn là rào cản khiến số bệnh nhân tiếp cận được với kỹ thuật này còn hạn chế.

Một số tác giả nước ngoài như Al-Sarraf báo cáo trung vị thời gian điều trị dao động

IV. BÀN LUẬN

4.1 Đặc điểm điều trị:

từ 45-54 ngày, với khoảng biến thiên tối đa là 58 ngày. So sánh với nghiên cứu của chúng tôi, thì trung vị tổng thời gian điều trị không có sự khác biệt, nhưng khoảng biến thiên tổng thời gian điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi rộng hơn so với nhiều nghiên cứu khác và thời gian hóa trị trung bình của phác đồ cisplatin liều cao (43.79 ngày) dài hơn hơn so với nhóm cisplatin liều thấp (38.5 ngày) ($p = 0.04$). Sự khác biệt này có thể do nhiều yếu tố như độc tính của điều trị, sự tuân thủ của bệnh nhân, tình trạng máy xạ trị hư hỏng ngoài ý muốn...

4.2 Sự tuân thủ điều trị:

Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều hoàn tất liệu trình xạ trị. Không có trường hợp nào ngưng xạ trị do độc tính cấp của điều trị, mà thời gian xạ trị kéo dài thường do rơi vào ngày nghỉ lễ, máy hư và chờ chuyển máy xạ trị.

Tỉ lệ hoàn tất đủ liệu trình hóa trị cisplatin liều cao trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự khi so sánh với một số nghiên cứu khác như nghiên cứu RTOG 0129 của Phuc Felix Nguyen-Tan và cộng sự cho thấy chỉ 69% bệnh nhân ung thư đầu cổ có kết hợp cisplatin liều cao với xạ trị phân liều chuẩn hoàn tất cả ba chu kỳ hóa trị và 23.8% chỉ hoàn tất 02 chu kỳ. Nghiên cứu EORTC của tác giả Jacques Bernier khi so sánh 02 nhóm ung thư đầu cổ giai đoạn III – IV sau phẫu thuật được điều trị bổ túc bằng xạ trị đơn thuần hay hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều cao cũng chỉ ghi nhận khoảng 64% bệnh nhân hoàn tất được cả 03 chu kỳ hóa trị.

Ở nhóm bệnh nhân được dùng phác đồ cisplatin liều thấp, chúng tôi ghi nhận số bệnh nhân hoàn tất đầy đủ 6 chu kỳ cisplatin

chiếm gần 80. Tỉ lệ này tương đối cao hơn nhiều nghiên cứu khác trên thế giới vốn có khoảng 65 – 70% hoàn tất toàn bộ 06 chu kỳ hóa trị.

4.3 Đánh giá độc tính:

Ở cả 2 nhóm, không có trường hợp nào bị độc tính huyết học cấp độ 4. Đa số bệnh nhân có chỉ số cận lâm sàng (bach cầu trung tính, hồng cầu, hematocrit, hemoglobin, tiểu cầu) bình thường hoặc giảm mức độ nhẹ đến trung bình. Sự khác biệt về tỉ lệ giảm bạch cầu hạt giữa 2 nhóm bệnh nhân điều trị theo phác đồ cisplatin liều thấp và liều cao là có ý nghĩa thống kê ($p = 0,001$). Ngoài ra, tỉ lệ mắc độc tính huyết học khác như giảm Hb, giảm tiểu cầu là tương đương giữa 02 nhóm. Các nghiên cứu của nhiều tác giả cho thấy độc tính giảm bạch cầu hạt là biến cố làm tăng nguy cơ tử vong, trong khi đó độc tính thiếu máu có thể góp phần làm giảm độ đáp ứng của tế bào ung thư với xạ trị do tình trạng thiếu oxy ở tế bào bước đi kèm. Đối với độc tính giảm tiểu cầu, tuy ít gặp nhưng nếu không may xảy ra ở mức độ nặng 3-4 thì phải đề phòng nguy cơ chảy máu ồ ạt từ bước nguyên phát ở vòm hầu.

Hầu hết các độc tính ngoài huyết học cấp đều là độ 1 và độ 2. Không có trường hợp độc tính nặng có nguy cơ đe dọa tính mạng nào xảy ra. Chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về độc tính nôn ói ($p = 0.226$) và sụt ký ($p = 0.6$) giữa 02 nhóm. Riêng triệu chứng viêm da và viêm niêm mạc miệng độ 2 – 3 xảy ra nhiều hơn ở nhóm dùng cisplatin liều cao ($p < 0,05$).

Theo nhiều tác giả phác đồ cisplatin liều cao gây biến chứng cấp nặng lên đến 77 – 85% và phác đồ cisplatin liều thấp có mức độ

biến chứng và độc tính thấp hơn đáng kể tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Trong đó, viêm da và niêm mạc miệng là biến chứng ngoài huyết học thường gặp nhất. Tỷ lệ viêm niêm mạc trong nhóm cisplatin liều thấp và liều cao của chúng tôi lần lượt là 14.29% và 47.06% là gần tương đồng với nghiên cứu của tác giả Fayette J và cộng sự trong đó tỷ lệ viêm niêm mạc nặng 12.1% so với 34% và thấp hơn đáng kể so với nghiên cứu của Sahoo (40% so với 53.33%) và Rawat và cộng sự (70% so với 72.9%).

4.4 Đánh giá đáp ứng:

Khi phân tích tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn tính chung cho bước và hạch, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm điều trị hóa xạ đồng thời với cisplatin liều thấp (73.47%) và có khuynh hướng cao hơn ở nhóm cisplatin liều cao (82.35%) tuy khác biệt là không có ý nghĩa thống kê ($p = 0.622$). Điều này tương đồng với nhận xét của tác giả Sahoo khi nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở nhóm cisplatin liều thấp và liều cao lần lượt là 73.33% và 85.71%. Tác giả Mitra D và cộng sự cũng nhận thấy tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn khi dùng cisplatin liều thấp kết hợp xạ trị đồng thời là 67% và tỷ lệ này ở nhóm cisplatin liều cao là 73%.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu này chúng tôi rút ra một số kết luận như sau, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn của nhóm bệnh nhân ung thư đầu cổ giai đoạn tiến xa tại chỗ tại vùng được hóa xạ trị đồng thời với cisplatin liều thấp (30 mg/m²da/ tuần) là tương đương với nhóm dùng cisplatin liều cao (100 mg/m²da/ 3 tuần). Về mức độ độc tính, đa phần tỷ lệ biến

chứng huyết học và ngoài huyết học là không khác biệt giữa hai nhóm điều trị. Tuy nhiên, tỷ lệ giảm bạch cầu hạt, viêm da và viêm niêm mạc miệng mức độ nặng cao hơn đáng kể ở nhóm dùng cisplatin liều cao. mức độ độc tính cao có thể chính là nguyên nhân làm tỷ lệ hoàn tất hóa trị trong nhóm cisplatin liều cao thấp hơn nhóm dùng cisplatin liều thấp.

Nghiên cứu hiện thời của chúng tôi thực hiện với cỡ mẫu còn khiêm tốn và chủ yếu thu thập số liệu hồi cứu nên dù cho thấy hóa xạ đồng thời bằng cisplatin liều thấp có thể là phương án lựa chọn thay thế hợp lý cho phác đồ cisplatin liều cao với hiệu quả tương đương và ít độc tính hơn nhưng vẫn cần có các nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng khác trong tương lai để nhằm đánh giá chính xác hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group, Wolf, G. T., Fisher, S. G., Hong, W. K (1991). Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The New England journal of medicine, 324(24), 1685–1690. <https://doi.org/10.1056/NEJM199106133242402>.
2. Adelstein, D. J., Li, Y., Adams, G. L., Wagner, H., Jr, Kish, J. A., Ensley, J. F., Schuller, D. E., & Forastiere, A. A. (2003). An intergroup phase III comparison of standard radiation therapy and two schedules of concurrent chemoradiotherapy in patients with unresectable squamous cell head and neck cancer. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology, 21(1), 92–98. <https://doi.org/10.1200/JCO.2003.01.008>

3. Forastiere, A. A., Goepfert, H., Maor, M., Pajak, T. F., Weber, R., Morrison, W., Glisson, B., Trotti, A., Ridge, J. A., Chao, C., Peters, G., Lee, D. J., Leaf, A., Ensley, J., & Cooper, J. (2003). Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *The New England journal of medicine*, 349(22), 2091–2098. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa031317>
4. Cooper, J. S., Pajak, T. F., Forastiere, A. A., Jacobs, J., Campbell, B. H., Saxman, S. B., Kish, J. A., Kim, H. E., Cmelak, A. J., Rotman, M., Machtay, M., Ensley, J. F., Chao, K. S., Schultz, C. J., Lee, N., Fu, K. K., & Radiation Therapy Oncology Group 9501/Intergroup (2004). Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *The New England journal of medicine*, 350(19), 1937–1944. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032646>
5. Ang K. K. (2004). Concurrent radiation chemotherapy for locally advanced head and neck carcinoma: are we addressing burning subjects?. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 22(23), 4657–4659. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.07.962>
6. Bernier, J., Dometge, C., Ozsahin, M., Matuszewska, K., Lefèbvre, J. L., Greiner, R. H., Giralt, J., Maingon, P., Rolland, F., Bolla, M., Cognetti, F., Bourhis, J., Kirkpatrick, A., van Glabbeke, M., & European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial 22931 (2004). Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *The New England journal of medicine*, 350(19), 1945–1952. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032641>
7. Pignon, J. P., le Maître, A., Maillard, E., Bourhis, J., & MACH-NC Collaborative Group (2009). Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*, 92(1), 4–14. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2009.04.014>
8. Concomitant chemoradiation in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: A literature-based meta-analysis on the platinum concomitant chemotherapy. M. G. Ghi, A. Paccagnella, I. Floriani, and D. Garavaglia. *Journal of Clinical Oncology* 2011 29:15_suppl, 5534-5534
9. Strojjan, P., Vermorken, J. B., Beitler, J. J., Saba, N. F., Haigentz, M., Jr, Bossi, P., Worden, F. P., Langendijk, J. A., Eisbruch, A., Mendenhall, W. M., Lee, A. W., Harrison, L. B., Bradford, C. R., Smees, R., Silver, C. E., Rinaldo, A., & Ferlito, A. (2016). Cumulative cisplatin dose in concurrent chemoradiotherapy for head and neck cancer: A systematic review. *Head & neck*, 38 Suppl 1, E2151–E2158. <https://doi.org/10.1002/hed.24026>
10. Helfenstein, S., Riesterer, O., Meier, U. R., Papachristofilou, A., Kasenda, B., Pless, M., & Rothschild, S. I. (2019). 3-weekly or weekly cisplatin concurrently with radiotherapy for patients with squamous cell carcinoma of the head and neck - a multicentre, retrospective analysis. *Radiation oncology (London, England)*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13014-019-1235-y>
11. Osman, N., Elamin, Y. Y., Rafee, S., O'Brien, C., Stassen, L. F., Timon, C., Kinsella, J., Brennan, S., & O'Byrne, K. J. (2014). Weekly cisplatin concurrently with radiotherapy in head and neck squamous cell

- cancer: a retrospective analysis of a tertiary institute experience. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*, 271(8), 2253–2259. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2749-9>
12. **Sahoo, T. K., Samanta, D. R., Senapati, S. N., & Parida, K. (2017).** A Comparative Study on Weekly Versus Three Weekly Cisplatin Based Chemoradiation in Locally Advanced Head and Neck Cancers. *Journal of clinical and diagnostic research : JCDR*, 11(1), XC07–XC11. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/24765.9293>
 13. **Homma, A., Inamura, N., Oridate, N., Suzuki, S., Hatakeyama, H., Mizumachi, T., Kano, S., Sakashita, T., Onimaru, R., Yasuda, K., Shirato, H., & Fukuda, S. (2011).** Concomitant weekly cisplatin and radiotherapy for head and neck cancer. *Japanese journal of clinical oncology*, 41(8), 980–986. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyr086>
 14. **Mashhour, K., & Hashem, W. (2020).** Cisplatin Weekly Versus Every 3 Weeks Concurrently with Radiotherapy in the Treatment of Locally Advanced Head and Neck Squamous Cell Carcinomas: What Is the Best Dosing and Schedule?. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*, 21(3), 799–807. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2020.21.3.799>
 15. **Fayette, J., Molin, Y., Lavergne, E., Montbarbon, X., Racadot, S., Poupert, M., Ramade, A., Zrounba, P., Ceruse, P., & Pommier, P. (2015).** Radiotherapy potentiation with weekly cisplatin compared to standard every 3 weeks cisplatin chemotherapy for locoregionally advanced head and neck squamous cell carcinoma. *Drug design, development and therapy*, 9, 6203–6210. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S81488>
 16. **Rawat, S., Srivastava, H., Ahlawat, P., Pal, M., Gupta, G., Chauhan, D., Tandon, S., & Khurana, R. (2016).** Weekly versus Three-Weekly Cisplatin-based Concurrent Chemoradiotherapy as definitive treatment in Head and Neck Cancer- Where do we stand?. *The Gulf journal of oncology*, 1(21), 6–11.
 17. **Al-Sarraf, M., Pajak, T. F., Marcial, V. A., Mowry, P., Cooper, J. S., Stetz, J., Ensley, J. F., & Velez-Garcia, E. (1987).** Concurrent radiotherapy and chemotherapy with cisplatin in inoperable squamous cell carcinoma of the head and neck. An RTOG Study. *Cancer*, 59(2), 259–265. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870115\)59:2<259::aid-cnrcr2820590214>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870115)59:2<259::aid-cnrcr2820590214>3.0.co;2-1)

UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN NHÚ NGUYÊN PHÁT TẠI VÒM - BÁO CÁO CA LÂM SÀNG VÀ ĐIỂM LẠI Y VẤN

Bùi Vinh Quang¹, Phan Lê Thắng¹, Phan Văn Quân¹, Đàm Trọng Nghĩa¹,
Dương Hoàng Hảo¹, Nguyễn Đức Long¹, Nguyễn Thành Nam¹,
Nguyễn Đức Toàn¹, Phạm Đắc Đông¹, Đỗ Tất Cường¹,
Nguyễn Hoài Nam¹, Trần Quang Kiên¹, Phạm Anh Đức¹, Phạm Minh Lanh²

TÓM TẮT

Ung thư biểu mô tuyến nhú nguyên phát tại vòm (UTTNV) là bệnh rất hiếm gặp, có tiên lượng tốt và nguy cơ tái phát tại vùng thấp. Cho đến nay, chỉ có một vài ca lâm sàng về bệnh này được báo cáo trong y văn. Một số nghiên cứu đã tập trung vào việc mô tả đặc điểm lâm sàng của ung thư biểu mô tuyến tại vòm, trong khi đó chiến lược điều trị tối ưu vẫn chưa được thống nhất. Chúng tôi báo cáo một trường hợp bệnh nhân nữ được chẩn đoán UTTNV được điều trị bằng phẫu thuật nội soi qua đường mũi. Hiện không phát hiện bệnh tái phát sau 4 tháng điều trị và việc theo dõi thêm vẫn đang được tiến hành. Qua trường hợp kể trên, chúng tôi mong muốn có thể góp phần tìm ra chiến lược điều trị tối ưu cho nhóm bệnh nhân này.

Từ khóa: ung thư biểu mô tuyến vòm, thể nhú, tiên lượng và sống thêm.

SUMMARY

PRIMARY NASOPHARYNGEAL PAPILLARY ADENOCARCINOMA - A

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

²Trường Đại Học Y Hà Nội.

Tác giả liên hệ: Phan Văn Quân

Số điện thoại: 0858600794

Email: Phanquanhmu@gmail.com

Ngày nộp bài: 15/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

CASE REPORT AND LITERATURE REVIEW

Primary nasopharyngeal papillary adenocarcinoma (PNPPAC) is a rare nasopharyngeal neoplasm with a good prognosis and a low rate of regional recurrence. To present, only few cases of PNPPAC have been reported in the literature. Some published studies have paid more attention to the clinicopathological features of nasopharyngeal adenocarcinoma, while little effort has been made to study the optimal therapeutic strategies. Here we reported a woman diagnosed with PNPPAC received transnasal endoscopic surgery to remove the lesion. There was no evidence of recurrence after 4 months of surgery, and further follow-up is being continued. Through this case, we hope to explore the optimal therapeutic strategies for patients with primary nasopharyngeal adenocarcinomas.

Key words: Nasopharyngeal adenocarcinoma, papillary type, survival and prognosis.

I. ĐẠI CƯƠNG

Ung thư vòm (UTV) thường được chẩn đoán ở các nước Đông Nam Á, và đặc biệt là ở miền Nam Trung Quốc¹. Nó bắt nguồn từ lớp biểu mô của vòm họng và có nhiều loại mô bệnh học khác nhau. Phần lớn các trường hợp UTV là ung thư biểu mô tế bào vảy sừng hóa hoặc ung thư biểu mô không sừng hóa. Các dạng mô bệnh học khác của UTV, bao

gồm ung thư biểu mô tuyến, lymphoma, sarcoma và ung thư tuyến nước bọt, chiếm 5% tổng số các trường hợp UTV. Do đó, UTTNV cực kỳ hiếm gặp, chỉ có một số ít trường hợp được báo cáo trong y văn². Về mặt mô học, UTTNV có thể giống với ung thư biểu mô tuyến giáp dạng nhú mà nhuộm hóa mô miễn dịch (IHC) đóng một vai trò quan trọng trong việc hỗ trợ chẩn đoán. Mức độ mô học của khối u cũng rất quan trọng đối với chiến lược điều trị và hiện tại, chưa có phác đồ chuẩn nào để điều trị cho UTTNV. Tuy nhiên, tiên lượng tốt và hiếm khi tái phát đã được ghi nhận với xử trí phẫu thuật thích hợp, bao gồm cả phẫu thuật nội soi qua đường mũi². Sau khi được sự đồng ý bằng văn bản của bệnh nhân và sự chấp thuận của hội đồng đạo đức nghiên cứu của bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, chúng tôi báo cáo một trường hợp mắc UTTNV ở bệnh nhân nữ 47 tuổi được điều trị phẫu thuật. Chúng tôi cũng điểm lại một số tài liệu để nói lên những gì chúng tôi biết cho đến nay về dạng bệnh hiếm gặp này.

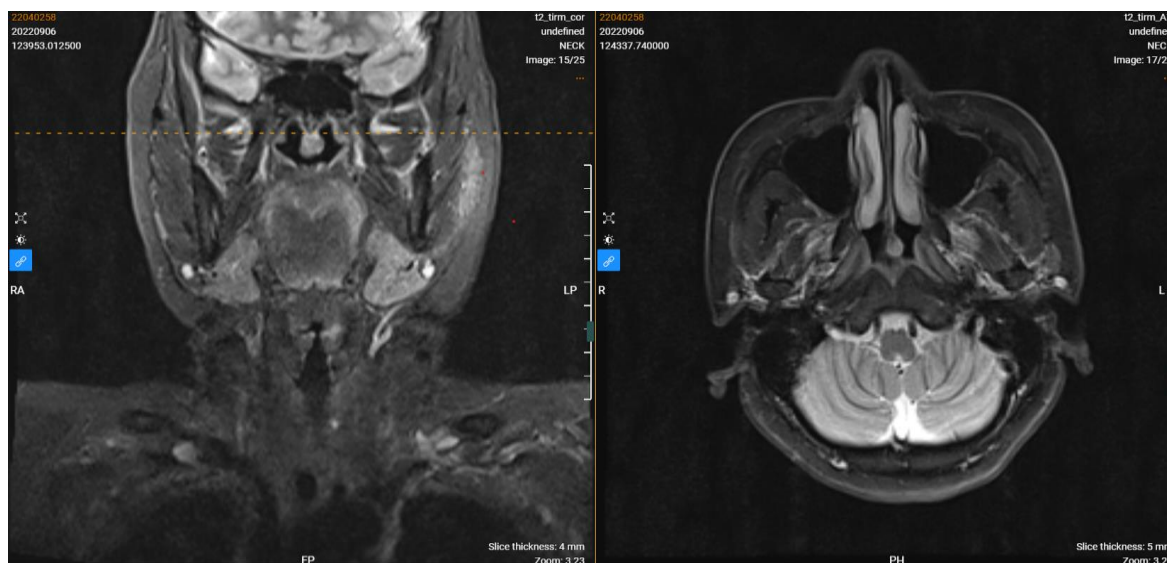
II. CA LÂM SÀNG

Bệnh nhân nữ 47 tuổi được chuyển đến khoa Ngoại Theo Yêu Cầu của bệnh viện chúng tôi với triệu chứng ho ra máu từng đợt và chảy nước mũi có lẫn máu trong 2 năm. Cô không bị chảy máu cam, không có sụt cân, khó thở, khó nuốt, cũng không có cảm giác dị vật ở cổ họng. Cô không có bất kỳ tiền sử chấn thương mặt, tiền sử bệnh lý nội khoa hoặc ngoại khoa trong quá khứ. Cô không hút thuốc lá, không uống rượu bia, và không ăn trâu. Khai thác tiền sử gia đình của cô không có ai mắc bệnh lý ung bướu.

Khám thực thể không sờ thấy hạch cổ hoặc các bất thường khác, nội soi tai mũi họng phát hiện một u vùng trần vòm có chân cuống gọn, bề mặt sần sùi phủ dịch đục, kích thước 2,5 x 1,5 cm (Hình 1). Sinh thiết vòm họng sau đó được thực hiện và báo cáo giải phẫu bệnh xác nhận chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến nhú vòm họng biệt hóa tốt (Hình 3). Về mặt hóa mô miễn dịch, các tế bào khối u dương tính với EMA, TTF1, âm tính với CEA, Thyroglobulin và Synap, phù hợp với chẩn đoán UTTNV. Chụp cộng hưởng từ hàm mặt có hình ảnh nốt trần vòm kích thước 12 x 10 mm, không xâm lấn xung quanh, hạch góc hàm hai bên 10mm đã được FNA kết quả là hạch viêm (Hình 2). Các phát hiện trong phòng thí nghiệm nằm trong giới hạn bình thường, bao gồm cả kháng nguyên IgA của virus Epstein – Barr, siêu âm tuyến giáp và hạch cổ, CT ngực có tiêm thuốc cản quang, siêu âm ổ bụng.



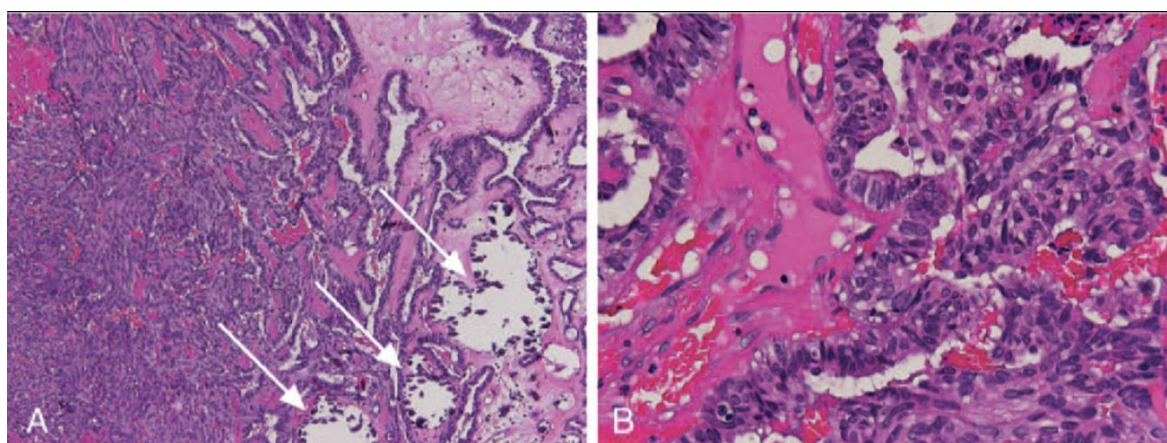
Hình 1 Nội soi tai mũi họng: u vị trí trần vòm sát vách ngăn mũi, dạng polyp có cuống



**Hình 2 Chụp phim MRI cho thấy hình ảnh cotton swab
(cây tăm bông) điển hình cho UTTNV**

Dựa trên các kết quả thăm khám và cận lâm sàng, chúng tôi chẩn đoán trường hợp này là ung thư vòm thể tuyến nhú giai đoạn cT1N0M0. Theo bản chất khu trú của tổn thương và sự tiên lượng tốt, cũng như tham khảo ý văn, chúng tôi đã thực hiện phẫu thuật cắt bỏ nội soi qua đường mũi. Trong quá trình phẫu thuật, đánh giá khối u nhú có kích thước 1,5 cm, dạng nhú và di động tự do, nằm vị trí trên trần vòm mũi họng sát vách ngăn mũi. Khối u đã được cắt bỏ hoàn toàn trên nội soi với diện cắt âm tính. Nhuộm

Hematoxylin và Eosin được thực hiện, tổn thương được đặc trưng bởi sự tăng sinh biểu mô tuyến và nhú (Hình 3). Mô bệnh học sau phẫu thuật cho kết quả là một ung thư biểu mô tuyến dạng nhú độ thấp, và diện cắt là âm tính (R0). Do xác định u dạng polyp có cuống đã được cắt bỏ hoàn toàn đạt diện cắt R0, chúng tôi đã lựa chọn không xạ trị bổ trợ và bệnh nhân được theo dõi định kì. Không có bằng chứng về sự tái phát sau 6 tháng phẫu thuật và chúng tôi vẫn đang tiếp tục theo dõi để đánh giá thêm.



Hình 3 Hình ảnh mô bệnh học: u có cấu trúc nhú với các tế bào biểu mô trụ có các trục mô liên kết ở giữa

III. BÀN LUẬN

Ung thư biểu mô tuyến thể nhú nguyên phát ở vòm mũi họng hiếm gặp, chiếm ít hơn 0,48% trong tổng số các loại u ác tính ở vòm họng². Bệnh ác tính phổ biến nhất ở vòm họng là NPC, về mặt mô học cho thấy ung thư tế bào vảy không sừng hóa và sừng hóa mà không có biệt hóa tuyến. Một loại mô bệnh học khác là ung thư tuyến nước bọt phụ, bao gồm 2 dưới nhóm: ung thư biểu mô tuyến adenoid và ung thư biểu mô mucoepidermoid.

UTTNV bắt nguồn từ lớp biểu mô của vòm họng. Cho đến nay chỉ có một số trường hợp ung thư biểu mô tuyến nhú vòm họng nguyên phát được báo cáo trong y văn. Các bệnh nhân có độ tuổi từ 7 đến 77 tuổi, tỷ lệ mắc bệnh cao hơn ở nữ, với tỷ lệ nữ trên nam là 1,5: 1. Các khối u có kích thước từ 0,3 cm đến 4,0 cm và vị trí phổ biến nhất ở thành sau hoặc trần vòm mũi họng. Triệu chứng phổ biến nhất là chảy máu cam hoặc ho khạc ra máu đã được báo cáo.

Về mặt đại thể, các khối u thường phát triển ra ngoài với dạng u nhú, dạng nốt hoặc dạng polyp. Dạng ung thư biểu mô tuyến vòm mũi họng đặc biệt này được công bố lần đầu tiên bởi Wenig và cộng sự³ và được đặt tên là ung thư biểu mô tuyến nhú mũi họng độ thấp – dạng tuyến giáp thể nhú. Do hình thái độ thấp và tiến triển lâm sàng âm thầm khác với các loại ung thư biểu mô tuyến thông thường, hệ thống phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2005 đã phân loại ung thư biểu mô tuyến nhú ở vòm mũi họng là ung thư biểu mô ác tính của vòm họng⁴.

Về mặt vi thể các tế bào khối u có thể có các đặc điểm sau: cấu trúc nhú với lớp biểu mô hình khối hoặc hình trụ có trục mô liên kết ở giữa; tế bào u có các hạt nhân nhỏ và

có dạng nang hoặc dạng nhiễm sắc tương đối rõ ràng. Vì mô bệnh học của UTTNV tương tự như ung thư tuyến giáp thể nhú (UTTGTN), nhuộm IHC rất quan trọng trong việc đưa ra chẩn đoán phân biệt hai bệnh này⁴. Nhuộm cytokeratin dương tính cho thấy các khối u phát sinh từ biểu mô niêm mạc mũi họng chứ không phải từ các tuyến dưới niêm mạc; TTF-1 dương tính đặc hiệu cho u xuất phát từ tuyến giáp và phổi. Vì ung thư biểu mô tuyến dạng nhú ở mũi họng nguyên phát thường cho thấy phản ứng hóa mô miễn dịch dương tính với TTF-1, việc nhuộm thyroglobulin âm tính có thể cung cấp bằng chứng để phân biệt giữa ung thư biểu mô tuyến nhú mũi họng nguyên phát và UTTGTN. Các tế bào u bộc lộ âm tính đối với CK20, CD15, S-100, P40, P63, CK5 / 6, CDX-2, PSA và dương tính với CK7, CK19, vimentin và EMA trên IHC cũng có thể hỗ trợ chẩn đoán. Trong trường hợp của chúng tôi, các phát hiện hóa mô miễn dịch dương tính với EMA, TTF1, âm tính với CEA, Thyroglobulin và Synap phù hợp với những đặc điểm này.

Cơ chế bệnh sinh của UTTNV vẫn còn nhiều tranh cãi. Hầu hết các khối u ở vòm họng có nguồn gốc từ niêm mạc biểu mô thường liên quan đến virus Epstein – Barr. Tuy nhiên, dựa trên các tài liệu trước đây, không có mối liên quan nào được biết giữa UTTNV và vi rút Epstein – Barr⁵. Các đột biến gen như KRAS, NRAS, BRAF, EGFR và ALK đã được báo cáo âm tính trong các nghiên cứu trước đây. Do số lượng ca lâm sàng và nghiên cứu hạn chế, các nghiên cứu cần được tiến hành thêm để làm rõ cơ chế bệnh sinh.

Do sự hiếm gặp của UTTNV nên hiện bệnh vẫn chưa có phác đồ điều trị chuẩn.

Liệu điều trị phẫu thuật đơn thuần, xạ trị đơn thuần hay hóa trị liệu, phẫu thuật kết hợp với xạ trị hay hóa trị vẫn còn nhiều tranh cãi. Giai đoạn lâm sàng và mức độ mô học của khối u cũng đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định chiến lược điều trị. Theo các tài liệu y văn, phẫu thuật cắt bỏ, bao gồm cả cắt bỏ nội soi, là phương pháp điều trị thích hợp nhất cho ung thư biểu mô tuyến vòm mũi họng nguyên phát biệt hóa tốt. Hầu hết các bệnh nhân đều có tiên lượng tốt không có tái phát và thậm chí các trường hợp tái phát vẫn được điều trị thành công bằng phẫu thuật nội soi². Trong khi vai trò của xạ trị và hóa trị đã được đề cập trong một số nghiên cứu, xạ trị bổ trợ được đề xuất cho những bệnh nhân có diện cắt không rõ ràng. Một số nghiên cứu cũng báo cáo liệu pháp quang động là một lựa chọn điều trị mới nhưng vẫn còn tranh cãi do cỡ mẫu nhỏ và số lượng nghiên cứu hạn chế². Hơn nữa, ung thư biểu mô tuyến biệt hóa tốt thường phản ứng kém với xạ trị hoặc hóa trị, phẫu thuật nên được xem xét cho những bệnh nhân có khối u còn sót lại hoặc tái phát. Ở bệnh nhân 47 tuổi của chúng tôi, báo cáo mô bệnh học cho thấy ung thư biểu mô tuyến nhú vòm họng biệt hóa tốt và không có tế bào khối u còn sót lại sau phẫu thuật, do đó, không có liệu pháp xạ trị bổ trợ hoặc hóa trị liệu được chỉ định. Không có tái phát tại chỗ hoặc di căn xa trong thời gian theo dõi 6 tháng.

IV. KẾT LUẬN

UTTNV là một loại ung thư hiếm gặp, độ thấp, có tiên lượng tốt và ít có xu hướng tái phát tại chỗ và di căn xa. Cần lưu ý phân biệt chính xác loại ung thư này do hình thái của

nó tương tự như PTC. Phẫu thuật cắt bỏ, bao gồm cắt nội soi qua đường mũi là phương pháp điều trị hiệu quả có kết quả tốt, có thể kết hợp xạ trị bổ trợ cho những trường hợp diện cắt không rõ ràng. Các nghiên cứu và báo cáo tiếp theo là rất cần thiết để đưa ra phác đồ điều trị chuẩn cho mặt bệnh này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Chang ET, Ye W, Zeng YX, Adami HO.** The Evolving Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2021;30(6):1035-1047. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-1702
2. **Fan T, Wang X, Yan H, Luo Y.** Low-grade nasopharyngeal papillary adenocarcinoma: a case report and review of the literature. *OncoTargets Ther.* May 2016;2955. doi:10.2147/OTT.S100447
3. **Mould RF, Tai THP.** Nasopharyngeal carcinoma: treatments and outcomes in the 20th century. *Br J Radiol.* 2002;75(892):307-339. doi:10.1259/bjr.75.892.750307
4. **Evaluation of 18 F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography and computed tomography with histopathologic correlation in the initial staging of head and neck cancer - PubMed.**
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12170026/>. Accessed November 10, 2021.
5. **Chao TY, Chow KC, Chang JY, et al.** Expression of Epstein-Barr virus-encoded RNAs as a marker for metastatic undifferentiated nasopharyngeal carcinoma. *Cancer.* 1996;78(1):24-29. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19960701)78:1<24::AID-CNCR5>3.0.CO;2-H

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, X QUANG VÀ MÔ BỆNH HỌC CỦA BỆNH NHÂN U DO RĂNG THƯỜNG GẶP

Nguyễn Thị Ngọc¹, Dương Hoàng Hảo¹, Lê Văn Sơn², Trần Đức Hưởng²

TÓM TẮT

U do răng là những tổn thương phát sinh từ thành phần biểu mô, ngoại trung mô hoặc trung mô của cơ quan hình thành răng hoặc phần còn sót lại của chúng. **Mục tiêu:** Mô tả một số đặc điểm lâm sàng, X quang và mô bệnh học các u do răng thường gặp. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện theo phương pháp mô tả cắt ngang 131 bệnh nhân (BN) tại Bệnh Viện Răng Hàm Mặt Trung Ương đã được chẩn đoán xác định trên mô bệnh học là một trong số các u do răng theo phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới WHO 2005. **Kết quả:** Tuổi trung bình của BN là $37,01 \pm 1,62$, tỷ lệ gặp ở nam (54,96%), nhiều hơn ở nữ (45,04%). Hầu hết các BN đến viện đều đã có dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng (95,41%). U do răng phần lớn gặp ở xương hàm dưới, chiếm 70,23%. Hình ảnh tổn thương trên phim X quang chủ yếu là hình ảnh thấu quang với 126 trường hợp (96,18%). Trong các u do răng, u nguyên bào men hay gặp nhất chiếm 57,25%, sau đó là u dạng nang sừng hóa (36,64%), tiếp theo là u nguyên bào xi-măng, u răng, u dạng nang canxi hóa (CCOT), u xơ nguyên bào men. **Kết luận:** Trong các u do răng, UNBM và u dạng nang sừng hóa là hai u

hay gặp nhất, có tỷ lệ gặp ở nam nhiều hơn ở nữ, đa phần gặp ở xương hàm dưới. BN thường được phát hiện khi đã có triệu chứng lâm sàng. Tổn thương trên phim X quang chủ yếu dưới hình ảnh thấu quang.

Từ khóa: u do răng, u nguyên bào men, u dạng nang sừng hóa, u nguyên bào xi-măng, u răng, u dạng nang canxi hóa, u xơ nguyên bào men.

SUMMARY

STUDY ON THE CLINICAL, X-RAY AND HISTOPATHOLOGIC FEATURES OF THE COMMON ODONTOGENIC TUMORS

Odontogenic tumors (OTs) are lesions arising from the epithelium, ectomesenchyme or mesenchyme of the tooth-forming tissues or their remnants. **Objective:** To describe some clinical, X-ray and histopathological features of the common odontogenic tumors. **Materials and methods:** This was a cross-sectional descriptive study. 131 patients at Hanoi Central Hospital of Odonto-Stomatology were diagnosed histopathologically as one of the OTs based on 2005 WHO classification. **Results:** The average age of patients was $37,01 \pm 1,62$, males were more commonly involved (54,96%) than females (45,04%). Most of the patients who came to the hospital had signs and symptoms (95,41%). OTs were mostly found in the mandible, accounting for 70,23%. The lesions on X-ray film almost were radiolucent with 126 cases (96,18%). The most common OTs was ameloblastoma (57,25%), followed by keratocystic odontogenic

¹Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc

Email: ngocythm@gmail.com

Số điện thoại: 0988307325

Ngày nộp bài: 07/10/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

tumor (36,64%), then were cementoblastoma, odontoma, calcifying cystic odontogenic tumor, ameloblastic fibro-odontoma. **Conclusions:** Ameloblastoma and keratocystic odontogenic tumor were the two most common OTs, with a higher prevalence in males than in females, mostly in the mandible. The patients usually found it when symptoms were present. Lesions on X-ray film were mainly radiolucent.

Keywords: odontogenic tumors, ameloblastoma, keratocystic odontogenic tumor, cementoblastoma, odontoma, calcifying cystic odontogenic tumor, ameloblastic fibroma.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

U do răng là những tổn thương phát sinh từ biểu mô, ngoại trung mô, trung mô của cơ quan hình thành răng hoặc phần sót lại của chúng. U có thể lành tính hoặc ác tính với tiềm năng xâm lấn và di căn khác nhau [1],[2],[3]. Các tổn thương chủ yếu nằm trong xương hàm – thể trung tâm, nhưng cũng có khi tìm thấy ở phần mềm như lợi, niêm mạc miệng, gọi là thể ngoại vi. U do răng tương đối hiếm gặp, chiếm 2- 3% các u vùng miệng và xương hàm [4], trong đó hơn 90% là lành tính [2],[3]. Triệu chứng lâm sàng khá giống nhau và không đặc trưng: các u lành phát triển chậm, giai đoạn đầu, u nhỏ, rất ít hoặc hầu như không gây khó chịu cho BN. Ở giai đoạn sau, khi u đã phát triển, thường gây các triệu chứng rõ rệt như đau, dị cảm, xô lệch, lung lay răng, sưng phồng, biến dạng mặt, ảnh hưởng đến chức năng và thẩm mỹ. Ngược lại, các tổn thương ác tính thì đau thường là triệu chứng đầu tiên, tuy nhiên chúng cũng dễ bị bỏ qua do BN nhầm lẫn với các bệnh trong miệng gây đau khác như biến chứng mọc răng 8, loét áp-tơ,... X-quang là chỉ định bắt buộc của tất cả các tổn thương nghi ngờ là u do răng. Việc phân tích

kỹ các đặc điểm hình ảnh trên phim X quang có thể gợi ý cho việc xác định bản chất khối u, tính chất lành ác và định hướng điều trị. Tuy vậy, các dấu hiệu về lâm sàng, X quang chỉ có tính chất định hướng, việc chẩn đoán xác định phải dựa vào chẩn đoán mô bệnh học - đây cũng là “ tiêu chuẩn vàng” để chẩn đoán.

Ở Việt Nam các nghiên cứu về u do răng chưa nhiều và gần như chưa có nghiên cứu nào về đặc điểm mô bệnh học của chúng. Vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài với mục tiêu: “Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, X quang và mô bệnh học các u do răng thường gặp”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 131 BN tại BV Răng Hàm Mặt Trung Ương được chẩn đoán xác định là một trong số các u do răng theo PL của TCYTTG 2005 từ 01/ 2015 đến 06/ 2017. Đối tượng NC thỏa mãn các điều kiện: (1) Được chẩn đoán xác định trên MBH là một trong số các u do răng theo PL của TCYTTG 2005; (2) Còn tiêu bản lưu trữ, đảm bảo chất lượng để chẩn đoán; (3) Còn khối nén, đủ để làm lại tiêu bản trong trường hợp cần thiết; (4) Hồ sơ bệnh án ghi đầy đủ thông tin nghiên cứu.

Phương pháp nghiên cứu: mô tả cắt ngang. Các BN đủ tiêu chuẩn sẽ được lập danh sách, lấy thông tin từ bệnh án lưu tại kho lưu trữ của BV Răng Hàm Mặt Trung Ương, bao gồm: tuổi, giới, các triệu chứng lâm sàng được ghi nhận; đánh giá tổn thương trên phim X quang: đặc điểm thấu quang/ cản quang, răng ngầm, tiêu chân răng liên quan không. Tại viện Răng Hàm Mặt Trung Ương chưa có khoa GPB nên bệnh phẩm

được gửi đến khoa GPB của một số BV(BV Việt Đức, BV K Trung Ương, BV Đại học Y). Dựa vào kết quả GPB, chúng tôi sẽ tìm và mượn tiêu bản và khối nền tại các khoa GPB của các BV đó. Các tiêu bản được phân tích trên KHV quang học. Trong TH các tiêu bản không đảm bảo chất lượng, sẽ làm tiêu bản mới từ khối nền còn lại.

Phân tích số liệu: Thông tin được thu thập bằng phiếu thu thập số liệu, sau đó được nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 16.0, tính tần suất, tỷ lệ, giá trị trung bình, so sánh hai hoặc nhiều tỷ lệ bằng thuật toán Chi

- Square, tính giá trị p. Các phép so sánh có $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức nghiên cứu: được thông qua bởi Hội đồng trường Đại học Y Hà Nội

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong số các u do răng, u nguyên bào men là hay gặp nhất, tiếp sau đó là u dạng nang sừng hóa, các u còn lại ít gặp hơn (bảng 1). Vì vậy trong NC này, chủ yếu đánh giá các đặc điểm lâm sàng, X quang, mô bệnh học của 2 u này.

Bảng 1. Sự phân bố các U do răng thường gặp

Típ MBH	Tần số	
	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
U nguyên bào men	75	57,25
U dạng nang sừng hóa	48	36,64
U nguyên bào xi - măng	3	2,29
U răng	2	1,53
U dạng nang canxi hóa	2	1,53
U xơ nguyên bào men	1	0,76
Tổng	131	100

3.1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

Bảng 2: Phân bố các u do răng theo giới

Típ MBH	Nam		Nữ		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
U nguyên bào men	42	56	33	44	75	100	0.299
U dạng nang sừng hóa	28	58,33	20	41.67	48	100	0.248
U nguyên bào xi - măng	0	0	3	100	3	100	-
U răng	0	0	2	100	2	100	-
U dạng nang canxi hóa	1	50	1	50	2	100	-
U xơ nguyên bào men	1	100	0	0	1	100	-
Tổng	72	54,96	59	45,04	131	100	0.256

Tỷ lệ mắc u do răng ở nam có xu hướng nhiều hơn ở nữ, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 3. Phân bố các u do răng theo vị trí

Típ MBH	Hàm trên		Hàm dưới		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
U nguyên bào men	14	18,67	61	81,33	75	100	0,000
U dạng nang sừng hóa	21	43,75	27	56,25	48	100	0,386
U nguyên bào xi măng	1	33,33	2	66,67	3	100	-
U răng	2	100	-	-	2	100	-
U dạng nang canxi hóa	1	50	1	50	2	100	-
U xơ nguyên bào men	-	-	1	100	1	100	-
Tổng	39	29,77	92	70,23	131	100	0,000

U phần lớn gặp ở xương hàm dưới. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2. Đặc điểm lâm sàng

Bảng 4: Triệu chứng lâm sàng của các u do răng

Típ MBH	Có TCLS		Không TCLS		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
U nguyên bào men	74	98,67	1	1,33	75	100
U dạng nang sừng hóa	44	91,67	4	8,33	48	100
U nguyên bào xi – măng	2	66,67	1	33,33	3	100
U răng	2	100	-	-	2	100
U dạng nang canxi hóa	2	100	-	-	2	100
U xơ nguyên bào men	1	100	-	-	1	100
Tổng	125	95,41	6	4,58	131	100

Hầu hết các BN đến viện đều đã có dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng (95,41%), chỉ có 6 BN được phát hiện tình cờ.

3.3. Đặc điểm X quang

Bảng 5. Đặc điểm cận quang của các u do răng

Típ MBH	Thấu quang	Cản quang	Tổng
U nguyên bào men	75	0	75
U dạng nang sừng hóa	48	0	48
U nguyên bào xi – măng	0	3	3
U răng	0	2	2
U dạng nang canxi hóa	2	0	2
U xơ nguyên bào men	1	0	1
Tổng	126	5	131

Hình ảnh tổn thương trên phim X quang chủ yếu dưới dạng thấu quang.

Bảng 6. Sự liên quan đến mầm răng/ răng ngầm

Típ MBH	Có mầm răng/ răng ngầm		Tổng
	Có	Không có	
U nguyên bào men	13 (17,33)	62 (82,67)	75 (100)
U dạng nang sừng hóa	8(16,67)	40(83,33)	48(100)
U nguyên bào xi – măng	1(33,33)	2(66,67)	3(100)
U răng	0(0)	2(100)	2(100)
U dạng nang canxi hóa	0(0)	2(100)	2(100)
U xơ nguyên bào men	0(0)	1(100)	1(100)
Tổng	22 (16,79)	109(83,21)	131(100)

Hầu hết các U do răng đều không có răng ngầm.

Bảng 8. Tình trạng tiêu chân răng liên quan

Típ MBH	Tiêu chân răng liên quan		Tổng	p
	Có	Không		
U nguyên bào men	31(41,33)	44(58,67)	75(100)	0,000
U dạng nang sừng hóa	2(4,17)	46(95,83)	48(100)	0,133
U nguyên bào xi – măng	0(0)	3(100)	3(100)	-
U răng	0(0)	2(100)	2(100)	-
U dạng nang canxi hóa	1(50)	1(50)	2(100)	-
U xơ nguyên bào men	0(0)	1(100)	1(100)	-
Tổng	34(25,95)	97(74,05)	131(100)	0,000

Kết quả nghiên cứu cho thấy hầu như các u do răng không gây tiêu chân răng. Tuy nhiên trong đó, u nguyên bào men lại có xu hướng gây tiêu chân răng nhiều hơn.

3.4. Đặc điểm mô bệnh học

Bảng 9. Sự phân bố các típ mô bệnh học của u nguyên bào men

Typ mô học	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
U nguyên bào men - thể đặc/ đa nang	56	74,67
U nguyên bào thể xơ	12	16
U nguyên bào men đơn nang	7	9,33
U nguyên bào men ngoại vi	0	0
Tổng	75	100

Trong các dưới típ của u nguyên bào men, dưới típ đặc/ đa nang chiếm tỷ lệ nhiều nhất, sau đó là thể xơ, thể đơn nang, không ghi nhận trường hợp thể ngoại vi.

Bảng 10. Các đặc điểm mô bệnh học của u dạng nang sừng hóa

Đặc điểm mô học	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Biểu mô vảy không sừng hóa	37	77,08
Biểu mô vảy sừng hóa	4	8,33
Xâm nhập viêm kèm theo	34	70,83
Viêm hạt, lắng đọng cholesterol	4	8,33

Đa số u dạng nang sừng hóa có biểu mô dạng tầng không sừng hóa, 4 trường hợp là biểu mô dạng vảy sừng hóa, 70,83% có xâm nhập viêm tại tổn thương, 4 TH hình thành viêm hạt lắng đọng cholesterol.

IV. BÀN LUẬN

Tỷ lệ các u do răng thường gặp

Theo kết quả NC của chúng tôi, UNBM là loại u do răng hay gặp nhất (57,25%), sau đó là u dạng nang sừng hóa (36,64%). Kết quả này tương tự NC của Deepthi và CS với UNBM chiếm 50,2%, u dạng nang sừng hóa 24,3% [5]. Tuy nhiên, theo NC 127 BN tại Oral Pathology Laboratory của trường đại học Federal, Rio Grande de Norte (Pháp), u răng là u hay gặp nhất chiếm 50,4%, tiếp sau đó là UNBM (30,70 %) [6]. Nghiên cứu của Daley và CS (1994), Mosqueda – Taylo và CS (1997) và nhiều NC khác ở châu Phi, châu Mỹ, Estonia cũng cho thấy tỷ lệ gặp u răng là nhiều nhất [6],[7]. Trong NC này chúng tôi chỉ ghi nhận 2 trường hợp u răng. Sự khác biệt này có thể do yếu tố địa lý. Ngoài ra, u răng là u lành tính, thường không gây TCLS, chẩn đoán khá dễ dàng trên phim X-quang, BN khỏi hoàn toàn sau khi phẫu thuật triệt để. Vì vậy, ở Việt Nam cũng như một số nước châu Á, việc gửi giải phẫu bệnh sau phẫu thuật không được thực hiện thường quy. Điều đó có thể là nguyên nhân khiến tỷ lệ u răng trong NC này thấp. Ngoài ra, trong

NC, chúng tôi cũng gặp một số u do răng khác như: u nguyên bào xi - măng, u do răng dạng nang calci hóa, u xơ nguyên bào men. Tuy nhiên do số lượng quá ít nên chưa thể kết luận được về dịch tễ và sự phân bố của chúng. Cũng chính vì vậy, trong phần bàn luận này, chúng tôi chủ yếu chỉ đề cập đến u nguyên bào men và u dạng nang sừng hóa.

Đặc điểm lâm sàng

Nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình của BN là $37,01 \pm 1,62$, có sự phân bố đồng đều theo giới với sự nổi trội hơn ở nam (54,96% so với 45,04%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

U có thể gặp trong hoặc ngoài xương, xương hàm trên (XHT) hoặc xương hàm dưới (XHD). Trong NC của chúng tôi, tất cả các TH u đều nằm trong xương hàm và hầu hết ở XHD (70,23%). Kết quả này tương tự với kết quả NC của Silva và CS với tỷ lệ gặp u do răng ở XHD là 71,3%, XHT là 28,7% [8], và hầu hết các NC khác trên thế giới đều nhận thấy XHD là vị trí hay gặp u do răng nhất [9],[10],[11]. Điều này có thể là do trong NC này, UNBM chiếm tỷ lệ cao nhất, và vị trí ảnh hưởng của nó hầu hết là ở XHD.

Các y văn trên thế giới đều ghi nhận vị trí hay gặp của UNBM là XHD, tuy nhiên vẫn chưa có sự lý giải rõ ràng cho điều này.

U do răng thường là các u lành tính, phát triển từ từ, gây chèn ép, phá hủy xương. Ở giai đoạn đầu, đa số không có triệu chứng, BN thường phát hiện ở giai đoạn sau, khi u đã lớn. Đặc biệt, ở những nước đang phát triển, tỷ lệ BN đến viện ở giai đoạn sau càng cao. Theo NC của chúng tôi, hầu hết các BN đến viện đều đã có triệu chứng lâm sàng (95,41%) như sưng phồng biến dạng mặt, đau, chảy dịch mủ..., chỉ 6 BN được phát hiện tình cờ. Điều đó tương ứng với tình trạng u đã phát triển lớn, nhiều TH ảnh hưởng đến chức năng và thẩm mỹ của BN. Vì vậy, việc giáo dục sức khỏe răng miệng, khuyến khích bệnh nhân thăm khám định kỳ là vô cùng cần thiết, nhằm phát hiện sớm bệnh, điều trị kịp thời và giảm chi phí điều trị cho người bệnh.

Đặc điểm X quang

Trên phim X-quang, hình ảnh tổn thương có thể là thấu quang, cản quang hay hỗn hợp tùy vào bản chất của từng u. Đa số u có hình ảnh thấu quang (96,18%), chỉ có 5 TH là hình ảnh cản quang là 3 TH u nguyên bào xi – măng và 2 TH u răng.

Trong 75 BN UNBM, tỷ lệ có răng ngầm là 17,33%, tương đương với kết quả khảo sát của Ackermann và CS (19%). Tuy nhiên, NC của Huỳnh Văn Dương tỷ lệ này ít hơn chỉ 8,8% [8], NC của Siar và CS là 3,4% [12]. Nói chung, hình ảnh răng ngầm liên quan đến tổn thương là một trong số các đặc điểm của UNBM, nhưng không phải là đặc

trung. UNBM có khả năng phá hủy xương và gây tiêu chân răng liên quan. Tỷ lệ tiêu chân răng khác nhau, tùy vào địa điểm và nhóm BN nghiên cứu. Đây cũng là một đặc điểm khá quan trọng để chẩn đoán UNBM vì các tổn thương khác trong xương hàm như nang răng hay u dạng nang sừng hóa ít khi gây tiêu chân răng. Kết quả NC cho thấy 41,33% có tiêu chân răng, tương tự như kết quả của Ogunsalu và cộng sự với tỷ lệ 32% [13]. Một số NC khác cho thấy tỷ lệ tiêu chân răng còn cao hơn, như NC của Huỳnh Văn Dương (2015), Figueiredo và CS (2014), Mallika Garg và CS với tỷ lệ lần lượt là 68,1% và 70%, 67,85% [8],[14],[15].

U dạng nang sừng hóa là u được hình thành từ các tế bào sót của lá răng Serres, gần răng chưa mọc và khi u phát triển có thể sẽ bao lấy răng đó. Theo NC thấy có 8/48 TH có liên quan đến răng chưa mọc, chiếm 16,67%, tương tự với các nghiên cứu khác, tỷ lệ liên quan đến răng chưa mọc chiếm từ 9,1% đến 33,7%. So với UNBM, u dạng nang sừng hóa là u ít khi gây tiêu chân răng lân cận. Điều này phù hợp với kết quả NC của chúng tôi: trong số 48 TH, chỉ có 2 TH có tiêu chân răng (4,17%). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Đặc điểm mô bệnh học

Theo phân loại mô bệnh học của WHO 2005, u nguyên bào men được chia thành 4 dướiтип: (1) đặc/ đa buồng, (2) thể xơ, (3) thể đơn nang và (4) thể ngoại vi. Trong NC của chúng tôi, tất cả các UNBM đều trong xương hàm, theo đó, тип đặc/ đa nang chiếm tỷ lệ nhiều nhất (74,67%), sau đó là тип xơ

(16%), tít đơn nang chỉ chiếm 9,33%. Kết quả này tương tự như kết quả NC của nhiều tác giả trong và ngoài nước.

Trước đây, u dạng nang sừng hóa có tên khác là nang răng sừng hóa. Tuy nhiên, năm 2005, TCYTTG đã đặt tên lại thành u dạng nang sừng hóa, khẳng định đây là tổn thương u thực sự thay vì là nang. Đặc điểm MBH của u dạng nang sừng hóa: đó là tổn thương dạng nang, được lót bởi lớp biểu mô tầng sừng hóa hoặc không sừng hóa với hàng tế bào đáy hình trụ, nhân tăng sắc, phân cực đảo ngược. Thành tổn thương là mô liên kết xơ, có thể xâm nhập viêm. Trong mô liên kết xơ ấy có thể có những đám biểu mô tạo răng còn sót lại hoặc các nang vệ tinh. Sự có mặt của các nang vệ tinh hay các đám biểu mô còn sót lại có thể làm tăng tỷ lệ tái phát sau mổ trong trường hợp phẫu thuật nạo vét không hoàn toàn. Theo kết quả nghiên cứu 48 TH u dạng nang sừng hóa của chúng tôi, cho thấy tổn thương dạng nang, thành được lót bởi lớp biểu mô chủ yếu là BM tầng không sừng hóa (77,08%). Xâm nhập viêm là một đặc điểm rất hay gặp của u này, chiếm 46 – 98%, và trong NC của chúng tôi, 70,83% có viêm kèm theo. Sự hình thành các ổ viêm hạt cholesterol được tìm thấy trong 4 TH. Theo Haring và CS, sự hình thành các ổ viêm hạt cholesterol cũng không nhiều, chiếm 18,3%. Nguồn gốc của các tinh thể cholesterol này không biết rõ nhưng theo giả thuyết của Shear, ông cho rằng đó là do các tế bào bị phá hủy gây tích tụ tạo thành tinh thể Cholesterol.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 131 trường hợp cho thấy u nguyên bào men và u dạng nang sừng hóa là hay gặp nhất, thường ở xương hàm dưới và các BN phát hiện khi đã có triệu chứng lâm sàng. Các tổn thương trên phim X-quang đa phần dưới dạng thấu quang, một số có liên quan đến răng ngầm. UNBM có khả năng phá hủy xương và gây tiêu chân răng liên quan. Tỷ lệ tiêu chân răng khác nhau, tùy vào địa điểm và nhóm BN nghiên cứu. Đây cũng là một đặc điểm khá quan trọng trên phim X-quang để chẩn đoán UNBM vì các tổn thương khác trong xương hàm như nang răng hay u dạng nang sừng hóa ít khi gây tiêu chân răng. Trong nhóm UNBM, tít đặc/ đa nang chiếm tỷ lệ nhiều, sau đó là tít xơ và tít đơn nang. U dạng nang sừng hóa có đặc điểm mô bệnh học chủ yếu là nang được lót bởi lớp BM lát tầng không sừng hóa, thường có tổn thương viêm kèm theo, một số có hình thành viêm hạt cholesterol.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Leon Barnes, John W. Eveson,** Peter Reichart và cộng sự. (2005). WHO_Head and Neck Tumors, IARC Press, Lyon, Pháp.
2. **Taylor A.M. (2008).** New findings and controversies in odontogenic tumors. Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal, **13(9)**, E555–E558.
3. **Da Silva L.-P., Serpa M.-S., Tenório J.-R. và cộng sự. (2016).** Retrospective study of 289 odontogenic tumors in a Brazilian population. Med Oral Patol Oral Cir Bucal, **21(3)**, e271-275.

4. **Themes U.F.O. 21:** Odontogenic and Non-odontogenic Tumors of the Jaws | Pocket Dentistry.
5. **A Varkhede, J V Tupkari, M Sardar. (2011).** Odontogenic tumors: A study of 120 cases in an Indian teaching hospital. *Medicine oral and Pathology*, **16**(7), e895-899.
6. **Daley T.D., Wysocki G.P., và Pringle G.A. (1994).** Relative incidence of odontogenic tumors and oral and jaw cysts in a Canadian population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, **77**(3), 276–280.
7. **Adebayo E.T., Ajike S.O., và Adekeye E.O. (2005).** A review of 318 odontogenic tumors in Kaduna, Nigeria. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg*, **63**(6), 811–819.
8. **Reichart P.A., Philipsen H.P., và Sonner S. (1995).** Ameloblastoma: biological profile of 3677 cases. *Eur J Cancer B Oral Oncol*, **31B**(2), 86–99.
9. **Avelar R.L., Antunes A.A., de Santana Santos T. và cộng sự. (2008).** Odontogenic tumors: clinical and pathology study of 238 cases. *Braz J Otorhinolaryngol*, **74**(5), 668–673.
10. **Nalabolu G.R.K., Mohiddin A., Hiremath S.K.S. và cộng sự. (2017).** Epidemiological study of odontogenic tumours: An institutional experience. *J Infect Public Health*, **10**(3), 324–330.
11. **Osterne R.L.V., Brito R.G. de M., Alves A.P.N.N. và cộng sự. (2011).** Odontogenic tumors: a 5-year retrospective study in a Brazilian population and analysis of 3406 cases reported in the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, **111**(4), 474–481.
12. **M Garg, S M Ravi Prakash, Vijay Wadhwan et al. (2017).** Clinico - radiological and Histopathological Corelation of 56 cases of Ameloblastoma: A 10 - year retrospective analysis in North Indian population. *International Research Journal of Clinical Medicine*. **2**(2)
13. **Figueiredo N.R., Dinkar A.D., Meena M. và cộng sự. (2014).** Ameloblastoma: A clinikoradiographic and histopathologic correlation of 11 cases seen in Goa during 2008-2012. *Contemp Clin Dent*, **5**(2), 160–165.
14. **Kim S.-G. và Jang H.-S. (2001).** Ameloblastoma: A clinical, radiographic, and histopathologic analysis of 71 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*, **91**(6), 649–653.
15. **Ali H. Murad (2011).** The Odontogenic Keratocyst: clinical, radiologic, and histopathological study. University of kufa, Iraq.

BỘC LỘ P16 Ở NGƯỜI BỆNH UNG THƯ BIỂU MÔ VỎY HỌNG MIỆNG TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Thị Hải¹, Bùi Vinh Quang¹, Dương Hoàng Hảo¹,
Phạm Minh Anh¹, Tạ Thị Huyền Trang¹, Đào Thanh Lan¹

TÓM TẮT

Năm 2017, Hiệp hội Phòng chống Ung thư Quốc tế (Union for International Cancer Control – UICC) đã sử dụng dấu ấn hóa mô miễn dịch (HMMD) p16 làm đại diện cho tình trạng nhiễm HPV để phân loại ung thư họng miệng (UTHM) thành UTHM p16 dương tính và UTHM p16 âm tính do sự khác nhau về cấu trúc phân tử, đặc điểm khối u và kết quả điều trị. **Mục tiêu:** Đánh giá tình trạng bộc lộ p16 bằng hóa mô miễn dịch và đối chiếu với một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy (UTBMV) họng miệng tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 80 người bệnh UTBMV vùng họng miệng từ 01/2021 – 08/2022 được nghiên cứu với dấu ấn HMMD p16 và các đặc điểm lâm sàng, giải phẫu bệnh. **Kết quả nghiên cứu:** Tỷ lệ p16 dương tính chiếm tỷ lệ 8,8%; Biểu hiện p16 không liên quan tới tuổi, giới, vị trí ung thư, giai đoạn và phân tích mô học. **Kết luận:** Tỷ lệ p16 dương tính chiếm tỷ lệ thấp (8,8%). Biểu hiện p16 không liên quan tới tuổi, giới, vị trí ung thư, giai đoạn và phân tích mô học.

Từ khóa: Ung thư họng miệng, p16, HPV, ung thư biểu mô vảy.

SUMMARY

P16 EXPRESSION IN OROPHARYNGEAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

In 2017, the Union for International Cancer Control (UICC) used immunohistochemical (IHC) marker p16 as a surrogate for HPV infection to separate oropharyngeal cancer (OPC) into p16-positive and p16-negative OPC due to differences in molecular structure, tumor characteristics and treatment results. **Objective:** To evaluate IHC expression of p16 and compare with some clinical and histopathological features of oropharyngeal squamous cell carcinoma (OPSCC) at Hanoi Oncology Hospital. **Materials and methods:** 80 OPSCC patients from January 2021 to August 2022 were researched on IHC marker p16 and clinical and histopathological features. **Results:** The rate of p16-positive expression accounted for 8.8%. p16 expression was not related to age, gender, tumor location, stage and histological subtype. **Conclusion:** The rate of p16-positive expression accounted for a low rate (8.8%). p16 expression was not related to gender, tumor location, stage and histological subtype.

Keywords: Oropharyngeal cancer, p16, HPV, squamous cell carcinoma

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

UTHM là ung thư xuất phát từ gốc lưỡi, amidan, khẩu cái mềm và thành sau họng, trong đó 90% trường hợp UTHM là

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hải

Điện thoại: 0934811191

Email: hainguyen.bvub@gmail.com

Ngày nộp bài: 03/10/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

UTBMV. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu về tình trạng nhiễm vi-rút u nhú ở người (Human Papilloma Virus – HPV) đã chứng minh đây là một trong những yếu tố nguy cơ của UTHM. UTBMV vùng họng miệng có liên quan đến HPV, đặc biệt là HPV típ 16, thường gặp ở nam giới, có tiền sử quan hệ tình dục bằng miệng và có đáp ứng điều trị tốt hơn so với những trường hợp không nhiễm HPV [1].

Hiện nay, nhiều phương pháp xác định tình trạng nhiễm HPV đã được tìm ra, tuy nhiên chúng có giá thành cao và yêu cầu kỹ thuật mới. Vì vậy, năm 2017, Hiệp hội Phòng chống Ung thư Quốc tế (Union for International Cancer Control – UICC) đã sử dụng dấu ấn miễn dịch p16 (protein P16) làm đại diện cho tình trạng nhiễm HPV để phân loại UTHM thành UTHM p16 dương tính và UTHM p16 âm tính do sự khác nhau về cấu trúc phân tử, đặc điểm khối u và kết quả điều trị. Năm 2018, Mạng lưới Ung thư Quốc gia của Mỹ (National Comprehensive Cancer Network – NCCN) đã hướng dẫn điều trị UTHM theo kết quả nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) p16 [2].

Hiện tại, ở Việt Nam đã có một số nghiên cứu về biểu hiện p16 bằng HMMD trên UTBMV vùng đầu cổ, tuy nhiên vẫn chưa có nghiên cứu đánh giá về tình trạng bộc lộ p16 bằng HMMD trên người bệnh UTBMV ở riêng vùng họng miệng. Hiểu được tầm quan trọng của dấu ấn miễn dịch p16 đối với điều trị và tiên lượng UTHM, chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: “: *Đánh giá tình trạng tình trạng bộc lộ p16 bằng hóa mô miễn dịch và đối chiếu với một số đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của ung thư biểu mô vảy (UTBMV) họng miệng tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội*”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: 80 người bệnh UTBMV vùng họng miệng từ 01/2021 – 08/2022 được chẩn đoán ở bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Người bệnh được chẩn đoán UTBMV họng miệng qua bệnh phẩm sinh thiết, chưa được điều trị trước đó. Hồ sơ bệnh án đầy đủ. Có đủ mẫu mô để làm HMMD.

Tiêu chuẩn loại trừ: Không đáp ứng được các tiêu chuẩn chọn trên, người bệnh có từ 2 ung thư trở lên.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: theo phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Nghiên cứu về mô bệnh học và HMMD

Kỹ thuật mô học: Đánh giá mẫu mô u theo quy trình giải phẫu bệnh chuẩn.

Kỹ thuật hóa mô miễn dịch: Các mẫu mô được nhuộm HMMD bằng máy với dấu ấn p16

Quy trình đọc và thẩm định các kết quả: Tác giả đọc tiêu bản nhuộm HE, HMMD, đánh giá kết quả theo tiêu chuẩn.

Các biến số được chọn để khảo sát

- Đánh giá kết quả nhuộm HMMD p16 theo tác giả Changqing Ma and James Lewis [3] trên bệnh phẩm sinh thiết nhỏ:

+ Phân loại tỷ lệ tế bào bắt màu ở cả nhân và bào tương: 0 (không có tế bào nào bắt màu); 1+ = 1 – 25%; 2+ = 26 – 50%; 3+ = 51 – 75%; 4+ = 76 – 100%

+ Tình trạng bộc lộ p16: dương tính (khi tỷ lệ tế bào bắt màu là 3+, 4+); âm tính (khi tỷ lệ tế bào bắt màu là 0, 1+, 2+) và tính tỷ lệ bộc lộ.

- Nhận xét mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ p16 với:

+ Nhóm tuổi: ≤ 30 tuổi, 31 – 50 tuổi, > 50 tuổi

+ Giới: nam, nữ

+ Vị trí: gốc lưỡi, amidan, khẩu cái mềm, thành sau họng

+ Giai đoạn lâm sàng: T, N, M theo AJCC 7

+ Phân típ mô học theo tác giả Changqing Ma and James Lewis: Típ 1 (UTBMV sừng hóa), típ 2 (UTBMV hỗn hợp) và típ 3 (UTBMV không sừng hóa) [3].

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, sử dụng test Chi-squared; kiểm định Fisher được sử dụng khi có bất kì giá trị mong đợi nào < 5 .

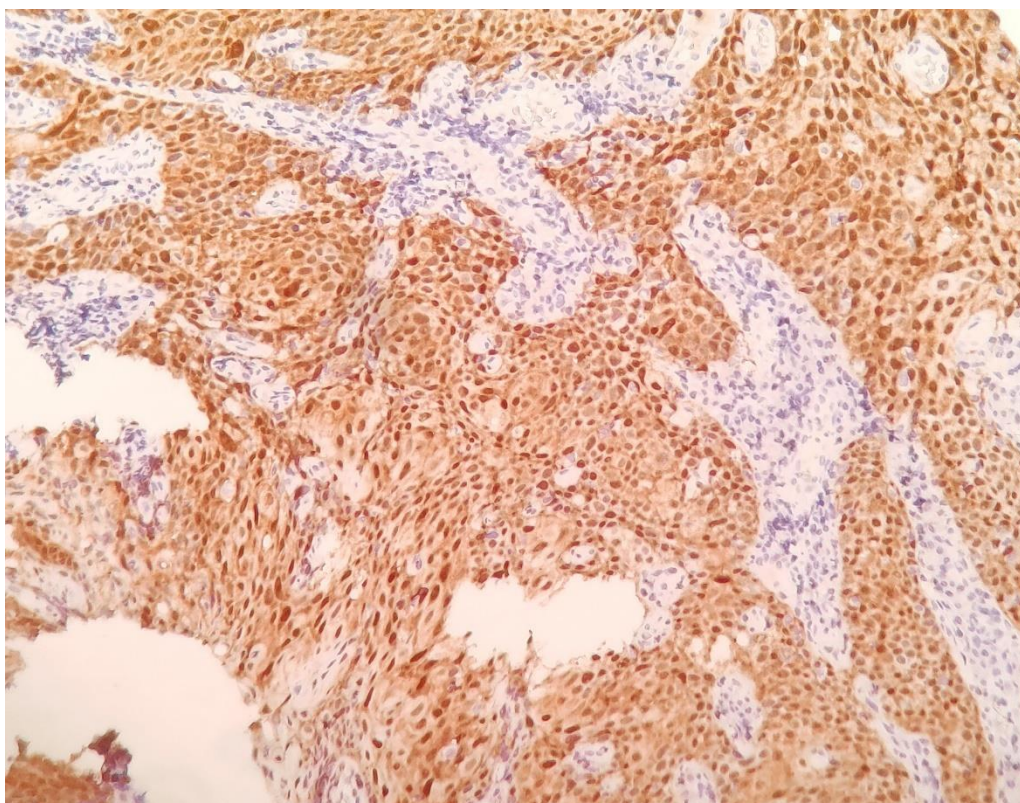
Đạo đức trong nghiên cứu: Đề tài được hội đồng khoa học bệnh viện Ung bướu Hà Nội phê duyệt.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Tỷ lệ bậc độ p16

P16	n	Tỷ lệ (%)
Dương tính	7	8,8
Âm tính	73	91,3
Tổng	80	100

Nhận xét: Tỷ lệ p16 dương tính trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ chiếm 8,8%. Những trường hợp dương tính đa số là dương tính mạnh và lan tỏa với tỷ lệ tế bào dương tính 4+ (76-100% tế bào u dương tính p16). Những trường hợp âm tính chủ yếu có tỷ lệ tế bào bắt màu là 0 và 1+.



**Hình 1. Trường hợp p16 dương tính với tỷ lệ tế bào u dương tính 4+ (x200).
Số tiêu bản 215439**

Bảng 2. Đối chiếu tình trạng bộc lộ p16 và đặc điểm lâm sàng

P16	Dương tính		Âm tính		p
	n	%	n	%	
Vị trí					
Gốc lưỡi	2	28,6	16	21,9	P=0,697
Amidan	3	42,9	21	28,8	
Khẩu cái mềm	2	28,6	22	30,1	
Thành sau họng	0	0	14	19,2	
Tuổi					
≤ 30 tuổi	0	0	0	0	P=0,819
31 – 50 tuổi	2	28,6	18	24,7	
> 50 tuổi	5	71,4	55	75,3	
Giới					
Nam	6	85,7	69	94,5	P=0,375
Nữ	1	14,3	4	5,5	
Giai đoạn xâm nhập					
T1	2	28,6	10	13,7	P=0,101
T2	4	57,1	22	30,1	
T3	0	0	25	34,2	
T4	1	14,3	16	21,9	
Di căn hạch					
N0	4	57,1	23	31,5	P=0,074
N1	0	0	16	21,9	
N2	2	28,6	33	45,2	
N3	1	14,3	1	1,4	
Di căn xa					
M0	6	85,7	68	93,2	P=0,434
M1	1	14,3	5	6,8	

Nhận xét: Trong nhóm có p16 dương tính, u ở amidan chiếm tỉ cao nhất với tỉ lệ 42,9%, tiếp theo là ở gốc lưỡi và khẩu cái mềm (cùng với tỉ lệ 2,6%), không có trường hợp nào dương tính ở u thành sau họng miệng, tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p=0,697 > 0,05$. Nghiên cứu của chúng tôi cũng không ghi nhận có sự liên quan giữa độ tuổi, giới tính và giai đoạn khối u với tình trạng p16 dương tính ($p > 0,05$).

Bảng 3. Đối chiếu tỷ lệ bộc lộ p16 và phân típ mô học của khối u

P16 Típ mô học	Dương tính		Âm tính		Tổng		p
	n	%	n	%	n	%	
Típ 1	3	42,9	21	28,8	24	30,0	P=0,55
Típ 2	4	57,1	41	56,2	45	56,3	
Típ 3	0	0	11	15,1	11	13,7	
Tổng	7	100	72	100	80	100	

Nhận xét: Trong nghiên cứu trên 80 người bệnh UTBMV vùng họng miệng của chúng tôi, típ 2 chiếm ưu thế với tỉ lệ 56,3%, tiếp theo là típ 1 (30%), cuối cùng là típ 3 (13,8%), không có trường hợp nào thuộc các típ đặc biệt. Trong nhóm p16 dương tính, tỉ lệ típ 2 và típ 1 chiếm phần lớn (lần lượt là 57,1 và 42,9%), không có trường hợp nào thuộc típ 3. Như vậy, tỉ lệ p16 dương tính có xu hướng cao hơn ở những trường hợp UTBMV sừng hóa và hỗn hợp, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê với $p=0,55 > 0,05$.

IV. BÀN LUẬN

Có thể thấy, tỉ lệ p16 dương tính trong các nghiên cứu có sự chênh lệch rất lớn. Nghiên cứu của chúng tôi có tỉ lệ p16 dương tính chỉ chiếm 8,8%, cao hơn so với nghiên cứu của Hong-xue Meng và cộng sự tiến hành ở Trung Quốc, nhưng lại thấp hơn rất nhiều so với các nghiên cứu khác. Điều đặc biệt có thể thấy là, các nghiên cứu tiến hành ở Châu Á (Việt Nam, Nhật, Trung Quốc) đa số có tỉ lệ p16 thấp hơn các nghiên cứu ở Châu Âu (Anh, Hà Lan) và Mỹ.

Bản chất p16 là một chất ức chế kinase phụ thuộc cyclin (The cyclin dependent kinase 4 inhibitor) là protein điều hòa chu

trình tế bào, có quy trình biểu hiện được kiểm soát chặt chẽ ở các tế bào bình thường. Protein ức chế khối u này ức chế các men kinase 4 và 6, có vai trò phosphoryl hóa protein retinoblastoma (Rb). Thông thường, Rb gắn với E2F sẽ ngăn cản sự hoạt hóa chu trình tế bào và đi vào pha S. Trong tế bào bị nhiễm HPV, gen E7 bề gãy liên kết của protein Rb với yếu tố chuyển mã E2F, dẫn đến sự gia tăng đáng kể nồng độ p16 [3]. p16 dương tính đã được ghi nhận rộng rãi như một dấu hiệu thay thế của HPV hoạt động phiên mã trong ung thư biểu mô vảy vùng họng miệng. Biểu hiện quá mức của p16 đã được đã liên tục được chứng minh là có liên quan đến đáp ứng điều trị tốt hơn và tiến triển lâm sàng thuận lợi trong UTBMV họng miệng [4].

Ở Việt Nam, hiện mới có nghiên cứu của tác giả Trần Ngọc Tường Linh về biểu hiện p16 trong ung thư vùng đầu cổ nói chung, trong đó có khảo sát cả nhóm UTHM. Theo đó tỉ lệ p16 dương tính chung cho ung thư vảy vùng đầu cổ là 15,28%, riêng cho vùng họng miệng là 29%, nghiên cứu được tiến hành ở bệnh viện Chợ Rẫy (miền Nam của Việt Nam) [5]. Ngoài ra tác giả Lê Thanh Lâm đã đánh giá lệ nhiễm HPV trong ung

thư vùng đầu cổ bằng phương pháp PCR (tại Bệnh Viện Chợ Rẫy năm 2011) ghi nhận chỉ có 8,5% số trường hợp có PCR HPV (+). Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả ở Việt Nam, có thể nhận thấy rằng tỉ lệ ung thư vùng đầu cổ nói chung, UTHM nói riêng có nhiễm HPV tại Việt Nam (thông qua khảo sát hóa mô miễn dịch p16 hoặc PCR HPV) là không cao.

Tỷ lệ mắc ung thư khoang miệng đã giảm trong những năm gần đây ở hầu hết các nơi trên thế giới, phù hợp với việc giảm sử dụng thuốc lá. Ngược lại, tỷ lệ mắc UTHM đã tăng trong 20 năm qua ở một số quốc gia, bao gồm Úc, Canada, Đan Mạch, Hà Lan, Na Uy, Thụy Điển, Hoa Kỳ và Anh [6], [7]. Tỷ lệ mắc bệnh khác nhau ở ung thư khoang miệng và UTHM dẫn đến giả thuyết rằng việc phơi nhiễm yếu tố không phải thuốc lá, có thể là nhiễm HPV, là nguyên nhân làm tăng tỷ lệ mắc UTHM. Phù hợp với giả thuyết này, các nghiên cứu tiếp theo ở Úc [8], Thụy Điển [9] và Hoa Kỳ đã báo cáo sự gia tăng đáng kể tỷ lệ UTHM dương tính với HPV kể từ những năm 1980, đặc biệt là ở nam giới và những người dưới 60 tuổi. Ở Việt Nam vẫn chưa có nghiên cứu nào đánh giá về sự thay đổi tỉ lệ mắc UTHM dương tính với HPV theo thời gian.

Sự khác biệt về tỉ lệ p16 dương tính nói riêng và tình trạng nhiễm HPV trong UTBMV họng miệng nói chung giữa các nghiên cứu có thể liên quan đến sự khác biệt về nguồn gốc địa lý, quy trình xét nghiệm không đồng nhất hoặc các phương pháp khác

nhau được sử dụng để phát hiện tình trạng HPV.

Về liên quan với vị trí khối u, nghiên cứu của tác giả Lester DR Thompson (Mỹ) cũng cho kết quả tương tự với tỉ lệ dương tính cao nhất ở u amidan (52,5% - 181/342), tiếp theo là ở gốc lưỡi (48% - 164/342), thấp nhất ở khẩu cái mềm và thành họng miệng (0,015% - 5/34 và 0,0088- 3/342), với $p=0.1$, sự khác biệt cũng không có ý nghĩa thống kê [10].

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa tình trạng bộc lộ p16 với tuổi và giới. Kết quả này cũng tương tự một số nghiên cứu của nước ngoài, như nghiên cứu của tác giả James S. Lewis và cộng sự [11]. Tuy nhiên một số nghiên cứu nước ngoài đã ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa giữa độ tuổi và tình trạng p16. Cụ thể như trong nghiên cứu của tác giả Hong-xue Meng ghi nhận tình trạng p16 dương tính có ưu thế ở nhóm trẻ (tuổi: 46-55) ($p < 0,01$), nam giới ($p < 0,05$) [12] ($n=1470$, Trung Quốc). Nghiên cứu của Julia Toman và cộng sự cho thấy tỉ lệ p16 dương tính có xu hướng cao hơn ở người trẻ nhưng lại không có sự khác biệt rõ rệt trong mối liên quan với giới tính [13]. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu có lẽ là do cỡ mẫu nói chung còn nhỏ.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng không cho thấy có sự liên quan giữa p16 dương tính với giai đoạn của khối u ($p > 0,05$). Kết quả này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của tác giả Julia Toman [13]. Tuy nhiên nghiên cứu của Hong-xue Meng [12] và James S. Lewis và cộng sự [11] lại cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa tình

trạng p16 và giai đoạn khối u, cụ thể là tỉ lệ p16 có xu hướng gặp cao hơn ở những trường hợp giai đoạn muộn.

Chúng tôi lựa chọn phân típ mô học UTBMV vùng họng miệng trong nghiên cứu này theo tác giả James S. Lewis và cộng sự [11]. Theo đó, UTBMV họng miệng sẽ chia thành 3 típ chính: Típ 1 (UTBMV sừng hóa – keratinizing squamous cell carcinoma), típ 2 (UTBMV hỗn hợp – hybrid squamous cell carcinoma) và típ 3 (UTBMV không sừng hóa – nonkeratinizing squamous cell carcinoma), các típ đặc biệt như dạng tế bào đáy, dạng tế bào thoi, không biệt hóa hay tuyến vảy nếu có sẽ được ghi nhận. Nghiên cứu của tác giả James S. Lewis trên 239 người bệnh UTHM cho kết quả Típ 1 có tỉ lệ 54/239 (23,4%), Típ 2 (Hybrid SCC) 50/239 (21,7%), típ 3 (NK SCC) 126/239 (54,8%), có 9 trường hợp thuộc các típ đặc biệt, tỉ lệ p16 dương tính cũng có sự khác biệt có ý nghĩa giữa các nhóm với $p < 0,0001$. Tỉ lệ các típ cũng như mối liên quan giữa tình trạng p16 và phân típ mô học trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với tác giả James S. Lewis có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi còn nhỏ và nghiên cứu được tiến hành toàn bộ trên bệnh phẩm sinh thiết, trong khi nghiên cứu của tác giả James S. Lewis tiến hành trên số lượng lớn hơn (239) và đa số là trên bệnh phẩm phẫu thuật (172/239). Tuy nhiên, một số tác giả nước ngoài khác lại cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ p16 dương tính giữa các phân típ mô học, như trong nghiên cứu của

Hong-xue Meng và cộng sự trên 1470 người bệnh ở Trung Quốc [12]

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 80 trường hợp UTBMV vùng họng miệng, chúng tôi rút ra những kết luận sau:

- Tỉ lệ p16 dương tính chiếm tỉ lệ thấp (8,8%).
- Biểu hiện p16 không liên quan tới tuổi, giới, vị trí ung thư, giai đoạn và phân típ mô học.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Ang, K.K., et al.**, Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med*, 2010. 363(1): p. 24-35.
2. **Craig SG, Anderson LA, Schache AG, et al.** Recommendations for determining HPV status in patients with oropharyngeal cancers under TNM8 guidelines: a two-tier approach. *Br J Cancer*. 2019;120(8):827-833.
3. **Ma C, Lewis J.** Small Biopsy Specimens Reliably Indicate p16 Expression Status of Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma. *Head Neck Pathol*. 2011;6(2):208-215.
4. **Chernock RD, El-Mofty SK, Thorstad WL, Parvin CA, Lewis JS.** HPV-Related Nonkeratinizing Squamous Cell Carcinoma of the Oropharynx: Utility of Microscopic Features in Predicting Patient Outcome. *Head and Neck Pathol*. 2009;3(3):186-194. doi:10.1007/s12105-009-0126-1
5. **Trần Ngọc Tường Linh, HTNH Trần Minh Trường, Nguyễn Sào Trung.** Biểu hiện EGFR và p16 trên người bệnh ung thư tế bào gai vùng đầu cổ. *Y Học TP Hồ Chí Minh*. 19-No 5-2015:45-52.

6. **Reddy VM, Cundall-Curry D, Bridger MWM.** Trends in the incidence rates of tonsil and base of tongue cancer in England, 1985-2006. *Ann R Coll Surg Engl.* 2010;92(8):655-659.
7. **Franceschi S, Bidoli E, Herrero R, Muñoz N.** Comparison of cancers of the oral cavity and pharynx worldwide: etiological clues. *Oral Oncol.* 2000;36(1):106-115.
8. **Hong AM, Grulich AE, Jones D, et al.** Squamous cell carcinoma of the oropharynx in Australian males induced by human papillomavirus vaccine targets. *Vaccine.* 2010;28(19):3269-3272.
9. **Hammarstedt L, Lindquist D, Dahlstrand H, et al.** Human papillomavirus as a risk factor for the increase in incidence of tonsillar cancer. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2620-2623.
10. **Thompson LDR, Burchette R, Iganej S, Bhattasali O.** Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma in 390 Patients: Analysis of Clinical and Histological Criteria Which Significantly Impact Outcome. *Head Neck Pathol.* 2019;14(3):666-688.
11. **Lewis JS, Thorstad WL, Chernock RD, et al.** p16 Positive Oropharyngeal Squamous Cell Carcinoma: An Entity With a Favorable Prognosis Regardless of Tumor HPV Status. *Am J Surg Pathol.* 2010;34(8)
12. **Meng H xue, Miao S sheng, Chen K, et al.** Association of p16 as Prognostic Factors for Oropharyngeal Cancer: Evaluation of p16 in 1470 Patients for a 16 Year Study in Northeast China. *BioMed Research International.* 2018;2018:e9594568
13. **Toman J, Von Larson S, Umeno H, et al.** HPV-Positive Oropharyngeal Cancer Via p16 Immunohistochemistry in Japan. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2017;126(2):152-158

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA XẠ TRỊ ĐIỀU BIẾN LIỀU UNG THƯ THỰC QUẢN 1/3 TRÊN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Hoài Nam¹, Bùi Vinh Quang¹, Đoàn Nguyệt Hằng²,
Đỗ Tất Cường¹, Trần Quang Kiên¹, Phạm Anh Đức¹,
Phan Văn Quân², Dương Thị Vân Anh¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả hóa xạ trị điều biến liều bệnh ung thư thực quản (UTTQ) 1/3 trên tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng trên 31 bệnh nhân (BN) UTTQ 1/3 trên được hóa xạ trị điều biến liều với phác đồ hóa chất Cisplatin/5FU. **Kết quả:** Có 83,9% BN cải thiện triệu chứng nuốt nghẹn. Đáp ứng hoàn toàn về thực thể 19,4%, đáp ứng 1 phần 61,2%. Không có mối liên quan giữa độ mô học, giai đoạn bệnh, liều hóa chất, liều xạ trị với tỷ lệ đáp ứng và không đáp ứng. Tỷ lệ đáp ứng theo RECIST có sự khác biệt giữa các giai đoạn bệnh, liều xạ trị với $p=0,001$ và $p=0,003$. Tỷ lệ đáp ứng theo RECIST không có sự khác biệt giữa các liều hóa chất với $p=0,084$. Các độc tính chủ yếu độ I-II bao gồm viêm da, viêm thực quản, nôn, thiếu máu, hạ bạch cầu. **Kết luận:** Phác đồ hóa xạ trị đồng thời điều biến liều đồng thời UTTQ 1/3 trên là phác đồ an toàn, cho hiệu quả điều trị cao, giảm liều vào các mô lành xung quanh, với tác dụng không mong muốn có thể chấp nhận được

Từ khóa: Ung thư thực quản, 1/3 trên, hóa xạ trị điều biến liều.

SUMMARY

OUTCOME EVALUATION OF CONCURRENT CHEMORADIATION WITH INTENSITY MODULATED RADIOTHERAPY IN UPPER THIRDS ESOPHAGEAL CANCER AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objectives: to evaluate treatment outcomes of concurrent chemoradiation with intensity modulated radiotherapy (IMRT) in the upper thirds esophageal cancer patients at Hanoi Oncology Hospital. **Patients and Methods:** A pre-post interventional study on 31 upper thirds esophageal cancer patients treated by concurrent IMRT/chemotherapy with CF regimen. **Results:** There were 83.9% patients having improvement in dysphagia. The complete and partial responses were 19.4% and 61.2% respectively. No significant association was seen between response rate and disease stages, radiation doses, and chemo doses. Response rates categorized by RECIST appeared significantly different across stages, and radiation dose with $p=0.001$ và $p=0.003$, but not significantly different across chemo doses ($p=0.084$). The most common side effects were dermatitis, esophagitis, vomiting, anemias, neutropenia with the toxicity mostly at grade I-II. **Conclusion:** The concurrent chemoradiation with IMRT in upper thirds esophageal cancer is a safe therapy, gives high efficacy, reduces dose to normal surrounding tissues, with acceptable side effects.

¹Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

²Trường Đại học Y Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoài Nam

SĐT: 0985010900

Email: nhnam.184@gmail.com

Ngày nộp bài: 15/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Keywords: esophageal cancer, upper thirds, concurrent chemoradiation, IMRT

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư thực quản (UTTQ) là khối u ác tính của thực quản, thường bắt đầu từ các tế bào lót bên trong lòng thực quản (lớp niêm mạc). UTTQ là bệnh lý ác tính đứng thứ 7 trong nhóm các bệnh có tỉ lệ mới mắc cao nhất (572.000 ca mới mắc) và có tỉ lệ tử vong cao đứng thứ 6 trong các bệnh ung thư (509.000 ca tử vong). Với những tiên bộ trong chẩn đoán tỷ lệ UTTQ ở giai đoạn muộn đã giảm đáng kể, tuy nhiên kết quả điều trị còn nhiều hạn chế không chỉ ở Việt Nam mà còn ở các nước phát triển với tỷ lệ tử vong hàng năm còn cao¹. Ở Việt Nam, UTTQ nằm trong số 10 loại ung thư phổ biến nhất ở nam giới. Điều trị UTTQ là điều trị đa mô thức. Với tổn thương thực quản 1/3 trên, do can thiệp ngoại khoa ở vùng này khó khăn, nhiều biến chứng nên hóa xạ trị đồng thời triệt căn được ưu tiên lựa chọn. Tuy nhiên, các kỹ thuật xạ trị thông thường (2D, 3D) có khả năng kiểm soát khối u còn hạn chế và nguy cơ cao gây tác dụng phụ cho bệnh nhân. Xạ trị điều biến liều là kỹ thuật xạ trị tiên tiến với khả năng tối ưu liều xạ trị vào u, phân bố liều lượng khác nhau đồng thời vào các vùng thể tích, giảm liều vào các cơ quan lành xung quanh, do đó có thể khắc phục được các nhược điểm của các kỹ thuật xạ trị thông thường². Hiện tại, ở bệnh viện Ung bướu Hà Nội chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả hóa xạ trị đồng thời điều biến liều cho BN UTTQ 1/3 trên không có chỉ định phẫu thuật. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “Đánh giá kết quả hóa xạ trị điều biến liều bệnh UTTQ 1/3 trên”.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Tiêu chuẩn lựa chọn BN:

- BN chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy, vị trí 1/3 trên bao gồm UTTQ cổ và UTTQ 1/3 trên ngực, BN không có chỉ định phẫu thuật, thể trạng không cho phép phẫu thuật, hoặc BN từ chối phẫu thuật

- Nam hoặc nữ từ 18 tuổi trở lên
- Chưa được điều trị đặc hiệu bằng phẫu thuật, xạ trị, hóa chất trước đó
- Điểm toàn trạng ECOG ≤ 2
- Giai đoạn lâm sàng II-IVa
- Chức năng các cơ quan và xét nghiệm máu ngoại vi trong giới hạn cho phép hóa xạ trị (bạch cầu hạt $> 2 \text{ G/l}$, tiểu cầu $> 100 \text{ G/l}$, AST và ALT, ure, creatinin trong giới hạn bình thường)

- BN có đầy đủ hồ sơ theo dõi

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu

Tiêu chuẩn loại trừ:

- BN không thỏa mãn các tiêu chuẩn chọn lựa trên
- Mô bệnh học không phải là ung thư biểu mô (như u lympho, thần kinh nội tiết, tế bào nhỏ, sarcoma...)
- U xâm lấn khí quản, phế quản
- BN mắc các bệnh nặng phối hợp đe dọa tính mạng
- Dị ứng với hóa chất của phác đồ

Phương pháp nghiên cứu:

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp lâm sàng không đối chứng

Các bước tiến hành:

Bước 1: Thu thập thông tin trước điều trị:

- Tuổi, giới, tiền sử, lý do vào viện, các triệu chứng lâm sàng, chỉ số ECOG
- Đặc điểm u và hạch trên cắt lớp vi tính; hình thái và vị trí u trên nội soi; độ mô học của u.

- Xét nghiệm đánh giá di căn xa; chức năng gan, thận

Bước 2: Tiến hành điều trị:

Phác đồ hóa-xạ trị được áp dụng trong nghiên cứu: theo hướng dẫn thực hành của NCCN (National Comprehensive Cancer Network)³

- Hóa trị: Phác đồ Cisplatin – 5 FU (Cisplatin: 75mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch ngày 1; 5FU: 750 mg/m² diện tích cơ thể, truyền tĩnh mạch ngày 1-4, chu kỳ 28 ngày x 4 chu kỳ. Trong đó có 2 chu kỳ điều trị đồng thời với xạ trị, vào tuần thứ 1 và tuần thứ 5 của quá trình xạ trị; 2 chu kỳ còn lại vào tuần 9 và tuần thứ 13)

- Xạ trị: Làm mất nạ đầu-cổ-vai cố định BN. CT mô phỏng xạ trị có tiêm cản quang. Trường chụp từ xương móng đến nền phổi, độ dày lát cắt 3 mm. Vẽ các thể tích điều trị (GTV, CTV, PTV) và cơ quan lành (OARs) theo ICRU 50 và ICRU 62 trên hình ảnh CT mô phỏng, có tham khảo hình ảnh PET/CT chẩn đoán: thể tích khối u thô (GTV): u và hạch di căn. Lập kế hoạch xạ trị điều biến

liều theo phương pháp lập kế hoạch ngược (inversed planning). Tổng liều điều trị 50.4 Gy phân liều 1.8 Gy/ ngày, liều u và hạch nguyên phát 60 - 66 Gy. Đánh giá kế hoạch xạ trị theo bản đồ liều lượng – thể tích. Kiểm chuẩn kế hoạch xạ trị điều biến liều trên phantom. Phát tia điều trị 1 phân liều/ngày, 5 ngày/tuần nghỉ thứ 7, chủ nhật.

- Mở thông dạ dày nuôi dưỡng trước hóa xạ đồng thời: Những BN nuốt nghẹn độ III và/hoặc sụt cân 10%-15% trọng lượng cơ thể trong 1 tháng

Đánh giá đáp ứng điều trị:

- Đáp ứng cơ năng bằng hỏi bệnh và thăm khám

- Đáp ứng thực thể theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng với tổn thương đích RECIST 1.1³

- Đánh giá độc tính theo tiêu chuẩn đánh giá độc tính NCI (National Cancer Institute Common Toxicity Criteria) phiên bản 2.0

- Đánh giá tác dụng phụ cấp tính do xạ trị (RTOG)

II. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đánh giá đáp ứng cơ năng và thực thể

Bảng 3.1. Đáp ứng cơ năng và thực thể

Đáp ứng cơ năng	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Không còn triệu chứng	8	25,8
Thuyên giảm	18	58,1
Không thay đổi	3	9,7
Nặng hơn	2	6,4
Tổng	31	100
Đáp ứng thực thể		Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	6	19,4
Đáp ứng một phần	19	61,2
Bệnh giữ nguyên	3	9,7
Bệnh tiến triển	3	9,7
Tổng	31	100

Nhận xét: Đa số BN đều có triệu chứng cơ năng thuyên giảm, chiếm tỷ lệ 58,1%. Có 8 BN không còn triệu chứng (25,8%). Chỉ có 2 BN diễn biến nặng hơn, chiếm tỷ lệ 6,4%. Về đáp ứng thực thể, có 6 BN đáp ứng hoàn toàn (19,4%). Phần lớn các bệnh đáp ứng 01 phần (61,2%). Chỉ có 9,7% BN bệnh tiến triển.

Một số yếu tố liên quan đáp ứng điều trị:

Bảng 3.2. Một số yếu tố liên quan đáp ứng điều trị

Tình trạng đáp ứng Yếu tố		Đáp ứng		Không đáp ứng		P
		n	%	n	%	
Giai đoạn (n= 32)	II	8	100	0	0	0,092
	III	11	84,6	2	15,4	
	IVa	6	60,0	4	40,0	
Độ biệt hóa mô bệnh học (n=32)	I	8	100	0	0	0,23
	II	5	100	0	0	
	III	3	42,9	4	57,1	
Liều lượng hóa chất	> 80%	20	90,9	2	9,1	0,024
	≤ 80%	5	55,6	4	44,4	
Liều xạ trị u và hạch nguyên phát	60 Gy	20	76,9	6	23,1	0,232
	66 Gy	5	100	0	0	

Nhận xét: Không có mối liên quan giữa tỷ lệ đáp ứng với các yếu tố như: giai đoạn bệnh, độ biệt hóa mô bệnh học, liều lượng hóa chất, liều xạ trị vào u và hạch nguyên phát ($p>0,05$).

Một số yếu tố liên quan với đáp ứng theo RECIST:

Bảng 3.3. Liên quan giai đoạn bệnh với đáp ứng theo RECIST

			Đáp ứng theo RECIST				Tổng	P
			Hoàn toàn	Một phần	Giữ nguyên	Tiến triển		
Giai đoạn	II	n	6	2	0	0	8	0.001
		%	75,0%	25,0%	0,0%	0.0%	100,0%	
	III	n	0	11	1	1	13	
		%	0,0%	84,6%	7,7%	7,7%	100,0%	
	IVa	n	0	6	2	2	10	
		%	0,0%	60,0%	20,0%	20,0%	100.0%	
Tổng		n	6	19	3	3	31	
		%	19.4%	61.2%	9.7%	9.7%	100.0%	

Nhận xét: Tỷ lệ đáp ứng theo RECIST có sự khác nhau giữa các giai đoạn bệnh khác nhau ($p=0,001$)

Bảng 3.4. Liên quan liều hóa chất với đáp ứng theo RECIST

			Đáp ứng theo RECIST				Tổng	P
			Hoàn toàn	Một phần	Giữ nguyên	Tiến triển		
Liều hóa chất	>80%	n	6	14	1	1	22	0.084
		%	27,3%	63,7%	4,5%	4,5%	100,0%	
	≤ 80%	n	0	5	2	2	9	
		%	0,0%	55,6%	22,2%	22,2%	100,0%	
Tổng		n	6	19	3	3	31	
		%	19,4%	61,2%	9,7%	9,7%	100,0%	

Nhận xét: Không có sự khác nhau về tỷ lệ đáp ứng theo RECIST giữa các liều hóa chất trong điều trị ($p=0,084$)

Bảng 3.5. Liên quan phân bố liều xạ với đáp ứng theo RECIST

			Đáp ứng theo RECIST				Tổng	P
			Hoàn toàn	Một phần	Giữ nguyên	Tiến triển		
Phân bố liều xạ	60Gy	n	2	18	3	3	26	0.003
		%	7,7%	69,3%	11,5%	11,5%	100,0%	
	66Gy	n	4	1	0	0	5	
		%	80,0%	20,0%	0,0%	0,0%	100,0%	
Tổng		n	6	19	3	3	31	
		%	19,4%	61,2%	9,7%	9,7%	100,0%	

Nhận xét: Có sự khác nhau về tỷ lệ đáp ứng theo RECIST giữa các liều xạ vào u và hạch nguyên phát ($p=0,003$)

Tác dụng không mong muốn:

-Tác dụng phụ do xạ trị:

Bảng 3.6. Tác dụng phụ do xạ trị

Tác dụng phụ	Không		Độ I		Độ II		Độ III - IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	10	32,3	14	45,2	5	16,1	2	6,4
Viêm thực quản	0	0	19	61,3	11	35,5	1	3,2
Viêm phổi	15	48,4	11	35,5	5	16,1	0	0

Nhận xét: Viêm da và viêm thực quản sau xạ trị gặp với tỷ lệ tương đối cao, nhưng chủ yếu đều ở mức độ I chiếm tỷ lệ 45,2%; 61,3%. Viêm phổi sau xạ trị chỉ có 51,6%, chủ yếu là độ I chiếm tỷ lệ 35,5%

-Tác dụng phụ do hóa chất:**Bảng 3.7. Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa**

Tác dụng phụ	Không		Độ I		Độ II		Độ III - IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Viêm da	10	32,3	14	45,2	5	16,1	2	6,4
Viêm thực quản	0	0	19	61,3	11	35,5	1	3,2
Viêm phổi	15	48,4	11	35,5	5	16,1	0	0

Nhận xét: Buồn nôn, nôn gặp ở 71,0%, chủ yếu là mức độ I chiếm tỷ lệ 61,3%. Viêm miệng, tiêu chảy ít gặp hơn, chủ yếu là độ I, chiếm tỷ lệ lần lượt là 6,5% và 9,7%.

Bảng 3.8. Tác dụng phụ trên hệ huyết học

Tác dụng phụ	Không		Độ I		Độ II		Độ III - IV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm bạch cầu	24	77,4	4	12,9	2	6,5	1	3,2
Giảm bạch cầu trung tính	29	93,6	1	3,2	1	3,2	0	0
Giảm huyết sắc tố	20	64,5	7	22,6	4	12,9	0	0
Giảm tiểu cầu	26	83,9	3	9,7	2	6,4	0	0
Tăng men gan	26	83,9	5	16,1	0	0	0	0
Tăng creatinin	29	93,5	2	6,5	0	0	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ của hóa chất trên huyết học chủ yếu là giảm bạch cầu, chiếm tỷ lệ 22,6%, giảm huyết sắc tố 35,5%. Ít gặp giảm bệnh cầu trung tính (6,4%), giảm tiểu cầu (16,1%). Tỷ lệ tăng men gan và creatinine cũng tương đối ít gặp, chiếm tỷ lệ lần lượt 16,1% và 6,5%.

IV. BÀN LUẬN

Đáp ứng điều trị: Sau khi kết thúc hóa xạ trị đủ liều, BN được nghỉ 4 tuần, đánh giá lại cho thấy 83,9% BN có đáp ứng về mặt lâm sàng, trong đó 25,8% BN đáp ứng hoàn toàn (hết nuốt nghẹn, ăn uống tốt, tăng cân), có 58,1% BN có các triệu chứng cơ năng thuyên giảm (đờ nghẹn, đờ đau sau xương ức). Có 2 BN (6,4%) có triệu chứng nặng hơn (đau tức vùng cổ, xương ức nhiều hơn). Đánh giá đáp ứng chung sau điều trị trên cả chụp cắt lớp vi tính và nội soi thực quản cho thấy có 80,6% đáp ứng tốt với điều trị. Trong đó có 19,4%

BN đáp ứng hoàn toàn, 61,2% BN đáp ứng 01 phần. Có 19,4% BN không đáp ứng, trong đó có 3 BN bệnh tiến triển di căn gan, phổi sau điều trị. Khi so sánh với tác giả Vũ Văn Thạch, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 22,6%, đáp ứng một phần 52,8%, không đáp ứng 24,5%⁴. Tỷ lệ đáp ứng chung của chúng tôi có cao hơn tác giả. Có thể giải thích điều này là các BN trong nghiên cứu cũng được xạ trị với liều cao hơn (60-66Gy so với liều 50,4-60 Gy). Với kết quả đáp ứng chung (80,6%) trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số các nghiên cứu được công

bổ trên thế giới. Khi khảo sát mối liên quan về giai đoạn bệnh với đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST, chúng tôi nhận thấy sự khác nhau về đáp ứng giữa các giai đoạn có ý nghĩa thống kê với $p=0,001$. Trong đó, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn ở giai đoạn II là 75%. Không có BN nào giai đoạn III, IVa đáp ứng hoàn toàn, đa phần đều đáp ứng một phần sau điều trị với tỷ lệ lần lượt là 84,6% và 60%. Điều này càng cho thấy rằng, khi bệnh phát hiện ở giai đoạn càng sớm, thì kết quả điều trị càng khả quan. Qua phân tích mối tương quan giữa tỉ lệ đáp ứng (bao gồm: một phần và hoàn toàn) và một số yếu tố khác như giai đoạn bệnh, độ mô học, liều hóa chất, liều xạ trị vào khối u nguyên phát, chúng tôi nhận thấy ít nhiều có sự khác nhau về tỉ lệ đáp ứng. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Khảo sát thêm mối liên quan giữa liều hóa chất với đáp ứng bệnh theo RECIST, chúng tôi nhận thấy không có sự khác nhau giữa nhóm điều trị $>80\%$ liều so với nhóm $\leq 80\%$, với $p=0,084$. Khi so sánh tỷ lệ đáp ứng theo RECIST giữa các liều xạ trị, chúng tôi nhận thấy có sự khác nhau giữa 2 nhóm xạ trị u và hạch nguyên phát 60 và 66 Gy, có ý nghĩa thống kê với $p=0,003$. Nhóm được xạ trị u và hạch nguyên phát với liều 66 Gy và 60Gy có tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn lần lượt là 80% và 7,7%, tỷ lệ đáp ứng một phần tương ứng là 20% so với 69,3%. Như vậy, liều xạ càng cao, tỷ lệ đáp ứng càng cao.

Độc tính:

Tác dụng phụ do xạ trị: Đa số các BN đều bị viêm da, nhưng chủ yếu chỉ dừng lại ở

độ I, II với tỷ lệ 45,2% và 16,1%. Với những BN này, sau khi nghỉ xạ 01 tuần và được hướng dẫn chăm sóc da, mức độ viêm da đã trở về độ I và có thể tiếp tục điều trị tiếp. 100% BN trong nghiên cứu của chúng tôi gặp tác dụng phụ viêm thực quản, nhưng chủ yếu ở độ I, II. Chỉ có 1 BN viêm thực quản độ III, chiếm tỷ lệ 3,2%. Do các BN trong nghiên cứu được xạ trị với liều tương đối cao (60-66Gy), nên viêm phổi do xạ trị là điều thường gặp. Tuy nhiên chủ yếu gặp viêm phổi độ I với tỷ lệ 35,5%.

Tác dụng phụ trên hệ tiêu hóa: Chủ yếu gặp tác dụng phụ buồn nôn, nôn với tỷ lệ 71,0%, nhưng chủ yếu mức độ I, II, rất ít gặp BN bị viêm miệng, tiêu chảy.

Tác dụng phụ trên huyết học: Nhìn chung độc tính trên hệ tạo huyết gặp ở mức độ nhẹ đều có thể khắc phục được, không BN nào phải dừng điều trị. Theo tiêu chuẩn của WHO, thiếu máu độ 1 có 7 BN chiếm 22,6%, độ 2 chỉ gặp 4 BN chiếm 12,9%, không có BN nào thiếu máu độ 3-4. Giảm bạch cầu chỉ gặp 7 BN, trong đó 4 BN giảm độ 1 chiếm 12,9%, 2 trường hợp giảm độ 2, chỉ có một trường hợp giảm bạch cầu độ 3, không có BN nào bị sốt giảm BCTT. Các BN này được dùng thuốc kích bạch cầu và bạch cầu nhanh chóng trở về bình thường. Giảm tiểu cầu độ 1 gặp 3 BN, độ 2 có 2 BN, không có trường hợp nào giảm độ 3-4. Độc tính ức chế tủy xương trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn trong nghiên cứu của Lee với tỷ lệ thiếu máu là 93% trong đó thiếu độ 3-4 là 1.4%, tỷ lệ giảm bạch cầu là 64.8% trong đó giảm độ 3-4 là 23.9%, tỷ lệ giảm tiểu cầu là

40.8% trong đó giảm độ 3-4 là 12.7%⁵. Theo tác giả Vũ Văn Thạch, tỷ lệ thiếu máu, giảm bạch cầu, tiểu cầu lần lượt là 17%, 7,5% và 7,5% thấp hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Điều này có thể là do tác giả sử dụng phác đồ hóa chất FOLFOX ít tác dụng phụ hơn so với CF. Sau điều trị, có 5 BN tăng men gan AST, ALT ở độ 1. Có 2 BN tăng creatinin độ 1. Tất cả các BN này sau khi được truyền dịch, thuốc hạ men gan thì chức năng gan, thận đều nhanh chóng trở về bình thường.

V. KẾT LUẬN

1. Đáp ứng điều trị

-Có 83,9% BN cải thiện triệu chứng nuốt nghẹn

-Đáp ứng hoàn toàn về thực thể 19,4%, đáp ứng 1 phần 61,2%. Có 9,7% BN tiến triển sau điều trị

-Không có mối liên quan giữa độ mô học, giai đoạn bệnh, liều hóa chất, liều xạ trị với tỷ lệ đáp ứng và không đáp ứng

-Tỷ lệ đáp ứng theo RECIST có sự khác biệt giữa các giai đoạn bệnh, liều xạ trị với $p=0,001$ và $p=0,003$

-Tỷ lệ đáp ứng theo RECIST không có sự khác biệt giữa các liều hóa chất với $p=0,084$

2. Tác dụng không mong muốn

-Tác dụng phụ do xạ trị thường gặp là viêm da, viêm thực quản, viêm phổi chủ yếu ở độ I: 45,2%; 61,3%; 35,5%

-Tác dụng phụ trên huyết học thường gặp: thiếu máu, giảm bạch cầu, nôn chủ yếu ở độ I: 22,6%; 12,9%; 61,3%

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. **Intensity-modulated radiotherapy** of head and neck cancer aiming to reduce dysphagia: early dose-effect relationships for the swallowing structures - PubMed. Accessed October 8, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17560051/>
3. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-247. doi:10.1016/j.ejca.2008.10.026
4. **Vũ Văn Thạch**. Đánh giá kết quả hóa-xạ trị đồng thời ung thư thực quản giai đoạn II-IVa bằng phác đồ FOLFOX tại bệnh viện Ung bướu Hà Nội. Published online 2020.
5. **Capecitabine and cisplatin chemotherapy (XP)** alone or sequentially combined chemoradiotherapy containing XP regimen in patients with three different settings of stage IV esophageal cancer - PubMed. Accessed October 8, 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17951334/>

PHÂN LOẠI BI-RADS TRÊN CÁC PHIM CHỤP MAMMOGRAMS THEO TIÊU CHUẨN ACR BI-RADS 2013

Chữ Quốc Công¹, Bùi Vinh Quang¹,
Nguyễn Thái Sơn¹, Dương Tuấn Linh²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân loại BI-RADS trên các phim chụp Mammograms độc lập với kết quả cận lâm sàng khác

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu thuần tập hồi cứu các bệnh nhân chụp Mammograms tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ tháng 4/2021- tháng 3/2022 chưa được chẩn đoán ung thư vú.

3 bác sỹ chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh ung thư có kinh nghiệm cùng phân loại BI-RADS theo tiêu chuẩn ACR BI-RADS 2013 trên phim chụp tư thế MLO và CC, không chụp phóng đại; có thể tham khảo kết quả siêu âm, cận lâm sàng khác nhưng phân loại BI-RADS là độc lập.

Kết quả: Có 2351 lượt phim chụp được phân loại BI-RADS. Tỷ lệ mật độ mô tuyến vú typ A, typ B, typ C, typ D lần lượt là: 2.7%, 17.8%, 72.4%, 7.1%. Tỷ lệ phân loại BI-RADS từ BI-RADS 0 đến BI-RADS 5 lần lượt là: 0.3%, 44%, 33.7%, 8.6%, 12.8%, 0.6%.

Kết luận: Tỷ lệ typ C tăng trong nghiên cứu phù hợp với người châu Á. Theo Hướng dẫn ACR BI-RADS 2013, mật độ mô tuyến vú typ C

và D là nguyên nhân làm giảm độ nhạy của phương pháp chẩn đoán BI-RADS dựa trên kỹ thuật X quang. Do vậy, tỷ lệ phân loại BI-RADS 4 trong nghiên cứu của chúng tôi cần thận trọng trong nhận định kết quả bởi tỷ lệ dương tính giả khi chỉ sử dụng Mammograms.

Từ khóa: phân loại BI-RADS, ACR BI-RADS 2013

SUMMARY

PROJECT: BI-RADS CLASSIFICATION OF MAMMOGRAMS FOLLOWING THE GUIDANCE OF ACR BI-RADS 2013

Objective: Classify BI-RADS scores based on Mammograms not referring to other subclinical tests.

Subjects and Methodology: The research method was a retrospective cohort study. Women, who were not diagnosed with breast cancer, had X-ray tests from April 2021 to March 2022. Four mammography images including both MLO and CC position views from each woman were used to diagnose following the Guidance of ACR BI-RADS 2013 by three oncological radiologists. Final BI-RADS scores based on mammograms were independently classified, although doctors could examine other testing results such as Ultrasound and/or other subclinical tests.

Results: Total 2,351 women are enrolled in this study. Classification results of breast density type A, B, C, and D are 2.7%, 17.8%, 72.4%, and 7.1%, respectively. Similarly, rates of BI-RADS

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội,

²Viện Dinh Dưỡng

Tác giả liên hệ: Chữ Quốc Công

SĐT: 0936 899 805

Email: quoccongchu@gmail.com

Ngày nộp bài: 26/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

scores from BI-RADS 0 to BI-RADS 5 are 0.3%, 44%, 33.7%, 8.6%, 12.8%, and 0.6%, respectively.

Conclusion: The most popular breast density type is C, and this result is known in many previous reports in Asian women. With respect to ACR BI-RADS 2013 guidance, type C and D are caused to reduce sensitivity of BI-RADS diagnosis using X-ray technique. Therefore, the rate of BI-RADS 4 score in this study should be carefully considered due to high rate of False positive using only Mammograms

Keywords: BI-RADS, ACR BI-RADS 2013

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở người trên toàn cầu. Trong đó, ung thư vú là loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới với khoảng 2 triệu người được chẩn đoán mắc ung thư vú và khoảng người 600.000 người tử vong hàng năm [1]. Những nghiên cứu gần đây chỉ ra rằng tỉ lệ tử vong do ung thư vú có sự gia tăng đáng kể ở những vùng khác nhau trên Thế giới. Nguyên nhân có thể lí giải cho vấn đề này là tỉ lệ mắc của bệnh tăng cao [2]. Các nước Đông Nam Á trong đó có Việt Nam là các nước đang phát triển cũng chịu gánh nặng của bệnh ung thư lên toàn bộ hệ thống y tế và kinh tế nói chung. Theo báo cáo ghi nhận ung thư toàn cầu Globocan 2020, tại Việt Nam, trong số ung thư ở nữ, số người mới mắc ung thư vú đứng hàng thứ nhất, với 21.555 người, chiếm 25,8%, tính theo cả hai giới đứng hàng thứ ba (sau ung thư gan và ung thư phổi). Tỷ lệ mới mắc chuẩn theo tuổi của ung thư vú ở nữ là 34,2 trên 100.000 dân. Ở cả hai giới, số tử vong do ung thư vú đứng hàng thứ tư (với 9.345

trường hợp) sau ung thư gan, ung thư phổi và ung thư dạ dày. Tỷ lệ tử vong chuẩn theo tuổi do ung thư vú là 13,8 trên 100.000 dân [2].

Trong bối cảnh này, tỉ lệ sống của bệnh phụ thuộc vào nhiều yếu tố như việc tầm soát và phát hiện sớm của bệnh. Việc sàng lọc và phát hiện sớm ra bệnh ung thư vú trên phụ nữ làm giảm tỉ lệ tử vong tới 40-63% [3]. Việc chẩn đoán ung thư vú hiện nay dựa vào khám sàng lọc hoặc khám bệnh khi có triệu chứng với các xét nghiệm như chụp X-Quang tuyến vú (nhũ ảnh, mammograms), siêu âm tuyến vú, chụp cộng hưởng từ tuyến vú, chọc hút tế bào tuyến vú và sinh thiết tuyến vú. Trong đó chụp Mammograms là xét nghiệm cơ bản và ban đầu ở các bệnh viện chuyên khoa ung bướu để đánh giá và phát hiện tổn thương tuyến vú, xét nghiệm này cũng để phối hợp với siêu âm và các kỹ thuật khác để cho ra chẩn đoán chính xác nhất. Do đó, có thể nói chụp mammograms mang lại thông tin cơ bản, giá trị đối với tình trạng bệnh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

➤ Tiêu chuẩn lựa chọn

Những bệnh nhân đến khám tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội có chụp phim mammograms và có thể kèm các xét nghiệm khác.

➤ Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nhóm nghiên cứu

- Bệnh nhân chụp phim mammograms tại nơi khác mà không có đầy đủ thông tin chẩn đoán và phân loại BI-RADS.
- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

➤ Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Ung bướu Hà Nội từ tháng 4/2021 – tháng 3/2022.

Thiết kế và quy trình nghiên cứu

➤ Nghiên cứu thuần tập hồi cứu và tương lai

➤ Bác sỹ chuyên khoa phân loại BI-RADS theo tiêu chuẩn hiệp hội điện quang Hoa Kỳ phiên bản 2013 (ACR BI-RADS 2013) cho từng phim chụp mammograms (phim tư thể MLO và CC không chụp phóng đại, có thể đối chiếu với dữ liệu lâm sàng, cận lâm sàng khác kèm theo nhưng phân loại BI-RADS là độc lập trên phim chụp).

Quy trình phân loại BI-RADS của bác sỹ chuyên khoa

2 bác sỹ chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh chuyên khoa ung thư có kinh nghiệm phân loại BI-RADS độc lập nhau, nếu phân loại giống nhau thì sẽ là phân loại BI-RADS cuối cùng. Nếu khác nhau thì sẽ hội chẩn để thống nhất 1 kết quả BI-RADS cuối cùng; nếu không thống nhất bác sỹ thứ 3 nhiều kinh nghiệm hơn đọc phim và chọn kết quả phân loại BI-RADS giống 1 trong 2 bác sỹ

đã đọc là kết quả phân loại BI-RADS cuối cùng, nếu bác sỹ thứ 3 có phân loại khác thì tất cả 3 bác sỹ sẽ thống nhất phân loại BI-RADS cuối cùng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU VÀ BÀN LUẬN

3.1. Kết quả đồng thuận phân độ BI-RADS của các bác sỹ

Trong nghiên cứu này, chúng tôi có 2351 lượt người đến thăm khám; có bệnh nhân thực hiện hơn 1 lần thăm khám với phân loại typ tuyến vú không đổi nên chỉ có tổng phân loại mô tuyến vú là 2300; có bệnh nhân không/có thay đổi BI-RADS giảm xuống hay tăng lên qua các lần thăm khám khác nhau nên có tổng 2315 tổng số ảnh BI-RADS được phân loại.

Với tất cả số ảnh nghiên cứu, 100% phân loại mật độ typ tuyến vú được sự đồng thuận của bác sỹ số 1 và số 2. Tuy nhiên với phân độ BI-RADS có khác nhau với bác sỹ số 1 và số 2 thể hiện ở Bảng 1

Bảng 1. Bảng đồng thuận phân độ BI-RADS (từ BI-RADS 0 đến BI-RADS 5) của 3 bác sỹ trong nghiên cứu

Số lượng	Sự đồng thuận của bác sỹ thứ 1 và số 2	Tỷ lệ không đồng thuận của bác sỹ thứ 1 và số 2 (cần hội chẩn bác sỹ thứ 3)			Tổng số
		Bác sỹ thứ 3 xếp BI-RADS trùng bác sỹ thứ 1	Bác sỹ thứ 3 xếp BI-RADS trùng bác sỹ thứ 2	Bác sỹ thứ 3 xếp BI-RADS không trùng với 2 bác sỹ (cần hội chẩn cả 3 bác sỹ để ra BI-RADS cuối cùng)	
	2340	6	4	1	2351
Phần trăm	99,53%	0,47%			100%

Qua Bảng 1 có thể thấy sự đồng thuận trong chẩn đoán của bác sỹ số 1 và số 2 chiếm tỉ lệ rất cao ~ 99,53% có thể thấy các bác sỹ đã nắm vững và thực hành tốt phân loại BI-RADS theo tiêu chuẩn của hiệp hội điện quang Hoa Kỳ 2013 (phiên bản số 5).

3.2. Kết quả phân loại mật độ mô tuyến vú của bác sỹ chuyên khoa

Bảng 2. Tổng kết phân loại mật độ mô tuyến vú

Mật độ mô tuyến vú	Typ A	Typ B	Typ C	Typ D	Tổng
Số lượng	61	409	1666	164	2300
Phần trăm	2,7%	17,8%	72,4%	7,1%	100%

Như trong Bảng số 2, chúng ta có thể thấy rằng tỉ lệ mật độ mô tuyến vú ở trong nghiên cứu này phổ biến nhất thuộc về typ C với tỉ lệ 72,4%, theo sau là typ B chiếm 17,8%, tiếp theo là typ D với 7,1% và tỉ lệ thấp nhất là typ A với 2,7%. Khi so sánh với nghiên cứu tại Mỹ từ 3,865,070 phim tầm soát ung thư vú bao gồm các khu vực đa dạng về địa lý, dân tộc và kinh tế xã hội kéo dài từ 1996-2008 cho thấy phần trăm typ A và typ D chiếm tỉ lệ gần tương đương và ~10%, typ B ~ 50% và typ C ~ 30% [4]. Một nghiên cứu khác của Mỹ được thực hiện trên 1,518,599 người thấy tỉ lệ tổng của typ C và typ D là 43.3% [5]. Nghiên cứu tại Malaysia trên 1,784 bệnh nhân thấy tổng tỉ lệ typ C và D là 59% [6]. Qua nghiên cứu chúng tôi cho thấy typ A chiếm tỉ lệ tương đối thấp, khá phù hợp với chủng tộc người châu Á với tỉ lệ vú dày, ít mỡ. Tương tự, tỉ lệ typ C chiếm tỉ lệ lớn trong nghiên cứu của chúng tôi, và kết quả này phù với chủng tộc người châu Á với vú dày và ít mỡ [6] [7].

Nghiên cứu trên 2001 bệnh nhân ung thư vú của Trung Quốc [7] với độ tuổi trung bình 51,7 cho thấy tỉ lệ typ C và typ D lần lượt là 49,4% và 19%; Có thể thấy vú của người

châu Á dày và ít mỡ mặc dù trong nghiên cứu có độ tuổi trung bình là 51.7, tức là những người đã có xu hướng mỡ tăng trong tuyến vú.

Với tiêu chuẩn phân loại BI-RADS phiên bản 5 (mới nhất) chúng tôi áp dụng phân loại có thể thấy typ C chiếm tỉ lệ cao theo chúng tôi ngoài vấn đề chủng tộc còn do phân loại thế hệ 5 đã đưa tiêu chuẩn mới “**dày đặc không đồng nhất, có thể che khuất các khối nhỏ**” thay thế cho ước lượng phần trăm mô sợi trong nhu mô tuyến vú theo tiêu chuẩn cũ (từ năm 2013 về trước), chính điều này mà các phim chụp thay vì xếp typ B hoặc typ D ở các phân loại trước được phân loại ở typ C như phiên bản mới nhất chúng tôi áp dụng và theo chúng tôi phân loại mới này đã giúp phân loại mật độ mô tuyến vú được chính xác hơn trước trong thực hành. Chính vì typ C chiếm tỉ lệ cao do đó độ nhạy và độ đặc hiệu của phương pháp chụp X-Quang tuyến vú cũng giảm xuống. Đánh giá từ 24 nghiên cứu từ 7 quốc gia cho thấy chụp nhũ ảnh tầm soát có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp hơn ở những phụ nữ có vú dày, những người có nguy cơ ung thư vú cao hơn [5].

3.3. Kết quả phân loại BI-RADS của bác sỹ chuyên khoa

Bảng 3. Tổng kết phân loại BI-RADS

Phân loại BI-RADS	N	%
BI-RADS 0	8	0,3%
BI-RADS 1	1016	44%
BI-RADS 2	781	33,7%
BI-RADS 3	199	8,6%
BI-RADS 4	297	12,8%
BI-RADS 5	14	0,6%
BI-RADS 6	0	0%
Tổng	2315	100%

Trong Bảng 3 về phân loại BI-RADS, chúng ta có thể thấy tỉ lệ BI-RADS 1 và BI-RADS 2 cao nhất chiếm tổng 77,7% các trường hợp, theo sau là BI-RADS 4 với 12,8%, tiếp theo là BI-RADS 3 chiếm 8,6%, BI-RADS 5 chiếm 0,6% và BI-RADS 0 chiếm 0,3%. Chúng tôi cũng không chọn các bệnh nhân có BI-RADS 6 (đã được chẩn đoán ác tính) vào nghiên cứu do tính đa dạng trong hình thái của ung thư trên phim chụp gây hình ảnh không đồng nhất và không có tính đặc trưng.

Nghiên cứu trên 47.112 người tại New Hampshire [8] từ 11/1996-10/1997 thấy tỉ lệ BI-RADS 3, BI-RADS 4, và BI-RADS 5 lần lượt là 7,1% , 1,63%, và 0,16%

Nghiên cứu trong ~ 1,3 triệu người tại Mỹ [9], hình ảnh chụp X quang vú chẩn đoán có tỉ lệ BI-RADS 4 là 125.447 (chiếm 9,6%)

Về phân loại BI-RADS 4 chiếm 12,8% đối với chúng tôi thấy là có cao hơn so với các nghiên cứu do phân loại chỉ dựa trên phim mammograms, trong khi đối chiếu các tổn thương qua các biện pháp chẩn đoán

khác (thường là siêu âm) sẽ thấy các tổn thương đa phần là nang hay u xơ tuyến (fibroadenoma). Với các phân loại BI-RADS dựa vào cả mammograms và siêu âm đối chiếu thì tỉ lệ BI-RADS 4 sẽ giảm xuống. Tuy nhiên theo phân loại chỉ dựa trên phim chụp mammograms thì tiêu chuẩn khối bị che khuất một phần trên 25% đủ xếp tiêu chuẩn BI-RADS 4, điều này thường gặp ở các bệnh nhân có vú dày, là typ C chiếm tỉ lệ cao nhất trong nghiên cứu.

IV. KẾT LUẬN

Tỉ lệ mật độ mô tuyến vú typ C tăng trong nghiên cứu phù hợp với người châu Á. Theo Hướng dẫn ACR BI-RADS 2013, mật độ mô tuyến vú typ C và D là nguyên nhân làm giảm độ nhạy của phương pháp chẩn đoán BIRADS dựa trên kĩ thuật X quang. Do vậy, tỉ lệ phân loại BIRADS 4 trong nghiên cứu của chúng tôi cần thận trọng trong nhận định kết quả bởi tỉ lệ dương tính giả khi chỉ sử dụng Mammograms.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] **R. Agarwal, O. Diaz, X. Lladó, M. H. Yap, and R. Martí**, “Automatic mass detection in mammograms using deep convolutional neural networks,” *J. Med. Imaging*, vol. 6, no. 3, p. 031409, Feb. 2019, doi: 10.1117/1.JMI.6.3.031409.
- [2] **H. Sung et al.**, “Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA. Cancer J. Clin.*, vol. n/a, no. n/a, doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- [3] **“Beyond randomized controlled trials - Tabár - 2001 - Cancer - Wiley Online Library.”**
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/1097-0142%2820010501%2991%3A9%3C1724%3A%3AAID-CNCR1190%3E3.0.CO%3B2-V>
 (accessed Mar. 29, 2021).
- [4] **B. L. Sprague et al.**, “Prevalence of Mammographically Dense Breasts in the United States,” *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 106, no. 10, p. dju255, Oct. 2014, doi: 10.1093/jnci/dju255.
- [5] **J. Melnikow et al.**, “Supplemental Screening for Breast Cancer in Women With Dense Breasts: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force,” *Ann. Intern. Med.*, vol. 164, no. 4, pp. 268–278, Feb. 2016, doi: 10.7326/M15-1789.
- [6] **M. Zulfiqar, I. Rohazly, and M. Rahmah**, “Do the majority of Malaysian women have dense breasts on mammogram?,” *Biomed. Imaging Interv. J.*, vol. 7, no. 2, p. e14, Apr. 2011, doi: 10.2349/biiij.7.2.e14.
- [7] **E. Li et al.**, “Associations between mammographic density and tumor characteristics in Chinese women with breast cancer,” *Breast Cancer Res. Treat.*, vol. 177, no. 2, pp. 527–536, Sep. 2019, doi: 10.1007/s10549-019-05325-6.
- [8] **S. P. Poplack, A. N. Tosteson, M. R. Grove, W. A. Wells, and P. A. Carney**, “Mammography in 53,803 Women from the New Hampshire Mammography Network,” *Radiology*, vol. 217, no. 3, pp. 832–840, Dec. 2000, doi: 10.1148/radiology.217.3.r00dc33832.
- [9] **M. Elezaby, G. Li, M. Bhargavan-Chatfield, E. S. Burnside, and W. B. DeMartini**, “ACR BI-RADS Assessment Category 4 Subdivisions in Diagnostic Mammography: Utilization and Outcomes in the National Mammography Database,” *Radiology*, vol. 287, no. 2, pp. 416–422, May 2018, doi: 10.1148/radiol.2017170770.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SƠM PHẪU THUẬT TÁI TẠO VÚ TỨC THÌ BẰNG TÚI ĐỘN TRONG ĐIỀU TRỊ CARCINÔM VÚ GIAI ĐOẠN SƠM TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỞU TP HỒ CHÍ MINH

Phạm Huỳnh Anh Tuấn¹, Nguyễn Anh Luân¹
Trần Việt Thế Phương¹, Nguyễn Đỗ Thùy Giang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Ung thư vú là bệnh lý ung thư đứng hàng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới. Tái tạo lại mô tuyến vú sau đoạn nhũ là nhu cầu cần thiết của nhiều bệnh nhân ung thư vú. Vật liệu để tái tạo vú cũng khác nhau; hiện nay tỷ lệ tái tạo vú bằng túi độn đã gia tăng hơn rất nhiều so với trước đây. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục tiêu khảo sát các đặc điểm kỹ thuật mổ tái tạo vú bằng túi độn, biến chứng sớm sau mổ, và đánh giá kết quả thẩm mỹ

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu cắt ngang mô tả trên 50 bệnh nhân nữ được chẩn đoán carcinôm vú giai đoạn sớm 0, I, II, nhập viện tại khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh từ 1/2018 – 10/2020, được điều trị tái tạo vú tức thì bằng túi độn.

Kết quả: Tuổi trung bình của nghiên cứu là 40,7 tuổi, kích thước bướu trung bình là 2,25 cm; 36% bệnh nhân có giải phẫu bệnh là ung thư vú tại chỗ; 66% bệnh nhân có mức BMI là trung bình hoặc thiếu cân.

- Đường mổ phổ biến nhất được sử dụng là đường mổ trên bướu (có hoặc không có bỏ da

trên bướu), đường mổ nếp dưới vú chiếm 26% và đường mổ quầng vú chiếm 20%. Loại túi được sử dụng 96% là túi trơn, 4% là túi nhám. Thể tích túi độn trung bình được sử dụng là 287ml.

- Kỹ thuật che phủ cực dưới túi là lớp bì da bụng chiếm 74%, 26% trường hợp sử dụng cân cơ răng trước. 100% trường hợp có sử dụng kháng sinh trước và sau điều trị, 100% trường hợp có sử dụng áo định hình túi ngay sau ngày hậu phẫu thứ 1 và trong suốt 4 - 6 tuần sau đó.

- Thời gian phẫu thuật trung bình là 3,47 giờ; lượng máu mất trung bình 48ml, thời gian nằm viện trung bình 5,4 ngày.

- Về biến chứng: 14% trường hợp có thiếu máu nông da quầng vú, 10% tụ dịch / tụ máu sau mổ, 4% bị co thắt vỏ bao sau đó (đều có liên quan xạ trị), không có trường hợp nào nhiễm trùng.

- Sau 01 tháng, và sau 06 tháng đánh giá, kết quả thẩm mỹ từ tốt trở lên đạt 90%, 80% bệnh nhân tự chấm điểm đạt 8/10 điểm trở lên; 90% bệnh nhân hài lòng/ rất hài lòng về chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật. Phương pháp che phủ túi độn bằng lớp bì da bụng cho kết quả thẩm mỹ trội hơn so với sử dụng cơ răng trước để che phủ túi.

Kết luận: Kỹ thuật tái tạo vú tức thì bằng túi độn là lựa chọn an toàn, tỉ lệ biến chứng thấp, kết quả thẩm mỹ tốt giúp nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm.

Từ khóa: tái tạo vú tức thì, túi độn, carcinôm vú, ADM, bì da bụng

¹Khoa Ngoại tuyến vú BVUB TPHCM

Tác giả liên hệ: Phạm Huỳnh Anh Tuấn

SĐT: 0901841949

Email: phamhuynhanhtuan22041984@gmail.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 05/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

SUMMARY**EVALUATION OF INITIAL RESULTS OF DIRECT-TO-IMPLANT BREAST RECONSTRUCTION IN EARLY-STAGE BREAST CANCER UTILIZING AUTOLOGOUS DERMAL GRAFT IN ONCOLOGY HOSPITAL IN HO CHI MINH CITY**

Aim: Direct-to-implant breast reconstruction in early-stage breast cancer has increased recently. This study aimed to evaluate techniques and complications of direct-to-implant breast reconstruction surgery, to assess the aesthetic outcomes and to investigate the use of autologous dermal graft as a substitution for acellular dermal matrices.

Materials and Methods: We retrospectively examined all eligible patients undergoing direct-to-implant breast reconstruction at Department of Breast Surgery, Ho Chi Minh Oncology Hospital between Jan 2017 and Oct 2020. The study consisted of stage 0-II breast cancer patients with clinically negative axillary lymph nodes. Surgical techniques and early complications were evaluated, post-operatively 1-month and 6-month aesthetic outcomes were assessed and the use of autologous dermal graft was investigated.

Results: We included 50 eligible patients. Smooth round-moderate plus profile gel implant was most commonly used [smooth round implant in 48 patients (96%); moderate plus profile implant in 40 patients (80%)]; Mean volume was 287cc (± 11.08 cc). Autologous dermal graft was used to cover the inferior pole of the reconstructed breast in 37 patients (74%). Common early complications were: nipple areola ischemia (14%), hematoma (14%) and seroma (10%). There was a correlation between capsular contracture and post-operative radiotherapy. Post-operatively 1-month and 6-month aesthetic outcomes (Garbay System) were the similar:

Excellent and Good in 45 patients (90%). Post-operatively, the percentage of patients reported an 8-point-or-higher aesthetic outcome was 74% in the 1-month assessment and 80% in the 6-month. 47 (94%) patients were satisfied and very satisfied with quality of life.

Conclusion: Direct-to-implant breast reconstruction in selected patients offers excellent outcomes and patient satisfaction with low rate of complications. Techniques and complications can be improved with experience. Utilizing autologous dermal graft is acceptable as a substitution for acellular dermal matrices.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú là bệnh lý ung thư phổ biến, đứng đầu trong các loại ung thư ở nữ giới. Theo GLOBOCAN 2020, xuất độ chuẩn tuổi của ung thư vú nữ giới tại Việt Nam là 34,2/100.000 và tử suất là 13,8/100.000. Điều trị kết hợp đa mô thức đem lại kết quả rất khả quan, đặc biệt là ung thư vú giai đoạn sớm I, IIA với tỉ lệ sống 5 năm trên 85%. Phẫu thuật đóng vai trò quan trọng trong điều trị ung thư vú, phương pháp phẫu thuật đoạn nhũ nạo hạch nách tận gốc biến đổi được coi là phẫu thuật tiêu chuẩn, áp dụng cho các ung thư vú giai đoạn còn mổ được. Tái tạo lại tuyến vú sau mổ đoạn nhũ là một nhu cầu cần thiết, đặc biệt là ở những phụ nữ trẻ. Phẫu thuật tái tạo vú ngay sau khi cắt tuyến vú đã được nghiên cứu thực hiện tại các nước phát triển cho thấy tái tạo vú ngay sau cắt tuyến vú mang lại kết quả thẩm mỹ cao và không làm ảnh hưởng đến điều trị bệnh, không làm tăng tỉ lệ tái phát tại chỗ và đặc biệt không làm ảnh hưởng đến khả năng sống thêm sau điều trị của bệnh nhân ung thư vú.

Vật liệu để tái tạo vú cũng khác nhau, có thể dùng các vật tự thân hay vật liệu tổng hợp như túi độn chứa dung dịch gel silicone hay nước. Trên thế giới, tùy theo nhu cầu người bệnh mà có thể lựa chọn nhiều phương pháp tái tạo vú, mỗi loại phẫu thuật đều có ưu điểm riêng. Gần đây có nhiều nghiên cứu trên thế giới nhấn mạnh vai trò của túi độn trong tái tạo vú ở các bệnh nhân ung thư vú giai đoạn sớm 0, I, II. Quan tâm đến các vấn đề trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu: “Tái tạo vú tức thì bằng túi độn trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm” nhằm góp phần giải đáp câu hỏi: “Tái tạo vú tức thì bằng túi độn trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm có các ưu điểm gì về mặt kỹ thuật và kết quả thẩm mỹ sau phẫu thuật của bệnh nhân như thế nào?”

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân nữ được chẩn đoán carcinôm vú giai đoạn sớm 0, I, II, nhập viện tại khoa Ngoại tuyến vú, Bệnh viện Ung Bướu TP Hồ Chí Minh từ 1/2018 đến tháng 10/2020, được điều trị tái tạo vú tức thì bằng túi độn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu cắt ngang mô tả.

- Cơ mẫu: chúng tôi dùng phương pháp lấy mẫu thuận tiện (thu nhận tất cả trường

hợp thỏa tiêu chuẩn chọn mẫu trong thời gian nghiên cứu)

- **Tiêu chuẩn chọn vào:**

BN ung thư vú giai đoạn 0, I, II, chưa di căn hạch nách trên lâm sàng, chưa điều trị trước đó

Có kết quả GPB là carcinôm

Có nguyện vọng tái tạo vú tức thì sau đoạn nhũ, BN được giải thích về khả năng xạ trị sau mổ, cũng như không đồng ý phẫu thuật bảo tồn vú

- **Tiêu chuẩn loại:**

BN ung thư vú giai đoạn III trở đi, không phải carcinôm vú

BN không có nguyện vọng tái tạo vú tức thì bằng túi độn

BN ung thư vú giai đoạn sớm, có chỉ định hóa trị tân hỗ trợ

- Chúng tôi tiến hành khảo sát các đặc điểm kỹ thuật mổ, kết quả thẩm mỹ và sự hài lòng của BN sau 01 tháng và sau 06 tháng

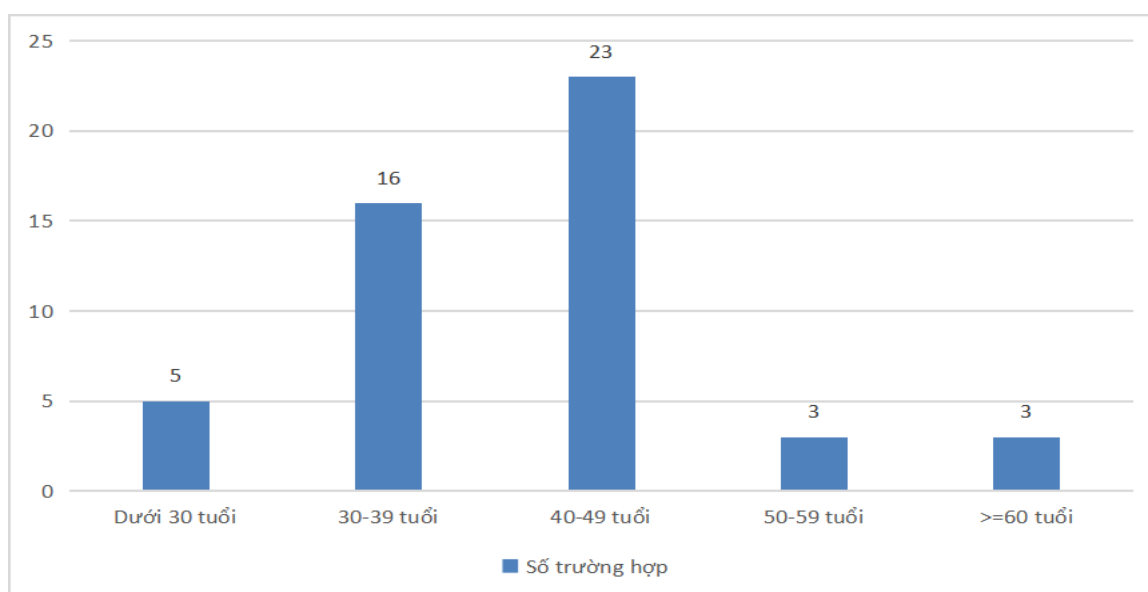
- **Phương pháp xử lý số liệu:** phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua khảo sát 50 trường hợp ung thư vú được phẫu thuật đoạn nhũ và tái tạo bằng túi độn chúng tôi ghi nhận kết quả như sau:

3.1. Đặc điểm bệnh nhân

3.1.1 Tuổi



Biểu đồ 0.1 Phân bố nhóm tuổi của dân số nghiên cứu

Độ tuổi trung bình của các trường hợp được phẫu thuật tái tạo bằng túi độn là 40,7 tuổi. Bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 25 tuổi và lớn nhất là 64 tuổi. Phần lớn bệnh nhân được tái tạo bằng túi độn nằm ở nhóm tuổi dưới 50 chiếm 88% tổng số trường hợp.

3.2 Đặc điểm bệnh học

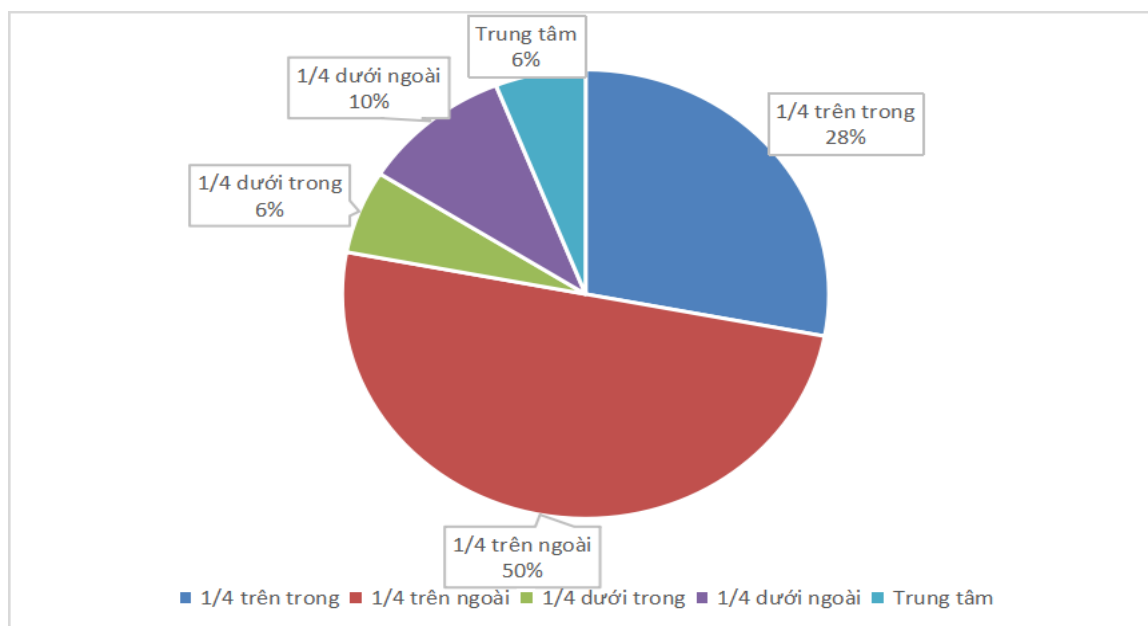
3.2.1 Kích thước và số lượng bướu

Kích thước bướu trung bình 2,25cm nhỏ nhất 0,5 cm và lớn nhất 7,0 cm. Tất cả các trường hợp đều chỉ có 1 bướu.

3.2.2 Vị trí bướu

Tổn thương vú phân bố đồng đều ở 2 bên (25/50 trường hợp mỗi bên).

Vị trí tổn thương thường gặp nhất là $\frac{1}{4}$ trên ngoài chiếm 50% trường hợp,



Biểu đồ 0.2 Phân bố vị trí bướu vú

3.3 Đặc điểm cận lâm sàng

3.3.1 Hình ảnh học

Tất cả bệnh nhân đều được thực hiện siêu âm và nhũ ảnh trước phẫu thuật, 78% được đánh giá BIRADS-US 4 hoặc 5, trong khi đó 88% tổn thương ác tính được đánh giá BIRADS 4-5 trên nhũ ảnh.

3.3.2 Mô bệnh học

Giải phẫu bệnh carcinôm tại chỗ, chiếm 42% tổng số trường hợp, là carcinôm xâm nhiễm dạng không đặc hiệu chiếm 52%

3.3.3 Giai đoạn bệnh

Tất cả các bệnh nhân trong nghiên cứu đều có giai đoạn bệnh 0, I, II, trong đó có tới 36% bệnh nhân chỉ có ung thư tại chỗ

3.3.4 Phân nhóm sinh học

Phân nhóm luminal chiếm tỉ lệ cao nhất với 54%, trong đó luminal B 38%. Tam âm, và Her2(+) chiếm lần lượt là 8% và 4%

3.4 Đặc điểm điều trị

Có 16 trường hợp có GPB là DCIS được đoạn nhũ đơn thuần, 2 trường hợp có GPB trước mổ và sau mổ là DCIS được phẫu thuật đoạn nhũ và nạo hạch nách. Số hạch được nạo trung bình 12,2 ít nhất 10 hạch và nhiều nhất 16 hạch

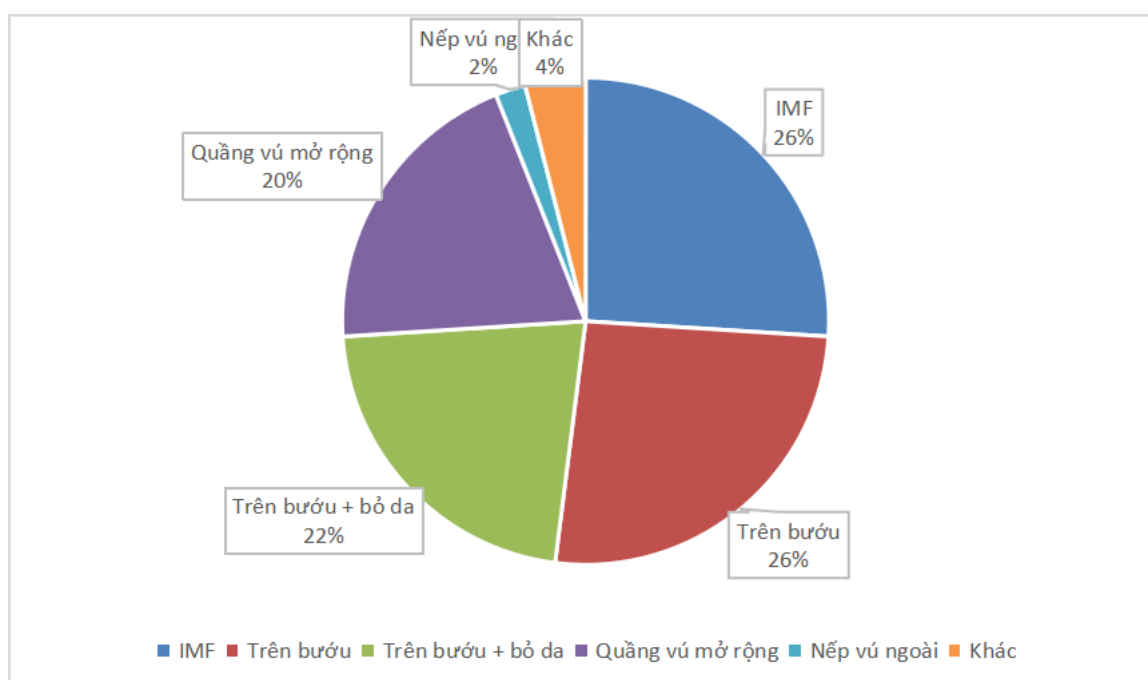
	Trường hợp	%
Hóa trị		
- Có	21	42
- Không	29	58

Xạ trị		
- Có	7	14
50Gy/25 lần	3	
42,56Gy/16 lần	4	
- Không	43	86
Nội tiết		
- Có	26	
Tamoxifen	23	
AIs	3	
- Không	24	

3.5 Kết quả phẫu thuật tái tạo vú

Đặc điểm túi	Trường hợp	
- Tròn, trơn	48	96
- Giọt nước, nhám	2	4
Độ nhô túi		
- Trung bình cao	40	80
- Cao	10	20
Thể tích túi		
- <200ml	6	12
- 200-300ml	25	50
- >300ml	19	38

Đường mổ phổ biến nhất là đường mổ trên bướu, có hoặc không có bỏ da trên bướu, chiếm gần ½ các trường hợp. Các đường mổ khác như nếp dưới vú, quầng vú chiếm lần lượt 26% và 20% các trường hợp.



Biểu đồ 0.3 Tỷ lệ các đường mổ được sử dụng trong nghiên cứu

Che phủ túi độn

Phương pháp che phủ.	Trường hợp	%
Cân da bụng	37	74
Cân cơ răng trước	9	18
Khác	4	8

Phương pháp che phủ cực dưới túi được dùng nhất là sử dụng cân da bụng chiếm khoảng $\frac{3}{4}$ tổng số ca.

Thời gian phẫu thuật

Thời gian phẫu thuật trung bình 3,47 giờ, nhanh nhất là 2 giờ và lâu nhất là 4,5 giờ.

Thời gian nằm viện

Thời gian nằm viện trung bình 5,4 ngày nhiều nhất là 7 ngày và ít nhất là 3 ngày.

100% bệnh nhân được sử dụng áo định hình có đai ngang sau mổ.

Biến chứng: 3 nhóm biến chứng thường gặp là tụ dịch, tụ máu và thiếu máu nông quầng vú - núm vú

Biến chứng	Trường hợp	Tỷ lệ (%)
Tụ dịch	5	10
Tụ máu	7	14
Thiếu máu da nông quầng vú + núm vú	7	14
Lệch túi	4	8
Cơ thắt vô bao	2	4

Có mối tương quan giữa xạ trị bổ túc sau mổ và biến chứng co thắt vỏ bao

Xạ trị	Không co thắt vỏ bao	Co thắt vỏ bao	Tổng
Không	43	0	43
Có	5	2	7
Tổng	48	2	50

Cả 2 trường hợp co thắt này đều được phẫu thuật lại rạch bao xơ co thắt, kết hợp cắt bao xơ, và thay túi độn mới.

Kết quả thẩm mỹ sau mổ 01 tháng và 06 tháng

Phân loại thẩm mỹ	Điểm Garbay sau 01 tháng		Điểm Garbay sau 06 tháng	
	Số TH	Tỷ lệ %	Số TH	Tỷ lệ %
Xuất sắc	15	30	31	62
Tốt	30	60	14	28
Khá	4	8	4	8
Kém	1	2	1	2

Kết quả thẩm mỹ của bệnh nhân bằng thang điểm Garbay cho thấy bệnh nhân có kết quả thẩm mỹ từ tốt trở lên chiếm đa số (90%); và sau 06 tháng tỷ lệ từ tốt chuyển dần lên xuất sắc cũng tăng dần; chỉ có 1 trường hợp đánh giá thẩm mỹ kém.

Điểm BN tự đánh giá (thang 10)	Sau 01 tháng		Sau 06 tháng	
	Số TH	Tỷ lệ %	Số TH	Tỷ lệ %
6	3	6	3	6
7	10	20	7	14
8	31	62	18	36
9	4	8	10	20
10	2	4	12	24

Điểm số trung bình của bệnh nhân sau mổ 06 tháng là 8,42. Hầu hết bệnh nhân hài lòng với kết quả thẩm mỹ của phẫu thuật với 80% bệnh nhân tự chấm 8/10 điểm trở lên cho kết quả thẩm mỹ.

Mức độ hài lòng của BN sau phẫu thuật

Kết quả	Trường hợp	Tỷ lệ %
Rất hài lòng	20	40
Hài lòng	27	54
Không hài lòng	3	6
Rất không hài lòng	0	0

Hầu hết bệnh nhân hài lòng về chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật đoạn nhũ kết hợp tái tạo bằng túi độn với 94% trường hợp đánh giá “Hài lòng” và “Rất hài lòng”. Có 3 trường hợp bệnh nhân không hài lòng về chất lượng cuộc sống sau mổ. Trong đó có 2

trường hợp xuất hiện biến chứng muộn là co thắt vỏ bao, bệnh nhân phải phẫu thuật lần 2 để thay túi độn, Một trường hợp khác có chất lượng cuộc sống không hài lòng có kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Garbay đánh giá “Kém”.

Tương quan giữa kết quả thẩm mỹ và phương pháp che phủ túi được sử dụng

	Số trường hợp	Điểm trung bình	p
1 tháng sau mổ			
- Bì da bụng	37	7,95	0,03
- Cơ răng trước	9	7,33	
6 tháng sau mổ			
- Bì da bụng	37	8,54	0,113
- Cơ răng trước	9	7,89	

Qua đó, chúng tôi ghi nhận kết quả thẩm mỹ (do BN đánh giá) ưu thế nghiêng về sử dụng bì da bụng che phủ túi độn hơn là dùng cơ răng trước; tuy nhiên sau 06 tháng đánh giá lại thì không có sự khác biệt có ý nghĩa.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Thể tích túi độn - Kỹ thuật mổ:

Thực tế, việc chọn loại túi độn có thể tích như thế nào luôn luôn là vấn đề gây tranh cãi nhiều nhất trong quy trình tái tạo vú bằng túi độn. Quan điểm hiện nay trên thế giới là sử dụng vật liệu mẫu (sizer) để đặt thử vào khoang trước, xem đánh giá có phù hợp và cân xứng hay không, song song đó nguyên tắc vẫn là chọn túi độn có thể tích bằng đúng với thể tích bệnh phẩm đã lấy ra. Kinh nghiệm của chúng tôi cho thấy, việc tư vấn trước phẫu thuật cho bệnh nhân là hết sức quan trọng, chúng tôi ghi nhận mong muốn của bệnh nhân là đặt túi lớn hơn hay vừa bằng với thể tích lấy ra; và việc chọn lựa túi độn cũng bị ảnh hưởng bởi số lượng và loại túi có sẵn của công ty tại thời điểm phẫu thuật.

Việc sử dụng đường rạch da như thế nào cũng phụ thuộc nhiều yếu tố; đường rạch da nếp dưới vú hoặc nếp vú ngoài, giúp tiếp cận với bờ cơ ngực nhanh nhất, bóc tách khoang dễ nhất; tuy nhiên quá trình đoạn nhũ chừa da lại nhiều khó khăn hơn - khi tiếp cận các giới hạn trên và trong của tuyến vú cũng như bảo tồn quầng vú - núm vú; đường mổ bỏ da trên bướu/ sẹo cũ và may khép thì làm mất một phần da vú, có khi làm ảnh hưởng đến sự liên tục của vật da đoạn nhũ, và phải sử dụng thêm 1 đường mổ khác kết hợp để đoạn nhũ chừa da gây ảnh hưởng phần nào đến kết quả thẩm mỹ; đường mổ đi ngang quầng vú thì làm ảnh hưởng đến mạng mạch máu nuôi quầng vú - núm vú, có thể gây biến chứng hoại tử nông lớp da này. Qua đó cho thấy việc lựa chọn đường mổ nào tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể trên bệnh nhân cụ

thể, và các trường hợp cần thiết phải sinh thiết bướu để có kết quả giải phẫu bệnh trước (do có sự không tương hợp giữa lâm sàng và cận lâm sàng) thì phẫu thuật viên nên lựa chọn đường mổ thuận tiện cho lần mổ tái tạo sau.

Sau khi được đoạn nhũ bệnh phẩm sẽ được đo thể tích bằng cách cho vào bình chứa nước có vạch. Vì túi độn chỉ có kích cỡ và thể tích cố định, nên thể tích tuyến vú đo được có thể lớn hơn hoặc nhỏ hơn so với kích cỡ đó. Việc chọn lựa túi với kích cỡ nhỏ hơn có thể giảm bớt độ căng lên da, nhưng có thể gây mất cân xứng về thẩm mỹ so với vú đối bên. Lựa chọn kích cỡ túi độn lớn có thể gây căng da, dễ gây biến chứng về thiếu máu da nông và hoại tử quầng núm vú. Vì vậy việc chọn thể tích túi phù hợp rất quan trọng để đạt được kết quả thẩm mỹ tốt nhất. Trong nghiên cứu của chúng tôi thể tích túi độn trung bình 287 ml, trong đó số bệnh nhân được dùng túi với kích thước từ 200 - 300ml chiếm tỷ lệ cao nhất chiếm $\frac{1}{2}$ tổng số trường hợp. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Bùi Anh Tuấn trong đó thể tích túi độn trung bình được sử dụng là 285ml. Thể tích này phù hợp với kích thước tuyến vú nhỏ của phụ nữ Việt Nam và Châu Á.

Loại túi được sử dụng chủ yếu trong nghiên cứu của chúng tôi là loại trơn với 96% bệnh nhân sử dụng loại túi này. Ban đầu người ta cho rằng túi nhám có thể làm giảm được tỷ lệ biến chứng co thắt vỏ bao. Theo Liu X và cộng sự, loại túi trơn làm tăng tỷ lệ co thắt vỏ bao so với loại nhám (với HR 3.10; 95% CI, 2.23–4.33). Tác giả Pollock và

Popple cũng cho những kết quả tương tự. Tuy nhiên, cũng có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng không có sự khác biệt đáng kể tỷ lệ co thắt vỏ bao giữa bệnh nhân sử dụng túi nhám và túi trơn. Hiện tại, vẫn còn thiếu dữ liệu chính xác để chứng minh lợi ích của túi nhám đến giảm tỷ lệ co thắt vỏ bao.

80% bệnh nhân được sử dụng túi độn có độ nhô (projection) là trung bình - cao, việc sử dụng loại túi có độ nhô nào cũng tùy trường hợp bệnh nhân cụ thể; trước khi phẫu thuật cần đo đạc các thông số trên bệnh nhân, nhất là độ rộng của tuyến vú (base), và độ nhô tuyến vú (projection); mỗi túi độn có thể tích khác nhau ứng với độ rộng và độ nhô khác nhau, việc đo độ rộng và độ nhô cùng với thể tích tuyến vú, giúp xác định được loại túi và kích cỡ túi được sử dụng cho bệnh nhân; nhà sản xuất có sẵn các kích cỡ và loại túi, sau khi đo đạc và có kết quả sau cùng, chúng tôi đối chiếu thông tin và lựa chọn túi cho bệnh nhân.

4.2 Che phủ cực dưới túi độn

Hiện có 2 phương pháp che phủ túi; thứ nhất là che phủ túi hoàn toàn bằng cơ răng trước, hai là để lộ cực dưới túi độn và có thể dùng ghép bì da che phủ cực dưới này hoặc dùng vật liệu nhân tạo như ADM hay mesh. Tuy nhiên ở Việt Nam hiện nay, ADM chưa có mặt trên thị trường, hơn nữa giá thành của ADM còn khá cao nên việc sử dụng ADM còn gặp khó khăn. Tại Bệnh viện Ung Bướu hiện nay, hai phương pháp được sử dụng phổ biến nhất là sử dụng bì da bụng (sử dụng như ADM) để che phủ cực dưới túi. trong trường hợp để lộ cực dưới; còn trong trường hợp che phủ túi hoàn toàn thì chúng tôi sử dụng cơ

răng trước và một phần cân cơ thẳng bụng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, bì da bụng được sử dụng nhiều hơn với 74% trường hợp. Theo tác giả Lynch, sử dụng các vùng tự thân như bì da bụng, cơ cánh tay có tỷ lệ biến chứng co thắt vỏ bao, tụ dịch, nhiễm trùng tương tự với ADM. Việc sử dụng các cấu trúc tự thân giúp làm giảm chi phí cuộc mổ, đem lại cảm giác tự nhiên cho bệnh nhân. Tuy nhiên, nó làm kéo dài thời gian cuộc mổ, bệnh nhân có một sẹo mổ tại vị trí cho da ghép. Nghiên cứu của chúng tôi, có 04 trường hợp (8%) để lộ hoàn toàn cực dưới túi độn - đây là các trường hợp đầu tiên của mẫu nghiên cứu, các trường hợp này có vật da tương đối dày, có thể tích tuyến vú khá lớn ($> 300\text{ml}$), chúng tôi ghi nhận các trường hợp này cũng không có biến chứng nào xảy ra, kết quả thẩm mỹ vẫn đạt mức “Tốt” trở lên và mức độ hài lòng của bệnh nhân vẫn cao. Như vậy, việc áp dụng phương pháp nào cho trường hợp bệnh nhân nào, thật sự là một vấn đề lớn thứ hai sau việc chọn thể tích túi độn phù hợp. Việc này đòi hỏi kinh nghiệm của phẫu thuật viên và tình huống cụ thể. Trong thực tế nghiên cứu của chúng tôi, có một số kinh nghiệm được rút ra trong quá trình thực hiện như sau:

Đối với phương pháp che phủ túi hoàn toàn (dùng cơ răng trước), chúng tôi sử dụng cho các trường hợp

✓ Thể tích túi độn được sử dụng vừa phải $\leq 200\text{ml}$

✓ Tuyến vú bệnh nhân không có độ xệ

✓ Túi độn sử dụng là túi tròn

Đối với phương pháp để lộ cực dưới túi (dual plane), chúng tôi dùng cho các trường hợp

✓ Thể tích tuyến vú bệnh nhân $> 200\text{ml}$

✓ Vật da sau đoạn nhũ khá dày, đường mổ đoạn nhũ không gần với vị trí để lộ túi

✓ Túi độn sử dụng là túi tròn hoặc túi giọt nước

Đối với trường hợp ghép bì da bụng che phủ cực dưới túi, chúng tôi dùng cho các trường hợp

✓ Thể tích tuyến vú lớn

✓ Tuyến vú có độ xệ

✓ Bệnh nhân có sẹo mổ bắt con trước đó ở vùng bụng dưới

Qua đó, chúng tôi cũng rút ra ưu khuyết điểm cho hai phương pháp chủ yếu là che phủ túi hoàn toàn và ghép bì da bụng che phủ cực dưới túi độn.

Đặc điểm	Che phủ túi hoàn toàn	Ghép bì da bụng che phủ cực dưới túi
Thời gian mổ	Ngắn	Dài hơn
Sẹo mổ	Tránh được sẹo mổ	Thích hợp cho BN có sẹo mổ bắt con vùng bụng dưới
Thể tích túi sử dụng	$\leq 200\text{ml}$	$> 200\text{ml}$
Kết quả thẩm mỹ	Cải thiện theo thời gian (06 tháng sau mổ)	Thấy được ngay sau mổ

4.3 Biến chứng

	Tụ dịch Tụ máu	Nhiễm trùng	Co thắt vỏ bao	Thiếu máu da nông/ hoại tử	Lệch túi
Bùi Anh Tuấn [2]	6,8%	2,3%	2,3%	2,3%	-
Mitchelle [68]	2,6%	2,3%	2%	7,2%	-
Park [59]	7,2%	7,4%	7,2%	5,7%	-
Caputo [15]	13,4%	9,2%	-	7,4%	-
Rawlani [15]	2,1%	11,5%	-	4,2%	-
Nghiên cứu này	10%	0%	4%	14%	4%

Biến chứng tụ dịch - tụ máu sau mổ là biến chứng hay gặp trong hầu hết các nghiên cứu. Trường hợp tụ máu (hematoma) thì do chảy máu rỉ rả lan theo khoang bóc tách, sau đó tự giới hạn, theo y văn tỷ lệ này dao động từ 2 - 14%, nghiên cứu của chúng tôi là 10%, việc điều trị bao gồm sử dụng thuốc tan máu bầm trong 5 - 7 ngày, và chăm sóc vết thương, những trường hợp của chúng tôi ổn định sau 01 tuần điều trị. Có 2 trường hợp (4%) co thắt vỏ bao trong nhóm bệnh nhân này, cả 2 đều được xạ trị sau mổ. Theo Leite LP và cộng sự, tỷ lệ co thắt vỏ bao ở nhóm bệnh nhân không xạ trị là 3,3% so với 21,6% ở những bệnh nhân được xạ trị bổ túc sau mổ. Tỷ lệ biến chứng này ở nghiên cứu chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu tác giả Bùi Anh Tuấn với 1/44 trường hợp xuất hiện biến chứng. Chúng tôi ghi nhận có mối tương quan giữa xạ trị bổ túc và biến chứng co thắt vỏ bao ($p=0,017$). Chúng tôi có 7/50 (14%) trường hợp thiếu máu da nông/ hoại tử quanh vú núm vú. Nguyên nhân chủ yếu là do sau khi đoạn nhũ phần mô dưới da còn lại quá mỏng không đủ cung cấp máu nuôi phần da phía trên. Thêm vào đó các đường mổ quanh

vú mở rộng đã cắt đứt một số mạch máu nuôi da nông quanh vú làm tăng tỷ lệ thiếu máu. Các trường hợp hoại tử hầu hết có diện tích nhỏ, điều trị chủ yếu là kháng sinh kết hợp kháng viêm và chăm sóc tại chỗ, chỉ có 1 trường hợp vùng hoại tử rộng phải được cắt lọc và may khít

Chúng tôi có 7/50 (14%) trường hợp thiếu máu da nông/ hoại tử quanh vú núm vú. Nguyên nhân chủ yếu là do sau khi đoạn nhũ phần mô dưới da còn lại quá mỏng không đủ cung cấp máu nuôi phần da phía trên. Thêm vào đó các đường mổ quanh vú mở rộng đã cắt đứt một số mạch máu nuôi da nông quanh vú làm tăng tỷ lệ thiếu máu. Các trường hợp hoại tử hầu hết có diện tích nhỏ, điều trị chủ yếu là kháng sinh kết hợp kháng viêm và chăm sóc tại chỗ, chỉ có 1 trường hợp vùng hoại tử rộng phải được cắt lọc và may khít

4.4 Kết quả thẩm mỹ - Chất lượng cuộc sống

Chúng tôi thống kê số trường hợp đạt kết quả thẩm mỹ từ “Tốt” trở lên đạt trên 90% tại thời điểm 01 tháng sau phẫu thuật, và sau 06 tháng chúng tôi tiến hành đánh giá lại nhận thấy số trường hợp kết quả thẩm mỹ

chuyển từ “Tốt” thành “Xuất sắc” tăng lên 32%; tỷ lệ này cũng phù hợp với ghi nhận y văn do trong quá trình sau mổ từ 01 đến 06 tháng, túi độn được đặt sẽ ổn định vị trí hơn, nhờ tác động vật lý của áo định hình, và da và cơ ngực cũng co giãn hơn, túi độn có khuynh hướng đi xuống và đi vào trong tạo dáng bầu ngực và độ nhô tốt hơn, cho nên kết quả thẩm mỹ có khuynh hướng thay đổi tốt hơn. Hầu hết bệnh nhân hài lòng về chất lượng cuộc sống sau phẫu thuật đoạn nhũ kết hợp tái tạo bằng túi độn với 94% trường hợp đánh giá “Hài lòng” và “Rất hài lòng”. Trong đó có 2 trường hợp xuất hiện biến chứng muộn là co thắt vô bao, bệnh nhân phải phẫu thuật lần 2 để thay túi độn, Một trường hợp khác có chất lượng cuộc sống không hài lòng có kết quả thẩm mỹ theo thang điểm Garbay đánh giá “Kém”. Kết quả này tương đối cao hơn so với nghiên cứu tái tạo bằng vật LD của tác giả Trần Việt Thế Phương với 84,3% bệnh nhân hài lòng. Và nó là khá tương đồng so với nghiên cứu tác giả Bùi Anh Tuấn 93,2% bệnh nhân hài lòng.

V. KẾT LUẬN

Kỹ thuật tái tạo vú tức thì bằng túi độn trong điều trị carcinôm vú giai đoạn sớm là kỹ thuật cao, nhưng tỷ lệ biến chứng thấp, kết quả thẩm mỹ khá tốt. Phương pháp điều trị này đòi hỏi phẫu thuật viên phải được đào tạo bài bản và nghiêm túc tại các cơ sở y tế có đầy đủ cơ sở vật chất và trang thiết bị, chúng tôi đề nghị được triển khai trong thời gian tới, nhằm cho bệnh nhân có thêm lựa chọn an toàn, tốt trong điều trị ung thư vú

giai đoạn sớm; nâng cao chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân. Chúng tôi cũng kiến nghị đưa vào sử dụng túi dẫn mô trong tái tạo vú hai thì bằng túi độn, đối với các trường hợp di căn hạch nách, nhằm mở rộng chỉ định trong các trường hợp này, giúp bệnh nhân có thể tiếp cận nhiều hơn với kỹ thuật mới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bùi Anh Tuấn, Lê Hồng Quang, Nguyễn Công Huy (2020)**, "Kết quả bước đầu phẫu thuật tái tạo tuyến vú bằng túi độn một thì trên bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I, II tại khoa Ngoại vú, Bệnh viện K", Tạp chí Y dược Quân sự, 4-2020.
2. **Trần Văn Thiệp (2005)**, "Đoạn nhũ tiết kiệm da - Tái tạo vú tức thì trong điều trị ung thư vú giai đoạn sớm", Y học TP Hồ Chí Minh, 207-223.
3. **Trần Văn Thiệp, Huỳnh Hồng Hạnh, Trần Việt Thế Phương (2016)**, "So sánh thể tích tuyến vú bằng phương pháp nhũ ảnh và phương pháp giải phẫu", Tạp chí ung thư học Việt Nam, 89-96.
4. **Trần Việt Thế Phương (2012)**, "Tái Tạo Vú Tức Thì Bằng Vạt Da Cơ Lưng Rộng Trong Điều Trị Ung Thư Vú", Y học TP Hồ Chí Minh
5. **Agarwal S., Kidwell K. M., Farberg A., et al. (2015)**, "Immediate Reconstruction of the Radiated Breast: Recent Trends Contrary to Traditional Standards", Ann Surg Oncol, 22 (8), 2551-9.
6. **Albornoz C. R., Bach P. B., Mehrara B. J., et al. (2013)**, "A paradigm shift in U.S. Breast reconstruction: increasing implant rates", Plast Reconstr Surg, 131 (1), 15-23.
7. **Bertozzi N, Pesce M., et al (2017)**, "One-stage immediate breast reconstruction: a

- concise review", *Biomed Research International*, 648 (1), 111-13.
8. **FDA U.S.** Food and Drug Administration. Medical device reports of breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma. 2019 [dăng]; tại website: <https://www.fda.gov/>.
9. **Fischer J. P., Wes A. M., Tuggle C. T., 3rd, et al. (2013)**, "Risk analysis of early implant loss after immediate breast reconstruction: a review of 14,585 patients", *J Am Coll Surg*, 217 (6), 983-90.
10. **Gardani M., Bertozzi N., Grieco M. P., et al. (2017)**, "Breast reconstruction with anatomical implants: A review of indications and techniques based on current literature", *Ann Med Surg (Lond)*, 21, 96-104.
11. **Garbay, Petit J.Y, (1992)**, "Esthetic results of breast reconstruction after amputation for cancer, 323 cases", *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 21 (4), 405-12.
12. **GLOBOCAN 2020.** 2020 [dăng]; tại website: <https://gco.iarc.fr/>.
13. **Goh S. C., Thorne A. L., Williams G., et al. (2012)**, "Breast reconstruction using permanent Becker expander implants: an 18 year experience", *Breast*, 21 (6), 764-8.
14. **Liu X., Zhou L., Pan F., et al. (2015)**, "Comparison of the postoperative incidence rate of capsular contracture among different breast implants: a cumulative meta-analysis", *PLoS One*, 10 (2), e0116071.
15. **Lynch M. P., Chung M. T., Rinker B. D. (2015)**, "A Comparison of Dermal Autograft and Acellular Dermal Matrix in Tissue Expander Breast Reconstruction: Long-term Aesthetic Outcomes and Capsular Contracture", *Ann Plast Surg*, 74 Suppl 4, S214-7.
16. **Pereira Leite L., Correia Sá I., Marques M. (2013)**, "[Etiopathogenesis and treatment of breast capsular contracture]", *Acta Med Port*, 26 (6), 737-45.
17. **Phillips B. T., Bishawi M., Dagum A. B., et al. (2013)**, "A systematic review of antibiotic use and infection in breast reconstruction: what is the evidence?", *Plast Reconstr Surg*, 131 (1), 1-13.
18. **Popple N., Schreml S., Lichtenegger F., et al. (2007)**, "Does the surface structure of implants have an impact on the formation of a capsular contracture?", *Aesthetic Plast Surg*, 31 (2), 133-9.
19. **Yoon A. P., Qi J., Brown D. L., et al. (2018)**, "Outcomes of immediate versus delayed breast reconstruction: Results of a multicenter prospective study", *Breast*, 37, 72-79.
20. **Yu Peirong (2016)**, "Breast reconstruction at the MD Anderson Cancer Center", *Gland Surgery*, 5 (4), 416-421.

KHẢO SÁT TƯƠNG HỢP GIỮA TỶ LỆ THẨM NHẬP LYMPHO BÀO TRONG U VỚI CÁC YẾU TỐ LÂM SÀNG VÀ GIẢI PHẪU BỆNH CỦA CARCINÔM TUYẾN VÚ XÂM NHẬP

**Đoàn Thị Phương Thảo^{1,2}, Nguyễn Thị Hoàng An³,
Huỳnh Giang Châu⁴, Lưu Thị Thu Thảo², Nguyễn Vũ Thiện²**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa tỷ lệ thẩm nhập lymphô bào trong u (TILs – Tumor infiltrating lymphocytes) với các yếu tố lâm sàng và giải phẫu bệnh trong bệnh lý carcinôm tuyến vú xâm nhập.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Hồi cứu 103 mẫu bệnh phẩm UTV xâm nhập đã được nhuộm ER, PR, HER2 và Ki67 tại Bộ môn Mô Phôi - Giải Phẫu Bệnh, Khoa Y, Đại học Y Dược TP.HCM từ 01/2020-12/2021. Đánh giá TILs theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế năm 2014.

Kết quả: Chưa ghi nhận sự liên quan giữa TILs với một số yếu tố lâm sàng như: độ tuổi ($p>0,05$), kích thước u ($p>0,05$), vị trí u ($p>0,05$) và BIRAD ($p>0,05$). Có sự liên quan giữa tỷ lệ TILs với các đặc điểm giải phẫu bệnh: loại mô học ($p<0,05$), độ mô học ($p<0,001$), carcinôm ống tuyến vú tại chỗ (DCIS, $p<0,01$), di căn hạch ($p<0,0001$), hoại tử u ($p<0,0001$), sự biểu hiện dấu ấn ER ($p<0,001$), PR ($p<0,05$), HER2

($p<0,05$), Ki67 ($p<0,05$) và các phân nhóm phân tử ($p<0,01$).

Kết luận: TILs có mối liên hệ với các yếu tố giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy cách đánh giá TILs trên tiêu bản H&E theo nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế 2014 là đáng tin cậy và hữu ích trên thực hành lâm sàng. Vì vậy, chúng tôi khuyến cáo nên đưa tỷ lệ TILs vào diễn giải kết quả giải phẫu bệnh thường quy ở bệnh lý carcinôm tuyến vú xâm nhập.

Từ khóa: Tỷ lệ TILs, carcinoma vú xâm nhiễm, phân loại phân tử UTV.

SUMMARY

THE CORRELATION BETWEEN TUMOR-INFILTRATING LYMPHOCYTES AND CLINICOPATHOLOGICAL FEATURES IN INVASIVE BREAST CARCINOMA

Objectives: To evaluate the correlation between tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) and clinical and pathological features in invasive breast carcinoma.

Materials and methods: A retrospective study on invasive breast carcinoma specimens stained with ER, PR, Her2 and Ki-67 at the Embryology – Pathology Department, School of Medicine, Vietnam National University Ho Chi Minh City from 01/2020 to 12/2021. TILs assessment was conducted according to the guide of an international TILs research group in 2014.

¹Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM,

²Đại học Y Dược TP.HCM,

³Đại học Tây Nguyên,

⁴Bệnh viện Hùng Vương, TP.HCM

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hoàng An

SĐT: 0905909565

Email: nthan@ttn.edu.vn

Ngày nộp bài: 31/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Results: There was no correlation between TILs and some clinical features such as age, tumor size, tumor location, and BIRAD ($p > 0.05$). There was correlation between TILs and pathological features: histology ($p < 0.05$), histological grade ($p < 0.01$), ductal breast carcinoma in situ (DCIS, $p < 0.01$), lymph nodes metastasis ($p < 0.001$), tumor necrosis ($p < 0.001$), expression of ER ($p < 0.001$), PR ($p < 0.05$), Her-2 ($p < 0.05$), Ki-67 ($p < 0.05$) and molecular subtypes ($p < 0.01$).

Conclusion: TILs was found to correlate with pathological features and molecular subtypes. Our study has proven that the evaluation method of TILs on H&E stained slides of the international TILs research group is reliable and helpful in clinical practice. Therefore, we recommend the introduction of TILs rate to the routine pathological report for invasive breast cancer carcinoma.

Key words: TILs, invasive breast carcinoma, molecular subtypes of breast cancer.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư vú (UTV) là căn bệnh ung thư thường gặp ở phụ nữ trên toàn thế giới cũng như ở Việt Nam. Theo Globocan 2020, trên thế giới có hơn 2 triệu ca UTV mới mắc và 627.000 ca tử vong, chiếm tỉ lệ mắc cao nhất trong các loại ung thư ở cả hai giới⁽¹⁾. Theo Bộ Y tế Việt Nam, mỗi năm nước ta có khoảng hơn 15.230 phụ nữ mới mắc và hơn 6.100 người tử vong do UTV⁽²⁾. Gánh nặng bệnh tật và tử vong do UTV gây ra hiện vẫn đang tiếp tục gia tăng.

Thấm nhập lympho bào trong u (Tumor - infiltrating lymphocytes, TILs) phản ánh phản ứng miễn dịch của các tế bào đơn nhân (lympho bào, tương bào) trong cơ thể thấm nhập vào mô đệm u và mô u để chống lại các

tế bào u. Năm 2019, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã khẳng định TILs là một yếu tố tiên lượng quan trọng trong UTV và khuyến cáo đưa việc định lượng TILs vào báo cáo kết quả thường quy dựa trên bản hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs quốc tế năm 2014⁽³⁾. Trên thế giới, nhiều nghiên cứu đã chứng minh tăng tỷ lệ TILs sẽ có tiên lượng và điều trị tốt hơn đặc biệt trong đáp ứng hóa trị tân bổ trợ ở bệnh nhân ung thư vú nhóm tam âm và Her-2 dương tính. Ở Việt Nam, các nghiên cứu về TILs đang ngày càng được quan tâm đặc biệt trong ung thư vú vì lợi ích về dự đoán đáp ứng điều trị tân bổ trợ trong các phân nhóm phân tử. Trên cơ sở đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá TILs ở carcinôm tuyến vú xâm nhập và tìm mối liên quan giữa TILs với các yếu tố lâm sàng, giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử của carcinôm tuyến vú xâm nhập.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân nữ đã được chẩn đoán carcinôm tuyến vú xâm nhập, mẫu mô được nhuộm hóa mô miễn dịch (HMMD) với các dấu ấn ER, PR, HER2 và Ki67 tại Bộ môn Mô phôi- Giải phẫu bệnh, Khoa Y, trường Đại học Y Dược TP.HCM trong thời gian từ 01/01/2020 đến hết ngày 31/12/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng

Bệnh phẩm mô u vú được chẩn đoán giải phẫu bệnh là carcinôm tuyến vú xâm nhập và đã có kết quả HMMD đối với các dấu ấn ER, PR, HER2 và Ki67 tại Bộ môn Mô phôi- Giải phẫu bệnh, Khoa Y, trường Đại học Y Dược TP.HCM.

Tiêu chuẩn loại trừ

Tiêu bản nhuộm H&E và HMMD không đạt. Tiêu bản mất khối vùi nền hoặc khối vùi nền không còn mô u để khảo sát. Bệnh nhân đã được hóa trị, xạ trị, điều trị tân bổ trợ trước phẫu thuật.

Phương pháp nghiên cứu

Sử dụng phương pháp mô tả cắt ngang. Dữ liệu sau khi được quản lý và mã hóa bằng phần mềm Microsoft Excel 2016 sẽ được xử lý bằng phần mềm thống kê Stata, phiên bản 14.2.

Số liệu được tính toán và trình bày dưới dạng bảng hoặc dạng biểu đồ. Khảo sát mối tương quan bằng phép kiểm thống kê Kruskal-Wallis, kiểm định χ^2 và kiểm định Fisher. Mối tương quan được xem là có ý nghĩa khi kiểm định có $p < 0,05$. Các thống kê được thực hiện với độ tin cậy 95%, sai lầm loại I là 0,05.

Quy trình định lượng TILs

Đánh giá loại mô học và phân nhóm phân tử đại diện dựa vào biểu hiện các dấu ấn HMMD liên quan theo WHO 2019, độ mô học sẽ được đánh giá theo hệ thống phân độ Nottingham. Đánh giá và ghi nhận tỷ lệ TILs dưới kính hiển vi quang học ở lam nhuộm H&E một cách độc lập theo hướng dẫn của nhóm nghiên cứu TILs Quốc tế năm 2014⁽³⁾, gồm 5 bước:

Bước 1: Ở độ phóng đại thấp (x40), quan sát toàn bộ tiêu bản, xác định vùng u xâm nhiễm để đánh giá bằng cách xác định bờ xâm nhiễm của u. Không tính vùng hoại tử hoặc thoái hóa hyalin (nếu có).

Bước 2: Xác định vùng mô đệm xung quanh tế bào u xâm nhiễm. Đánh giá mức độ

đa dạng của tỷ lệ TILs trong từng vùng của u.

Bước 3: Ở độ phóng đại lớn (x200-400), xác định các loại tế bào miễn dịch thâm nhập trong mô đệm u (chỉ tính lymphô bào và tương bào).

Bước 4: Ước đoán tỷ lệ TILs và chia thành ba nhóm: thấp (0-10%), trung bình (20-40%) và cao (50-90%).

Bước 5: Đánh giá toàn bộ tiêu bản và tính tỷ lệ trung bình, báo cáo tỷ lệ TILs bằng con số cụ thể, vì như vậy sẽ cung cấp thêm các thông tin thống kê chính xác và chi tiết hơn là chỉ phân loại vào các nhóm thấp, trung bình, cao.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ TILs được chia thành ba phân nhóm: thấp (<10%), trung bình (10-50%) và cao (>50%) dựa theo nghiên cứu của tác giả Mukta và cộng sự năm 2020 trên 101 trường hợp carcinôm tuyến vú xâm nhập⁽⁴⁾.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**Đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học của đối tượng nghiên cứu**

Chúng tôi thu thập được 103 tiêu bản thỏa tiêu chuẩn nghiên cứu nêu trên. Trong nghiên cứu này tuổi trung bình của các bệnh nhân là 56 tuổi. Trong đó, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 32 tuổi và lớn tuổi nhất là 91 tuổi. Phân bố độ tuổi của các trường hợp nghiên cứu trong khoảng từ 40 tuổi đến 70 tuổi. Chúng tôi ghi nhận được vị trí thường gặp của carcinôm tuyến vú xâm nhập là ¼ trên ngoài chiếm 68,93%, kích thước u thường dưới 50mm (pT1 34%, pT2 chiếm 58% và pT3 chiếm 4%). Về loại mô học, có 97 ca (94,17%) được chẩn đoán là carcinôm

tuyến vú xâm nhập dạng không đặc hiệu, 4 ca (3,88%) carcinôm tiểu thùy không đặc hiệu và 2 ca (1,94%) carcinôm tuyến tiết nhầy, các loại mô học khác chưa gặp trong 103 ca chúng tôi khảo sát. Độ mô học chủ yếu là độ II có 75 (72,82%) trường hợp và độ III có 28 trường hợp (27,18%), chưa ghi nhận các độ mô học còn lại. Trong 103 trường hợp, có 25 trường hợp di căn hạch, chiếm 24,3%; sự xuất hiện của hoại tử và DCIS lần lượt là 55 trường hợp và 45 trường hợp, chiếm 53% và 43,7%. Có 73 trường hợp dương tính với ER (chiếm 71%), 68 trường hợp dương tính với PR chiếm 66% và 68 trường hợp dương tính với HER2 (chiếm 67%). Giá trị trung bình của Ki67 là 25,72% (độ lệch chuẩn 17,55%), trong đó, có 33 trường hợp chiếm 32,04% thuộc nhóm Ki67 thấp (<20%), 70 trường hợp (chiếm 67,96%) thuộc nhóm Ki67 cao ($\geq 20\%$). Về phân nhóm các phân tử, có 41 trường hợp thuộc nhóm lòng ống A, là nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất với 39,81% tổng số ca, nhóm lòng ống B- HER2 âm tính có 4 ca chiếm 3,88%, nhóm lòng ống B- HER2 dương tính có 28 ca chiếm 27,18%, nhóm HER2 dương tính có 21 ca chiếm 20,39% và nhóm tam âm có 9 ca chiếm 8,74%.

Mối liên quan giữa TILs với các đặc điểm lâm sàng

Giá trị trung bình của TILs là 20,74%, độ lệch chuẩn 19,94%. Trung vị 15,0% với giá trị nhỏ nhất là 0% và lớn nhất là 85,0%, khoảng tứ phân vị từ 0% đến 85,0%.

Có 39 trường hợp thuộc phân nhóm TILs thấp (chiếm 37,86%), 53 trường hợp thuộc phân nhóm TILs trung bình (chiếm 51,46%)

và 11 trường hợp thuộc nhóm TILs cao (chiếm 10,68%).

Phép kiểm Chi bình phương và Kruskal-Wallis chưa ghi nhận mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ TILs và các yếu tố: tuổi, vị trí u, kích thước u, BIRADS và giai đoạn u ($p > 0,05$). **Mối liên quan giữa TILs với đặc điểm giải phẫu bệnh:**

Ở phân nhóm carcinôm tuyến vú xâm nhập dạng không đặc hiệu (IBC-NST) có 11 trường hợp tỷ lệ TILs ở mức cao (chiếm 11,3%), 52 trường hợp tỷ lệ TILs ở mức trung bình (chiếm 50,49%) trong khi các phân nhóm còn lại TILs chỉ phân bố ở mức thấp và trung bình, không ghi nhận trường hợp nào có tỷ lệ TILs cao. Về độ mô học, độ III có tỷ lệ TILs thấp, trung bình và cao lần lượt chiếm tỷ lệ 17,8%, 53,6% và 28,6% so với độ II, TILs thấp, trung bình và cao lần lượt là 45,3%, 50,7% và 4% thì TILs có tỷ lệ cao hơn ở mức trung bình và cao. Chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs chỉ phân bố từ thấp đến trung bình (9/25 và 16/25) ở các trường hợp di căn hạch, trong khi không có di căn hạch tỷ lệ TILs phân bố ở cả 3 mức. Tỷ lệ TILs ở mức trung bình là 31/45 (chiếm 68,9%) trong các trường hợp có DCIS, khi không có DCIS tỷ lệ TILs ở mức thấp là 28/58 (chiếm 48,3%). Về sự xuất hiện của hoại tử, có 39/55 trường hợp (chiếm 70,9%) TILs ở mức độ trung bình và 10/55 trường hợp (chiếm 18,2%) TILs ở mức độ cao; trong khi không hoại tử, TILs ở mức thấp là 33/48 trường hợp (chiếm 68,8%) và TILs ở mức trung bình là 14/48 (chiếm 29,2%). Số liệu được trình bày trong Bảng 1.

Bảng 1: Liên quan giữa TILs với đặc điểm giải phẫu bệnh

Nội dung	Phân nhóm tỷ lệ TILs (số ca, chiếm %)		
	TILs thấp	TILs trung bình	TILs cao
IBC-NST (N=97)	34 (35,0%)	52 (53,7%)	11 (11,3%)
Carcinom tuyến tiết nhầy (N=2)	02 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Carcinom tiểu thùy- NST (N=4)	03 (75%)	01 (25%)	0 (0 %)
Độ II (N=75)	34 (45,3%)	38 (50,7%)	3 (4%)
Độ III (N=28)	5 (17,8%)	15 (53,6%)	8 (28,6%)
Di căn hạch (N=25)	9 (36%)	16 (64%)	0 (0%)
Không di căn hạch (N=78)	30 (38,5%)	37 (47,4%)	11 (14,1%)
Có DCIS (N=45)	11 (24,4%)	31 (68,9%)	3 (6,7%)
Không DCIS (N=58)	28 (48,3%)	22 (37,9%)	8 (13,8%)
Có hoại tử (N=55)	6 (10,9%)	39 (70,9%)	10 (18,2 %)
Không hoại tử (N=48)	33 (68,7%)	14 (29,2%)	1 (2,1%)

Phép kiểm Kruskal-Wallis cho thấy có mối liên quan giữa tỷ lệ TILs với loại mô học ($p < 0,05$) và độ mô học ($p < 0,001$). Phép kiểm chi bình phương cho thấy mối liên quan giữa TILs với di căn hạch ($p < 0,0001$), DCIS ($p < 0,01$) và hoại tử u ($p < 0,0001$). Phân tích sâu hơn cho thấy tỷ lệ TILs cao khi loại mô học là IBC-NST, độ mô học cao, không di căn hạch, có DCIS và có hoại tử u.

Mối liên quan giữa TILs và các phân nhóm phân tử ung thư vú

Khảo sát về trung bình và trung vị của tỷ lệ TILs theo các nhóm phân tử ung thư vú chúng tôi ghi nhận: nhóm HER2 - dương tính (không lòng ống - non - luminal) có giá trị trung bình của TILs cao nhất đạt 37,96% (độ

lệch chuẩn 25,99%), giá trị nhỏ nhất là 3,30%, lớn nhất là 85,0%. Tiếp đến là nhóm lòng ống B – HER2 âm tính, trung bình là 28,22% (độ lệch chuẩn 17,94%), giá trị nhỏ nhất là 16,87%, lớn nhất là 55,0%. Tỷ lệ TILs ở nhóm lòng ống A có trung bình thấp nhất là 13,13% (độ lệch chuẩn 11,05%), giá trị nhỏ nhất là 0%, lớn nhất là 10,0%. Trong nhóm lòng ống B – HER2-dương, giá trị trung bình của TILs là 17,73% (độ lệch chuẩn 18,86%), giá trị nhỏ nhất là 0%, lớn nhất là 65,0%. Trong nhóm tam âm, giá trị trung bình của TILs là 21,25% (độ lệch chuẩn 17,7%) giá trị nhỏ nhất là 0%, lớn nhất là 52,5%. (Bảng 2)

Bảng 2: Tỷ lệ TILs trung vị và trung bình ở các phân nhóm phân tử ung thư vú

Phân nhóm phân tử UTV	Trung vị	Trung bình
Nhóm lòng ống A	10% (0% - 45%)	13,13% $\pm$ 11,05%
Nhóm lòng ống B - HER2- âm tính	20,5% (16,87% - 70%)	28,22% $\pm$ 17,94%
Nhóm lòng ống B - HER2- dương tính	10% (0% - 65%)	17,73% $\pm$ 18,86%
HER2 - dương tính (không lòng ống - non-luminal)	30% (3,3% - 90%)	37,96% $\pm$ 25,99%
Bộ ba âm tính	20% (0% - 52,5%)	21,25% $\pm$ 17,7%

So sánh sự khác biệt của tỷ TILs trong từng phân nhóm phân tử đại diện bằng phép kiểm Kruskal-Wallis chúng tôi nhận thấy có mối liên quan giữa tỷ lệ TILs và các phân nhóm này ($p < 0,001$). Tiến hành phân tích bằng phép kiểm Kruskal-Wallis, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs trong nhóm tam âm và

HER2+ cao hơn nhóm lòng ống A; tỷ lệ TILs nhóm tam âm tương đương nhóm lòng ống B – HER2-âm..

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs cao khi ER âm tính, PR âm tính, HER2 dương tính và Ki67 cao ($\geq 20\%$). Số liệu được trình bày trong Bảng 3.

Bảng 3: Liên quan giữa TILs với các dấu ấn miễn dịch

Nội dung	Phân nhóm tỷ lệ TILs (số ca, chiếm %)		
	TILs thấp	TILs trung bình	TILs cao
ER dương (N=73)	33 (45,2%)	36 (49,3%)	4 (5,5%)
ER âm (N=30)	6 (20%)	17 (56,7%)	7 (23,3%)
PR dương (N=68)	32 (47%)	34 (50%)	2 (3%)
PR âm (N=35)	7 (20%)	19 (54,3%)	9 (25,7%)
HER2 dương (N=49)	17 (34,7%)	23 (47%)	9 (18,3%)
HER2 âm (N=54)	22 (40,7%)	30 (55,6%)	2 (3,7%)
Ki-67 cao (N=70)	22 (31,4%)	38 (54,3%)	10 (14,3%)
Ki-67 thấp (N=33)	17 (51,5%)	15 (45,5%)	1 (3%)

Phép kiểm chi bình phương cho thấy mối liên quan có ý nghĩa thống kê giữa tỷ lệ TILs với các dấu ấn hóa mô miễn dịch: sự biểu hiện dấu ấn ER ($p < 0,001$), sự biểu hiện dấu ấn PR ($p < 0,05$), sự biểu hiện dấu ấn HER2 ($p < 0,05$) và sự biểu hiện dấu ấn Ki67 ($p < 0,05$).

IV. BÀN LUẬN

Khảo sát 103 trường hợp, chúng tôi tính được tỷ lệ trung bình của TILs là 20,74%, độ lệch chuẩn 19,94%. Trung vị 15,0% với giá trị nhỏ nhất là 0% và lớn nhất là 85,0%, khoảng tứ phân vị từ 0% đến 85,0%. Sự phân bố của tỷ lệ TILs cho thấy tỷ lệ TILs không tuân theo luật phối chuẩn với phần lớn trường hợp tập trung ở nhóm TILs thấp và trung bình, chỉ có một số ít ở nhóm TILs cao. Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận được sự liên quan của TILs với một số yếu tố lâm sàng nhưng ghi nhận được sự liên quan

giữa TILs với các yếu tố giải phẫu bệnh, gồm: loại mô học ($p < 0,05$), độ mô học ($p < 0,001$), di căn hạch ($p < 0,0001$), DCIS ($p < 0,01$), hoại tử ($p < 0,0001$), các biểu hiện dấu ấn sinh học: ER, PR, HER2, Ki67 ($p < 0,05$) và các phân nhóm phân tử ($p < 0,01$). Những kết quả trên phù hợp với các nghiên cứu có cỡ mẫu lớn về TILs trên thế giới mà chúng tôi tìm thấy. Theo đó, nghiên cứu của tác giả Loi và cộng sự năm 2019 trên 2148 trường hợp ung thư vú xâm nhiễm ghi nhận giá trị trung bình của tỷ lệ TILs là 23%, độ lệch chuẩn là 20% ⁽⁵⁾; nghiên cứu của tác giả Cha,

tác giả Huang và tác giả Tâm^(6,7,8) lần lượt ghi nhận giá trị trung bình của tỷ lệ TILs là 27,6%; 22,3% và 24,3%; chỉ chênh lệch khoảng 2 – 5% là một con số không đáng kể. Như vậy, kết quả này gần như phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi.

Về phân nhóm mức độ TILs, nghiên cứu của tác giả Denkerk và cộng sự năm 2017 trên 3771 trường hợp, tỷ lệ các nhóm TILs thấp, trung bình, cao lần lượt là 44,5%; 36,3% và 19,2%⁽⁹⁾. Nghiên cứu của tác giả Tâm⁽⁸⁾ cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ các nhóm TILs thấp, trung bình, cao lần lượt là 42,5%; 47,4% và 10,1%. Chúng tôi ghi nhận có sự khác biệt về phân nhóm mức độ TILs so với nghiên cứu của tác giả Mukta và nghiên cứu của tác giả Parmesh^(4,10), hai nghiên cứu này có tỷ lệ TILs ở mức thấp, trung bình và cao lần lượt là 24,75%; 29,7%; 45,55% và 14,7%; 52,9%; 32,14%. Sự khác biệt có thể do cỡ mẫu nghiên cứu có sự chênh lệch. Tuy nhiên, nhìn chung số liệu ghi nhận được vẫn tương đối thống nhất trong các nghiên cứu.

Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra kết luận có mối liên quan thuận giữa tỷ lệ TILs với loại mô học ($p < 0,05$) và độ mô học ($p < 0,001$). Tương tự như trong nghiên cứu của các tác giả: Nuri, Mukta và Huang^(7,4,11) chúng tôi ghi nhận giá trị trung bình và trung vị của TIL tăng khi thuộc nhóm carcinoma tuyến vú xâm nhập và độ mô học tăng.

Tuy nhiên, chúng tôi chưa tìm ra mối liên quan giữa tỷ lệ TILs với yếu tố giai đoạn u và kích thước u ($p > 0,05$). Điều này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Huang và cộng sự

năm 2019 nhưng lại không phù hợp với kết luận của các tác giả còn lại⁽⁷⁾.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên quan nghịch giữa tỷ lệ TILs và di căn hạch ($p < 0,0001$). Khi có di căn hạch tỷ lệ TILs sẽ thấp hơn so với không có di căn hạch, kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Giuseppe⁽¹²⁾ nhưng lại không tương đồng với kết quả của Mukta và Nuri^(4,11). Sự khác biệt này có thể do số lượng hạch được bóc tách và số lượng hạch di căn có thể khảo sát được. Về có DCIS và có hoại tử, nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận mối liên quan nghịch giữa TILs với DCIS và mối liên quan thuận giữa TILs với hoại tử ($p < 0,01$) nhưng hiện chúng tôi chưa tìm được nghiên cứu nào mô tả chi tiết tỷ lệ TILs khi có sự xuất hiện của hai tổn thương trên nên chưa có dữ liệu để so sánh.

Cả bốn nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Dieci, tác giả Parmesh và tác giả Tâm đều cho kết quả tỷ lệ TILs mẫu bệnh phẩm mô cao khi không có sự biểu hiện dấu ấn ER và PR ($p < 0,001$). Điều này cũng phù hợp với ghi nhận của tác giả Nuri và cộng sự năm 2018 trên 1489 trường hợp^(8,10,11,13).

Khi phân tích sự biểu hiện HER2 chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs ở nhóm HER2 dương cao hơn nhóm HER2 âm, mối liên quan này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt so với nghiên cứu của tác giả Nuri và Huang^(7,11), hai nghiên cứu của hai tác giả trên ghi nhận tỷ lệ TILs khi HER2 dương thấp hơn HER2 âm. Tuy nhiên, kết luận này của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của Dieci và cộng sự

năm 2015 trên 823 trường hợp, góp phần ủng hộ cho giả thiết của chúng tôi đưa ra⁽¹³⁾.

Nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Giuseppe, tác giả Tâm và tác giả Nuri đều ghi nhận có sự khác biệt của giá trị TILs trong 2 nhóm Ki-67 cao và Ki-67 thấp ($p < 0,001$). Giá trị trung bình của tỷ lệ TILs trong nhóm Ki-67 cao cao hơn nhóm Ki-67 thấp^(8,11,12).

Tỷ lệ TILs trong nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với tác giả Tâm và tác giả Huang (so sánh bằng số trung vị), chỉ chênh lệch từ 2 – 15%. Trong nhóm lòng ống A và HER2 dương, trung vị và khoảng tứ phân vị gần như giống nhau^(7,8).

Nghiên cứu của chúng tôi, tác giả Tâm và tác giả Huang đều ghi nhận có sự khác biệt của giá trị TILs trong các phân nhóm phân tử đại diện ($p < 0,001$)^(7,8). Khi phân tích bằng phép kiểm Kruskal-Wallis, chúng tôi ghi nhận tỷ lệ TILs trong nhóm tam âm và HER2+ cao hơn nhóm lòng ống A (lần lượt là 10% và 20%). Trong nghiên cứu của tác giả Denkert và cộng sự năm 2017 trên 3771 trường hợp ghi nhận tỷ lệ TILs nhóm tam âm và nhóm HER2+ cao hơn so với nhóm lòng ống A và lòng ống B – HER2-âm ($p < 0,001$)⁽⁹⁾. Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận nhóm tam âm và nhóm lòng ống B- HER2 âm có tỷ lệ TILs tương đương nhau, 20% và 20,5%, có sự khác biệt với nghiên cứu của 3 tác giả trên. Ở trên là những nhận định, bàn luận sơ bộ của chúng tôi về tỷ lệ TILs trong từng phân nhóm phân tử vì không có nhiều dữ liệu để so sánh. Nghiên cứu của chúng tôi và cả 3 tác giả còn lại cỡ mẫu đều khá nhỏ,

số lượng trường hợp thuộc 2 nhóm HER2+ và tam âm quá ít (chỉ trên dưới 20 trường hợp). Vì vậy, cần thực hiện nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để tìm ra con số chính xác đại diện cho quần thể.

KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu của chúng tôi chưa ghi nhận được sự liên quan của TILs với một số yếu tố lâm sàng nhưng ghi nhận được sự liên quan với yếu tố giải phẫu bệnh và phân nhóm phân tử, cụ thể: chúng tôi ghi nhận mối liên quan thuận giữa TILs với loại mô học, độ mô học, hoại tử u, sự biểu hiện của dấu ấn HER2 và Ki67; mối liên quan nghịch giữa TILs với di căn hạch, DCIS và sự biểu hiện của dấu ấn ER, PR. Nghiên cứu của chúng tôi góp phần minh chứng cho đề xuất của WHO và nhóm Nghiên cứu TILs Quốc tế 2014 là đáng tin cậy, thực hiện được trên tiêu bản sẵn có ở bệnh nhân ung thư vú, đánh giá được nhiều lần và không làm tăng thêm chi phí cho bệnh nhân. Từ những nhận định trên, chúng tôi đề nghị TILs nên được đưa vào đánh giá cho mỗi trường hợp ung thư vú xâm nhập trên thực hành lâm sàng. Chúng tôi khuyến cáo cần một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và theo dõi được quá trình điều trị của bệnh nhân để đánh giá được mối liên quan của TILs với yếu tố tiên lượng và điều trị cho bệnh nhân carcinôm tuyến vú xâm nhập.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality

- Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries". CA Cancer J Clin. 2020; 71(3): 209-249.
2. **Quyết định 3128/QĐ-BYT** Về việc ban hành tài liệu chuyên môn "Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú" (Bộ Y tế) (2020)
 3. **WHO Classification of Tumours** - 5th Edition - Breast Tumors (2019), IARC Library Publication, Lyon.
 4. **Mukta Pujania, Harsh Jainb, Varsha Chauhana, Agarwal C.** Evaluation of Tumor infiltrating lymphocytes in breast carcinoma and their correlation with molecular subtypes, tumor grade and stage. Breast Disease 2020;1(2020):1-9.
 5. **Loi S., Drubay D., Adams S.** Tumor-Infiltrating Lymphocytes and Prognosis: A Pooled Individual Patient Analysis of Early-Stage Triple-Negative Breast Cancers. J Clin Oncol. 2019;37(7):559-569.
 6. **Yoon Jin Cha, Sung Gwe Ahn,** Soong June Bae, et al. Comparison of tumor-infiltrating lymphocytes of breast cancer in core needle biopsies and resected specimens: a retrospective analysis. Breast Cancer Research and Treatment. 2018, 171(2), 295-302.
 7. **Huang J., Chen X., Fei X.** Changes of Tumor Infiltrating Lymphocytes after Core Needle Biopsy and the Prognostic Implications in Early Stage Breast Cancer: A Retrospective Study. Cancer Res Treat. 2019;51(4):1336-1346.
 8. **Tâm PM.** Khảo sát tương hợp tỉ lệ thâm nhập lympho bào u trong ung thư biểu mô vú xâm nhiễm giữa mẫu sinh thiết lõi kim và mẫu bệnh phẩm mổ. Luận văn thạc sĩ y học. Đại học Y Dược thành phố Hồ Chí Minh; 2021.
 9. **Denkert C., von Minckwitz G., Darb-Esfahani S.** Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018;19(1):40-50.
 10. **Parmesh P.; Parinitha S.S.** "Evaluation of tumour infiltrating lymphocytes in core needle biopsies and resected specimens of breast carcinoma", Journal of Pathology of Nepal, 2020; 10(3): 1711-1717.
 11. **Nuri J., Hee J.** "Prognostic Value of Tumor-infiltrating Lymphocytes Density Assessed Using a Standardized Method Based on Molecular Subtypes and Adjuvant Chemotherapy in Invasive Breast Cancer", Ann Surg Oncol, 2018.
 12. **Giuseppe A., Giuseppe B.** "Histopathological Evaluation of Tumour-Infiltrating Lymphocytes (TILs) as Predictive Biomarker for Hormone Receptor Status, Proliferative Activity and Clinical Outcome in Her-2 Positive Breast Cancer", Appl.Sci. 2021; 11: 6788.
 13. **Dieci M.V., Mathieu M.C., Guarneri V.** Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in two phase III randomized adjuvant breast cancer trials. Ann Oncol. 2015;26(8):1698-704

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ BEVACIZUMAB PHỐI HỢP TC TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TIẾN TRIỂN, TÁI PHÁT, DI CĂN TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI

Nguyễn Thị Mai Lan¹, Đinh Thị Hải Duyên¹, Bùi Vinh Quang¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị và độc tính phác đồ Bevacizumab kết hợp với TC trên bệnh nhân ung thư cổ tử cung tiến triển, tái phát, di căn.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang hồi cứu kết hợp tiền cứu, đối tượng nghiên cứu 33 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, tiến triển, di căn được điều trị Bevacizumab kết hợp Paclitaxel-Carboplatin tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ 10/2018 đến 06/2021.

Kết quả: Tỷ lệ bệnh nhân giảm triệu chứng cơ năng trên lâm sàng là 72,2%. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng một phần là 60,6%, tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn là 6,1%, tỷ lệ bệnh nhân tiến triển là 12,1%. Lợi ích lâm sàng đạt 87,9%. Tác dụng không mong muốn chủ yếu độ I và II. Hay gặp nhất là hạ bạch cầu trung tính chiếm 57,6%.

Kết luận: Phác đồ cho kết quả tốt và tương đối an toàn.

Từ khóa: Ung thư cổ tử cung, Bevacizumab, TC

SUMMARY

THE EFFICACY OF PACLITAXEL-CARBOPLATIN PLUS BEVACIZUMAB IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE, RECURRENT, METASTATIC CERVICAL CANCER IN HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Objective: Evaluating efficacy and adverse events in patients with progressive, recurrent, metastatic cervical cancer treated with Paclitaxel-Carboplatin plus Bevacizumab.

Patients and methods: A cross-sectional descriptive retrospective and prospective, on 33 patients with progressive, recurrent, metastatic were treated with Paclitaxel-Carboplatin plus Bevacizumab in Hanoi Oncology Hospital from October 2018 to June 2021.

Research results: The proportion of patients with clinical symptom relief was 72,2%. The partial response rate, complete response rate and progression disease rate were 60,6%; 6,1% and 12,1%, respectively. The clinical benefit rate is 87,9%. The most common adverse events were mainly grade I and grade II. The most common all-grade adverse event was neutropenia (57,6%).

Conclusions: The regimen had good efficacy and was relatively safe.

Key words: Cervical cancer, Paclitaxel-Carboplatin, Bevacizumab

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (UTCTC) là một trong những bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở phụ nữ. Theo GLOBOCAN 2018, UTCTC

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Tác giả liên hệ: Đinh Thị Hải Duyên

SĐT: 0988438598

Email: dinhhaiduyen1986@gmail.com

Ngày nộp bài: 29/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

đứng hàng thứ 3 về tỷ lệ mắc mới và là nguyên nhân gây tử vong thứ 4 ở phụ nữ trên toàn thế giới [1]. Ở Việt Nam, theo ghi nhận ung thư năm 2010, tỷ lệ mắc là 13,6/100.000, số ca mới mắc là 5.664.

Tại thời điểm chẩn đoán, có khoảng 8% bệnh nhân UTCTC đã có di căn xa. Đối với các trường hợp giai đoạn sớm, sau khi điều trị triệt căn phần lớn bệnh tái phát tại chỗ, tỷ lệ tái phát di căn xa dao động khoảng 15 - 61% theo một số nghiên cứu. Với những bệnh nhân giai đoạn muộn, hóa chất là phương pháp điều trị tối ưu để kiểm soát, giảm nhẹ triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Tuy nhiên, tỷ lệ đáp ứng của UTCTC đối với hóa chất còn chưa cao khoảng 4,5 - 30% [2].

Thời gian gần đây với sự ra đời của các hoạt chất mới và đặc biệt là kỷ nguyên của điều trị nhắm trúng đích, tỷ lệ đáp ứng và thời gian sống thêm của người bệnh UTCTC đã được cải thiện đáng kể. Bevacizumab là một kháng thể đơn dòng kháng yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF) có khả năng gắn kết với tất cả đồng dạng VEGF-A qua đó sẽ ức chế quá trình tăng sinh mạch và hoạt hoá tế bào ung thư, hạn chế sự phát triển của khối u. Một số nghiên cứu lâm sàng đã chứng minh tác dụng của Bevacizumab trong điều trị UTCTC tái phát di căn và được phê duyệt tại Mỹ và Châu Âu [3]. Tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, điều trị UTCTC tái phát, di căn bằng phác đồ hóa chất kết hợp với Bevacizumab đã bắt đầu tiến hành năm 2016. Tuy nhiên cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá về kết quả cũng như độc tính của phác đồ. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài này với hai mục tiêu sau:

1. *Đánh giá đáp ứng điều trị của phác đồ TC kết hợp Bevacizumab trong ung thư cổ tử cung tái phát, tiến triển, di căn.*

2. *Nhận xét một số độc tính của phác đồ điều trị*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Gồm 33 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát, tiến triển, di căn được điều trị Bevacizumab kết hợp Paclitaxel-Carboplatin

2.2 Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Khoa ĐT NTBN TYC, Nội 3 TYC và khoa Nội 2 bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Thời gian nghiên cứu: từ 10/2018 đến 06/2021

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTCTC tiến triển, di căn xa, tái phát không có chỉ định điều trị tại chỗ tại vùng bằng phẫu thuật, tia xạ.
- Được chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô vảy hoặc tuyến của cổ tử cung.
- Chỉ số toàn trạng còn tốt: PS 0-2.
- Có tổn thương đích đánh giá được đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST
- Điều trị ít nhất 3 chu kỳ Bevacizumab phối hợp Paclitaxel + Carboplatin.
- Chức năng gan thận tùy xương trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.
- Ghi chép đầy đủ và thông tin theo dõi sau điều trị.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân không phù hợp một trong những tiêu chuẩn lựa chọn ở trên.
- Bệnh nhân mắc các bệnh mãn tính khác có nguy cơ tử vong gần.
- Bệnh nhân mắc ung thư thứ 2.
- Các trường hợp có di căn não.

2.3 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: 33 BN tham gia NC

2.4 Đánh giá đáp ứng

- ❖ Đánh giá đáp ứng điều trị:
 - Đáp ứng cơ năng: So sánh sự thay đổi các triệu chứng cơ năng trước và sau điều trị
 - Chỉ số toàn trạng trước và sau điều trị.
 - Chỉ số các chất chỉ điểm khối u trước và sau điều trị.
 - Đánh giá đáp ứng thực thể gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh ổn định, bệnh tiến triển dựa trên các phương tiện chẩn đoán hình ảnh, theo tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng khối u đặc (RECIST- Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) (phần phụ lục 2)
- ❖ Đánh giá tác dụng không mong muốn
 - Phân độ tác dụng phụ không mong muốn dựa theo tiêu chuẩn của CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) phiên bản năm 2009.

2.5 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 Đặc điểm giai đoạn bệnh ban đầu

Bảng 2.1. Giai đoạn bệnh ban đầu

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giai đoạn ban đầu	I	6	18,2
	II	10	30,3
	III	8	24,2
	IVa	3	9,1
	IVb	6	18,2
Tổng		33	100

Nhận xét: Giai đoạn II chiếm tỉ lệ cao nhất là 10 bệnh nhân (30,3%), tiếp theo giai đoạn III có 8 bệnh nhân (24,2%), giai đoạn IVa và IVb chiếm tỷ lệ lần lượt là 9,1% và 18,2%.

Bảng 2.2. Triệu chứng khi tái phát

Đặc điểm		Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Triệu chứng khi tái phát	Khám định kỳ phát hiện tổn thương	15	55,6
	Nổi hạch cổ, bẹn	9	33,3
	Đau xương	2	7,4
	Ra máu âm đạo	1	3,7
Tổng		27	100

Nhận xét: Tái phát chủ yếu do đi khám định kỳ phát hiện ra tổn thương chiếm 55,6% các trường hợp.

Kết quả điều trị**Bảng 2.3. Số chu kì điều trị**

Tổng số chu kì điều trị	192
Trung bình	5,81±0,58
Giá trị nhỏ nhất	3
Giá trị lớn nhất	6

Nhận xét: Tổng số chu kỳ điều trị là 192. Số chu kỳ trung bình là 5,81±0,58. BN được điều trị ít nhất 3 chu kỳ, BN được điều trị nhiều nhất 6 chu kỳ.

Bảng 2.4. Đáp ứng cơ năng

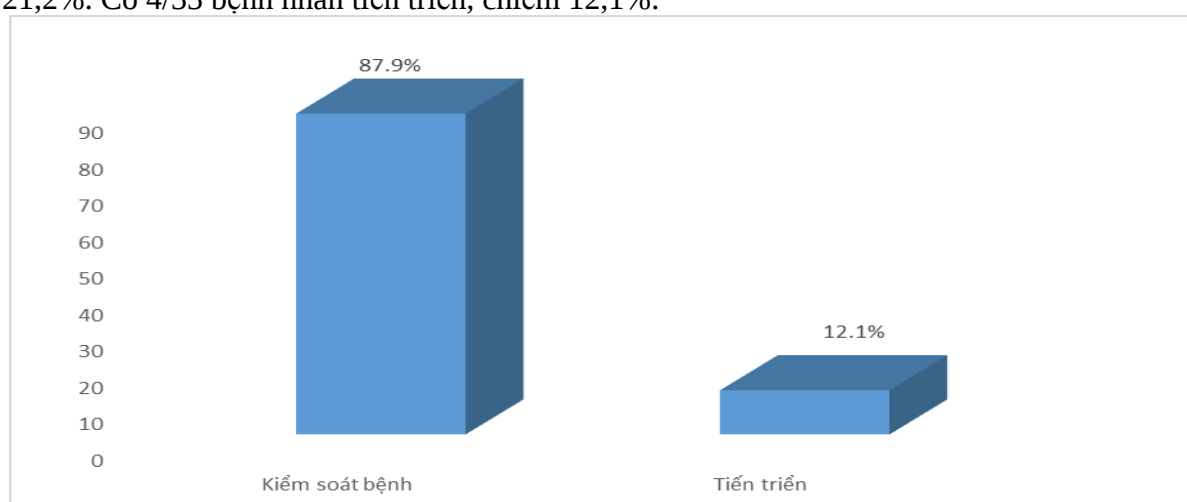
Cải thiện triệu chứng cơ năng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Giảm	13	72,2
Giữ nguyên	1	5,5
Tăng	4	22,3

Nhận xét: Các triệu chứng cơ năng phần lớn được cải thiện, chiếm 72,2%. Có 4/12 trường hợp triệu chứng nặng lên, chiếm 22,3%.

Bảng 2.5. Đáp ứng thực thể

Đáp ứng	Số bệnh nhân (n)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	6,1
Đáp ứng một phần	20	60,6
Bệnh giữ nguyên	7	21,2
Bệnh tiến triển	4	12,1
Tổng	33	100

Nhận xét: Có 2/33 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm 6,1%. Phần lớn bệnh nhân đạt được đáp ứng một phần là 60,6% (20/33 bệnh nhân), bệnh giữ nguyên chiếm tỷ lệ 21,2%. Có 4/33 bệnh nhân tiến triển, chiếm 12,1%.

**Biểu đồ 2.1. Tỷ lệ kiểm soát bệnh**

Nhận xét: Tỷ lệ kiểm soát bệnh (bao gồm đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần, bệnh giữ nguyên) là 87,9%.

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

Bảng 2.6. Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết

Tác dụng phụ	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Hạ BC	15	45,5	4	12,1	11	33,3	2	6,1	1	3
Hạ BC trung tính	10	30,3	6	18,2	13	39,4	3	9,1	1	3
Hạ huyết sắc tố	11	33,3	16	48,5	4	12,1	2	6,1	0	0
Hạ tiểu cầu	24	72,7	6	18,2	2	6,1	1	3	0	0

Nhận xét: Tác dụng phụ trên mỗi bệnh nhân được tính theo độ cao nhất trong số các chu kỳ điều trị của bệnh nhân.

Tác dụng phụ huyết học thường gặp là hạ bạch cầu và huyết sắc tố, chủ yếu là độ I, II.

Hạ tiểu cầu ít gặp hơn và chỉ có 1/31 bệnh nhân bị hạ độ III.

Bảng 2.7. Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết

Tác dụng phụ	Độ 0		Độ I		Độ II		Độ III		Độ IV	
	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Tăng men gan	22	66,7	7	21,2	4	12,1	0	0	0	0
Tăng creatinin	31	93,9	2	6,1	0	0	0	0	0	0
Nôn, buồn nôn	16	48,4	12	36,4	5	15,2	0	0	0	0
Viêm miệng	28	84,8	3	9,1	2	6,1	0	0	0	0
Tiêu chảy	28	84,8	5	15,2	0	0	0	0	0	0
Tăng huyết áp	32	97	1	3	0	0	0	0	0	0
Chảy máu	32	97	1	3	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

- Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết chủ yếu là độ I, thường gặp nhất là trên đường tiêu hóa với tỷ lệ nôn/buồn nôn 51,6%; viêm miệng 15,2%; tiêu chảy 15,2%.

Tác dụng phụ trên gan với biểu hiện tăng men gan AST/ALT cũng thường gặp với tỷ lệ 33,3%, trong đó phần lớn là tăng men gan

độ II, không có trường hợp nào tăng men gan độ III, IV.

- Tác dụng phụ trên thận ít gặp với tỷ lệ tăng Ure/Creatinin độ I chiếm 6,1%, không có trường hợp nào độ II, III, IV.

- Tác dụng phụ tăng huyết áp chỉ gặp 1/31 bệnh nhân, chiếm 3,0% và chỉ ở độ I.

- Tác dụng phụ chảy máu (tiểu máu) chỉ gặp 1/33 bệnh nhân, chiếm 3,0% và chỉ ở độ I.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Giai đoạn ban đầu

Giai đoạn bệnh ban đầu là yếu tố quan trọng tiên lượng tái phát di căn của bệnh. 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 81,8% trường hợp tái phát sau điều trị, 18,2% trường hợp có di căn xa ngay từ thời điểm chẩn đoán. Theo số liệu nghiên cứu của SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) cho thấy chỉ khoảng 8% bệnh nhân UTCTC có di căn xa từ đầu [4]. Kết quả có sự chênh lệch có thể lý giải vì chúng tôi chỉ lựa chọn những bệnh nhân đã ở giai đoạn muộn đưa vào nghiên cứu nên tỷ lệ di căn xa sẽ cao hơn.

4.2. Đáp ứng cơ năng

Theo kết quả thu được ở bảng 2.4, chỉ có 9/33 bệnh nhân UTCTC tái phát di căn có triệu chứng chủ yếu là tự sờ thấy hạch cổ, bẹn. Kết quả sau hóa trị cho thấy, tỷ lệ thuyên giảm những triệu chứng là 72,2%. Tác giả Nguyễn Thị Thoa khi nghiên cứu hiệu quả phác đồ hóa chất Paclitaxel – Cisplatin trên bệnh nhân UTCTC tái phát di căn tại bệnh viện K (2014) cho kết quả cải thiện triệu chứng là 64,3% [5].

4.3. Đáp ứng thực thể

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 33 bệnh nhân UTCTC tái phát di căn được điều trị hóa chất Paclitaxel – Carboplatin kết hợp thêm Bevacizumab, có 2/31 bệnh nhân đạt được đáp ứng hoàn toàn, chiếm 6,1%, tỷ lệ đáp ứng một phần là 60,6%. Tỷ lệ đáp ứng chung của phác đồ là 66,7%.

Paclitaxel – Cisplatin cho UTCTC tái phát

di căn ở nhánh 1, kết hợp thêm Bevacizumab ở nhánh 2. Kết quả tỷ lệ đáp ứng ở nhánh 2 là 50,4% so với nhánh 1 là 45%, trong đó tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn là 15,7% so với nhánh 1 là 7,8% [6]. 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.

4.4. Tác dụng phụ trên hệ tạo huyết

Tác dụng phụ 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.

- Hạ bạch cầu và bạch cầu trung tính

Kết quả tác dụng phụ cao nhất trên mỗi bệnh nhân qua các chu kỳ điều trị trong nghiên cứu của chúng tôi thu được tỷ lệ hạ bạch cầu và bạch cầu hạt là 54,5%; chủ yếu là hạ độ I – II, chỉ có 9,1% BN hạ bạch cầu độ III – IV, không có BN nào sốt hạ BC.

Tác giả Nguyễn Thị Thoa (2014) khi đánh giá về tác dụng phụ của phác đồ hóa chất Paclitaxel – Cisplatin trên bệnh nhân UTCTC tái phát di căn thấy tỷ lệ hạ bạch cầu độ III – IV là 13,6% [5]. Nghiên cứu JGOG05 (2014) công bố kết quả tỷ lệ hạ bạch cầu độ III – IV trên nhóm sử dụng Paclitaxel – Carboplatin là 45%. Nghiên cứu Monk và CS cũng cho kết quả tương tự với tỷ lệ hạ bạch cầu và bạch cầu hạt độ III- IV lần lượt 63,4% và 76,2% [7].

Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả khi kết hợp hóa chất và Bevacizumab, tác dụng phụ hạ bạch cầu cũng như hạ độ III - IV thấp hơn nhiều so với các nghiên cứu trên - chỉ điều trị hóa chất đơn thuần. Lý do có thể là

trong nghiên cứu của chúng tôi có sử dụng cả phác đồ Paclitaxel – Carboplatin ít tác dụng phụ lên bạch cầu hơn và một số bệnh nhân đã được dự phòng thuốc tiêm tăng bạch cầu. Trong nghiên cứu GOG 240, các tác giả cũng kết luận không có sự khác biệt về tác dụng phụ hạ bạch cầu giữa 2 nhóm điều trị hóa chất có hay không kết hợp Bevacizumab [6].

- Hạ huyết sắc tố

Kết quả ở bảng 2.6 cho thấy tỷ lệ hạ huyết sắc tố là 69,7%; trong đó hầu hết là hạ độ I-II, chiếm 54,9%; chỉ có 2/31 bệnh nhân hạ độ III, chiếm 6,1%. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thoa (2014) [5], Curtin (2001) về tác dụng phụ của Paclitaxel – Cisplatin đơn thuần cũng cho kết quả tương tự, tỷ lệ hạ huyết sắc tố độ III – IV lần lượt là 8,6% và 10%.

- Hạ tiểu cầu

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ hạ tiểu cầu gặp ở 24,3% bệnh nhân; chỉ có 1/31 bệnh nhân bị hạ độ III và phải dừng điều trị, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Thoa (2014) là 29,3%, Kitagawa (2014) là 24,6% khi điều trị bệnh nhân UTCTC tái phát di căn với phác đồ Paclitaxel– Carboplatin.

4.5. Tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết

Các tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết thường được ghi nhận như tác dụng phụ trên gan, thận và tác dụng phụ trên đường tiêu hóa: nôn, buồn nôn, viêm miệng, tiêu chảy. Ngoài ra trong các nghiên cứu về điều trị Bevacizumab có thể gặp tác dụng phụ tăng huyết áp, xuất huyết

- Tác dụng phụ trên gan, thận:

Theo kết quả bảng 2.7, tác dụng phụ trên gan biểu hiện qua tăng men gan AST/ALT ít gặp với tỷ lệ 33,3% trong đó chủ yếu là độ I,

không có trường hợp nào tăng men gan độ III - IV.

Khi so sánh gián tiếp với kết quả nghiên cứu của tác giả Nguyễn Thị Thoa (2014), Kitagawa (2014), chúng tôi thấy tác dụng phụ trên gan thận khi thêm Bevacizumab với hóa chất trong điều trị không tăng lên.

- Tác dụng phụ trên đường tiêu hóa

Bảng 2.7 cho thấy tác dụng phụ trên đường tiêu hóa nhẹ, chỉ có độ I, thường gặp là nôn/buồn nôn 51,6%, viêm miệng 15,2%, tiêu chảy 15,2%.

- Tác dụng phụ khác

Một trường hợp xuất hiện tăng huyết áp trong quá trình điều trị nhưng chỉ ở mức độ I và được kiểm soát ổn định bằng thuốc, chiếm 3%.

Tỷ lệ tăng huyết áp trong nghiên cứu GOG 240 là 25%, cao hơn nhiều so với kết quả của chúng tôi. Nghiên cứu này cũng không ghi nhận trường hợp nào chảy máu bàng quang, chỉ 3% bệnh nhân chảy máu âm đạo, 2% chảy máu tiêu hóa

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

Qua nghiên cứu 33 bệnh nhân ung thư CTC tái phát di căn được điều trị phác đồ Bevacizumab kết hợp TC tại bệnh viện UBHN, chúng tôi đưa ra được các kết luận sau:

1. Kết quả điều trị

- Tỷ lệ BN giảm triệu chứng cơ năng trên lâm sàng là 72,2%.
- Tỷ lệ bệnh nhân ĐU^{TB}: 66,7% (ĐU^{HT} là 6,1%; ĐU^{MP} là 60,6%). Lợi ích lâm sàng đạt 87,9%.

2. Một số tác dụng không mong muốn

- Phác đồ dung nạp tốt.
- Chủ yếu độc tính độ I và độ II. Hay gặp nhất là hạ BCTT (57,6%).
- Các tác dụng phụ khác: tăng men gan, tiêu chảy, nôn, buồn nôn, viêm miệng... đều ở mức độ nhẹ không ảnh hưởng đến quá trình ĐT.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Yang YC, Shen J, Tate JE, Wang KG, Su TH, Wang KL, Jeng CJ, Chen HS, Chiang S, Crum CP: Cervical cancer in young women in Taiwan: prognosis is independent of papillomavirus or tumor cell type. *Gynecol Oncol* 1997, 64(1):59-63.
2. Ries LAG MD, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2004. National Cancer Institute; Bethesda, MD 2007.
3. (2005) NTT: Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, mô bệnh học và kết quả điều trị ung thư cổ tử cung giai đoạn IIb-IIIb tại bệnh viện K từ 2003-2005. Luận văn Thạc sỹ y học. Hà Nội.
4. Ries LAG HD, Krapcho M, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975 to 2003. National Cancer Institute, Bethesda, MD 2006.
5. Thoa NT: Đánh giá hiệu quả phác đồ hóa chất Paclitaxel - Cisplatin trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát, di căn xa tại bệnh viện K. *Y học Việt Nam* 2014, 4(2):25-30.
6. Power P SG, Oza A et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;114(3):410-414.
7. Curtin JP, Blessing JA, Webster KD, Rose PG, Mayer AR, Fowler WC, Jr., Malfetano JH, Alvarez RD: Paclitaxel, an active agent in nonsquamous carcinomas of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2001, 19(5):1275-1278.
8. Kitagawa R KN, 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* 2015; 33:2129.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ CỔ TỬ CUNG TÁI PHÁT TẠI CHỖ TẠI VÙNG BẰNG KỸ THUẬT XẠ TRỊ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚI ĐÀ NẴNG

Nguyễn Thị Hằng¹, Nguyễn Thị Kim Thanh¹, Nguyễn Phạm Thanh Nhân²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị ung thư cổ tử cung tái phát tại chỗ tại vùng bằng kỹ thuật xạ trị tại bệnh viện ung bướu Đà Nẵng.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả loạt 8 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát đã xạ trị trước đó và có chỉ định điều trị xạ trị lại tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng từ tháng 1/2019 đến hết tháng 9/2021.

Kết quả: Tất cả 8 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều từ 45 tuổi trở lên. Có 4 bệnh nhân chỉ xạ trị áp sát, 4 bệnh còn lại kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát. Có 7 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn tại u và 1 bệnh nhân vẫn còn u dai dẳng sau 3 tháng kết thúc điều trị. Có 2 bệnh nhân viêm bàng quang độ 2 và 1 bệnh nhân viêm trực tràng độ 1. Có 4 bệnh nhân xuất hiện viêm trực tràng chảy máu và có thiếu máu mức độ nhẹ trên lâm sàng giai đoạn muộn. Có 4 bệnh nhân có xơ chít âm đạo và cần phải nong âm đạo sau đó. Có 1 bệnh nhân tái phát tại hố ngồi trực tràng và tử vong sau 19 tháng, 1 bệnh nhân di căn phổi, 6 bệnh nhân còn lại đều chưa xuất hiện tổn thương

tái phát hay di căn xa sau thời gian theo dõi tối đa 22 tháng.

Kết luận: Xạ trị lại cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát tại chỗ tại vùng là phương pháp điều trị có thể dung nạp, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao, tác dụng phụ có thể chấp nhận được. Cần thêm thời gian theo dõi để đánh giá thời gian không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ.

Từ khóa: ung thư cổ tử cung tái phát, xạ trị áp sát, viêm bàng quang, viêm trực tràng.

SUMMARY

EVALUATE THE RESULT OF RADIOTHERAPY IN THE TREATMENT FOR LOCALLY RECURRENCE CERVICAL CANCER

Objectives: To evaluate effectiveness of radiotherapy in the treatment of locoregionally recurrent cervical cancer in Danang Oncology Hospital.

Subjects and methods: A descriptive study of 8 cervical cancer patients with recurrent disease who had received prior radiation therapy and indicated re-irradiation at Danang Oncology Hospital (DOH) from January 2019 to September 2021.

Result: All patients were over 45 years of age. There were 4 patients with brachytherapy only, the remaining 4 patients with external radiotherapy in combination with brachytherapy. Seven patients had complete responses. 1 patient had non-response after 3 months. There were 2 patients with cystitis radiation at grade 2 and 1 patient with proctitis at grade 1. 4 patients had

¹Khoa Xạ trị, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

²Phòng Kế hoạch tổng hợp, Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hằng

SĐT: 0935464797

Email: bshangdn@gmail.com

Ngày nộp bài: 31/08/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

chronic hemorrhagic radiation proctitis with anemia. 4 patients had had vaginal dilation because of vaginal fibrosis. There was 1 patient relapsed at the rectal fossa and died after 19 months, 1 patient had lung metastasis, the remaining 6 patients did not have progression after 22 months follow-up.

Conclusion: Re-irradiation for recurrent cervical cancer is a proficiency treatment with high local control rate and tolerable side effects. Further studies are needed to assess the progression free survival and overall survival.

Keywords: recurrent cervical cancer, brachytherapy, cystitis, proctitis.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư cổ tử cung (CTC) là một trong những loại ung thư thường gặp ở phụ nữ và là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở tại các nước đang phát triển [1]. Đối với giai đoạn xâm lấn tại chỗ tại vùng thì điều trị hóa xạ trị đồng thời là điều trị tiêu chuẩn. Tuy nhiên tỷ lệ tái phát tại chỗ vẫn còn cao, vị trí tái phát chủ yếu là tại vùng chậu và có đến 80% bệnh nhân tử vong trước 12 tháng, chỉ 1% bệnh nhân sống sót sau 5 năm [2].

Phẫu thuật đoạn chậu đối với ung thư cổ tử cung tái phát đã có nhiều bước tiến nhưng việc phẫu thuật cắt bàng quang và trực tràng đã làm mất chức năng và giảm chất lượng sống của bệnh nhân và chỉ có 1.5-7% bệnh nhân tái phát có thể phẫu thuật. Hóa trị toàn thân về cơ bản mang tính chất giảm nhẹ có thể kết hợp với xạ trị và/ hoặc phẫu thuật. Lựa chọn điều trị phẫu thuật, hóa xạ trị ngoài kết hợp xạ trị áp sát hay xạ trị áp sát đơn thuần tùy thuộc vào từng trường hợp cụ thể, tuy nhiên nhìn chung đều nhằm tăng tỷ lệ

đáp ứng, giảm biến chứng, tăng chất lượng sống và cải thiện sống thêm toàn bộ [2].

Tại Bệnh viện Ung bướu Đà Nẵng kỹ thuật xạ trị áp sát suất liều cao (HDR) đặc biệt là xạ trị áp sát có cấy kim xuyên mô điều trị ung thư cổ tử cung đã được thực hiện từ đầu năm 2019, là kỹ thuật mới được thực hiện tại bệnh viện nên chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu đánh giá thời gian bệnh không tiến triển PFS, thời gian sống thêm toàn bộ OS, đồng thời đánh giá khả năng dung nạp, biến chứng cấp, mạn tính của bệnh nhân

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát đã xạ trị trước đó và có chỉ định điều trị xạ trị lại tại Bệnh viện Ung Bướu Đà Nẵng.

Thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 1/2019 đến hết tháng 9/2021.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân có chẩn đoán ung thư cổ tử tái phát tại chỗ tại vùng đã xạ trị trước đó và quá khả năng phẫu thuật chấp nhận điều trị xạ trị lại.

- Bệnh nhân không có bệnh cấp tính kèm theo (nhồi máu cơ tim, suy tim, loạn nhịp tim...). Bệnh nhân có tuổi < 70 và chỉ số KPS- Karnofski > 70 và không có chống chỉ định cấy kim xạ trị xuyên mô với trường hợp phải xuyên mô.

Tiêu chuẩn loại trừ: bệnh nhân không đáp ứng tiêu chuẩn trên

Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca.

Các chỉ số nghiên cứu:

Đặc điểm lâm sàng: Tuổi, giới; khám u: vị trí u (thùy phải, thùy trái, eo), số lượng u, kích thước u (cm), mật độ u (mềm hay cứng, chắc), ranh giới u (rõ hay không rõ), di động u (có hay không có di động).

Cận lâm sàng: Siêu âm tuyến giáp: số lượng u, tirads; vị trí u (thùy phải, trái, eo), kích thước u, đặc điểm xâm lấn cơ trước giáp.

Kết quả của phẫu thuật: Thời gian phẫu thuật; lượng máu mất trong mổ, thời gian dẫn lưu, thời gian hậu phẫu, mức độ đau sau mổ, biến chứng: khàn tiếng, chảy máu, tê bì tay chân, tê bì cằm, nhiễm trùng.

Kết quả ung thư học: Giải phẫu bệnh sau mổ, đặc điểm di căn hạch cổ, khám lâm sàng và siêu âm sau 1 tháng đánh giá tổn thương tồn dư; chỉ số Tg, anti-Tg sau 1 tháng.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

Bảng 1: Đặc điểm chung nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu:

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi	Lớn hơn 45 tuổi
Mô bệnh học	UTBM tuyến: 2 (25%) , UTBM gai: 6 (75%)
Giai đoạn bệnh trước tái phát	IB: 2 (25%), IIB: 2 (25%), IIIB: 2 (25%), IIIC1: 1 (12,5%), IVA: 1(12,5%)
Thời gian tái phát	Trung bình: 20,75 tháng. Khoảng: 6 tháng- 44 tháng
Kích thước khối bướu tái phát	Trung bình: 2.73 cm. Khoảng từ 1cm- 4cm
Vị trí khối bướu tái phát	Cổ tử cung hoặc âm đạo: 4 (50%), Tại chỗ kèm hạch chậu: 4 (50%)
Kỹ thuật xạ trị	Áp sát đơn thuần: 4 (50%), Áp sát + xạ trị ngoài: 4 (50%)

Chỉ có 08 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát lại trong 2 năm theo dõi có thể điều trị xạ trị lại. Có 04 trường hợp tái phát tại 1 vị trí là cổ tử cung hoặc âm đạo và cả 04 trường hợp được xạ trị lại bằng xạ trị áp sát đơn thuần, 04 bệnh nhân còn lại tái phát tại chỗ kèm hạch nên được kết hợp hóa xạ trị ngoài và xạ trị áp sát.

Liều xạ trị tại khối bướu và cơ quan nguy cấp:

Bảng 2: Liều xạ trị áp sát trung bình tại bướu

	D50 (Gy)	D90 (Gy)	D98 (Gy)	Điểm A trái (Gy)	Điểm A phải (Gy)	DHI	V khối bướu (cm3)
Trung bình	11.5	7.4	6.0	10.8	9.5	0.41	47.8

Bảng 3: Liều trung bình tại cơ quan nguy cấp

	D 0.1 cc (Gy)	D 2 cc (Gy)
Bàng quang	6.0	4.5
Đại tràng Sigma	4.3	2.9
Trực tràng	6.0	4.2

Liều D90 trung bình là 7.4Gy, thể tích khối bướu trung bình ở các bệnh nhân là 47.8cm³. Liều trung bình trong mỗi lần xạ trị áp sát của bàng quang < 5.2 Gy, đại tràng sigma < 3.9 Gy so với liều khuyến cáo của ICRU, tuy nhiên liều của trực tràng lại lớn hơn liều giới hạn khuyến cáo trong mỗi lần xạ.

Bảng 4: Liều trung bình trên các điểm âm đạo trong mỗi lần xạ trị áp sát

	Âm đạo trái	Âm đạo phải	PIBS	PIBS -2cm	PIBS + 2cm
Liều (Gy)	6.7	6.1	1.6	0.9	4.5

Liều của các điểm âm đạo được xác định nhỏ hơn liều khuyến cáo của ICRU. Liều của điểm âm đạo liên quan tới tình trạng xơ khô âm đạo sau điều trị.

Bảng 5: Liều trung bình EQD2 kết hợp xạ trị ngoài và áp sát

	BN 1 (Gy)	BN 2 (Gy)	BN 3 (Gy)	BN 4 (Gy)	BN 5 (Gy)	BN 6 (Gy)	BN 7 (Gy)	BN 8 (Gy)	Trung bình
HR-CTV	89.8	56.8	68	96	81.1	83.4	93.4	66.9	79.4
Bàng quang	45	35	48.9	66.2	54.9	80.6	74.2	86	61.4
Trực tràng	49.8	22.8	34.7	72.5	61.4	63	75.5	60	60
Sigma	4.6	32.6	40.6	50	46	59.8	49.3	57.8	42.3

Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát liều trung bình trên thể tích điều trị đạt 79.4 Gy, Liều bàng quang, trực tràng và đại tràng sigma lần lượt là 61.4 Gy, 60 Gy và 42.3 Gy đều đạt liều so với liều khuyến cáo của ICRU.

Đáp ứng điều trị

Sau 1 tháng điều trị có 04 bệnh nhân đáp ứng hoàn toàn. Sau 3 tháng thì tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn 87.5% (7/8) ca, 1 bệnh nhân vẫn còn u dai dẳng sau điều trị.

Biến chứng:

Tác dụng phụ cấp tính xuất hiện trên 02 bệnh nhân (viêm bàng quang độ 2) và 01 bệnh nhân (viêm trực tràng độ 1).

Tác dụng phụ muộn xuất hiện trên 03 bệnh nhân với viêm bàng quang độ 3-4, 04 bệnh nhân viêm trực tràng chảy máu độ 4 và có thiếu máu mức độ nhẹ trên lâm sàng, 04 bệnh nhân có hiện tượng xơ cứng âm đạo và cần phải nong âm đạo sau đó.

Thời gian sống không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ:

Do số lượng bệnh nhân ít nên chúng tôi chỉ đánh giá sơ bộ sau thời gian theo dõi tối đa là 22 tháng, có 01 bệnh nhân tái phát tại hố ngồi trực tràng và tiến triển tử vong sau 19 tháng, 01 bệnh nhân di căn phổi, 06 bệnh nhân còn lại đều chưa xuất hiện tổn thương tái phát hay di căn xa.

IV. BÀN LUẬN

Từ 1/2019 đến 9/2021, có 08 bệnh nhân phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi, có 04 bệnh nhân chỉ tái phát tại 01 vị trí được xạ trị áp sát đơn thuần, 04 bệnh nhân còn lại do có di căn hạch nên bệnh nhân cần có xạ trị ngoài trước sau đó mới xạ trị áp sát tăng liều vào khối u. Theo tác giả Siregar khi nghiên cứu đánh giá đáp ứng điều trị và tác dụng phụ trên 22 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát đã hoàn thành xạ trị trước đó, có 15/22 bệnh nhân tái phát tại chỗ được điều trị áp sát đơn thuần, 7 bệnh nhân tái phát tại vùng được xạ trị ngoài kèm xạ trị áp sát [3].

Bệnh nhân trong nghiên cứu có kích thước bướu nhỏ hơn hoặc bằng 4 cm và lớn hơn hoặc bằng 1 cm, chúng tôi chỉ lựa chọn những tổn thương tái phát có kích thước nhỏ do kỹ thuật mới được triển khai, nhằm hạn chế tác dụng phụ lên mô lành. Theo tác giả Vinicius [4] trong nghiên cứu đánh giá thời gian sống không bệnh, tác dụng phụ cấp tính trong điều trị ung thư cổ tử cung tái phát bằng kỹ thuật xạ trị áp sát đơn thuần có xuyên kim trong mô thì ghi nhận trong 43 bệnh nhân nghiên cứu có 11 bệnh nhân u kích thước nhỏ hơn 1cm, 20 bệnh nhân kích thước u từ 1cm đến 4cm, và 12 bệnh nhân có kích thước u lớn hơn 4cm. Kích thước khối bướu liên quan chặt chẽ tới thể tích điều trị, số lượng kim cắm, khả năng phân bố liều cũng như việc ảnh hưởng tới mô lành xung quanh như bàng quang, trực tràng, đại tràng sigma. Nhóm bệnh nhân được xạ trị kỹ thuật xuyên mô sàng chậu Mupit có trung bình 11.7 kim cắm dao động từ 5 đến 20 kim. Vị trí tái phát quyết định kỹ thuật xạ trị áp sát có kèm theo xạ trị ngoài trước đó hay không,

cũng như bộ dụng cụ sử dụng cho xạ trị áp sát.

Thể tích xạ trị trung bình HR-CTV là 49.8 cc dao động từ 22 cc đến 79.7 cc, lớn hơn so với tác giả Yoshida là 9.3 cc (dao động từ 0.1 cc đến 197 cc) [5]. Là kỹ thuật mới được triển khai tại bệnh viện nên tâm lý lo sợ xác định thiếu tổn thương cũng là một nguyên nhân làm cho thể tích xạ của chúng tôi lớn hơn một số các tác giả khác. Theo nghiên cứu retro EMBRACE đối với xạ trị ung thư cổ tử cung có sự liên quan đáng kể khi sử dụng kỹ thuật xạ trị áp sát 3D có xuyên kim hoặc không kèm xuyên kim với thể tích xạ trị HR-CTV, khả năng kiểm soát bệnh tại chỗ tăng lên 10% với $p=0.002$ ở nhóm bệnh có HR-CTV lớn hơn 30 cc được điều trị xạ áp sát có xuyên kim kèm theo, trong khi ở nhóm HR-CTV nhỏ hơn 30 cc thì không thấy sự khác biệt khi sử dụng kỹ thuật xạ trị áp sát trong hốc so với trong hốc có kèm theo xuyên kim chu cung. Liều xạ trị tương đương liều 2 Gy EQD2 tại liều D90 (HR-CTV) của 4 bệnh nhân chỉ điều trị xạ trị áp sát đơn thuần lần lượt là 56.8 Gy, 66.9 Gy, 68 Gy và 89.8 Gy với chỉ số $a/b = 10$. Liều xạ trị khác nhau do đánh giá khả năng dung nạp liều của cơ quan nguy cấp. Theo tác giả Yoshida [5], liều EQD2 D90 (HR-CTV) là 85.7 Gy, liều xạ chỉ định trung bình 6 Gy, khoảng liều 2 Gy-7 Gy trong mỗi lần xạ. Trong nghiên cứu của chúng tôi liều xạ trị trung bình trong mỗi lần xạ với D90 = 7.4 Gy, D98= 6 Gy.

Liều điểm A trái và phải lần lượt là 10.8 Gy và 9.5 Gy đều lớn hơn liều trung bình của D90 trong mỗi lần xạ là 7.4 Gy. Kết quả được lý giải do tất cả các bệnh tái phát đều

có hiện tượng xâm lấn vào chu cung, tất cả các kế hoạch điều trị đều chứa điểm A trong HR-CTV.

Độ đồng nhất của xạ trị DHI = 0.41, thấp hơn so với giá trị khuyến cáo với kỹ thuật xạ trị cấy kim sử dụng bộ dụng cụ Mupit (0.7-1), giá trị DHI càng đạt tới tiêu chuẩn nếu sơ đồ cấy kim tại khối bướu được phân bố đồng đều. Tại bệnh viện của chúng tôi, kỹ thuật này mới thực hiện nên kinh nghiệm trong vấn đề xác định số lượng kim cấy, độ sâu của kim cấy, khả năng lập kế hoạch điều trị chưa cao. Tuy nhiên kết quả này cũng tương đương so với nhiều nghiên cứu khác. Liều của các điểm âm đạo trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi được xác định nhỏ hơn liều khuyến cáo của ICRU. Liều của điểm âm đạo liên quan tới tình trạng xơ cứng âm đạo cũng như loét âm đạo sau điều trị. Theo tác giả Brabham, Cardenet [6] tỷ lệ viêm âm đạo là 5% (1/19) bệnh nhân, theo tác giả Yoshida [5] gặp 1 bệnh nhân loét âm đạo sau xạ trị. Nghiên cứu của chúng tôi có 4 trong 8 bệnh nhân bị xơ cứng âm đạo sau xạ trị và cần phải nong âm đạo, các trường hợp này đều là ở bệnh nhân tái phát âm đạo và hoàn toàn không quan hệ tình dục trong 6 tháng sau điều trị.

Kết hợp xạ trị ngoài và xạ trị áp sát liều trung bình trên thể tích điều trị đạt 79.4 Gy, liều bàng quang, trực tràng và đại tràng sigma lần lượt là 61.4 Gy, 60 Gy và 42.3 Gy đều đạt liều so với liều khuyến cáo của ICRU. Kết quả D90 HR-CTV EQD2 của nghiên cứu chúng tôi tương đương với nghiên cứu Embrace với liều HR-CTV D90 bằng 80 Gy, Liều EQD2 D2cc của bàng quang, trực tràng, tương đương với tác giả

Yoshida [5] là 65.6 Gy, 55.8 Gy. Trong nghiên cứu của chúng tôi liều trung bình trong mỗi lần xạ trị áp sát của bàng quang < 5.2 Gy, đại tràng sigma < 3.9 Gy so với liều khuyến cáo của ICRU, tuy nhiên liều của trực tràng bằng 4.1 Gy lớn hơn liều giới hạn khuyến cáo trong mỗi lần xạ.

Có 7 trong 8 bệnh nhân trong nghiên cứu đạt đáp ứng hoàn toàn sau 3 tháng điều trị được đánh giá trên phim cộng hưởng từ MRI, khám lâm sàng, siêu âm qua ngã âm đạo. Kết quả của chúng tôi tương tự hoặc cao hơn các nghiên cứu khác do chỉ lựa chọn những bệnh nhân có kích thước bướu tái phát nhỏ, dễ dàng để thực hiện các kỹ thuật xạ trị.

Tác giả Puthawala [7] nghiên cứu trên 40 bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát xạ trị lại từ năm 1982 đã được phẫu thuật và xạ trị ngoài trước đó cho tỷ lệ đáp ứng toàn bộ 67%, tỷ lệ sống trên 2 năm là 48%, 15 % (6/40) có độc tính độ 3, độ 4 trong đó 3 bệnh nhân xuất hiện lở rò trực tràng âm đạo, 2 bệnh nhân hoại tử mô và 1 bệnh nhân viêm loét trực tràng. Trong nghiên cứu của tác giả Charra [8] nghiên cứu trên 78 trường hợp có phẫu thuật kèm theo xạ trị ngoài, bệnh nhân tái phát lại được điều trị xạ trị áp sát có hay không kèm xạ trị ngoài, tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn sau điều trị là 82%, 56% bệnh nhân sống sót sau 5 năm và 10% (8/78) bệnh nhân có độc tính độ 3,4 trong đó 4 trường hợp có lở rò, 1 trường hợp tiểu máu nghiêm trọng, 2 trường hợp tắc ruột, và 1 trường hợp viêm niêm mạc trực tràng. Nghiên cứu của chúng tôi cho tỷ lệ viêm bàng quang độ 1, 2 ngay sau xạ trị ngoài là 2 trường hợp chiếm 25%, sau 6 tháng điều trị có 37.5% (3/8) viêm bàng quang độ 3, 4. Tỷ lệ viêm trực tràng

ngay sau xạ trị ngoài 12.5% (1/8) ca, tuy nhiên sau 6 tháng điều trị tỷ lệ viêm trực tràng độ 4 tăng lên 50% (4/8) cao hơn so với các tác giả khác. Cả 4 trường hợp viêm trực tràng chảy máu có thiếu máu mức độ nhẹ trên lâm sàng. 4 trong 8 bệnh nhân có hiện tượng xơ chít âm đạo và cần phải nong âm đạo sau đó. Không có bệnh nhân xuất hiện lở dò âm đạo trực tràng cũng như dò âm đạo bàng quang.

Với 8 bệnh nhân đủ điều kiện tham gia nghiên cứu trong vòng 2 năm, ít hơn số mẫu kỳ vọng là ít nhất 20 bệnh nhân nên nhóm tác giả chỉ mới tính toán tỷ lệ sống trung bình dựa trên quan sát sơ bộ với thời gian theo dõi trung bình 11 tháng thì 7 bệnh nhân còn sống trong đó 6 bệnh nhân không tái phát hoặc tiến triển. Nghiên cứu của tác giả Vinicius [4] theo dõi trung bình trong 30 bệnh nhân thời gian theo dõi ít nhất là 9 tháng nhiều nhất 129 tháng và có 10 trong 30 bệnh nhân đã tử vong.

V. KẾT LUẬN

Xạ trị lại cho bệnh nhân ung thư cổ tử cung tái phát là phương pháp điều trị có thể dung nạp, tỷ lệ kiểm soát tại chỗ cao, tác dụng phụ cấp và muộn có thể chấp nhận được. Cần thêm thời gian theo dõi để đánh giá thời gian không bệnh tiến triển và sống còn toàn bộ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. INCA. Instituto Nacional de Cancer. Brasil.

Incidence de Cancer no Brasil. Estimativa de 2018. Available at: <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/estatisticas/site/home/rcbp/2018>. Accessed May 26, 2018.

2. Evans SR Jr, Hilaris BS, Barbers HRK (1971). External vs Interstitial irradiation in recurrent cancer of the cervix. *Cancer* 28:1283.
3. MF Siregar, N Supriana, L Nuranna and J Prihartono. Reirradiation on recurrent cervical cancer case: Treatment response and side effects.
4. Vinicius Toloti Moschini da Silva¹, Use of interstitial brachytherapy in pelvic recurrence of cervical carcinoma: Clinical response, survival, and toxicity
5. Yoshida K, Yamasaki H, Kotsuma T, et al (2015). Treatment results of image-guided high-dose-rate interstitial brachytherapy for pelvic recurrence of uterine cancer. *Brachytherapy* 14:440e448
6. Brabham JG, Cardenes HR (2009). Permanent interstitial reirradiation with ¹⁹⁸Au as salvage therapy for low volume recurrent gynecologic malignancies. *Am J Clin Oncol* 32:417e422.
7. Puthawala AA, Syed AM, Fleming PA, et al (1982). Re-irradiation with interstitial implant for recurrent pelvic malignancies. *Cancer* 50:2810e2814.
8. Charra C, Roy P, Coquard R, et al (1998). Outcome of treatment of upper third vaginal recurrences of cervical and endometrial carcinomas with interstitial brachytherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 40:421e426.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT PEMBROLIZUMAB TRONG UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IV TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VÀ BỆNH VIỆN K

Mai Thanh Huyền¹, Bs Phạm Thị Hằng²

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị bước một phác đồ có pembrolizumab và một số tác dụng không mong muốn ở bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV tại Bệnh viện Hữu Nghị và Bệnh viện K

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu kết hợp tiền cứu, trên 30 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV, không mang đột biến EGFR hoặc ALK, chưa được điều trị gì trước đó cho bệnh di căn, được điều trị bằng phác đồ có pembrolizumab tại bệnh viện Hữu Nghị và bệnh viện K từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022.

Kết quả: tuổi trung bình $64,6 \pm 8,1$ (43-82); tỷ lệ nam/nữ = 4/1. UTP hay di căn màng phổi, phổi đối bên, xương và não. Tỷ lệ đáp ứng khách quan 56,7 %; tỷ lệ kiểm soát bệnh 90%. Thời gian sống không bệnh tiến triển PFS: mPFS là 9,2 tháng, (Min: 1,6 tháng, Max: 22,6 tháng). Tác dụng phụ không mong muốn chủ yếu độ 1,2.

Kết luận: Phác đồ có pembrolizumab cho tỉ lệ đáp ứng đáng khích lệ, dung nạp thuốc chấp nhận được, có thể là một lựa chọn hợp lý ở những

bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

Từ khóa: ung thư phổi không tế bào nhỏ, pembrolizumab

SUMMARY

OUTCOME EVALUATION OF PEMBROLIZUMAB AS THE FIRST LINE TREATMENT OF STAGE IV NON-SMALL – CELL LUNG CANCER

Objectives: To evaluate the efficacy and safety of pembrolizumab in the first line treatment for patients with stage IV NSCLC at Friendship Hospital and Vietnam's National Cancer Hospital.

Materials and methods: In this descriptive, cross-sectional, retrospective and prospective study, data were collected from 30 patients with stage IV NSCLC without EGFR or ALK mutations, who received pembrolizumab as the first-line treatment at Friendship Hospital and Vietnam's National Cancer Hospital from January 2019 to February 2022.

Results: The mean age was 64.6 ± 8.06 (43-82); male/female ratio was 4/1. The major sites of NSCLC metastases include pleurae, contralateral lung, bone and brain. The overall response rate (ORR) was 56.7%, DCR was 90%. The mean progression-free survival (PFS) was 9.24 ± 1.61 months, (Min: 1.57 months, Max: 22.57 months). The immune-related toxicities were at grade 1 or 2.

Conclusion: Treatment with pembrolizumab in stage IV NSCLC appeared to have

¹Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, Bệnh viện Hữu Nghị, Hà Nội.

²Khoa Khám chữa bệnh theo yêu cầu, Bệnh viện Hữu Nghị, Hà Nội.

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Hằng

SĐT: 0349732746

Email: Phamthihanghmu@gmail.com

Ngày nộp bài: 30/06/2022

Ngày phản biện: 05/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

encouraging response rate and acceptable drug toleration, which would be a reasonable option for patients with stage IV non-small cell lung cancer.

Keywords: non – small cell lung cancer, pembrolizumab.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi (UTP) là một trong những ung thư có tỷ lệ mắc và tử vong cao nhất trên thế giới. Theo GLOBOCAN 2018, tại Việt Nam – tính chung cho cả hai giới, ung thư phổi có tỷ lệ mắc và tử vong đứng hàng thứ 2 sau ung thư gan¹. Mục tiêu điều trị bệnh giai đoạn muộn không phải là điều trị khỏi, các phương pháp điều trị toàn thân được áp dụng với mong muốn kéo dài thời gian sống, giảm nhẹ triệu chứng, việc duy trì và nâng cao chất lượng sống cho người bệnh là ưu tiên hàng đầu. Trong những năm gần đây, những tiến bộ và hiểu biết trong điều trị dựa trên miễn dịch đã mở ra những triển vọng cải thiện kết quả điều trị UTP giai đoạn muộn. Pembrolizumab là một kháng thể đơn dòng gắn với thụ thể PD-1 (programmed cell death – 1) trên bề mặt tế bào lympho và ngăn chặn sự tương tác của nó với các thụ thể PD-L1 và PD-L2 tương ứng trên bề mặt tế bào u. Nhiều nghiên cứu lớn trên thế giới cho thấy, trong điều trị bước 1, pembrolizumab giúp cải thiện thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và sống thêm toàn bộ so với hóa trị, với khả năng dung nạp tốt^{2,3}. Ở Việt Nam, pembrolizumab đã được Bộ Y tế cấp phép và bắt đầu sử dụng từ tháng 10/2017 trong điều trị UTPKTBN giai đoạn muộn⁴. Tuy nhiên cho đến nay, chưa có nhiều nghiên cứu báo

cáo kết quả điều trị cũng như tác dụng không mong muốn của thuốc trong điều trị bước 1 UTPKTBN giai đoạn muộn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài: “*Kết quả điều trị bước một pembrolizumab bệnh ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại Bệnh viện Hữu Nghị và Bệnh viện K*”

1. *Đánh giá kết quả điều trị bước một phác đồ có pembrolizumab bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV tại bệnh viện Hữu Nghị và bệnh viện K*

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

Bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn IV, không mang đột biến EGFR hoặc ALK, chưa được điều trị gì trước đó cho bệnh di căn, được điều trị bằng phác đồ có pembrolizumab tại bệnh viện Hữu Nghị và bệnh viện K từ tháng 1/2019 đến tháng 2/2022.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Tuổi: từ 18 tuổi trở lên
- Chỉ số toàn trạng (Performance status - PS): 0 – 1
- BN được chẩn đoán xác định là UTPKTBN giai đoạn muộn: giai đoạn tái phát hoặc di căn (theo AJCC 2017), không mang đột biến EGFR hoặc ALK.
- Xét nghiệm PD – L1 TPS $\geq 1\%$
- Được điều trị bằng phác đồ có pembrolizumab tối thiểu 2 chu kỳ (pembrolizumab đơn trị liệu hoặc pembrolizumab + hóa trị bộ đôi có platinum)

- Có ít nhất 1 tổn thương có thể đo được bằng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh: CT, MRI... để đánh giá đáp ứng theo tiêu chuẩn RECIST1.1

- Chức năng gan, thận, huyết học cho phép điều trị theo phác đồ

Có hồ sơ lưu trữ đầy đủ

Tiêu chuẩn loại trừ

- BN không thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn trên

- Bệnh nhân có bệnh ung thư thứ 2 kèm theo.

- Phụ nữ có thai hoặc cho con bú.

- Đang điều trị bệnh tự miễn sử dụng corticoid hoặc các thuốc ức chế miễn dịch đường toàn thân.

- Không có hồ sơ bệnh án đầy đủ.

- Không có dữ liệu để đánh giá đáp ứng.

- Di căn não có triệu chứng chưa điều trị tại vùng

2.2. Phương pháp nghiên cứu

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

2.2.2. Các bước tiến hành:

- Đánh giá lâm sàng, cận lâm sàng trước điều trị.

- Điều trị phác đồ có pembrolizuma, chu kỳ 21 ngày

+ Phác đồ pembrolizumab đơn trị: liều lượng pembrolizumab 200 mg

+ Phác đồ pembrolizumab kết hợp hóa trị bộ đôi có platinum:

• Đối với UTPKTBN không tế bào vảy: Pembrolizumab 200 mg + pemetrexed 500mg/m² + Carboplatin AUC6, Pembrolizumab 200mg+ pemetrexed 500mg/m² + Cisplatin 75mg/m²,

• Đối với UTKTBN tế bào vảy: Pembrolizumab 200 mg + paclitaxel 200mg/m² + Carboplatin AUC6

- Các thời điểm đánh giá đáp ứng: đáp ứng cơ năng và thực thể sau mỗi 2 chu kỳ.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 16.0. Phân tích sống thêm theo phương pháp Kaplan-Meier.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 30 bệnh nhân (BN) đủ tiêu chuẩn.

3.1. Đặc điểm chung của bệnh nhân nghiên cứu

3.1.1. Tuổi, giới

Tuổi trung bình là $64,6 \pm 8,1$ tuổi, trẻ nhất là 43 tuổi, lớn nhất 83 tuổi. Nhóm tuổi từ 61 đến 70 tuổi chiếm ưu thế hơn (50%)

Nam giới chiếm ưu thế hơn nữ giới (80% so với 20%)

3.1.2. Tình trạng di căn xa

Bảng 1: Bảng các vị trí di căn

Vị trí di căn	Số bệnh nhân (n=30)	Tỉ lệ (%)
Phổi đối bên	12	40
Màng phổi	14	46,7
Xương	8	26,7
Thượng thận	6	20
Não	8	26,7
Gan	2	6,7
Khác	5	16,7

Nhận xét: Vị trí di căn hay gặp nhất là màng phổi và phổi đối bên, chiếm tỷ lệ lần lượt là 46,7% và 40%, có di căn xương và não chiếm 26,7%.

3.2. Đánh giá đáp ứng điều trị

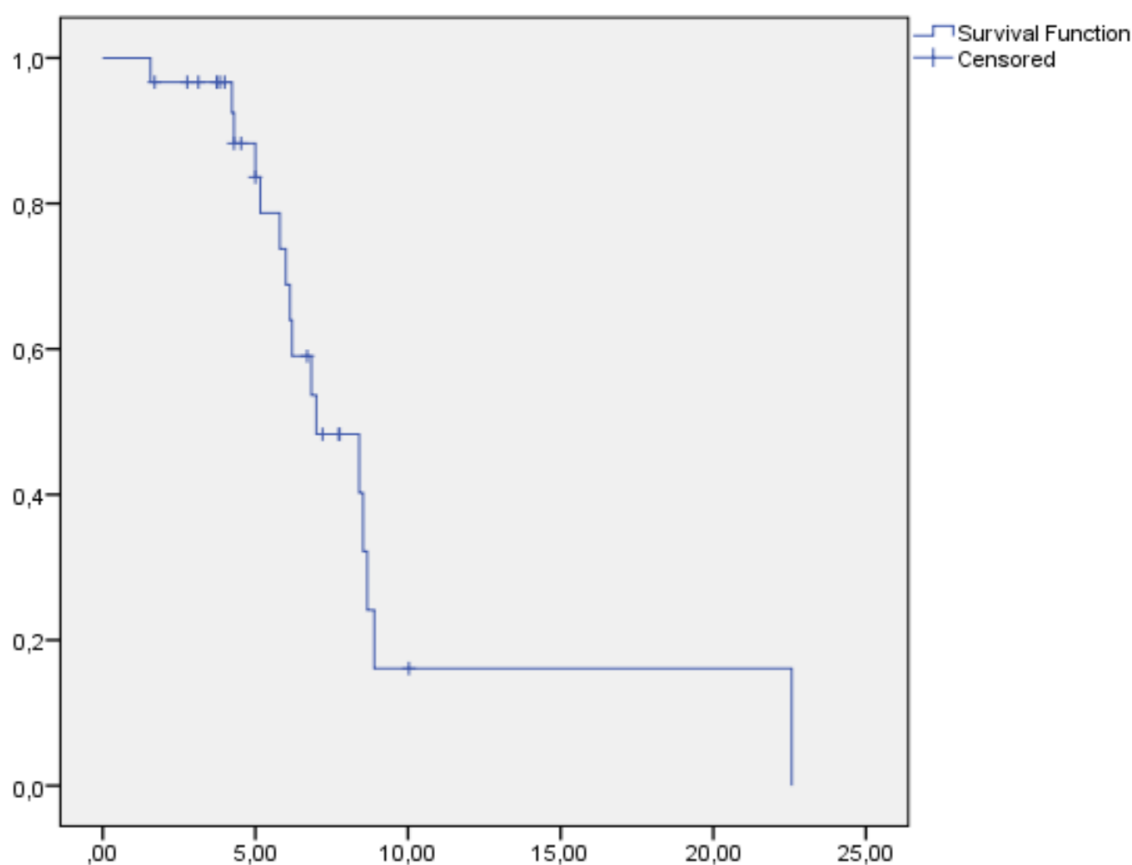
3.2.1. Tỷ lệ đáp ứng khách quan

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng khách quan

Đáp ứng	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	0	0
Đáp ứng một phần	17	56,7
Bệnh ổn định	10	33,3
Bệnh tiến triển	3	10
Tổng	30	100

Nhận xét: 17 BN đạt đáp ứng một phần (56,7%) và 10 BN bệnh ổn định (33,3%). Tổng đáp ứng khách quan (ORR) là 56,7% và tỉ lệ kiểm soát bệnh (DCR) là 90%

3.2.2. Thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS)

**Biểu đồ 1: Biểu đồ thời gian sống không bệnh tiến triển**

Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 9,2 tháng, thấp nhất là 1,6 tháng, nhiều nhất là 22,6 tháng

3.3. Đánh giá tác dụng không mong muốn

3.3.1. Tác dụng không mong muốn trên hệ tạo huyết

Bảng 3: Các tác dụng không mong muốn trên hệ huyết học

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3 trở lên	
	n	%	n	%	n	%
Giảm hồng cầu	5	16,7	3	10	1	3,3
Giảm bạch cầu trung tính	0	0	3	10	0	0
Giảm tiểu cầu	0	0	0	0	0	0

Nhận xét: Độc tính trên huyết học chủ yếu độc tính độ 1-2. Hay gặp nhất là thiếu máu với tỉ lệ 30%, trong đó độc tính từ độ 3 trở lên chiếm 3,3%. Hạ bạch cầu trung tính chiếm tỷ lệ 10% đều ở độ 2. Giảm tiểu cầu không ghi nhận trên bệnh nhân nào.

3.3.2. Tác dụng không mong muốn ngoài hệ tạo huyết

Bảng 4. Một số tác dụng phụ ngoài hệ tạo huyết

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3 trở lên	
	n	%	n	%	n	%
Tăng men gan	5	16,7	1	3,3	0	0
Tăng creatinin	2	6,7	0	0	0	0
Nôn	5	16,7	2	6,7	0	0
Tiêu chảy	1	3,3	1	3,3	0	0

Nhận xét: Tăng men gan chiếm tỷ lệ 20% và độ 1-2. Suy thận chỉ gặp độ 1 với tần suất 6,7%. Độc tính gây nôn chiếm 23,4% chủ yếu độc tính độ 1-2. Tiêu chảy gặp 6,6% gặp ở độ 1-2, không có bệnh nhân nào tiêu chảy độ 3-4.

3.3.3 Tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch

Bảng 5: Các tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch

Độc tính	Độ 1		Độ 2		Độ 3 trở lên	
	n	%	n	%	n	%
Viêm phổi kẽ	2	6,7	2	6,7	0	0
Suy giáp	0	0	0	0	0	0
Cường giáp	0	0	0	0	0	0
Suy tuyến thượng thận	0	0	1	3,3	0	0
Phản ứng trên da	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

Viêm phổi kẽ chiếm tỷ lệ 13,4%, gặp độ 1-2. Trong nghiên cứu, gặp 1 bệnh nhân suy tuyến thượng thận độ 2 chiếm 3,3%, Không ghi nhận bệnh nhân nào suy giáp, cường giáp và phản ứng trên da.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình là $64,6 \pm 8,1$ tuổi, lứa tuổi từ 61 đến 70 trở lên chiếm đa số khoảng 50% tương đồng so với các nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước^{5,6}

Về giới, tỉ lệ nam/nữ chỉ là 4/1, tương đồng về đặc điểm ở nhóm BN trong nghiên cứu của chúng tôi so với nhóm UTP nói chung^{7,8}

46,7% BN di căn màng phổi chiếm tỉ lệ cao nhất và 26,7% BN tiến triển di căn não. Kết quả này đều tương tự so với nghiên cứu trong nước và nước ngoài⁵.

4.2. Đánh giá kết quả điều trị phác đồ có pembrolizumab:

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ đáp ứng khách quan đạt tới 56,7% và tỉ lệ kiểm soát bệnh là 90%, kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với các nghiên cứu Keynote 189, Keynote 021^{3,9}. Kết quả không có BN nào đạt đáp ứng hoàn toàn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển đạt trung vị là 9,2 tháng. Kết quả này cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của Keynote 024, Keynote 189^{2,9}.

4.3. Tác dụng không mong muốn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hầu hết các tác dụng phụ trên hệ tạo huyết đều ở độ 1,2, độc tính hay gặp nhất là thiếu máu. Trong nghiên cứu có 10% BN hạ bạch cầu trung tính độ 2 đều gặp ở nhóm bệnh nhân được điều trị phác đồ pembrolizumab kết

hợp với hóa trị bộ đôi có platinum, điều này có thể giải thích do tác dụng không mong muốn của hóa trị ức chế tủy xương.

Tăng men gan chiếm tỷ lệ 20% và là độ 1-2, suy thận chỉ gặp độ 1 với tần suất 6,7%. Tỷ lệ này cao hơn trong nghiên cứu Keynote 189 với biến chứng viêm gan, suy thận khoảng 3%.

Các tác dụng không mong muốn liên quan đến miễn dịch chủ yếu là viêm phổi kẽ chiếm 13,4%, ít gặp suy giáp, cường giáp, suy tuyến thượng thận. Các tác dụng không mong muốn này cũng phù hợp với các kết quả nghiên cứu của các tác giả trong và ngoài nước.

V. KẾT LUẬN

1. Kết quả đáp ứng và thời gian sống không bệnh tiến triển

- Tỷ lệ đáp ứng khách quan đạt 56,7%. Tỉ lệ kiểm soát bệnh đạt 90%.

- Thời gian sống không bệnh tiến triển PFS: mPFS là 9,2 tháng, (Min: 1,6 tháng, Max: 22,6 tháng).

2. Tác dụng không mong muốn

Thuốc dung nạp tốt, các độc tính trên hệ tạo huyết và ngoài hệ tạo huyết và liên quan miễn dịch gặp với tỉ lệ thấp và ở mức độ nhẹ (thường ở độ 1, 2).

KIẾN NGHỊ

Phác đồ có Pembrolizumab cho tỉ lệ đáp ứng đáng khích lệ, dung nạp thuốc chấp nhận được, có thể là một lựa chọn hợp lý ở những bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung, H. et al.** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA. Cancer J. Clin.* **71**, 209–249 (2021).
2. **Reck, M. et al.** Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **37**, 537–546 (2019).
3. **Borghaei, H. et al.** 24-Month Overall Survival from KEYNOTE-021 Cohort G: Pemetrexed and Carboplatin with or without Pembrolizumab as First-Line Therapy for Advanced Nonsquamous Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **14**, 124–129 (2019).
4. **Quyết định 463/QĐ-QLD 2017** danh mục 05 sinh phẩm được cấp số đăng ký lưu hành tại Việt Nam. <https://thuvienphapluat.vn/van-ban/The-thao-Y-te/Quyết-dinh-463-QĐ-QLD-2017-danh-muc-05-sinh-pham-duoc-cap-so-dang-ky-luu-hanh-tai-Viet-Nam-366438.aspx>.
5. **Bình H. T. T.** NGHIÊN CỨU ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ GIAI ĐOẠN IIIB,IV BẰNG HÓA TRỊ PHÁC ĐỒ CISPLATIN KẾT HỢP VỚI PACLITAXEL HOẶC ETOPOSIDE. 193 (2018).
6. **Reck, M. et al.** Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1823–1833 (2016).
7. **Kwok, G., Yau, T. C. C., Chiu, J. W., Tse, E. & Kwong, Y.-L.** Pembrolizumab (Keytruda). *Hum. Vaccines Immunother.* **12**, 2777–2789 (2016).
8. **Nguyễn, H. L., Nguyễn, S. L. & Chu, T. H. và C.** Ung thư phổi tại Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch. (2010).
9. **Gadgeel, S. et al.** Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **38**, 1505–1517 (2020).

PHÂN TÍCH ĐẶC ĐIỂM MỘT SỐ BIẾN ĐỔI DI TRUYỀN Ở BỆNH NHÂN UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI

Nguyễn Ngọc Quang¹, Phạm Quang Long², Vương Diệu Linh³

TÓM TẮT

Mục tiêu: (1) Xác định tỷ lệ đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi. (2) Phân tích mối liên quan giữa những đột biến gen và một số đặc điểm của bệnh trong nghiên cứu.

Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu: 101 bệnh nhân được chẩn đoán ung thư biểu mô tuyến của phổi tại bệnh viện K từ năm 2020 đến năm 2022. Nghiên cứu mô tả cắt ngang sử dụng phương pháp nghiên cứu như: Tách chiết DNA/RNA tổng số từ mẫu FFPE; xác định đột biến gen bằng phương pháp Real-time PCR và Reverse Transcript Real-time PCR.

Kết quả: Tỷ lệ đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET lần lượt là 44.6%, 7.9%; 3%; 3% và 2%. Đột biến EGFR, ALK, ROS1 và RET có xu hướng xảy ra phổ biến hơn ở bệnh nhân nữ giới; những biến đổi ALK, ROS1 và RET có tỷ lệ cao hơn ở những bệnh nhân trẻ tuổi. Ngược lại, đột biến MET hay gặp ở bệnh nhân nam giới và lớn tuổi.

Kết luận: Bên cạnh đột biến EGFR xảy ra phổ biến ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến phổi, các biến đổi gen ALK, ROS1, RET và MET được phát hiện với tần suất 2 - 8%. Có sự khác biệt giữa tỷ lệ đột biến các gen này ở các nhóm bệnh nhân khác nhau về giới tính và độ tuổi.

Từ khóa: Ung thư biểu mô tuyến của phổi, EGFR/ALK/ROS1/RET/MET

SUMMARY

ANALYSIS CHARACTERISTICS OF GENETIC ALTERATIONS IN LUNG ADENOCARCINOMA

Objective: (1) To determine the rate of EGFR, ALK, ROS1, RET and MET mutations in lung adenocarcinoma. (2) To analyze the relationship between gene mutations and some characteristics of the disease in this study.

Materials and Methods: 101 patients were diagnosed with lung adenocarcinoma at National Cancer Hospital K from 2020 to 2022. This is a cross-sectional study using research methods such as: Genomic DNA/RNA extraction from FFPE samples; mutation analysis by Real-time PCR and Reverse Transcription Real-time PCR.

Results: EGFR, ALK, ROS1, RET and MET mutation rates were 44.6%; 7.9%; 3%; 3% and 2%, respectively. EGFR, ALK, ROS1 and RET mutations tended to be higher in female patients. Alterations of ALK, ROS and RET were more prevalent in younger patients. In contrast, MET mutation was more frequent in older and male patients.

¹Trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử, Bệnh viện K

²Khoa công nghệ sinh học nông y dược, Trường Đại học Khoa học và Công nghệ Hà Nội

³Trung tâm giải phẫu bệnh và sinh học phân tử, Bệnh viện K

Tác giả liên hệ: Nguyễn Ngọc Quang

SĐT: 0971818588

Email: quangk8s@gmail.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 04/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Conclusions: Besides EGFR mutation occurring commonly in lung adenocarcinoma, ALK, ROS1, RET and MET gene mutations were detected with a frequency of 2 to 8%. There were differences between the rates of mutations in these genes in different groups of patients in terms of gender and age.

Keywords: lung adenocarcinoma, EGFR/ALK/ROS1/RET/MET

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là nguyên nhân gây tử vong liên quan đến ung thư ở cả nam giới và nữ giới cao hàng đầu trên thế giới [1]. Theo thống kê của Globocan năm 2020, trên thế giới có 2.2 triệu ca mắc mới và 1.8 triệu người tử vong do ung thư phổi [2]. Tại Việt Nam, năm 2020 ghi nhận 26 262 trường hợp mắc mới và 23 797 ca tử vong do ung thư phổi [2]. Trong ung thư phổi không tế bào nhỏ (UTPKTBN) (chiếm 85% trường hợp mắc ung thư), Ung thư biểu mô tuyến (Adenocarcinoma - UTBMT) là phân típ chiếm tỷ lệ cao nhất với nhiều đặc điểm phân tử khác biệt so với các phân típ UTPKTBN khác [3]. Bên cạnh điều trị đích dựa trên đột biến EGFR, điều trị nhắm đích dựa vào các biến đổi RNA liên quan đến ALK, ROS1, RET, MET cũng đã được FDA phê duyệt và đem lại hiệu quả cho bệnh nhân [1].

Gen ALK (Anaplastic lymphoma kinase translocation) lần đầu tiên được phát hiện bởi Soda và cộng sự [4]. Crizotinib là chất ức chế ALK (ALK inhibitor – ALKi) đầu tiên chứng minh sự cải thiện trong mPFS, khả năng dung nạp và mOS qua hóa trị và nhận được sự chấp thuận trong cả hai UTPKTBN

di căn chưa từng điều trị và đã điều trị có chuyển đoạn ALK [5-6]. ROS1 (ROS Proto-Oncogene 1) là một thụ thể kinase có cấu trúc tương đồng với ALK. Sự dung hợp ROS1 kích hoạt RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT/mTOR và STAT-3 dẫn đến tế bào tăng sinh trưởng, phân chia và sống sót [7]. Dung hợp gen ROS1 được tìm thấy ở 1 - 2% bệnh nhân ung thư phổi dạng biểu mô tuyến với tỷ lệ cao hơn những người trẻ tuổi, không hút thuốc lá, phụ nữ và người Châu Á [8]. Thụ thể Tyrosine Kinase xuyên màng RET (Rearranged during transfection) có khả năng hoạt hóa of RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT/mTOR và PLC- γ n dẫn đến sự phân chia, di động và biệt hóa của tế bào [9]. Dung hợp RET được phát hiện ở 1 - 2% bệnh nhân UTPKTBN trẻ hơn 60 tuổi, không hút thuốc và cân bằng ở nam giới và nữ giới [10-11]. MET (Mesenchymal-epithelial transition factor) đóng vai trò trong sự tăng trưởng và phát triển của tế bào ung thư, thông qua kích hoạt các con đường truyền tín hiệu RAS/RAF/MAPK, PI3K/AKT/mTOR, WNT/ β -catenin và STAT. Đột biến MET xuất hiện ở 3 - 4% bệnh nhân UTPKTBN di căn với dạng phổ biến nhất là xóa đoạn ở Exon 14 (MET ex14 Skipping) [12].

Tuy nhiên, ở Việt Nam, Bệnh nhân UTPKTBN nói chung và UTBMT nói riêng phần lớn chỉ được thực hiện xét nghiệm phát hiện đột biến gen EGFR. Những nghiên cứu về thay đổi các gen ALK, ROS1, RET và MET đang rất hạn chế. Vì vậy trong nghiên cứu này chúng tôi thực hiện phân tích biến

đổi di truyền đồng thời các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET với hai mục tiêu:

(1) *Xác định tỷ lệ đột biến các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET trong bệnh nhân UTBMT của phổi.*

(2) *Phân tích sự liên quan giữa những đột biến gen phân tích và một số đặc điểm của bệnh nhân.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu:

Nghiên cứu được tiến hành trên 101 bệnh nhân được chẩn đoán UTBMT của phổi tại bệnh viện K trong giai đoạn từ năm 2020 đến năm 2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu:

Bệnh nhân UTBMT của phổi có tiến hành phẫu thuật hoặc sinh thiết để thu được bệnh phẩm đủ lớn cho các xét nghiệm sinh học phân tử. Loại trừ những bệnh nhân không thu được đủ bệnh phẩm hoặc đã trải qua các điều trị trước đó.

Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu cắt ngang mô tả sự dụng một số kỹ thuật sinh học phân tử và giải phẫu bệnh như:

Tách chiết DNA và RNA: DNA và RNA tổng số được tách chiết từ mẫu đút FFPE sử dụng bộ kit QIAamp DNA FFPE và QIAamp RNA FFPE (Qiagen, Valencia, CA, USA) theo hướng dẫn của nhà sản xuất. Nồng độ DNA và RNA được xác định bằng máy quang phổ Nanodrop 2000 9 Thermo Fisher Scientific, Inc., Waltham, MA, USA).

Xác định đột biến EGFR: Đột biến EGFR được phân tích sử dụng bộ kit theascreen

EGFR RGQ PCR (Qiagen, Valencia, CA, USA) xác định 29 đột biến trên 4 exon 18-21.

Xác định biến đổi di truyền ở các gen ALK, ROS1, RET, và MET: Bộ kit EasyPGX® ready ALK, ROS1, RET, MET được sử dụng để phát hiện đồng thời các biến đổi trên 4 gen ALK, ROS1, RET và MET bằng kỹ thuật Revered Transcription Realtime PCR với khuôn là các phân tử RNA thu từ các mẫu FFPE.

Vấn đề y đức: Nghiên cứu tuân theo và được thông qua Hội đồng Y đức Bệnh viện K.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu

Bệnh nhân UTBMT của phổi được thu thập cho nghiên cứu được chia làm các nhóm đặc điểm dựa trên độ tuổi, giới tính và vị trí u. Trong đó 43.6% bệnh nhân thấp hơn 60 tuổi (tuổi trung bình là 60), 59.6% là nam giới và 76.2% mẫu bệnh phẩm được thu từ khối u nguyên phát ở phổi và phế quản, 23.8% mẫu được thu từ những vị trí di căn như: hạch thượng đòn, hạch cổ, não... (Bảng 1).

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm			
N		101	%
Tuổi			
	≤ 60	44	43.6
	> 60	57	56.4
Giới tính			
	Nam	60	59.4

	Nữ	41	40.6
Vị trí u			
	Phổi nguyên phát	77	76.2
	Di căn	24	23.8

Đặc điểm đột biến gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET

Kết quả phân tích 29 đột biến trên 4 exon từ 18-21 gen EGFR sử dụng bộ kit theascreen EGFR RGQ PCR cho thấy có 44.6% bệnh nhân mang đột biến. Tỷ lệ biến đổi các gen liên quan đến chuyển đoạn ở vị trí 3P gen ALK, chuyển đoạn ở các vị trí exon 32, 34, 35-36 gen ROS1, trao đổi đoạn tại các vị trí exon 8-11, exon 12 gen RET và đột biến xóa đoạn exon 14 (exon 14 kipping) tại gen MET lần lượt là: 7.9%; 3%; 3% và 2% (Bảng 2). Các đột biến có xu hướng loại trừ nhau, không có trường hợp bệnh nhân nào mang đồng thời đột biến ở trên hai hoặc nhiều gen.

Bảng 2: Tỷ lệ đột biến các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET

Gen		Đột biến	
		Có	Không
EGFR	N	45	56
	%	44.6	55.4
AKL	N	8	93
	%	7.9	92.1
ROS1	N	3	98
	%	3.0	97.0
RET	N	3	98

	%	3.0	97.0
MET	N	2	99
	%	2.0	98.0

Sự liên quan giữa biến đổi EGFR, ALK, ROS1, RET và MET với đặc điểm bệnh nhân

Sự liên quan giữa những biến đổi di truyền liên quan đến các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET và một số đặc điểm của bệnh nhân trong nghiên cứu bao gồm: độ tuổi, giới tính và vị trí khối u được trình bày trong Bảng 3. Kết quả cho thấy, những bệnh nhân dưới 60 tuổi có tỷ lệ mang chuyển đoạn gen ALK cao hơn nhóm bệnh nhân trên 60 tuổi ($p < 0.05$). Kết quả tương tự cũng được phát hiện ở những bệnh nhân mang đột biến gen ROS1 và RET (4.5% so với 1.8%). Ngoài ra, những bệnh nhân là nữ giới có tỷ lệ đột biến gen EGFR cao hơn bệnh nhân nam giới ($p < 0.01$). Trong khi đó, đột biến xóa đoạn exon 14 gen MET lại có xu hướng xảy ra phổ biến hơn ở những bệnh nhân nam giới, lớn tuổi (3.5% và 3.3% so với 0%). Không có sự khác biệt về những biến đổi di truyền của 5 gen giữa nhóm bệnh phẩm nguyên phát từ phổi và nhóm bệnh phẩm thu thập từ các vị trí di căn như: não, hạch cổ, hạch thượng đòn (Bảng 3). Tuy nhiên, số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu còn khá ít, cần thu thập thêm bệnh nhân để có những đánh giá chính xác hơn.

Bảng 3: Liên quan giữa đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET với đặc điểm bệnh nhân

man

		EGFR		p	ALK		p	ROS1		p	RET		p	MET		p
		Đột biến			Đột biến			Đột biến			Đột biến			Đột biến		
		Có	%		Có	%		Có	%		Có	%		Có	%	
N	101	45	44.6		8	7.9		3	3.0		3	3.0		2	2.0	
Tuổi				0.146						0.579			0.579			0.503
≤ 60		16	36.4		7	15.9	0.020	2	4.5		2	4.5		0	0.0	
> 60		29	50.9		1	1.8		1	1.8		1	1.8		2	3.5	
Giới tính				0.001			0.853			0.064			0.796			0.240
Nam		16	26.7		5	8.3		0	0.0		2	3.3		2	3.3	
Nữ		29	70.7		3	7.3		3	7.3		1	2.4		0	0	
Vị trí u				0.082			0.071			0.694			0.329			0.427
Phổi		38	49.4		4	5.2		2	2.6		3	3.9		2	2.6	
Di căn		7	29.2		4	16.7		1	4.3		0	0.0		0	0	

IV. BÀN LUẬN**Tỷ lệ đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET**

Đột biến EGFR có vai trò quan trọng trong điều trị UTPKTBN nói chung và UTBMT của phổi nói riêng. Đã có nhiều nghiên cứu phân tích những biến đổi di truyền và vai trò của đột biến EGFR trong điều trị đích cho bệnh nhân UTPKTBN được thực hiện cả trong nước và thế giới. Tỷ lệ đột biến EGFR có sự khác nhau giữa các chủng người trên thế giới, ở người Châu Á khoảng 30-50% bệnh nhân UTPKTBN mang đột biến gen EGFR và có xu hướng cao hơn ở những bệnh nhân UTBMT [14-15]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đột biến EGFR ở 101 bệnh nhân UTBMT trong nghiên cứu là 44.6%.

Bên cạnh điều trị đích liên quan đến đột biến EGFR, điều trị đích dựa trên những biến đổi của ALK, ROS1, RET và MET đang đem lại những lợi ích tích cực cho bệnh nhân UTPKTBN. Tuy nhiên, những công bố về biến đổi di truyền liên quan đến những biến đổi các gen này ở Việt Nam hiện đang rất hạn chế. Các công bố trước đây trên thế giới tỷ lệ đột biến các gen ALK, ROS1, RET và MET lần lượt là: 2 - 8%; 0.7 - 1.7%; 1 -2% và 2 - 4% [6, 7, 9, 12]. Tỷ lệ đột biến ALK, ROS1, RET và MET trong nghiên cứu là 7.9%; 3%; 3% và 2%. Kết quả cho thấy tỷ lệ đột biến ROS1 và RET trong nghiên cứu cao hơn một chút (3% so với 0.7 - 1.7% và 3% so với 1 - 2%) tuy nhiên cỡ mẫu trong nghiên

cứ khá nhỏ cần phải có những đánh giá tiếp theo.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, những biến đổi gen trong nghiên cứu có xu hướng loại trừ lẫn nhau, trong 61 bệnh nhân mang đột biến, không có bệnh nhân nào mang đồng thời hai đột biến. Hầu hết các báo cáo trước đây cũng cho kết quả tương tự, tuy nhiên trong một số trường hợp, bệnh nhân có thể mang đồng thời hai hoặc nhiều hơn những biến đổi gen này như trong nghiên cứu trên 15 bệnh nhân UTPKTBN mang đồng thời 2 trong số 4 đột biến ALK, ROS1, RET và MET của Zhenya Tang [13].

Liên quan giữa đột biến EGFR, ALK, ROS1, RET và MET với đặc điểm bệnh nhân

Tương tự như các nghiên cứu trước đây, đột biến EGFR xảy ra với tỷ lệ cao ở những bệnh nhân nữ giới nhưng không có sự khác biệt giữa các nhóm bệnh nhân khác nhau về giới tính và vị trí u [14-15]. Kết quả thu được trong nghiên cứu cho kết quả tương tự với 70.7% bệnh nhân nữ giới mang đột biến so với 26.7% ở nam giới và không có sự khác biệt ở các đặc điểm khác của bệnh nhân (Bảng 3).

Những biến đổi gen liên quan đến ALK, ROS1 và RET có xu hướng xảy ra ở những bệnh nhân ung UTBMT của phổi trẻ tuổi và không hút thuốc lá [6, 8, 10]. Ngược lại, đột biến dẫn đến xóa đoạn exon 14 của gen MET phổ biến hơn ở những bệnh nhân lớn tuổi và có tiền sử hút thuốc lá [1, 12]. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ đột biến ALK, ROS1 và RET ở nhóm bệnh nhân nhỏ hơn 60 tuổi lần lượt

là 15.9%; 4.5% và 4.5% cao hơn so với 1.8% ở những bệnh nhân trên 60 tuổi ở cả 3 gen. Trong khi đó, biến đổi gen MET chỉ xảy ra ở những bệnh nhân trên 60 tuổi (3.3% so với 0%). Ngoài ra, nghiên cứu cũng cho thấy, chuyển đoạn gen ROS1 có xu hướng phổ biến hơn ở bệnh nhân nữ giới (7.3% so với 0%), đột biến MET lại chỉ xảy ra ở bệnh nhân nam giới (3.3% so với 0%) (Bảng 3).

Tuy nhiên trong nghiên cứu này, các phân tích biến đổi di truyền trong bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi chỉ được thực hiện trên 101 bệnh nhân. Vì vậy, để có những đánh giá chính xác hơn về tỷ lệ đột biến cũng như sự liên quan giữa đột biến với các đặc điểm bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi cần mở rộng phạm vi tăng số lượng bệnh nhân tham gia nghiên cứu.

V. KẾT LUẬN

(1) Tỷ lệ đột biến các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET trong bệnh nhân UTBMT của phổi lần lượt là 44.6%, 7.9%; 3%; 3% và 2%.

(2) Có sự khác biệt giữa tỷ lệ đột biến các gen EGFR, ALK, ROS1, RET và MET ở các nhóm bệnh nhân khác nhau về giới tính và độ tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. David K, Spasenija S, and Sacha I 2021. Targeted Therapy in Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer. An Update on Treatment of the Most Important Actionable Oncogenic Driver Alterations. Cancers; 13, 804.

2. **Hyuna S, Jacques F, Rebecca S, et al. 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.
3. **Freddie Bray, Andrew G, Ming S, Mary B, et al. 2021** WHO Classification of Lung Tumors. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 17 No. 3: 362–387.
4. **Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. 2007.** Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*; 448: 561–566.
5. **Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. 2018.** Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 36: 2251–2258.
6. **Shaw AT, Kim TM, Crinò L, et al. 2017.** Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*; 18: 874–886.
7. **Stumpfova M and Jänne PA 2012.** Zeroing in on ROS1 rearrangements in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*; 18: 4222–4224.
8. **Zhang S, Yan B, Zheng J, et al. 2016.** Gene status and clinicopathologic characteristics of lung adenocarcinomas with mediastinal lymph node metastasis. *Oncotarget*; 7: 63758–63766.
9. **Gainor JF and Shaw AT 2013.** The new kid on the block: RET in lung cancer. *Cancer Discov*; 3: 604–606.
10. **Wang R, Hu H, Pan Y, et al. 2012.** RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*; 30: 4352–4359.
11. **Subbiah V, Gainor JF, Rahal R, et al. 2018.** Precision targeted therapy with BLU-667 for RET-driven cancers. *Cancer Discov*; 8: 836–849.
12. **Lee GD, Lee SE, Oh DY, et al. 2017.** MET exon 14 skipping mutations in lung adenocarcinoma: clinicopathologic implications and prognostic values. *J Thorac Oncol*; 12: 1233–1246.
13. **Zhenya T, Jianjun Z, Xinyan L, et al. 2018.** Coexistent genetic alterations involving ALK, RET, ROS1 or MET in 15 cases of lung adenocarcinoma. *Modern Pathology*; 31: 307–312.
14. **Quang N, Linh V, Van-Long T 2019.** Genetic and epigenetic alterations of the EGFR and mutually independent association with BRCA1, MGMT, and RASSF1A methylations in Vietnamese lung adenocarcinomas. *Pathology - Research and Practice*; 215: 885–892.
15. **Shi Y, Li J, Zhang S, et al. 2015.** Molecular Epidemiology of EGFR Mutations in Asian Patients with Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer of Adenocarcinoma Histology – Mainland China Subset Analysis of the PIONEER study. *PLoS One*; 10: e0143515.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ UNG THƯ BIỂU MÔ TUYẾN CỦA PHỔI GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG THUỐC ỨC CHẾ TYROSINE KINASE THỂ HỆ 1 Ở BỆNH NHÂN TRÊN 60 TUỔI

Nguyễn Thị Minh Hải¹, Vũ Hồng Thăng², Nguyễn Thị Minh Phương¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: đánh giá kết quả điều trị bước 1 bệnh nhân trên 60 tuổi UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến EGFR bằng thuốc ức chế tyrosine kinase thể hệ 1.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: nghiên cứu mô tả trên 97 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tuổi >60 có đột biến gen EGFR được điều trị bước 1 với Gefitinib hoặc Erlotinib theo dõi đánh giá đáp ứng, thời gian sống thêm sau mỗi 2-3 tháng.

Kết quả nghiên cứu: tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%. Trung vị thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,6 tháng, trung vị thời gian sống thêm toàn bộ là 25.7 tháng. Tỷ lệ sống thêm ở thời điểm 6 tháng, 12 tháng và 24 tháng lần lượt là: 97,9%; 80,4%; 35,7%.

Kết luận: Thuốc Gefitinib và Erlotinib đạt hiệu quả điều trị cao trong điều trị bước 1 trên nhóm bệnh nhân UTPKTBN > 60 tuổi có đột biến EGFR.

Từ khóa: Ung thư phổi không tế bào nhỏ, đột biến EGFR, Bệnh nhân cao tuổi, Gefitinib, Erlotinib

SUMMARY

TREATMENT OUTCOMES OF OVER-60-YEAR-OLD PATIENTS WITH ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER TREATED WITH THE MOLECULAR TARGETED AGENT

Aims: To evaluate the treatment outcomes in old patients with advanced non-small cell lung cancer treated with the molecular targeted agent.

Patients and method: descriptive study on 97 patient diagnosed with adenocarcinoma non small cell lung cancer stage IV, age > 60 years, EGFR mutations (exon 19 deletion mutation or L858R) at Vietnam National Cancer Hospital, from March 2017 to March 2022, received first line treatment with the first molecular targeted agent (Gefitinib or Erlotinib)

Results: Overall response rate was 66%, disease control rate was 85.6%. Median progression free survival was 11.6 months, median overall survival was 25.7 months. The ratio of OS after 6 months was 97.9%, 12 months 80.4%, 24 months 35.7%.

Conclusion: Gefitinib or Erlotinib was an effective option for first line treatment for old patients with advanced non-small cell lung cancer and EGFR mutations positive.

Keyword: non small cell lung cancer, old patients, tyrosine kinase inhibitor, Gefitinib, Erlotinib

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư phổi là bệnh ung thư có tỷ lệ mắc mới và tỷ lệ tử vong cao nhất trên thế giới.

¹Bệnh viện 19-8, Bộ công an

²Bộ môn ung thư, trường Đại học Y Hà nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Minh Hải

SĐT: 0384361686

Email: drnguyenminhhai28784@gmail.com

Ngày nộp bài: 15/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Theo GLOBOCAN 2018, ước tính có khoảng 2,1 triệu trường hợp mắc mới ung thư phổi, tại Việt Nam ung thư phổi xếp thứ 2 sau ung thư gan [1]. Việc điều trị UTPKTBN giai đoạn IIIB, IV trong nhiều năm trước dựa trên nền tảng là hóa trị liệu toàn thân. Tuy nhiên điều trị hóa chất cũng chỉ mang lại tỉ lệ đáp ứng 20 đến 30% với thời gian sống thêm trung bình 7 đến 10 tháng [2,3,4]. Nghiên cứu về các đích phân tử mới như EGFR, ALK, ROS1, KRAS, T790, PDL1... đã mở ra nhiều cơ hội điều trị và kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn. Trong đó các tác nhân ức chế Tyrosin kinase tác động lên yếu tố phát triển biểu bì EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor) đã làm thay đổi đáng kể tiên lượng và thời gian sống bệnh nhân không tiến triển của những bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn muộn. Erlotinib và Gefitinib là hai trong những thuốc TKIs được chấp thuận trong điều trị bước một UTPKTBN giai đoạn muộn có đột biến EGFR [4,5].

Hiện nay tuổi thọ trung bình ngày càng tăng lên ở các nước, số lượng bệnh nhân cao tuổi được chẩn đoán ung thư phổi này càng tăng. Các lựa chọn điều trị ở nhóm bệnh nhân này càng ngày càng cần được quan tâm nghiên cứu [6]. Thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 là một trong những lựa chọn tốt cho những bệnh nhân có thể trạng kém, đặc biệt trên nhóm bệnh nhân cao tuổi bởi hiệu quả, tính tiện lợi trong sử dụng và dung nạp thuốc tốt. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị bước 1 và một số tác dụng không mong muốn của thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 trên bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến của phổi giai đoạn muộn trên 60 tuổi.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân UTPKTBN cao tuổi có đột biến EGFR, điều trị bước một bằng thuốc ức chế Tyrosine kinase thế hệ 1 (Erlotinib hoặc Gefitinib) tại bệnh viện bệnh viện K từ 03/2017 đến 03/2022

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân

- Bệnh nhân được chẩn đoán UTPKTBN loại ung thư biểu mô tuyến, giai đoạn IV(AJCC 2017).

- Có đột biến EGFR tại exon 19 (Del19) hoặc exon 21 (L858R).

- Được điều trị bước một bằng Erlotinib hoặc Gefitinib uống 01 viên/ngày trong thời gian ít nhất 02 tháng tính đến thời điểm kết thúc nghiên cứu.

- Đánh giá chỉ số toàn trạng trước điều trị (ECOG): ≤ 3 .

- Tuổi > 60

Tiêu chuẩn loại trừ

- Không đáp ứng một trong các tiêu chuẩn lựa chọn.

- Có ung thư khác phối hợp đã được chẩn đoán xác định.

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

- Không có đầy đủ thông tin trong hồ sơ bệnh án.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 3/2017 - 3/2022.

- Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện K

1.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Là nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu.

- Phương pháp lấy mẫu: Lấy mẫu thuận tiện

Quy trình thu thập số liệu

Bước 1: Lựa chọn bệnh án của bệnh nhân có đầy đủ tiêu chuẩn vào nghiên cứu.

Bước 2: Ghi nhận thông tin lâm sàng, cận lâm sàng.

Bước 3: Ghi nhận tình trạng đáp ứng điều trị của bệnh nhân và các tác dụng không mong muốn trong quá trình điều trị.

Bước 4: Đánh giá, phân tích kết quả.

- Bệnh nhân được theo dõi và đánh giá mỗi 3 tháng điều trị hoặc khi có triệu chứng của bệnh tiến triển bằng khám lâm sàng, chụp cắt lớp vi tính ngực - bụng, MRI sọ não, xạ hình xương.

- Đánh giá đáp ứng với điều trị theo tiêu chuẩn RECIST 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors).

- Dừng điều trị đích khi bệnh tiến triển hoặc tác dụng không mong muốn mức độ nặng, đã điều chỉnh và điều trị kết hợp vẫn không giảm các triệu chứng hoặc bệnh nhân không muốn tiếp tục điều trị. - Toàn trạng

của bệnh nhân được đánh giá theo thang điểm ECOG: 0 đến 2 điểm được coi là toàn trạng tốt, 3 – 4 điểm được coi là toàn trạng kém. - Thời gian phân tích kết quả: tháng 09 năm 2022.

- Tiêu chuẩn đánh giá đáp ứng điều trị:

+ **Tiêu chuẩn chính:** thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (Progressive Free Survival - PFS), tỉ lệ đáp ứng toàn bộ (Overall Response Rate - ORR).

+ Tiêu chuẩn phụ: Thời gian sống thêm toàn bộ (Overall Survival), tỉ lệ kiểm soát bệnh (Control Disease Rate), tỉ lệ sống thêm tại các điểm 6 tháng, 12 tháng, 24 tháng sau điều trị và tác dụng không mong muốn.

Xử lý số liệu. Phần mềm SPSS, thời gian sống thêm tính toán dựa vào phương pháp Kaplan-Meier. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

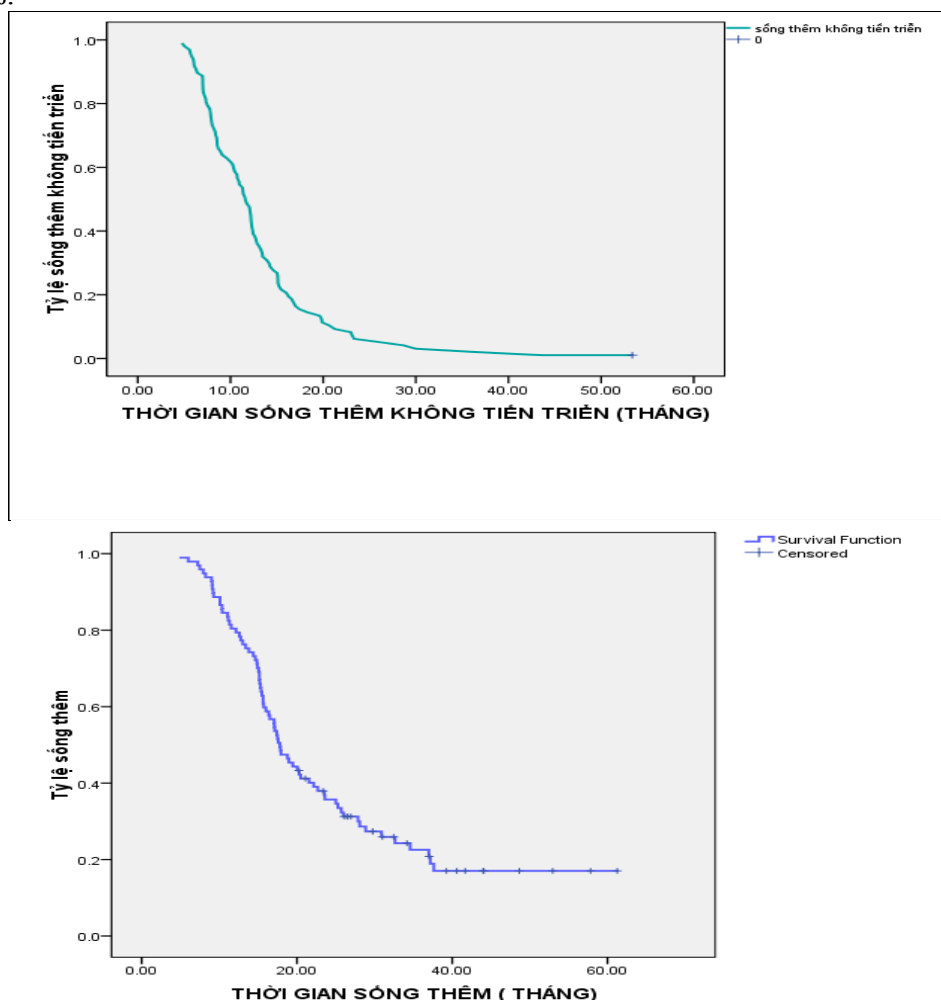
CÁC ĐẶC ĐIỂM	SỐ LƯỢNG (n = 97)	TỶ LỆ (%)
Tuổi trung bình	67,8 ±4,7	
60 < Tuổi < 70	67	69,1
Tuổi ≥ 70	30	30,9
Nam	53	54,6
Nữ	44	45,4
HÚT THUỐC		
Có	41	42,3
Không	56	57,7
TIỀN SỬ BỆNH LÝ NỘI KHOA		
Có bệnh lý nội khoa	73	75,3
Bình thường	24	24,7
DI CĂN NÃO		
Có	27	27,8
Không	50	72,2
ĐỘT BIẾN EGFR		
Del 19	47	48,5
L858R	50	51,5

Nhận xét: Tuổi trung bình 68 ± 4.7 (61 - 88) tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 61 tuổi, đa số bệnh nhân $60 < \text{tuổi} < 70$ chiếm 69.1%. Bệnh nhân nam: 54.6% và tỷ lệ không hút thuốc lá là: 57,7%. Trong số 97 bệnh nhân có 47 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19. Có 27 bệnh nhân (27.8%) có di căn não. Có 73 bệnh nhân (75.3%) có bệnh lý nội khoa đi kèm

Bảng 2: Tỷ lệ đáp ứng sau 3 tháng

Mức độ đáp ứng	Số bệnh nhân (n = 97)	Tỷ lệ (%)
Đáp ứng hoàn toàn	2	2,1
Đáp ứng một phần	62	63,9
Bệnh giữ nguyên	19	19,6
Bệnh tiến triển	14	14,4

Nhận xét: Tại thời điểm 3 tháng, tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,1%, đáp ứng 1 phần 63,9%, bệnh ổn định 19,6%, bệnh tiến triển 14,4%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%.

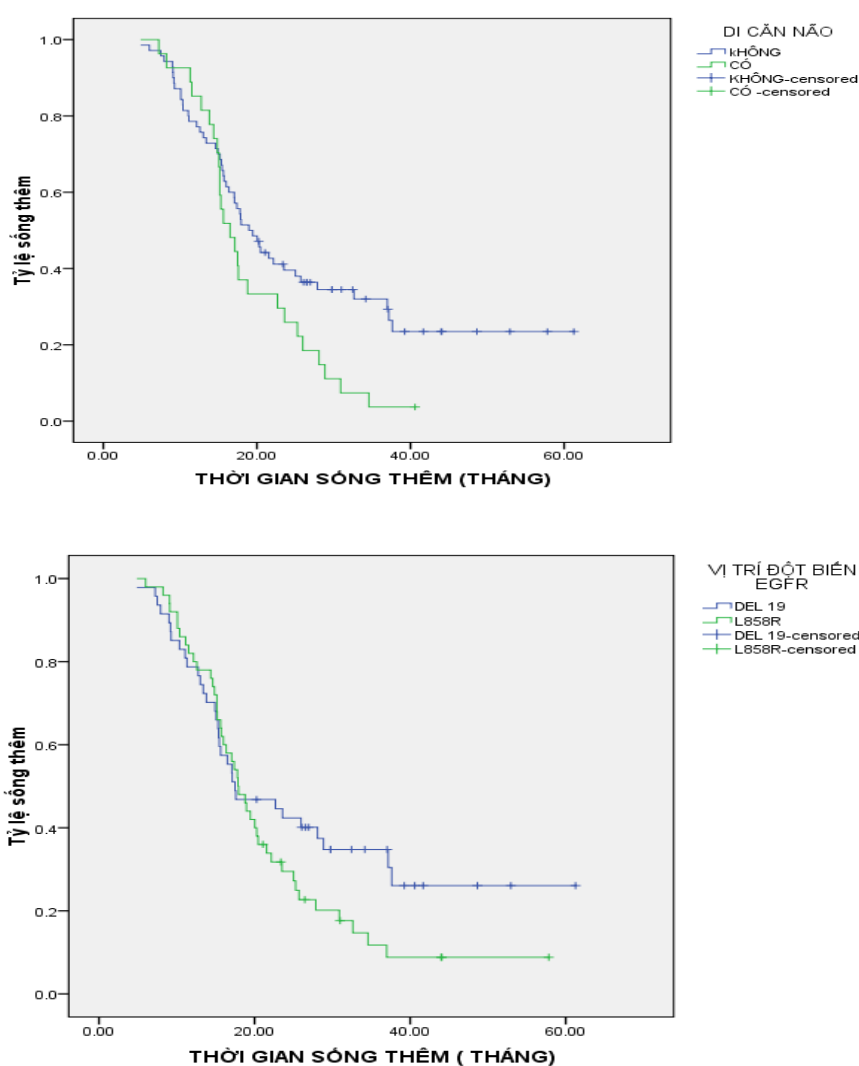


Biểu đồ 1: Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và toàn bộ

Bảng 3: Tỷ lệ sống thêm toàn bộ tại các thời điểm khác nhau

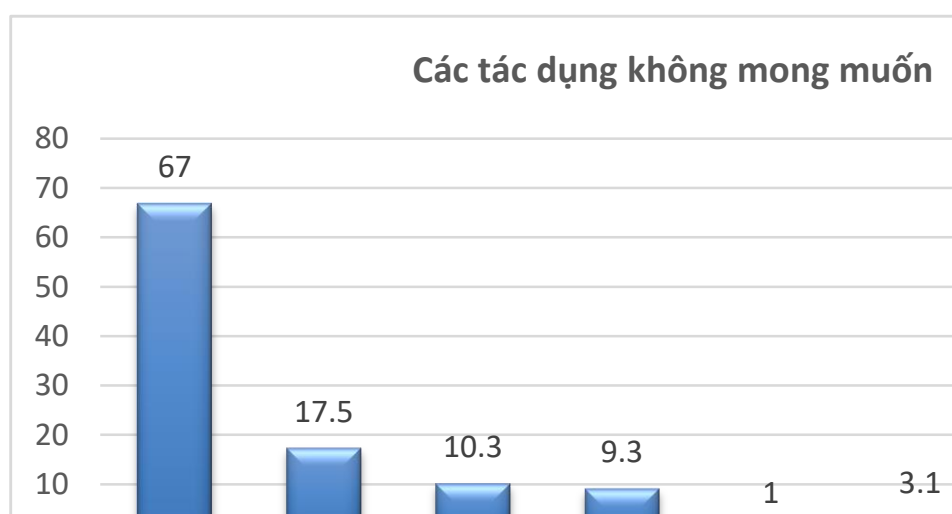
Sống thêm toàn bộ					
Trung vị (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	6 tháng (%)	1 năm (%)	2 năm (%)
25.7	4.9	61.3	97.9	80.4	35.7

Nhận xét: Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị đạt 25.7 tháng, ngắn nhất là 4.9 tháng, dài nhất là 61.3 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80.4%.

**Biểu đồ 2: Thời gian sống thêm toàn bộ theo tình trạng di căn não và đột biến EXON**

Nhận xét: Trung vị STTB của nhóm có di căn não là 19.2 tháng, của nhóm không di căn não là 28.3 tháng. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,38$

Nhóm có đột biến exon 19 cao hơn so với nhóm đột biến exon 21, tương ứng là 29,1 và 22,2 tháng. Tuy nhiên, sự khác biệt này là không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0.05$.



Biểu đồ 3: Bảng các tác dụng không mong muốn hay gặp

Nhận xét: Tỷ lệ nổi ban da, chiếm tỷ lệ 67%. Tăng men gan, viêm móng, tiêu chảy ít 23.7%, 17.5% và 10.3%.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi cao là một trong những yếu tố nguy cơ mắc ung thư phổi, tuổi càng cao, nguy cơ này càng cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân trên 60 tuổi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 67.8 ± 4.7 tuổi, cao nhất là 88 tuổi, thấp nhất là 61 tuổi, đa số bệnh nhân $60 < \text{tuổi} < 70$ chiếm 69.1%. Theo thống kê, có đến 85 – 90% bệnh nhân mắc ung thư phổi có liên quan đến tiền sử hút thuốc. Hút thuốc là yếu tố nguy cơ chính phát triển ung thư phổi, ước tính khoảng 90% số trường hợp ung thư phổi liên quan đến hút thuốc. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ bệnh nhân hút thuốc là 42.3%, tỷ lệ không hút thuốc là 57.7%. Trong số các BN nam giới, tỷ lệ hút thuốc là 77.4%. Bệnh nhân nam trong nghiên cứu này chiếm tỉ lệ cao hơn nữ giới với 54.6%. Các nghiên cứu về ung thư phổi nhìn chung đều cho thấy nam giới và người hút thuốc lá hay mắc ung

thư phổi hơn nữ giới và bệnh nhân không hút thuốc lá. Nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá kết quả điều trị UTPKTBN giai đoạn tiến xa có đột biến gen EGFR dương tính bằng thuốc điều trị đích. Do đó, kết quả của chúng tôi là phù hợp với các nghiên cứu trên thế giới khi đột biến gen EGFR thường gặp hơn ở bệnh nhân nữ giới và không hút thuốc.

Về kết quả mô bệnh học, trong nghiên cứu này chúng tôi lựa chọn các bệnh nhân đều là ung thư biểu mô tuyến, theo các nghiên cứu trên thế giới, khi đột biến gen EGFR thường gặp ở bệnh nhân ung thư biểu mô tuyến hơn các tít biểu mô khác. Chúng tôi cũng đánh giá về vị trí đột biến gen EGFR ở 97 bệnh nhân được điều trị đích thì thấy 47 bệnh nhân có đột biến gen EGFR ở exon 19 (del 19), còn đột biến gen ở exon 21 (L858R) có 50 bệnh nhân. Các bệnh lý nội khoa phối hợp liên quan đến việc dung nạp với các độc tính của thuốc liên quan đến quá

trình điều trị (ví dụ như độc tính lên tim mạch, lên chức năng gan, thận). Ở nghiên cứu của chúng tôi, có 75.2% số BN có tiền sử mắc các bệnh lý nội khoa, trong đó hàng đầu là bệnh lý tim mạch như tăng huyết áp, rối loạn nhịp, suy tim, chiếm tỷ lệ 28.9%. Sau đó là bệnh lý như đái tháo đường (18.6%). Kết quả này tương tự với một số nghiên cứu khác trong nước. Theo Phạm Văn Phát (2020) tỷ lệ BN ≥ 60 tuổi có bệnh lý nội khoa kèm theo là 61,67%, số BN có bệnh lý tim mạch là 28.3% [7]. Di căn não là một vị trí di căn thường gặp, nguy hiểm có ảnh hưởng rất lớn đến thời gian sống thêm của bệnh nhân. Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 27.8% BN có di căn não.

Vấn đề hiệu quả của các thuốc điều trị ức chế Tyrosine Kinase đã được khẳng định bởi các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trên thế giới và được đưa vào các Hướng dẫn thực hành điều trị ung thư phổi không tế bào nhỏ [4,5,8,9]. Tại Việt Nam, các thuốc điều trị đích bao gồm cả thế hệ 1, 2 và 3 đã được áp dụng điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa, trong đó TKI thế hệ 1 (Gefitinib và Erlotinib) được sử dụng nhiều hơn cả. Trong nghiên cứu này, chúng tôi đánh giá hiệu quả điều trị bước 1 của Tyrosine Kinase thế hệ 1 ở 97 bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn tiến xa tuổi > 60 và có đột biến EGFR, kết quả tỉ lệ đáp ứng hoàn toàn 2,1% (2 bệnh nhân), đáp ứng 1 phần 63.9%, bệnh ổn định 19.6%, bệnh tiến triển 14.4%, tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85.6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%. Theo nghiên cứu của Tateishi (2013) tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn

là 1.8%, đáp ứng một phần là 70.9%, tỷ lệ kiểm soát bệnh 92.7% [10]. Theo nghiên cứu của Yusuke Inoue (2015) tỷ lệ đáp ứng toàn bộ là 56.3%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 90.6% [11]. Trong nước khi so sánh với nghiên cứu của Phạm Văn Luận (2021) tỷ lệ đáp ứng ở nhóm bệnh nhân ≥ 65 tuổi điều trị bước một với Gefitinib là 70.8%, tỷ lệ kiểm soát bệnh là 91.7% [12]. Nhìn chung, trong các nghiên cứu về điều trị Erlotinib hoặc Gefitinib bước một trong UTPKTBN giai đoạn IV đều thu được tỷ lệ đáp ứng và tỷ lệ kiểm soát bệnh cao.

Theo các nghiên cứu đã được báo cáo, mặc dù tỷ lệ đáp ứng cao song trung vị thời gian sống thêm của nhóm điều trị bằng TKIs thế hệ 1 chỉ đạt từ 8.4 – 13.1 tháng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian sống thêm không tiến triển trung vị là 11.6 tháng, ngắn nhất là 4.8 tháng, dài nhất là 53.3 tháng. STKTT 6 tháng đạt 93.8%, tại thời điểm 12 tháng là 48.5%. Kết quả này tương tự với nhiều nghiên cứu lâm sàng pha III trên thế giới. Theo nghiên cứu ENSURE, STKTT trung vị của nhóm sử dụng Erlotinib là 11.0 tháng, trong nghiên cứu OPTIMAL là 13.1 tháng. Với nhóm nghiên cứu là những bệnh nhân cao tuổi trong nước và quốc tế điều trị bước một với Gefitinib hoặc Erlotinib thì trung vị thời gian sống không bệnh tiến triển cũng tương tự dao động từ 8.4 – 15.5 tháng [4.5.8.9]

Thời gian sống thêm toàn bộ trung vị là 25,7 tháng, 4,9 – 61,3 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80.4%, 2 năm là 35.7%. Kết quả này tương tự với

các nghiên cứu EURTAC [4], Nghiên cứu của Yusuke Inoue (2013) tỷ lệ sống thêm tại thời điểm 1 năm là 83.9%[11]. Nghiên cứu của Tateishi (2013) trung vị OS là 29.1 tháng [10]. Nghiên cứu của Phạm Văn Luận (2021) trung vị OS là 25 tháng, tỷ lệ sống thêm sau 1 năm và 2 năm lần lượt là 87.5% và 43.1%[12]. Khi phân tích sự tương quan giữa sống thêm toàn bộ và các yếu tố tiền sử hút thuốc, tình trạng đột biến gen EGFR cho thấy không có mối tương quan giữa các yếu tố này với thời gian sống thêm toàn bộ, sự khác biệt là không có ý nghĩa thống kê với $p > 0.05$. Sống thêm toàn bộ ở nhóm không có di căn não đạt 28.3 tháng cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm có di căn não là 19.2 tháng với $p = 0,038$.

Một vấn đề đáng quan tâm khác khi điều trị cho bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn đó là tác dụng không mong muốn liên quan đến điều trị đặc biệt nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều là các bệnh nhân cao tuổi, đa số có nhiều bệnh lý nội khoa phối hợp. Các tác dụng không mong muốn hay gặp ở bệnh nhân UTPKTBN được điều trị bằng các thuốc TKIs là nổi ban và mụn, viêm kẽ móng, chán ăn, tăng men gan, tiêu chảy, viêm phổi kẽ do thuốc, giảm bạch cầu... tùy thể hệ các TKIs khác nhau mà các nghiên cứu đã đưa ra tỉ lệ của mỗi loại tác dụng không mong muốn khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ tác dụng không mong muốn gặp nhiều nhất là nổi ban chiếm 67%, chủ yếu là độ 1 và độ 2. Tiếp theo là viêm kẽ móng 17.5%, tiêu chảy 10.3% và tăng men gan 23.7%. Không có

bệnh nhân tăng men gan độ 3, phải dừng điều trị bằng. Tất cả các trường hợp đều là độ 1 và độ 2, các trường hợp này đều tự hết hoặc sau điều trị nội khoa. Không gặp trường hợp nào có giảm hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu. Chúng tôi cũng không có số liệu về tổn thương phổi kẽ do thuốc kháng Tyrosine kinase thể hệ 1. Kết quả này tương tự kết quả của các nghiên cứu ở Việt Nam cũng như trên Thế giới về tỉ lệ tác dụng không mong muốn và mức độ của chúng khi điều trị đích bằng thuốc kháng Tyrosine Kinase [4,5,8-12]

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ kiểm soát bệnh là 85,6%, tỉ lệ đáp ứng toàn bộ là 66%. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển là 11,6 tháng, thêm toàn bộ là 25,7 tháng. Tại thời điểm 12 tháng, tỷ lệ sống thêm toàn bộ đạt 80,4%, tại thời điểm 2 năm là 35,7%. Thời gian sống thêm toàn bộ dài hơn ở nhóm bệnh nhân không di căn não. Không có sự khác biệt về thời gian sống thêm toàn bộ giữa đột biến exon 19 và exon 21, hút thuốc và không hút thuốc. Tác dụng không mong muốn hay gặp mức độ nhẹ là độ 1 và độ 2. Thuốc ức chế Tyrosine Kinase thể hệ 1 là một lựa chọn hiệu quả và an toàn trên cả nhóm bệnh nhân UTPKTBN giai đoạn muộn cao tuổi bởi hiệu quả điều trị cao và tính an toàn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. GLOBOCAN. International agency for research on cancer. 2018.
2. Nguyễn Bá Đức, Bùi Công Cường, Trần Văn Thuận (2008), “Ung thư phổi”, Chẩn

- đoán và điều trị bệnh ung thư. NXB Y học, 176-188.
3. **Harvey I. Pass, David P. Carbone, John D. Mina:** “Lung Cancer”. Principles and practice, thirs edition 2005.
 4. **Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al.** Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Mar 2012. 13(3):239-246. doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X.
 5. **Gao G, Ren S, Li A, et al.** Epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy is effective as first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer with mutated EGFR: A meta-analysis from six phase III randomized controlled trials. *Int J Cancer.* Sep 1 2012. 131(5):E822-829. doi:10.1002/ijc.27396.
 6. **Owonikoko TK, Ragin CC, Belani CP, et al.** Lung Cancer in Elderly Patients: An Analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *J Clin Oncol* 25:5570-5577
 7. **Phạm Văn Phát (2020).** Đánh giá kết quả hóa xạ trị đồng thời ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn III trên người cao tuổi tại Bệnh viện K, Luận văn thạc sĩ y học, Trường Đại Học Y Hà Nội.
 8. **Nguyễn Văn Cao, Nguyễn Thị Thái Hòa.** Đánh giá kết quả điều trị Gefitinib bước 1 ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn IV có đột biến EGFR tại Bệnh viện K. *Tạp chí ung thư học Việt Nam.* 2019; 5: 224 – 229.
 9. **Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al.** Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGF, *N Engl J Med.* 2010;362: 2380 -2388.
 10. **Tateishi, K., Ichiyama, T., Hirai, K. et al.** Clinical outcomes in elderly patients administered gefitinib as first-line treatment in epidermal growth factor receptor-mutated non-small-cell lung cancer: retrospective analysis in a Nagano Lung Cancer Research Group Study. *Med Oncol* 30, 450 (2013). <https://doi.org/10.1007/s12032-012-0450-2>
 11. **Y Inoue, N Inui, K Asada, M Karayama, et al.** Phase II study of erlotinib in elderly patients with non- small cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology* volume 76, pages155–161 (2015)
 12. **Phạm Văn Luận và cs.** Kết quả điều trị Gefitinib bước một ở bệnh nhân cao tuổi mắc ung thư phổi không tế bào nhỏ giai đoạn tiến xa, có đột biến EGFR. *Tạp chí y dược lâm sàng* 108. 2021;16(6). <https://doi.org/10.52389/tdls.v16i6.836>

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ HÓA TRỊ DUY TRÌ UNG THƯ ĐẠI TRỰC TRÀNG GIAI ĐOẠN MUỘN BẰNG CAPECITABINE

Nguyễn Đức Luân¹, Nguyễn Quang Hùng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine và đánh giá kết quả sống thêm bệnh không tiến triển. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** 42 Bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được điều trị duy trì bằng Capecitabine thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ. **Kết quả nghiên cứu:** 78,6% bệnh nhân di căn ≤ 2 vị trí, 21,4% bệnh nhân di căn > 2 vị trí. Gan là tổn thương di căn thường gặp nhất với 47,6%, đứng thứ 2 là phổi chiếm 42,9%, tiếp theo là hạch ổ bụng chiếm 38,1% và phúc mạc chiếm 14,3%. UTĐTT di căn gan nhiều hơn di căn phổi (51,9% so với 48,1%). Thời gian PFS trung bình là: 9,4 (tháng), trung vị là: 6,1 (tháng). PFS giảm dần theo thời gian, PFS sau điều trị 3 tháng: 88,1%; 6 tháng: 47,6%, 9 tháng: 35,7%. **Kết luận:** hóa trị duy trì UTĐTT giai đoạn muộn với capecitabine là một lựa chọn phù hợp cho phần lớn người bệnh tại Việt Nam.

SUMMARY

OUTCOME EVALUATION OF MAINTENANCE CHEMOTHERAPY

WITH CAPECITABINE ON LATE-STAGE COLORECTAL CANCER

Aim: To review some metastatic features of late-stage colorectal cancer undergoing maintenance chemotherapy with capecitabine and to evaluate the progression-free survival outcome. **Patients and Method:** 42 patients with advanced colorectal cancer receiving maintenance therapy with capecitabine who met the inclusion and exclusion criteria. **Results:** 78.6% patients have ≤ 2 metastatic sites, 21.4% patients have > 2 metastatic sites. The liver is the most common metastatic site with 47.6% patients, the second one is the lung (42.9%), followed by the abdominal lymph nodes (38.1%) and the peritoneum (14.3%). Colon cancer metastasized to the liver more often than to the lung (51.9% vs 48.1%). Average PFS time was 9.4 (months), median PFS was: 6.1 (months). PFS gradually decreased over time, PFS after 3 months of treatment: 88.1%; 6 months: 47.6%, 9 months: 35.7%. **Conclusion:** Maintenance chemotherapy of late-stage colorectal cancer with capecitabine is a suitable option for the majority of patients in Vietnam.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đại trực tràng (UTĐTT) là một trong các bệnh ác tính thường gặp ở các nước phát triển, và có xu hướng tăng lên ở các nước đang phát triển trong đó có Việt Nam. Tại Việt Nam, tỷ lệ mắc và tỷ lệ tử vong đứng hàng thứ 5 trong các loại ung thư ở cả hai giới, mỗi năm gần 16.000 bệnh nhân mắc

¹Trung tâm YHHN&UB, Bệnh viện Bạch Mai

Tác giả liên hệ: Nguyễn Đức Luân

SĐT: 0936750896

Email: bsluanbvbm@gmail.com

Ngày nộp bài: 29/06/2022

Ngày phản biện: 06/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

mới và hơn 8.200 bệnh nhân tử vong vì căn bệnh này¹.

Hiện nay, mặc dù có nhiều tiến bộ trong tầm soát, chẩn đoán và điều trị bệnh, nhưng vẫn có khoảng 40% người bệnh di căn ngay tại thời điểm chẩn đoán và 25% trường hợp tái phát di căn sau điều trị. Với nhóm bệnh nhân này, hóa trị là phương pháp điều trị chính giúp nâng cao chất lượng cuộc sống và kéo dài thời gian sống thêm. Hóa trị kéo dài ở bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn thường ghi nhận các độc tính tích lũy như nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng (Oxaliplatin) và tiêu chảy mạn tính (Irinotecan). Vì vậy, một số nghiên cứu gần đây đã tiếp cận điều trị duy trì với mục tiêu giảm độc tính nhưng vẫn đảm bảo được kết quả khả quan về chất lượng cuộc sống, thời gian sống còn toàn bộ và thời gian sống thêm bệnh không tiến triển^{2,3,4,5}.

Tại Bệnh viện Bạch Mai, hóa trị duy trì ung thư đại tràng giai đoạn muộn với Capecitabine đã được áp dụng và bước đầu cho thấy có sự cải thiện về kết quả điều trị. Tuy nhiên tới nay, vẫn chưa có một nghiên cứu nào cho kết quả đầy đủ của hóa trị duy trì trong ung thư đại tràng giai đoạn muộn. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu: *"Đánh giá kết quả hóa trị duy trì ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn bằng Capecitabine"*, với hai mục tiêu:

1. Nhận xét một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine.
2. Đánh giá kết quả sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

42 Bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được điều trị duy trì bằng Capecitabine thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Nam hoặc nữ trên 18 tuổi.
- Chẩn đoán xác định ung thư biểu mô tuyến đại trực tràng giai đoạn muộn (tái phát hoặc di căn).
- Được đánh giá bệnh đáp ứng một phần, bệnh ổn định sau hóa trị với phác đồ có oxaliplatin và/hoặc irinotecan.
- Thời gian sống kỳ vọng trên 12 tuần.
- Điểm toàn trạng theo ECOG: PS = 0-1.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu và có hồ sơ lưu trữ đầy đủ.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân di căn não, tràn dịch ổ bụng, tràn dịch màng phổi số lượng nhiều.
- Bất cứ dấu hiệu nào về bệnh toàn thân nặng hoặc không kiểm soát được (ví dụ: bệnh hô hấp, bệnh lý tim mạch, bệnh gan hoặc thận...).
- Phụ nữ có thai hoặc đang cho con bú.

Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu hồi cứu kết hợp tiền cứu.

Các bước tiến hành

- Chọn lựa bệnh nhân: theo tiêu chuẩn nghiên cứu.
- Tiến hành hóa trị phác đồ Capecitabine 1000mg/m² dùng hai lần mỗi ngày (tương đương với 2000mg/m² tổng liều mỗi ngày) trong 14 ngày, sau đó là 7 ngày nghỉ thuốc. Chu kỳ 3 tuần.
- Đánh giá bệnh nhân: Tiến hành trước, sau mỗi 3 chu kỳ hóa trị.
- Thu thập các tiêu chuẩn đánh giá: Lâm

sàng, cân lâm sàng (xét nghiệm, chẩn đoán hình ảnh)

- Đánh giá dung nạp điều trị.
- Đánh giá đáp ứng điều trị (theo RECIST 1.1).
- Theo dõi trong quá trình điều trị duy trì đến khi bệnh tiến triển hoặc xuất hiện độc

tính không dung nạp được. Thời gian theo dõi 2 - 3 tháng/lần

- Đánh giá thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tại thời điểm 3, 6, 9, 12 tháng.

Phân tích và xử lý số liệu: Nhập liệu và xử lý số liệu dựa vào phần mềm SPSS 20.0

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine.

3.1.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.1. Đặc điểm chung của nhóm đối tượng nghiên cứu

Thông số	n	%
Tuổi	63,2 ± 11,7 (26-83)	
Giới		
Nam	21	50
Nữ	21	50
Mức độ bệnh lúc tuyển chọn		
Tái phát di căn	26	61,9
Giai đoạn muộn	16	38,1
Phác đồ hóa chất đã DT		
< 2	15	35,7
≥ 2	27	64,3
Điểm toàn trạng		
PS = 0	28	66,7
PS = 1	14	33,3

Nhận xét: Tuổi trung bình là 63,2 ± 11,7, bệnh nhân trẻ tuổi nhất là 26 tuổi, lớn tuổi nhất là 83 tuổi. Phần lớn thể trạng bệnh nhân PS 0 chiếm 66,7%, PS1 chiếm 33,3%, không có bệnh nhân nào trong nghiên cứu là PS 2.

Bảng 3.2. Đặc điểm vị trí u nguyên phát

Vị trí khối u	Số BN (n)	Tỷ lệ %
UTĐT phải	18	42,9
UTĐT trái	10	23,8
UTTT	14	33,3

Nhận xét: Vị trí u nguyên phát hay gặp bên trái (đại tràng trái, trực tràng) chiếm 57,1%, khối u bên phải chiếm 42,9%.

3.1.2. Đặc điểm số lượng vị trí di căn**Bảng 3.3. Đặc điểm số lượng vị trí di căn**

Số lượng vị trí di căn	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Di căn ≤ 2 vị trí	33	78,6
Di căn > 2 vị trí	9	21,4
Tổng	42	100

Nhận xét: Di căn ≤ 2 vị trí thường gặp hơn với 78,6%. Di căn > 2 vị trí gặp ở 21,4%, thường gặp di căn trong ổ bụng phổi hợp như phúc mạc, mạc treo, hạch, buồng trứng...

3.1.3. Đặc điểm vị trí, cơ quan di căn**Bảng 3.4. Đặc điểm vị trí, cơ quan di căn**

Vị trí di căn	Số BN (n)	Tỷ lệ (%)
Gan	20	47,6
Phổi	18	42,9
Phúc mạc	6	14,3
Hạch ổ bụng	16	38,1
Buồng trứng	1	2,4
Xương	1	2,4
Khác	4	9,5

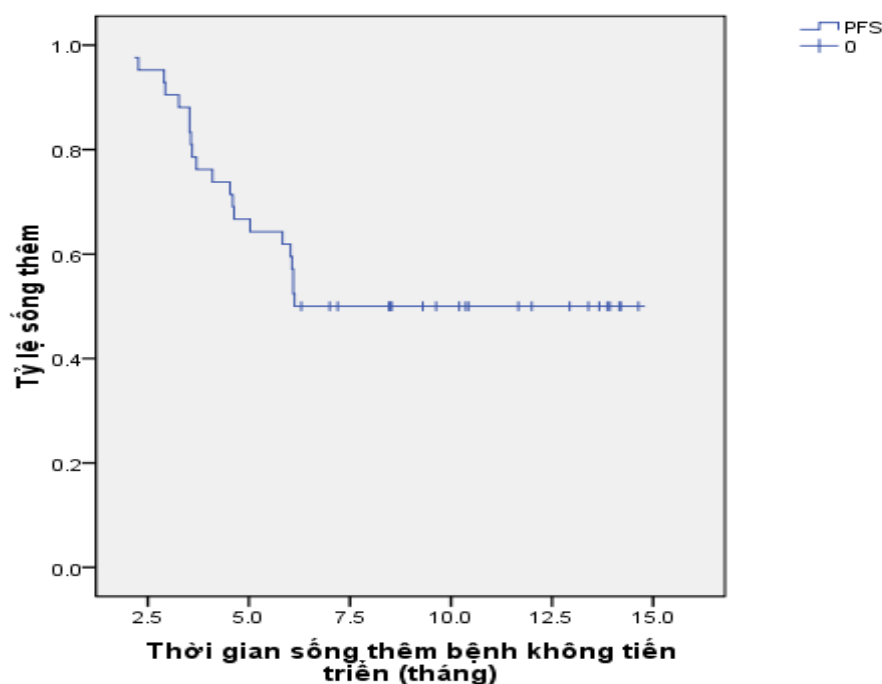
Nhận xét: Di căn gan là tổn thương hay gặp nhất với 20 bệnh nhân chiếm 47,6%. Tiếp theo là di căn phổi gặp ở 18/42 bệnh nhân (42,9%)

3.1.4. Liên quan giữa vị trí u nguyên phát và cơ quan di căn**Bảng 3.5. Liên quan giữa vị trí u nguyên phát và cơ quan di căn**

Vị trí khối u nguyên phát	Di căn gan		Di căn phổi		Di căn cả gan, phổi	
	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %	Số BN	Tỷ lệ %
UTĐT	14	51,9%	13	48,1%	6	22,2%
UTTT	6	54,5%	5	45,5%	1	9,1%

Nhận xét: UTĐT di căn gan nhiều hơn di căn phổi (51,9% so với 48,1%), có 7 bệnh nhân di căn cả gan và phổi.

3.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (PFS)**3.2.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển**



Biểu đồ 3.1. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (tháng)

Bảng 3.6. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

Sống thêm không tiến triển (PFS)					
Trung bình (tháng)	Min (tháng)	Max (tháng)	3 tháng (%)	6 tháng (%)	9 tháng (%)
9,4	7,8	11,1	88,1	47,6	35,7

Nhận xét: Thời gian PFS trung bình là: 9,4 (tháng). PFS giảm dần theo thời gian, PFS tại từng thời điểm 3 tháng: 88,1%; 6 tháng: 47,6%, 9 tháng: 35,7%.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Một số đặc điểm di căn ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì bằng Capecitabine.

Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 63,2 tuổi, tuổi trẻ nhất là 26, lớn nhất là 80. Đây cũng là lứa tuổi thường gặp của ung thư đại trực tràng. Nam giới và nữ giới có tỷ lệ mắc bệnh bằng nhau với, tỷ lệ nam/nữ là 1:1. Với số lượng bệnh nhân trong nghiên cứu không quá lớn, hơn nữa trên

nhóm đối tượng ung thư đại tràng và ung thư trực tràng giai đoạn muộn nên tỷ lệ nam/nữ trong nghiên cứu của chúng tôi không thể đại diện cho bệnh. Nghiên cứu của Trịnh Lê Huy (2017) trên 39 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn di căn cho thấy độ tuổi trung bình là 52,9; nhỏ nhất là 25 tuổi và lớn nhất là 70 tuổi; bệnh nhân ở lứa tuổi từ 40 - 65 chiếm tỷ lệ cao nhất (67%)⁶. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đồng với một số nghiên cứu nước ngoài: tuổi trung bình

trong nghiên cứu của Goey (2017) là 64. Nghiên cứu của Benoist Chibaudel (2009), tuổi trung bình ở nhánh có điều trị duy trì là 67 (35 – 80 tuổi) ^{7,8}.

Trong 42 bệnh nhân được lựa chọn vào nghiên cứu này, có 78,6% bệnh nhân di căn từ 1 - 2 cơ quan, 21,4% (9/42 bệnh nhân) di căn từ 3 cơ quan trở lên. Hầu hết các nghiên cứu đều lấy mốc di căn 1 cơ quan và di căn từ 2 cơ quan trở lên, nghiên cứu của chúng tôi lựa chọn mốc số lượng cơ quan di căn như trên vì dựa trên đặc điểm bệnh nhân nghiên cứu: bệnh nhân giai đoạn muộn, trải qua nhiều bước điều trị hóa trị và phần lớn tái phát di căn sau điều trị (61,9%). Vị trí di căn thường gặp nhất là gan với 47,6%, tiếp theo là di căn phổi chiếm 42,9%, hạch ổ bụng chiếm 38,1%, phúc mạc 14,3%. Một số vị trí di căn ít gặp hơn là buồng trứng (2,4%), xương (2,4%). Kết quả này cũng tương đồng với một số nghiên cứu trong nước. Nghiên cứu của Lê Văn Quang trên 43 bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn thấy di căn một vị trí chiếm 53,5%, di căn từ 2 vị trí cơ quan trở lên là 46,5% ⁹. Nghiên cứu của Trần Thắng cho thấy tỷ lệ di căn gan chiếm 41,2% ¹⁰. Tác giả Nguyễn Kim Anh thấy rằng di căn gan gặp nhiều nhất với 49,3%, trong đó 35,8% di căn gan đơn độc, 14,9% di căn phổi (10 bệnh nhân); 6% di căn hạch ngoại vi (4 bệnh nhân); còn lại là tổn thương ở các vị trí khác như phúc mạc, thành bụng, hạch ổ bụng và tái phát tại u nguyên phát ¹¹.

Một số nghiên cứu nước ngoài cũng cho kết quả tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Nghiên cứu của Luo và cộng sự (2016) thấy

rằng số lượng cơ quan di căn trung bình là 3 (1 - 6). Gan là cơ quan di căn thường gặp nhất chiếm 50,7%, tiếp đến là phổi chiếm 33,8%, di căn hạch và phúc mạc lần lượt là 21,3% và 9,6%¹². Tác giả Roberto Petrioli (2006) thấy rằng 42,4 % bệnh nhân di căn 1 vị trí và 57,6% bệnh nhân di căn từ 2 vị trí trở lên. Một nghiên cứu khác của Roberto Petrioli vào năm 2018, vị trí di căn thường gặp nhất là gan với 72,2% bệnh nhân, sau đó là di căn hạch và di căn phổi (27,8% và 25% tương ứng) ^{13,14}. Nghiên cứu OPTIMOX1 của Christophe Tournigand (2006) ở nhánh bệnh nhân có điều trị duy trì cho thấy di căn gan, phổi thường gặp nhất (69% và 24% tương ứng). Như vậy, hầu hết các tác giả khác đều thống nhất gan và phổi là hai cơ quan di căn thường gặp nhất của bệnh nhân UTĐTT giai đoạn muộn.

Nhiều nghiên cứu ghi nhận, mặc dù cả hai ung thư này đều hay di căn gan nhưng ung thư đại tràng thường di căn các cơ quan trong ổ bụng nhiều hơn, trong khi đó ung thư trực tràng thường di căn các cơ quan ngoài ổ bụng, như là phổi và não. Sự khác nhau về hình thái di căn giữa ung thư đại tràng và ung thư trực tràng đã được ghi nhận từ lâu. Người ta cho rằng, tế bào ung thư từ đại tràng thường đi theo dòng tĩnh mạch mạc treo tràng dưới, cuối cùng về gan qua tĩnh mạch cửa và gây nên di căn gan. Còn tế bào ung thư trực tràng chủ yếu theo tĩnh mạch trực tràng giữa và dưới rồi về phổi theo tĩnh mạch chủ dưới nên thường di căn phổi. Thế nhưng, tĩnh mạch cửa qua tĩnh mạch trên gan cuối cùng cũng đổ vào tĩnh mạch chủ dưới về tim

rồi lên phổi, vậy tại sao ung thư đại tràng lại ít di căn phổi, trong khi đó ung thư trực tràng di căn gan cũng không phải hiếm. Nhờ sự phát triển của sinh học phân tử, ngày nay người ta phát hiện ra một số dấu ấn sinh học giúp cho tế bào ung thư đại tràng dễ dàng dừng lại và phát triển tại gan. Điều tương tự cũng đang được tìm kiếm với tế bào ung thư trực tràng ở phổi. Điều này có vẻ hợp lý hơn so với quan điểm cũ¹⁵. Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy, với vị trí u nguyên phát ở đại tràng di căn gan nhiều hơn di căn phổi (51,9% so với 48,1%), với u nguyên phát ở trực tràng cũng cho kết quả tương tự (54,5% so với 45,5%). Ngoài ra, có 7 bệnh nhân di căn cả gan và phổi, trong đó có 6 bệnh nhân u nguyên phát đại tràng và 1 bệnh nhân u nguyên phát ở trực tràng. Hơn nữa, nghiên cứu của chúng tôi có số lượng bệnh nhân còn ít, gồm cả bệnh nhân UTĐT và UTTT nên kết quả trên không tương đồng với một số nghiên cứu khác và không thể đại diện cho bệnh.

4.2. Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm đối tượng nghiên cứu

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển tăng dần theo thời gian. Từ những năm 30, khi các bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn chỉ được điều trị chăm sóc triệu chứng đơn thuần, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển chỉ đạt 2 - 3 tháng. Ngày nay, với những tiến bộ về hóa trị và nhiều thuốc mới ra đời đã giúp cải thiện đáng kể thời gian sống thêm không tiến triển của bệnh nhân ung thư đại tràng giai đoạn muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian

sống thêm bệnh không tiến triển trung bình là 9,4 tháng, trung vị là 6,1 tháng. Tỷ lệ sống thêm bệnh không tiến triển giảm dần theo thời gian, với 88,1% sau 3 tháng và sau 6 tháng tỷ lệ này giảm xuống chỉ còn 59,2%. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy thời gian sống thêm bệnh không tiến triển cao hơn một số nghiên cứu nước ngoài. Nghiên cứu của H. Y. Luo (2016) trên 274 bệnh nhân UTĐT giai đoạn muộn được phân thành 2 nhóm sau hóa chất dẫn đầu phác đồ XELOX hoặc FOLFOX: nhóm 1 điều trị duy trì với capecitabine (n = 136), nhóm 2 theo dõi (n = 138). Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của nhóm điều trị duy trì cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân theo dõi với 6,43 tháng so với 3,43 tháng (p < 0,001)¹². Tác giả Jinsong Su (2019) so sánh hiệu quả điều trị duy trì giữa Capecitabine đơn chất với Capecitabine kết hợp với Bevacizumab trên 263 bệnh nhân nữ (đã mãn kinh) UTĐT giai đoạn muộn.

Hóa trị kéo dài ở bệnh nhân UTĐT giai đoạn muộn thường ghi nhận các độc tính tích lũy như nhiễm độc thần kinh nghiêm trọng (Oxaliplatin) và tiêu chảy mạn tính (Irinotecan). Vì vậy, một số nghiên cứu gần đây đã tiếp cận điều trị với mục tiêu giảm độc tính nhưng vẫn duy trì được kết quả khả quan về thời gian sống còn toàn bộ cũng như thời gian sống thêm bệnh không tiến triển. Nghiên cứu OPTIMOX1 của Christophe Tournigand (2006) đánh giá hiệu quả điều trị duy trì với 5-FU/Leucovorin so với hóa chất FOLFOX4 đến khi bệnh tiến triển, thời gian sống thêm bệnh không tiến triển của 2 nhóm

là như nhau (8,7 tháng so với 9,0 tháng), tỷ lệ đáp ứng của nhóm điều trị duy trì cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê (59,2% so với 58,5%, $p > 0,05$). Các độc tính độ 3, độ 4 của nhóm điều trị hóa chất FOLFOX4 liên tục cao hơn, đặc biệt là tác dụng phụ trên thần kinh ngoại vi (17,9% so với 13,3%). Một nghiên cứu khác về lợi ích của điều trị duy trì với 5-FU/Leucovorin được thể hiện trong nghiên cứu OPTIMOX2 của tác giả Benoist Chibaudel (2009), nhóm không điều trị duy trì sau khi kết thúc liệu trình hóa chất dẫn đầu phác đồ FOLFOX7 mặc dù hạn chế được độc tính của Oxaliplatin nhưng thời gian sống thêm bệnh không tiến triển (8,6 tháng so với 6,6 tháng với $p = 0,0017$) và thời gian sống còn toàn bộ (23,8 tháng so với 19,5 tháng với $p = 0,42$) đều kém hơn so với nhóm có điều trị duy trì. Điều này cho thấy rằng Fluorouracil có thể được sử dụng trong điều trị duy trì mà không ảnh hưởng đến hiệu quả điều trị^{7,16}.

Tóm lại, nghiên cứu đã cho thấy hiệu quả điều trị duy trì của capecitabine, ít ảnh hưởng đến liệu trình điều trị và chất lượng cuộc sống của người bệnh. Chính vì vậy, hóa trị duy trì UTĐTT giai đoạn muộn với capecitabine là một lựa chọn phù hợp cho phần lớn người bệnh tại Việt Nam.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu trên 42 bệnh nhân ung thư đại trực tràng giai đoạn muộn được hóa trị duy trì với capecitabine, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

- 78,6% bệnh nhân di căn ≤ 2 vị trí, 21,4% bệnh nhân di căn > 2 vị trí.

- Gan là tổn thương di căn thường gặp nhất với 47,6%, đứng thứ 2 là phổi chiếm 42,9%, tiếp theo là hạch ổ bụng chiếm 38,1% và phúc mạc chiếm 14,3%.

- Di căn phổi hay gặp với khối u nguyên phát bên phải (50%), với u nguyên phát bên trái có xu hướng di căn gan nhiều hơn (60%).

- Thời gian PFS trung bình là: 9,4 (tháng), trung vị là: 6,1 (tháng). PFS giảm dần theo thời gian, PFS sau điều trị 3 tháng: 88,1%; 6 tháng: 47,6%, 9 tháng: 35,7%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Hyuna Sung, Jacques Ferlay, Rebecca L Siegel et al (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. **Nguyễn Văn Hiếu (2015).** Ung thư học, Nhà xuất bản y học, Hà Nội.
3. **Mai Trọng Khoa (2014).** Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh ung bướu. Nhà xuất bản Y học.
4. **Mai Trọng Khoa (2016).** Điều trị đích bệnh ung thư đại trực tràng. Kháng thể đơn dòng và phân tử nhỏ trong điều trị bệnh ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. **Yaffee P, Osipov A, Tan C et al (2015).** Review of systemic therapies for locally advanced and metastatic rectal cancer. J Gastrointest Oncol, 6 (2), 185-200.
6. **Trịnh Lê Huy (2017).** Nghiên cứu kết quả điều trị ung thư đại tràng di căn bằng hóa chất phác đồ FOLFOXIRI. Luận án tiến sĩ Y học, Đại học Y Hà Nội.

7. **Chibaudel B, Maindrault Goebel F, Lledo G et al (2009).** Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol*, 27, 572 - 577.
8. **K. K. H. Goey, S. G. Elias, H. van Tinteren et al (2017).** Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation in metastatic colorectal cancer: updated results and molecular subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study. *Annals of Oncology*, 28, 2128–2134,
9. **Lê Văn Quang (2018).** Đánh giá kết quả hóa trị liệu ung thư đại trực tràng giai đoạn tiến triển tại trung tâm Ung Bướu Bệnh viện 19-8. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 3, 98-106.
10. **Trần Thắng và cộng sự (2014).** Đánh giá hiệu quả của hóa trị liệu trong điều trị ung thư đại trực tràng có di căn gan. *Tạp chí Ung thư học Việt Nam*, 2, 408 - 15.
11. **Nguyễn Thị Kim Anh (2013).** Đánh giá kết quả điều trị ung thư đại trực tràng tiến triển bằng phác đồ FOLFOX4 tại bệnh viện E. *Luận văn thạc sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.*
12. **Luo HY, Li YH, Wang W et al (2016).** Single-agent capecitabine as maintenance therapy after induction of XELOX (or FOLFOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: randomized clinical trial of efficacy and safety. *Ann Oncol*, 27, 1074-1081.
13. **Roberto Petrioli, Edoardo Francini, Sara Cherri et al (2018).** Capecitabine Plus Oxaliplatin and Bevacizumab Followed by Maintenance Treatment With Capecitabine and Bevacizumab for Patients Aged > 75 Years With Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 17 (4), 663-9.
14. **Petrioli R, Paolelli L, Marsili S et al (2006).** FOLFOX-4 stop and go and capecitabine maintenance chemotherapy in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Oncology*, 70 (5), 345-50.
15. **Vi Trần Doanh (2019).** Đánh giá kết quả điều trị ung thư trực tràng di căn xa bằng hóa chất phối hợp kháng thể đơn dòng. *Luận văn tiến sĩ Y học, Trường đại học Y Hà Nội.*
16. **Tournigand C, Cervantes A, Figer et al (2006).** OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stopandGo fashion in advanced colorectal cancer GERCOR study. *J Clin Oncol*, 24(3), 394 - 400.

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ BƯỚC MỘT UNG THƯ ĐƯỜNG MẬT KHÔNG CÒN KHẢ NĂNG PHẪU THUẬT BẰNG PHÁC ĐỒ GEMCITABINE-OXALIPLATIN TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thị Kim Anh¹, Trần Thắng¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị hóa chất bước một phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin trên bệnh nhân ung thư đường mật giai đoạn không còn khả năng phẫu thuật tại Bệnh viện K.

Bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, hồi cứu kết hợp tiến cứu. Từ 1/2019 đến tháng 10/2022 có 56 bệnh nhân ung thư đường mật không còn khả năng điều trị phẫu thuật được điều trị hóa chất bước một phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin tại Bệnh viện K; bệnh nhân được đánh giá mức độ đáp ứng theo “Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc” (RECIST), thời gian sống thêm bệnh không tiến triển và thời gian sống thêm toàn bộ

Kết quả:

Một số đặc điểm chung của nhóm bệnh nhân: Tuổi trung bình mắc bệnh là 56,8 tuổi. tỷ lệ nam/nữ là 1,07. Ung thư đường mật rốn gan lây hay gặp nhất với 62,5%. Giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ chiếm 62,5%. Mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến đường mật chiếm 96,4%.

Kết quả điều trị: Tỷ lệ đáp ứng là 32,1%, không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn, đáp ứng một phần 32,1%, tỷ lệ kiểm soát bệnh đạt 69,6%.

Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển trung bình 6,2 tháng, thời gian sống thêm toàn bộ trung bình 11,9 tháng.

Kết luận: Phác đồ có Gemcitabine-Oxaliplatin là phác đồ có hiệu quả và giúp kéo dài thời gian sống thêm trong điều trị cho bệnh nhân ung thư đường mật giai đoạn không thể phẫu thuật được.

Từ khóa: ung thư đường mật giai đoạn không thể phẫu thuật, điều trị hóa chất, Gemcitabine-Oxaliplatin.

SUMMARY

TREATMENT OUTCOME OF GEMCITABINE PLUS OXALIPLATIN REGIMEN AS FIRST-LINE CHEMOTHERAPY FOR PATIENTS WITH UNRESECTABLE CHOLANGIOCARCINOMA IN K HOSPITAL

Objectives: to evaluate the treatment outcome of gemcitabine plus oxaliplatin regime as the first-line chemotherapy for patients with unresectable cholangiocarcinoma in K hospital.

Patients and Method: Descriptive, retrospective and prospective study. From January 2019 to December 2022, we enrolled 56 patients with unresectable cholangiocarcinoma at K Hospital. All patients received first-line chemotherapy with Gemcitabine combined Oxaliplatin regimen. Patients were then evaluated by using RECIST standards for solid tumor response, progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

¹Bệnh viện K

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Kim Anh

SĐT: 091 2761508

Email: drkimanhnoi4bvk@gmail.com

Ngày nộp bài: 15/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Results:

Clinical features: The median of age was 56.8. The male/female ratio was 1.07. Perihilar tumor was the most common site (62.5%). Adenocarcinoma was the most common type with 96.4%. The locally advanced stage accounted for 62.5%. Treatment outcomes: response rate was 32.1%, no patient had complete response, partial response accounted for 32.1%, disease control rate was 69.6; Median PFS time was 6.2 months and OS was 11.9 months.

Conclusion: Gemcitabine-Oxaliplatin chemotherapy regimen is an effective treatment and helps prolong survival for unresectable cholangiocarcinoma.

Keywords: unresectable cholangiocarcinoma, gemcitabine-oxaliplatin chemotherapy regimen.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư đường mật (cholangiocarcinoma) là bệnh lý ác tính của các tế bào biểu mô hệ thống đường mật từ trong gan đến ngoài gan, không bao gồm đường mật phụ (túi mật, ống túi mật) và bóng Vater¹.

Khác với ung thư tế bào gan nguyên phát, ung thư đường mật là bệnh ít gặp. Theo thống kê SEER năm 2020, ung thư đường mật chỉ chiếm chưa đến 3% các bệnh ung thư tại đường tiêu hóa². Tại Mỹ, trung bình mỗi năm có khoảng 12.000 ca mới mắc bệnh, với tỷ lệ mắc 1,26/100.000². Tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư đường mật, đặc biệt là ung thư đường mật trong gan đang gia tăng trong vòng 30 năm gần đây, tính trung bình mỗi năm tăng 9%³. Tại Việt Nam, đến nay chưa có các nghiên cứu khảo sát về UTĐM trên tầm cỡ quốc gia mà chỉ có các số liệu đơn lẻ mang tính khu vực. Theo báo cáo của Hội nghị gan mật quốc gia năm 2021, tỷ lệ ung

thư đường mật chiếm 6,98 % trong tổng số 9056 bệnh nhân có các bệnh gan mật đến khám tại bệnh viện Việt Đức giai đoạn 20015-2020⁴.

Ung thư đường mật là bệnh lý ít gặp và có tiên lượng rất xấu. Phẫu thuật là phương pháp điều trị triệt căn cơ bản. Tuy nhiên do đặc điểm bệnh tiến triển nhanh, triệu chứng không đặc hiệu, chẩn đoán bệnh thường ở giai đoạn muộn mà có tới 70-80% bệnh nhân ung thư đường mật đến viện không còn khả năng phẫu thuật triệt căn⁵. Mặt khác, ung thư nằm ở vị trí giải phẫu khó khăn nên kết quả điều trị phẫu thuật còn hạn chế với tỷ lệ sống thêm 5 năm chỉ đạt 20-30%⁵⁻⁷. Điều trị ung thư đường mật giai đoạn không còn khả năng phẫu thuật có nhiều khó khăn và thách thức, phần lớn BN chỉ điều trị triệu chứng. Gần đây, với sự ra đời của các thuốc mới đồng thời với các phương pháp điều trị can thiệp giải quyết tình trạng tắc mật mà có thể tiến hành điều trị hóa chất cho bệnh nhân ung thư đường mật. Nhiều phác đồ hóa trị đã được sử dụng trong thực hành lâm sàng, trong đó phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin được xem là phác đồ đem lại hiệu quả trong điều trị ung thư đường mật giai đoạn muộn nhằm giảm nhẹ triệu chứng và kéo dài thời gian sống thêm cho bệnh nhân⁸⁻¹¹. Ở nước ta hiện nay, ít có công trình nghiên cứu về điều trị hóa chất ung thư đường mật, đặc biệt đối với bệnh nhân ở giai đoạn không thể phẫu thuật được sử dụng phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả điều trị bước một ung thư đường mật không còn khả năng phẫu thuật bằng phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin tại bệnh viện K.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**2.1. Đối tượng nghiên cứu:****2.1.2. Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:**

- Chẩn đoán xác định bằng mô bệnh học là ung thư biểu mô đường mật.
- Không còn khả năng phẫu thuật triệt căn.
- Được điều trị hóa chất ít nhất từ 3 đợt trở lên phác đồ hóa chất có gemcitabine.
- Chức năng gan thận trong giới hạn cho phép điều trị hóa chất.
- EGO 0, 1
- Có hồ sơ lưu trữ và thông tin sau điều trị đầy đủ.

Từ 01/2019 đến tháng 10/2022 chúng tôi lựa chọn được 56 bệnh nhân theo các tiêu chuẩn trên.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Loại những bệnh nhân không đủ điều kiện trên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng không đối chứng, theo dõi dọc.

- Các bước tiến hành

Bước 1: Lựa chọn đánh giá bệnh nhân theo đúng các tiêu chuẩn lựa chọn.

Bước 2: Điều trị hóa trị bằng phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin

+ Gemcitabine 1000mg/m² da, truyền tĩnh mạch 100 phút, ngày 1.

+ Oxaliplatin 85mg/m² da, truyền tĩnh mạch 120 phút, ngày 1

Chu kỳ 2 tuần.

Bước 3: Đánh giá kết quả điều trị

- Đánh giá đáp ứng theo “Tiêu chuẩn Đánh giá Đáp ứng cho U đặc” - RECIST 1.1 năm 2009:

- Đánh giá thời gian sống thêm.

+ Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển

+ Thời gian sống thêm toàn bộ

- Xử lý số liệu

Nhập số liệu, làm sạch, mã hoá số liệu: dùng phần mềm SPSS 20.0

Phương pháp thống kê được sử dụng bao gồm:

Thống kê mô tả: Trung bình, độ lệch chuẩn

So sánh trung bình: Test ANOVA (p<0,05)

So sánh tỷ lệ: Test Chi square (p<0,05)

Phương pháp ước lượng tỷ lệ sống thêm: Kaplan-Meier

So sánh đường cong sống thêm: Kiểm định Log rank (p<0,05)

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Chúng tôi thu thập được 56 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả thu được như sau:

3.1. Đặc điểm nhóm nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm		n	%
Tuổi trung bình 56,8 ± 8,2. Min 33. Max 69			
Giới	Nam	29	51,8
	Nữ	27	48,2
PS (ECOG)	0	31	55,4
	1	25	44,6

Vị trí u đường mật	Rốn gan	35	62,5
	Ống mật chủ	15	26,8
	Trong gan	6	10,7
Nồng độ CA 19-9 trước điều trị	≤35 (U/ml)	6	10,7
	>35-500 (U/ml)	11	19,6
	>500 (U/ml)	39	69,7
Giai đoạn bệnh	Tiến triển tại chỗ	35	62,5
	Di căn xa	21	37,5
Mô bệnh học	Ung thư biểu mô tuyến	54	96,4
	Khác	2	3,6

Nhận xét:

- Tuổi trung bình là $56,8 \pm 8,2$. Tuổi cao nhất là 69 và thấp nhất là 33 tuổi.
- Tỷ lệ nam/nữ là 1,07
- Vị trí u đường mật rốn gan chiếm phần lớn 62,5%.
- Nồng độ CA19-9 tăng cao trước điều trị chiếm 89,3%.

- Giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ chiếm 62,5%.

- Mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến đường mật chiếm 96,4%.

3.2. Kết quả điều trị

Đáp ứng điều trị

Bảng 2. Đáp ứng điều trị

Đáp ứng điều trị	Số BN	Tỷ lệ %
Đáp ứng hoàn toàn	0	0,0
Đáp ứng một phần	18	32,1
Bệnh giữ nguyên	21	37,5
Bệnh tiến triển	17	30,4
Tổng	56	100

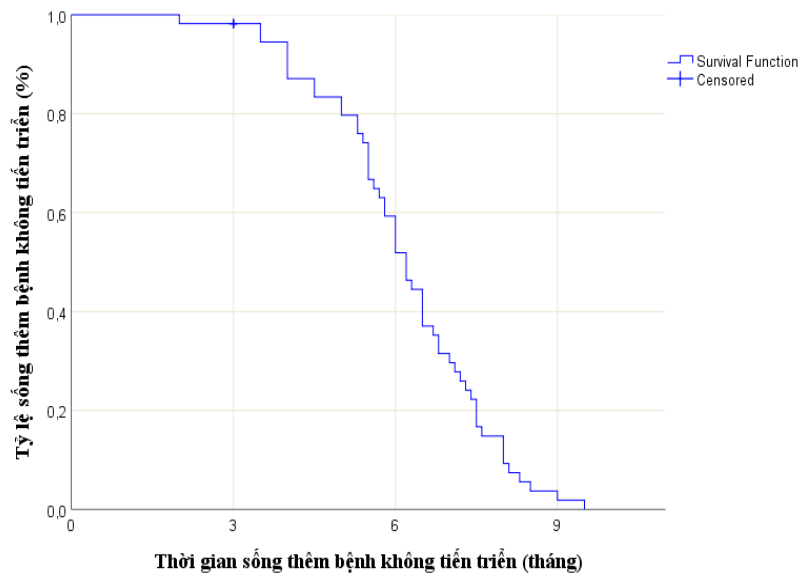
Nhận xét:

- Tỷ lệ bệnh có đáp ứng là 32,1% các trường hợp trong đó tất cả đạt đáp ứng một phần, không có trường hợp nào đạt đáp ứng hoàn toàn.

- Tỷ lệ kiểm soát bệnh (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và giữ nguyên) chiếm 69,6%.

- Kết quả thời gian sống thêm:

+ Thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.



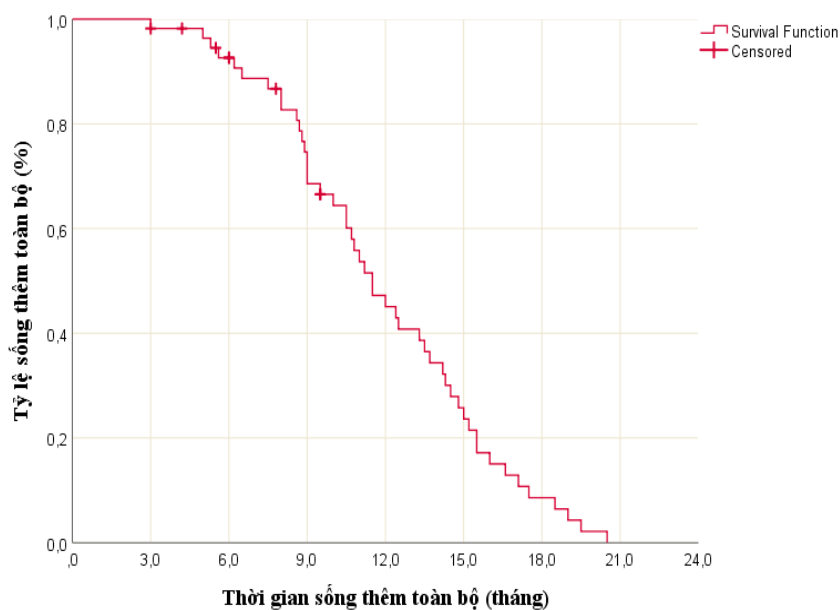
Biểu đồ 4: Thời gian sống thêm không tiến triển

Nhận xét:

Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình là $6,2 \pm 1,3$ tháng.

Tỷ lệ sống thêm 6 tháng không tiến triển là 51,4%

+ Thời gian sống thêm toàn bộ



Biểu đồ 5: Thời gian sống thêm toàn bộ

Nhận xét:

- Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $11,9 \pm 2,1$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 45,6%.

IV. BÀN LUẬN

* Một số đặc điểm chung nhóm nghiên cứu

Theo y văn và các nghiên cứu trong và ngoài nước, ung thư đường mật có độ tuổi trung bình từ 50-60 tuổi, tỷ lệ nam nữ là tương đương nhau.

Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi tuổi thấp nhất là 33 tuổi và cao nhất là 69 tuổi, tuổi trung bình $56,8 \pm 8,2$; độ tuổi gặp nhiều nhất từ 50 đến 70 tuổi. Tỷ lệ nam/nữ là 1,07. Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu trong và ngoài nước về đặc điểm tuổi và giới ung thư đường mật.

Vị trí ung thư đường mật: Ung thư đường mật rốn gan gặp chủ yếu chiếm 62,5%, ung thư đường mật trong gan hiếm gặp (10,7%). Kết quả này tương tự với các tác giả trong và ngoài nước khác như Ninh Thị Thảo và CS (2021)¹² hay Nguyễn Văn Định và CS (2022)¹³.

* Kết quả điều trị

- Đáp ứng điều trị: Tỷ lệ đáp ứng chung là 32,1%; không có bệnh nhân nào đạt đáp ứng hoàn toàn. Bệnh ổn định chiếm tỷ lệ cao nhất 37,5%; bệnh tiến triển 30,4%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh (tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn, đáp ứng một phần và giữ nguyên) chiếm 69,6%. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự với kết quả của các tác giả Valle và CS (2009), Koeberle (2008). Nghiên cứu của tác giả S.T. Kim và CS (2019) nghiên cứu phác đồ GEMOX cho kết quả 24,6% đạt đáp ứng trong đó có 1,8% bệnh nhân đạt đáp ứng hoàn toàn, cao hơn phác đồ XELOX với tỷ lệ đáp ứng toàn bộ chỉ đạt 15,7%¹⁴.

- Đánh giá thời gian sống thêm:

+ Thời gian sống thêm không tiến triển trung bình đạt được là 6,2 tháng. Kết quả của các tác giả Valle và CS (2009) hay Koeberle (2008), Okusaka (2010), sử dụng phác đồ kết

hợp dựa trên nền tảng Gemcitabine kéo dài thời gian STKTT (dao động từ 5,6 đến 8,5 tháng) so với phác đồ sử dụng Gemcitabine đơn thuần (dao động 3,4 – 5 tháng). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự với một số nghiên cứu trong nước. Nguyễn Thị Bích Phượng và CS (2016) báo cáo PFS đạt 6,7 tháng với phác đồ kết hợp Gemcitabine; Ninh Thị Thảo và CS (2021) báo cáo thời gian PFS đạt 6,9 tháng với phác đồ Gemcitabine-Cisplatin. Như vậy giữa các phác đồ kết hợp Gemcitabine không có sự khác biệt về thời gian sống thêm bệnh không tiến triển.

+ Thời gian sống thêm toàn bộ (OS): Thời gian sống thêm toàn bộ trung bình là $11,9 \pm 2,1$ tháng. Tỷ lệ sống thêm toàn bộ 12 tháng là 45,6%. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn với kết quả của các tác giả nước ngoài như Sharma và CS (2010) điều trị với phác đồ GemOx với thời gian STTB 13,4 tháng. Tuy nhiên nghiên cứu này của tác giả chỉ điều trị cho ung thư túi mật một nhóm có kết quả điều trị tốt hơn ung thư đường mật. Nghiên cứu của tác giả S.T. Kim sử dụng phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin chỉ báo cáo thời gian sống thêm toàn bộ đạt 11,8 tháng tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Một số nghiên cứu khác của các tác giả châu Âu cho kết quả thấp hơn đôi chút khi thời gian sống thêm toàn bộ chỉ đạt 8,8-10,2 tháng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu trên 56 bệnh nhân ung thư đường mật giai đoạn không còn chỉ định phẫu thuật, được điều trị hóa chất bước một phác đồ Gemcitabine-Oxaliplatin tại bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 1/2019 - 10/2022 chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây:

Đặc điểm của nhóm bệnh nhân nghiên cứu:

- Tuổi trung bình là 56,8; tỷ lệ nam/nữ =1,07

- Ung thư đường mật rốn gan là hay gặp nhất (chiếm 62,5%), ung thư đường mật trong gan là ít gặp nhất (chiếm 10,7%).

- Nồng độ CA19-9 tăng cao trước điều trị chiếm 89,3%.

- Giai đoạn bệnh tiến triển tại chỗ chiếm 62,5%.

- Mô bệnh học ung thư biểu mô tuyến đường mật chiếm 96,4%.

Kết quả điều trị:

- Tỷ lệ đáp ứng là 32,1%. Tỷ lệ kiểm soát bệnh là 69,6%.

- Đánh giá thời gian sống thêm:

+ Thời gian STKTT trung bình là 6,2 tháng.

+ Thời gian STTB trung bình là 11,9 tháng, tỉ lệ sống thêm 1 năm là 45,6%.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Devita VT.** Principles and practice of oncology. Cancer of Biliary Tree. 2015;10th edition:Chapter 85.
2. **Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A.** Cancer statistics, 2022. CA: a cancer journal for clinicians. 2022;72(1):7-33.
3. **Ouyang G, Liu Q, Wu Y, et al.** The global, regional, and national burden of gallbladder and biliary tract cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990 to 2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Cancer. 2021;127(13):2238-2250.
4. **Trần Đình Thơ , CS.** Một số đặc điểm dịch tễ học của ung thư đường mật. Y học Việt Nam. 2005;tháng 5, tập 310, tr 120-126.
5. **Groot Koerkamp B, Fong Y.** Outcomes in biliary malignancy. J Surg Oncol. 2014;110(5):585-591.
6. **Igami T, Nishio H, Ebata T, et al.** Surgical treatment of hilar cholangiocarcinoma in the "new era": the Nagoya University experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2010;17(4):449-454.
7. **Jang JY, Kim SW, Park DJ, et al.** Actual long-term outcome of extrahepatic bile duct cancer after surgical resection. Ann Surg. 2005;241(1):77-84.
8. **Hezel AF, Zhu AX.** Systemic therapy for biliary tract cancers. Oncologist. 2008;13(4):415-423.
9. **Eckel F, Schmid RM.** Chemotherapy in advanced biliary tract carcinoma: a pooled analysis of clinical trials. Br J Cancer. 2007;96(6):896-902.
10. **Serrano A, Gerson R.** Chemotherapy with gemcitabine in advanced biliary tract carcinoma. Rev Recent Clin Trials. 2008;3(1):70-78.
11. **Ramirez-Merino N, Aix SP, Cortes-Funes H.** Chemotherapy for cholangiocarcinoma: An update. World J Gastrointest Oncol. 2013;5(7):171-176.
12. **Nịnh Thị Thảo, Vũ Hồng Thăng.** ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ BƯỚC ĐẦU ĐIỀU TRỊ PHÁC ĐỒ GEMCITABINE KẾT HỢP CISPLATIN TRONG UNG THƯ ĐƯỜNG MẬT GIAI ĐOẠN MUỖN. Tạp chí Y học Việt Nam. 2021;506(2).
13. **Nguyễn Văn Dinh và cộng sự.** KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ PHẪU THUẬT UNG THƯ BIỂU MÔ HỖN HỢP TẾ BÀO GAN ĐƯỜNG MẬT TẠI BỆNH VIỆN HỮU NGHỊ VIỆT ĐỨC GIAI ĐOẠN 2014 – 2019. Tạp chí Y học Việt Nam. 2022;515(1).
14. **Kim ST, Kang JH, Lee J, et al.** Capecitabine plus oxaliplatin versus gemcitabine plus oxaliplatin as first-line therapy for advanced biliary tract cancers: a multicenter, open-label, randomized, phase III, noninferiority trial. Annals of Oncology. 2019;30(5):788-795.

CHẨN ĐOÁN VÀ CẬP NHẬT ĐIỀU TRỊ TOÀN THÂN DI CĂN XƯƠNG

Võ Hoài Nam¹, Nguyễn Hoàng Quý², Phan Thị Hồng Đức²

TÓM TẮT

Xương là cơ quan bị di căn phổ biến đứng sau gan và phổi. Loại ung thư nguyên phát thường cho di căn xương nhất là tuyến tiền liệt (85%) và vú (70%). Sống còn toàn bộ của bệnh nhân di căn xương dao động theo từng loại bướu nguyên phát, số ổ di căn ngoài xương và các điều trị toàn thân. Di căn xương lại là nguyên nhân chính gây tàn tật ở các bệnh nhân ung thư vì nó gây giảm đáng kể chất lượng cuộc sống, cũng như sống còn.

Hầu hết ung thư di căn xương là đến các xương trục hơn là xương ngoại biên. Xét về tính chất của ổ di căn xương thì có thể chia thành: ổ di căn dạng tạo xương hoặc dạng hủy xương hoặc dạng hỗn hợp. Di căn xương dạng hủy xương có nguy cơ gãy xương cao nhất. Vì thế chẩn đoán sớm là điều quan trọng trong chuỗi chăm sóc bệnh nhân di căn xương. Các phương tiện chẩn đoán di căn xương rất đa dạng, gồm: Xquang xương, xạ hình xương, CT scan, MRI, PET/CT scan, dấu ấn sinh hóa và sinh thiết – giải phẫu bệnh.

Điều trị toàn thân cho di căn xương có nhiều bước tiến bộ trong khoảng thời gian gần đây. Biphosphonate là chất ức chế khử khoáng hóa xương, làm giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối biến

cổ liên quan xương khoảng 14%. Denosumab - RANKLi là một loại kháng thể đơn dòng người có khả năng liên kết ức chế RANKL. Hiệu quả của thuốc bằng hoặc vượt trội hơn BPP và tương đối an toàn trên bệnh nhân suy thận. Một lựa chọn khác là y học hạt nhân, tỏ ra đầy hứa hẹn vì tính hiệu quả và an toàn, tuy nhiên giá thành vẫn còn là một rào cản lớn trong thực hành lâm sàng.

SUMMARY

DIAGNOSIS AND UPDATE THE SYSTEMIC TREATMENT FOR BONE METASTASIS

Bone is the most common manifestation of distant relapse following liver and lung. The primary sites frequently metastasizing to skeletons are the prostate (85%) and breast (70%). The overall survival of patients with bone metastases depends on the primary site, the number of extra-bone metastases and the systemic treatment options. Bone metastases represent a prominent source of morbidity, due to the reduction in quality of life (QoL), as well as survival chance.

In most cases, bone metastases could be found in the axial skeletons, rather than extremity ones. As to the bone metastasis characteristic, it is often divided into 3 main types, including osteoblastic, osteolytic and mixed type. It is noted the osteolytic metastase is prone to the pathological fracture event. In the light of this, the timely diagnosis of bone metastases is a vital step in the whole cancer patient care plan. The available modalities are used to detect bone metastases: bone radiograph, skeletal scintigraphy, CT scan, the whole body MRI,

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

²Khoa Nội tuyến Vú – Tiêu hóa – Gan – Mật (Bệnh viện Ung bướu TP.HCM)

Tác giả liên hệ: Võ Hoài Nam

Điện thoại: 0797459197

Email: namvo.yds@gmail.com

Ngày nộp bài: 20/07/2022

Ngày phản biện: 04/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

positron emission tomography/CT scan, serum biomarkers and pathological examinations.

The systemic therapy for bone metastases have had several key progress in recent years. First of those, Bisphosphonate (BPP) is an inhibitor of bone demineralization, leading to decline considerably the relative risk of skeletal related events, about 14%. Denosumab, known as RANKL, is a human monoclonal antibody against the RANKL. It was superior to BPP in reducing the risk of a skeletal-related events, as well as the safety for patients with renal failure. Another promising option is radionuclide therapy, which is considered to be more effective and safer, however the health care expenditure burden could be enormous.

I. TỔNG QUAN

1.1. Dịch tễ

Xương là cơ quan bị di căn phổ biến đứng sau gan và phổi. Loại ung thư nguyên phát thường cho di căn xương nhất là tuyến tiền liệt (85%) và vú (70%), tiếp đến là tuyến giáp (60%), phổi (50%) và thận (40%). Theo thời gian thì tỉ lệ di căn xương ngày càng gia tăng khi sống còn toàn bộ của người bệnh không ngừng cải thiện theo tiến bộ của các mô thức điều trị ung thư. Do đó di căn xương sẽ là một gánh nặng mới trên thực hành lâm sàng trong tương lai gần.

Bảng: Xuất độ di căn xương của các ổ nguyên phát khác nhau.

Ổ nguyên phát	Số nghiên cứu liên quan	Xuất độ di căn xương (%)	
		Trung vị	Khoảng
Vú	5	73	47 – 85
Tuyến tiền liệt	6	68	33 – 85
Tuyến giáp	4	42	28 – 60
Thận	3	35	33 – 40
Phổi	4	36	30 – 55
Thực quản	3	6	5 – 7
Ổng tiêu hóa	4	5	3 – 11
Trực tràng	3	11	8 – 13

(**Nguồn:** Coleman RE et al. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. Clin Cancer Res. 2006)

1.2. Tiên lượng

Bảng: Sống còn toàn bộ (OS) tại thời điểm 1 – 3 – 5 năm sau di căn xương của ung thư nguyên phát khác nhau.

Ổ nguyên phát	OS 1 năm (%)	OS 3 năm (%)	OS 5 năm (%)
Đại tràng	21	7	3
Trực tràng	22	3	2
Phổi	10	2	1
Melanôm	17	6	5

Vú	51	25	13
Cổ tử cung	18	6	2
Buồng trứng	33	15	8
Tuyến tiền liệt	35	12	6
Thận	29	10	5
Bàng quang	13	5	3

(Nguồn: Svensson E et al. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. BMJ Open. 2017 Sep 11;7(9):e016022)

Sống còn toàn bộ của bệnh nhân di căn xương dao động theo từng loại bướu nguyên phát, số ổ di căn ngoài xương và các điều trị toàn thân. Nhìn chung, ung thư phổi di căn xương thì sống còn trung vị khá ngắn,

khoảng 6 tháng; trong khi với ung thư vú thì sống còn trung vị khoảng 2 – 3 năm. Các trường hợp chỉ có di căn xương đơn thuần thì sống còn có thể dài hơn đáng kể, so với di căn đa cơ quan ngoài xương. Tình trạng tăng Canxi máu do nhiều cơ chế phối hợp, là một yếu tố tiên lượng xấu độc lập với sống còn thêm khoảng 10 – 12 tuần.

Bảng: Tiên lượng sống còn ở bệnh nhân di căn xương dài có triệu chứng theo mô hình của tác giả Willeumier.

Ổ nguyên phát	Tiên lượng sống còn	Sống còn trung vị (tháng)
Vú – Thụ thể nội tiết (+)	Tốt	21,9
Vú – Không rõ hóa mô miễn dịch	Tốt	
Thận – Di căn đơn ổ	Tốt	
Tuyến giáp	Tốt	
Tuyến tiền liệt	Trung bình	10,5
Thận – Di căn đa ổ	Trung bình	
Sarcôm mô mềm	Trung bình	
Vú – TNBC	Trung bình	
Thận – Không rõ số ổ di căn	Trung bình	
Carcinôm nội mạc tử cung	Trung bình	
Sarcôm xương	Trung bình	
Sarcôm Ewing	Trung bình	
Buồng trứng	Trung bình	≤ 4,6
Phổi	Xấu	
Đại trực tràng	Xấu	
Không rõ ổ nguyên phát	Xấu	

Thực quản	Xấu	
Bàng quang	Xấu	
Melanôm ác tính	Xấu	
Đầu cổ	Xấu	
Gan và/hoặc Tụy	Xấu	
Dạ dày	Xấu	

(Nguồn: Willeumier, J.J et al. An easy-to-use prognostic model for survival estimation for patients with symptomatic long bone metastases. J. Bone Jt. Surg. Am. 2018, 100, 196–204)

Di căn xương lại là nguyên nhân chính gây tàn tật ở các bệnh nhân ung thư vì nó gây giảm đáng kể chất lượng cuộc sống, cũng như sống còn liên quan đến gãy xương bệnh lý, tăng Canxi máu, chèn ép tủy - rễ thần kinh và ức chế tủy do xâm nhập tủy.

1.3. Chẩn đoán

Hầu hết ung thư di căn xương là đến các xương trục hơn là xương ngoại biên. Cụ thể, xương cột sống và xương cánh chậu là 2 xương phổ biến bị di căn, có lẽ vì 2 xương này có đám rối mạch máu không van, nên áp lực thủy tĩnh thấp nhưng lưu lượng cao làm tăng cơ hội đi tới và bám dính - định cư tại đây. Xét về tính chất của ổ di căn xương thì có thể chia thành: ổ di căn dạng tạo xương hoặc dạng hủy xương hoặc dạng hỗn hợp.

Di căn xương dạng hủy xương có nguy cơ gãy xương cao nhất. Khoảng 50% ca ung thư vú có di căn xương sẽ có biến cố gãy xương, trong khi >75% ca đa u tủy có triệu chứng đau xương và gãy xương. Gãy xương bệnh lý thường ở đầu gần của các xương dài, trong đó xương đùi chiếm 50%; thường xảy ra ở

bệnh nhân ung thư vú và đa u tủy, hơn là ung thư phổi.

Bảng: Xuất độ theo vị trí xương bị di căn.

Xương	Xuất độ di căn (%)
Xương cột sống	87
Xương sườn	77
Xương chậu	63
Xương đùi	53
Xương sọ	35
Xương ngoại biên (chi)	1

(Nguồn: Uptodate 2021)

Chẩn đoán sớm là điều quan trọng trong chuỗi chăm sóc bệnh nhân di căn xương, bởi vì việc khởi động các thuốc đặc hiệu giúp giảm nhẹ triệu chứng, và phòng ngừa biến cố gãy xương bệnh lý, cũng như có thể thay đổi chiến lược điều trị ban đầu từ triệt căn sang giảm nhẹ triệu chứng, góp phần giảm chi phí điều trị cho người bệnh. Các chẩn đoán phân biệt thường gặp bao gồm: loãng xương, bệnh lý thoái hóa, paget xương, bướu xương lành tính, ung thư xương nguyên phát.

Các phương tiện chẩn đoán di căn xương rất đa dạng, bao gồm: Xquang xương, xạ hình xương, CT scan, MRI, PET/CT scan, dấu ấn sinh hóa và sinh thiết – giải phẫu bệnh. Tuy nhiên sinh thiết thường không nhất thiết thực hiện để chẩn đoán di căn xương, trừ tình huống: chẩn đoán còn mơ hồ

trên các hình ảnh trước đó hoặc sang thương xương đơn độc ở bệnh nhân không tiền căn bệnh lý ác tính hoặc sang thương xương nghi ngờ ở bệnh nhân có tiền căn ≥ 2 bệnh lý ung thư.

2. Cơ chế di căn xương

2.1. Xương là cơ quan lý tưởng để di căn

Di căn xương không phải là một biến chứng hiếm gặp nhưng cho đến hiện tại cơ chế bệnh sinh của di căn xương vẫn chưa được hiểu biết tường tận. Con đường di căn xương chủ yếu là gián tiếp qua đường máu hoặc bạch mạch, rất hiếm gặp con đường trực tiếp. Khi tế bào ung thư đến xương thì vị trí ưa thích là vùng tủy đỏ vì nó có mạng lưới mạch máu phong phú, lưu lượng máu dồi dào mang dinh dưỡng lẫn mầm ung thư tới; ngoài ra chỉ số trở kháng thấp nên tốc độ chảy chậm làm tăng khả năng ở lại cao hơn tại đây.

Các nghiên cứu tiền lâm sàng ghi nhận xương là một cơ quan giàu mạch, thần kinh, dinh dưỡng: hữu cơ và khoáng chất như Canxi (đây là chất kích thích tăng trưởng của bướu). Ngoài ra, xương cũng chịu ảnh hưởng của nhiều nội tiết tố, yếu tố tăng trưởng cận tiết (TGF β) và cytokine góp phần đẩy mạnh tăng trưởng bướu. Các yếu tố trên khiến xương là một môi trường lý tưởng cho sự phát triển của các tế bào ung thư di căn tới đây.

2.2. Các giai đoạn của di căn xương

Quá trình di căn xương khởi đầu từ sự lan tràn tế bào bướu vào trong máu, tiếp đến là định cư các tế bào ác tính tại xương trong hốc di căn (hốc quanh mạch, hốc tạo cốt bào và hốc tạo máu), cuối cùng các tế bào bướu

phát triển mạnh mẽ tại chỗ, gây các hậu quả tại xương cũng như toàn thân (tăng canxi máu). Thậm chí quá trình di căn xương đã khởi động từ rất sớm, trước khi các tổn thương được phát hiện được trên lâm sàng và cận lâm sàng. Các nghiên cứu tiền lâm sàng chỉ ra các tế bào bướu nguyên phát cần chuẩn bị vi môi trường tại cơ quan đích cho sự di căn tới, tạo môi trường thuận lợi cho tế bào bướu tăng trưởng tại đó, góp phần di căn thành công.

Bướu nguyên phát đã chuẩn bị các “hốc tiền di căn” tại xương - nơi lý tưởng để các tế bào bướu lan tràn theo dòng máu rồi tới đây định cư. Trong các tế bào bướu đến đây thì đa phần tế bào bướu sẽ ngủ đông tại đây trong thời gian dài dưới tác động của vi môi trường, đến khi gặp điều kiện tối ưu sẽ tái hoạt và sinh sôi, theo tác giả Croucher – 2016. Khi tế bào bướu sinh sôi thành công thì hốc này trở thành “hốc di căn”, sau đó nhiều tế bào bướu tiếp tục rời đi để di căn đến cơ quan/ tạng khác.

3. Sinh lý học - Sinh lý bệnh của di căn xương

3.1. Cấu tạo xương

Về mặt mô học, xương được cấu tạo từ chất nền collagen tít I và tinh thể khoáng hóa Hydroxyapatite cùng các tế bào cư trú tại xương. Các tế bào cư trú này bao gồm: tạo cốt bào, hủy cốt bào, nguyên bào sợi, tế bào nền tủy xương, tế bào hệ miễn dịch, tế bào gốc trung mô, tế bào mỡ...

3.2. Sinh lý học xương

Chu trình tái cấu trúc xương (Bone remodelling) được diễn ra liên tục bởi 2 hoạt động: hủy xương và tạo xương. Khi ở trạng thái sinh lý bình thường thì 2 hoạt động này

cân bằng nhau, góp phần đổi mới nhưng giữ vững cấu tạo vững chắc của xương, giúp nó đảm nhiệm chức năng của mình trong nhiều thập kỷ.

Chu chuyển xương (Bone turnover) bình

thường là quá trình cân bằng giữa 2 quá trình hủy xương và tạo xương. Bất kỳ bệnh lý nào ảnh hưởng đến xương có thể làm rối loạn chu chuyển xương, gây lệch về quá trình tạo xương và hủy xương nhiều hơn.

3.3. Chu trình tái cấu trúc xương sau di căn

Bảng: Các bước nguyên phát và đặc tính của ổ di căn xương.

Tạo xương ưu thế	Hóa chất trung gian và con đường tín hiệu
Tuyến tiền liệt	Endothelin 1, PDGF, VEGF, IGF, GDF15 và tín hiệu con đường Wnt
Carcinoid	
Ung thư phổi tế bào nhỏ	
Lymphôm Hodgkin	
Bướu nguyên bào tủy	
Hội chứng POEMS	
Hủy xương ưu thế	Hóa chất trung gian và con đường tín hiệu
RCC	Chất ly giải xương từ bướu như: PGE2, TGF α/β , PTHrP (Parathyroid hormone-related peptide), TNF β và IL-1/ 6/ 8/ 11
Melanôm	
Đa u tủy	
Ung thư phổi không tế bào nhỏ	
Ung thư tuyến giáp	
Lymphôm không Hodgkin	
Hỗn hợp	Hóa chất trung gian và con đường tín hiệu
Ung thư vú	Sự hủy xương có thể đi trước (hoặc không) sự tạo xương như một giai đoạn sớm, thường thông qua MMPs và Cathepsin K
Ung thư ống tiêu hóa	
Carcinôm tế bào gai ở đa số vị trí	

(Nguồn: Michael H Yu, Sarah E Hoffe. Epidemiology, clinical presentation, and diagnosis of bone metastasis in adults. Uptodate 2021)

Sau khi tế bào ung thư đến định cư và tăng sinh tại mô xương thì làm rối loạn chu trình tái cấu trúc xương bình thường, tức không còn đạt trạng thái cân bằng vốn có mà thiên lệch về sự tạo xương hoặc hủy xương. Từ đó gây ra tổn thương vĩnh viễn về cấu trúc hoặc chức năng bình thường của hệ xương.

3.4. Cơ chế hủy xương của ổ di căn

Các tế bào bướu khi lan tràn tới xương thì đa phần sẽ ngủ yên trong thời gian dài dưới tác động của vi môi trường tại cơ quan đích, chỉ một vài trường hợp bướu sẽ tăng trưởng ngay. Theo thời gian, các tế bào ngủ đông này có thể được tái hoạt, tuy cơ chế chưa rõ nhưng ghi nhận có liên quan tới PTHrP (Parathyroid hormone-related peptide) do chính tế bào bướu tiết ra. Một khi các tế bào ác tính được hoạt hóa thì chúng lại tăng cường tiết PTHrP để gắn đặc hiệu với tạo cốt

bào qua thụ thể PTH1R, khiến tế bào này tăng biểu hiện RANKL.

Chính phân tử RANKL lại gắn đặc hiệu với các tiền hủy cốt bào thúc đẩy chúng trưởng thành. Các hủy cốt bào trưởng thành sẽ tăng phá hủy xương tại ổ di căn, từ đó gây ra các triệu chứng và biến cố xương. Ngoài ra, hủy cốt bào trưởng thành cũng tiết chế các yếu tố như TGF β , MMPs kích thích tăng trưởng ngược lại các tế bào bướu, từ đó tạo ra vòng xoắn bệnh lý của di căn xương dạng hủy xương.

4. Phương tiện chẩn đoán

4.1. Nguyên lý

Hiện nay có nhiều phương tiện hình ảnh học khác nhau có thể dùng để chẩn đoán di căn xương, tuy nhiên đâu là lựa chọn tối ưu hoặc đâu là lựa chọn nên tránh thì vẫn chưa có câu trả lời rõ ràng. Điều này gây khó khăn cho các nhà lâm sàng khi đưa ra lựa chọn phương tiện chẩn đoán ban đầu. Nhìn chung,

lựa chọn phương tiện hình ảnh chẩn đoán nên dựa vào đặc tính sinh học của ổ di căn xương và giá trị của chính phương tiện đó qua các thông số như độ nhạy, độ chuyên, giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương.

Mỗi phương tiện hình ảnh có thể đánh giá một vài khía cạnh khác nhau trong tổng thể bệnh cảnh di căn xương. Cận lâm sàng đánh giá sự toàn vẹn của xương thông qua hoạt động tạo và hủy xương, từ đó phản ánh hoạt động của chính 2 tế bào: tạo và hủy cốt bào. Xạ hình xương tập trung đánh giá hoạt động tạo xương nên phản ánh hoạt động của tạo cốt bào. Ngược lại, MRI khuếch tán phản ánh sự thay đổi về thành phần cấu tạo của chính tủy xương – nơi định cư của ổ di căn xương. Phương tiện PET scan lại đánh giá mức độ chuyển hóa, tùy vào được chất được chọn làm đích đánh dấu đồng vị phóng xạ.

Bảng: So sánh các phương tiện cận lâm sàng chẩn đoán di căn xương.

	Phương tiện	Xâm lấn	Độ nhạy	Độ chuyên	Thời điểm	Hạn chế
Phương tiện hình ảnh	Xquang	-	Cao khi nghi ngờ gãy xương		Chẩn đoán sớm	Hình ảnh khung chậu và cột sống
	CT		++	++		Implant cản quang
	MRI		+++	+++	Bổ sung chẩn đoán	Implant gây lực hút
	Xạ hình xương	Dược chất phóng xạ		+	Tầm soát khi đã chẩn đoán ung thư	Cần tiêm thuốc tĩnh mạch
	FDG/PET			++		
	MRI toàn thân	-		+++		Implant gây lực hút
Phương tiện	FNA	Tối thiểu	79,17%	72,7%	Chẩn đoán sớm ban đầu	Không khảo sát được mô học

sinh thiết	Sinh thiết lõi kim		79,2%	81,8%		Tính toàn vẹn của mẫu sinh phẩm sau cắt
	Sinh thiết mở	+			Nhập nội trú	
	Sinh thiết lỏng	Tối thiểu	100%	100%	Chẩn đoán sớm, và có thể lặp lại	Cần nhiều nghiên cứu hơn
	Sinh thiết dưới hướng dẫn hình ảnh		+++	+++	Chẩn đoán sớm ban đầu hoặc nhập nội trú	Sinh phẩm phải lấy chính xác

(Nguồn: Łukaszewski B et al. Diagnostic methods for detection of bone metastases. Contemp Oncol (Pozn). 2017;21(2):98-103. doi: 10.5114/wo.2017.68617)

Xquang

Xquang tuy là phương tiện thông dụng, có độ chuyên cao nhưng độ nhạy khá thấp (44 – 50%), vì hình ảnh hủy xương chỉ xuất hiện khi đường kính sang thương > 1cm và mất đi $\geq 50\%$ khoáng chất. Ngoài ra, khoảng 10 – 40% bệnh nhân di căn xương có bất thường trên xạ hình xương sẽ có hình ảnh bình thường trên Xquang. Đặc biệt, Xquang có

thể hữu ích trong bệnh lý đa u tủy hơn là phương tiện xạ hình xương.

Về bản chất thì Xquang là phương tiện hình ảnh phản ánh kết quả cuối cùng của 2 quá trình quá trình hủy xương và/ hoặc tạo xương. Về mặt biểu hiện thì Xquang 2 dấu hiệu trên hình ảnh là hủy xương (hình ảnh giảm quang) và/hoặc tạo xương (hình ảnh tăng quang). Nhìn chung, biểu hiện thường gặp nhất trên Xquang của tình huống di căn xương là đa nốt tổn thương khu trú, phân bố rải rác trên các xương trục.



Hình: Hình ảnh ổ di căn tạo xương (T), dạng hỗn hợp (G) và dạng hủy xương (P).

(Nguồn: Tác giả Wu PQ và cộng sự)

4.2. Xạ hình xương

Có thể nói xạ hình xương là một công cụ tầm soát tốt vì độ nhạy cao hơn so với Xquang xương, với độ nhạy khoảng 62 – 89%, chỉ trừ bệnh lý đa u tủy (loại bệnh ác

tính có tính chất hủy xương đơn thuần). Điều tất yếu là giá trị âm tính giả của xạ hình xương khá cao trong bệnh đa u tủy. Về độ chuyên thì còn hạn chế, với giá trị dương tính giả khoảng 40% do về bản chất thì xạ

hình xương phản ánh sự chuyển hóa của xương so với bệnh lý gốc (viêm, chấn thương hoặc ung thư). Ưu điểm nổi bật của xạ hình xương là đánh giá được toàn bộ hệ xương, thay vì chỉ khu trú một vùng như vài phương tiện khác. Lưu ý cần giải phẫu bệnh để chẩn đoán tiếp các tình huống chỉ có 1 đến vài sang thương không điển hình trên xạ hình xương.

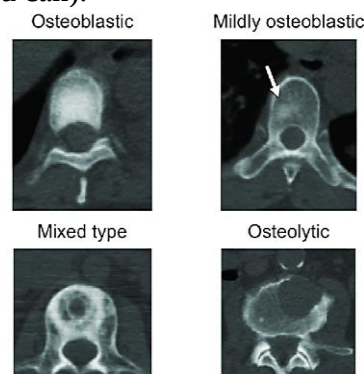
Được chất phóng xạ thường được sử dụng là Tc-99m MDP (Technetium 99m) và F18-NaF, vì chúng giúp định vị vùng tăng tưới máu khu trú, tức vùng tăng tạo xương ổ di căn xương gây ra, có thể trực tiếp hoặc gián tiếp qua giai đoạn hủy xương trước đó. Mức độ bắt được chất phóng xạ lệ thuộc vào 2 yếu tố là lưu lượng tưới máu và tốc độ tạo xương. Thế nên các ổ di căn với tốc độ biến đổi xương quá chậm sẽ không thể phát hiện bắt thường trên phương tiện xạ hình xương.

Các đặc điểm bình thường trên xạ hình xương bao gồm: bắt tín hiệu mạnh trên các xương trục, thậm chí thường thấy trên xạ hình xương, tăng tín hiệu thường đối xứng 2 bên như khớp gối, khớp vai, khớp cùi - chày và đầu trong xương đòn, tăng tín hiệu ở các sụn còn tăng trưởng mạnh như trẻ em. Hình ảnh điển hình di căn xương bao gồm: nốt tăng tín hiệu, số lượng nhiều, phân bố không theo quy luật giải phẫu, thường tập trung ở xương trục hơn là các xương ngoại biên - nếu có thì thường gặp trong Carcinôm tế bào thận; và tình huống hiếm gặp như ổ hủy xương đáng kể - gặp nốt lạnh (nốt giảm tín hiệu).

4.3. CT scan

CT scan là phương tiện phổ biến trên lâm sàng, có độ tương phản tốt nên dễ thấy rõ cấu trúc xương (kể cả vỏ xương) và mô mềm xung quanh. Độ nhạy của CT scan khoảng 71 – 100%, cao hơn xạ hình xương và Xquang. Ngoài ra, CT scan cột sống đánh giá được sự

mất vững của xương cột sống khi bị di căn. Ưu điểm khác là CT scan tránh được các sang thương chồng ảnh trên phim 2D. Khi thực hành lâm sàng, CT scan tỏ ra hữu ích khi xạ hình xương (+) nhưng Xquang (-), giúp làm rõ thêm tính chất sang thương cho chẩn đoán. Điểm đáng lưu ý, đây là hình ảnh có thể hướng dẫn vị trí sinh thiết lấy giải phẫu bệnh ổ di căn xương để chẩn đoán xác định (nếu cần).



Hình: Các sang thương xương trên CT scan.

Osteoblastic: Dạng tạo xương; Mildly osteoblastic: Dạng tạo xương nhẹ; Mixed type: Dạng hỗn hợp; Osteolytic: Dạng hủy xương.

(Nguồn: radiologykey.com/)

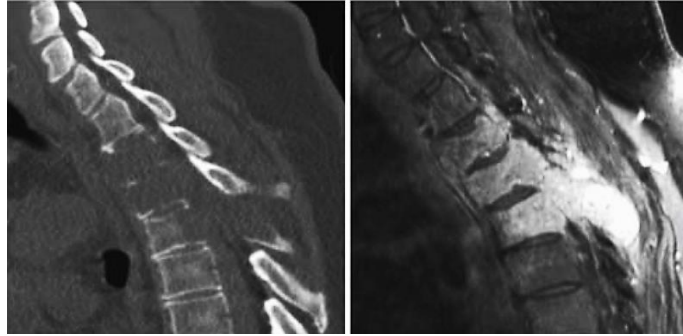
4.4. MRI

MRI là phương tiện rất giá trị trong chẩn đoán di căn xương, với độ nhạy khoảng 82 – 100%, cao hơn CT scan và xạ hình xương. Đặc biệt là sang thương ở cột sống – xương chậu, MRI giúp thấy rõ các rễ thần kinh và tủy sống trong các tình huống nghi ngờ chèn ép rễ và/hoặc tủy sống vì khảo sát được khoang ngoài màng cứng và tủy kế cận.

Về độ chuyên thì MRI khoảng 73 – 100% với Choline-PET/CT scan. Chính vì MRI có thể phát hiện nhiều sang thương di căn xương hơn kết quả xạ hình xương nên sẽ

sớm thay thế phương tiện này trong tương lai. Khi tìm các sang thương di căn xương thường quan sát trên cửa sổ T1 không chất

tương phản (mỡ và tủy: màu sáng và vỏ xương: màu tối) thì sang thương di căn xương dạng giảm tín hiệu.



Hình: RCC di căn cột sống trên hình ảnh CT scan (T) và MRI (P).

(Nguồn: radiologykey.com/)

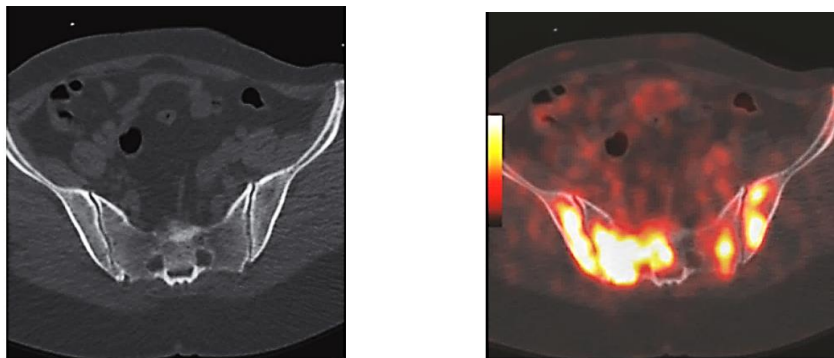
MRI T1 với chất cản từ (P): thể hiện rõ độ rộng của sang thương di căn trong khoang tủy, mô mềm, và khoang ngoài màng cứng hơn phim CT (T).

4.5. PET/CT

Cho đến hiện tại vẫn chưa có đồng thuận về việc sử dụng PET scan trong đánh giá di căn xương. Ưu điểm nổi bật của phương tiện này là giúp khảo sát tất cả ổ di căn/ cơ thể (nếu có), không chỉ tại hệ xương. Dược chất phóng xạ phổ biến nhất là FDG-18; ngoài ra

NaF-18 có độ nhạy và đặc hiệu cao nhất trong chẩn đoán di căn xương.

Theo ghi nhận trong ung thư vú thì có vẻ PET/CT scan nhạy hơn xạ hình xương, và giá trị tương tự trong ung thư phổi, nhưng độ đặc hiệu thì lại thấp hơn. Trong ung thư tuyến tiền liệt và ung thư thận thì PET/CT scan có vẻ kém nhạy hơn xạ hình xương. Đối với đa u tủy thì lại hữu ích hơn, giúp phát hiện nhiều bệnh ở giai đoạn sớm hơn.



Hình: Ung thư vú di căn xương cùng - chậu trên CT (T) và PET/CT (P).

(Nguồn: radiologykey.com/)

4.6. Dấu ấn sinh hóa

Cho đến hiện tại vai trò của dấu ấn sinh học trong chẩn đoán di căn xương vẫn chưa rõ ràng, và đang được nghiên cứu tích cực. Bản chất các dấu ấn này là các sản phẩm chuyển hóa liên quan đến chu trình hủy xương và tạo xương.

Bảng: Các dấu ấn sinh hóa có thể khảo sát trong di căn xương.

Sự hủy xương	Sự tạo xương
Sinh hóa nước tiểu	Sinh hóa huyết thanh
Canxi Hydroxyproline PYD DPD NTX α/β CTX DPD tự do PYD tự do	ALP ALP đặc hiệu xương PICP PINP Osteocalcin
Sinh hóa huyết thanh	
Canxi ICTP CTX	
CTX, C-telopeptide of type 1 collagen DPD, deoxypyridinoline; ICTP, type I collagen C telopeptide; NTX, N-telopeptide of type I collagen; PICP, C-terminal propeptide of type I procollagen; PINP, N-terminal propeptide of type I procollagen; PYD, pyridinoline.	

(*Nguồn:* Niederhuber et al. Abeloff's Clinical Oncology 6th edition. Elsevier. 2020)

4.7. Sinh thiết – Giải phẫu bệnh

Khi sang thương xương phát hiện trên hình ảnh trên nền bệnh lý ung thư nơi khác đã được chẩn đoán xác định thì sinh thiết xương thường không cần thiết. Tuy nhiên một số tình huống khác mà sinh thiết xương trở nên hữu ích, bao gồm: di căn xương chưa rõ ổ nguyên phát, sinh thiết xương có thể gợi ý ổ nguyên phát, di căn xương ở bệnh nhân có ≥ 2 bệnh ung thư nguyên phát, hình ảnh tổn thương xương chưa rõ dạng di căn, đa u tủy, tổn thương xương với số lượng rất ít, đặc biệt đơn ổ. Sinh thiết xương thường thực hiện dưới hướng dẫn của hình ảnh học (CT scan, PET/CT scan...) làm tăng độ chính xác của thao tác chọc hút tế bào chẩn đoán.

5. Điều trị toàn thân đặc hiệu

5.1. Biphosphonate (BPP)

Biphosphonate bản chất là dạng analogue của phân tử pyrophosphate – chất ức chế khử khoáng hóa xương. Biphosphonate thường có nhiều cách phân loại: dựa trên đường dùng, dựa trên cấu trúc hóa học (chứa hoặc không chứa Nitơ) hoặc thể hệ thuốc thứ 1 – 2 – 3. Nhìn chung cơ chế của BPP là làm rối loạn hoạt động chuyển hóa của hủy cốt bào, khiến tế bào này khởi động quá trình chết theo lập trình, tuy vậy có hơn 15 cơ chế khác nhau do BPP gây ra. Từ đó BPP làm giảm được tốc độ của quá trình hủy xương tại ổ di căn xương, ngăn ngừa biến cố xương xảy ra. Theo một phân tích tổng hợp của tác giả O'Carrigan và cộng sự trên thư viện Cochrane thì BPP làm giảm đáng kể nguy cơ tuyệt đối biến cố liên quan xương (trừ tình huống tăng calci máu) khoảng 14% (RR 0.86, 95% CI 0.78-0.95).

Trong quá trình sử dụng BPP thì nên bổ sung Canxi và vitamin D kèm theo. Đặc biệt nếu thuốc dạng truyền tĩnh mạch thì thời gian nên > 15 phút. Tuy vậy BPP vẫn có chống chỉ định cần tuân thủ nghiêm ngặt như thai kỳ, suy thận (Creatinine máu > 3mg/dL hoặc GFR < 35mL/p) và hạ Canxi máu.

Các tác dụng phụ có thể xảy ra khi dùng BPP bao gồm hội chứng giả cúm, thiếu máu, buồn nôn, đau dạ dày (đặc biệt dùng đường uống), phù chi, suy thận cấp, hoại tử xương hàm (hiếm – 1%). Đối với tác dụng phụ hiếm gặp nhưng vô cùng tai hại là hoại tử xương hàm thì việc phòng ngừa nguyên phát được đề cao hơn là điều trị triệt để kém hiệu quả. Cụ thể bệnh nhân sẽ được khám và chăm sóc răng miệng tốt, hạn chế thủ thuật nha khoa (nhổ răng) khi đang dùng BPP nhằm giảm thiểu mắc hoại tử xương hàm. Hoại tử xương hàm phổ biến với BPP tĩnh mạch, dùng mỗi tháng và tỉ lệ thuận theo độ dài của điều trị.

5.2. RANKLi (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand inhibitor)

Trong phân nhóm RANKLi thì Denosumab (Prolia® hoặc Xgeva®) là hoạt

chất thường gặp trên lâm sàng. Đây là một loại kháng thể đơn dòng người có khả năng liên kết ức chế RANKL – thành tố quan trọng trong hoạt hóa hủy cốt bào. Hiệu quả của RANKLi có thể nói là bằng hoặc vượt trội hơn BPP và tương đối an toàn trên bệnh nhân suy thận – một chống chỉ định của BPP. So với BPP thì Denosumab có hiệu quả tương đương về ngăn ngừa các biến cố liên quan đến xương, nhưng lưu ý rằng có sống còn toàn bộ kém hơn trong bệnh đa u tủy. Điều này cũng gợi ý rằng BPP ngoài cơ chế ức chế hủy cốt bào, có thể còn nhiều tác dụng có lợi khác trong bối cảnh đa u tủy.

Theo một phân tích tổng hợp của tác giả Luo và cộng sự trên thư viện Cochrane thì Denosumab BPP làm giảm đáng kể biến cố xương so với BPP nhưng không khác biệt về sống còn toàn bộ. Về đường dùng thì Denosumab thường được tiêm dưới da với liều 120mg mỗi 4 tuần. Độc tính có vẻ an toàn và giống BPP.

5.3. Y học hạt nhân

Bảng: Dược chất phóng xạ sử dụng trong di căn xương.

Chất phóng xạ	Viết tắt	Hạt giải phóng
Radium-223	Ra-223	α
Rhenium-186	Re-186	β
Strontium-89	Sr-89	β
Samarium-153	Sm-153	β

Bên cạnh lựa chọn toàn thân cho di căn xương như BPP và RANKLi thì y học hạt nhân là một lựa chọn mới hơn và tỏ ra đầy hứa hẹn vì tính hiệu quả và an toàn, tuy nhiên giá thành vẫn còn là một rào cản lớn trong thực hành lâm sàng. Hạt α được giải

phóng từ Ra-223 sẽ có bán kính tác động ngắn hơn nhiều so với hạt β được giải phóng từ Sm-153, từ đó làm giảm tác dụng phụ do giảm tác động lên vùng xương tủy bình thường. Dược chất phóng xạ được hấp thu chủ yếu bởi vùng tạo xương mới, tức vùng

tăng chu chuyển xương, thường là các vùng có sang thương di căn xương (ngoại trừ đa u tủy). Vì thế mà tỉ lệ hấp thu của vùng bị di căn xương/ vùng tủy xương bình thường = 10:1, phản ánh tính đặc hiệu của dược chất phóng xạ.

Thông thường hiệu quả của liệu pháp cho đáp ứng lâm sàng sau 7 – 14 ngày, và kéo dài khoảng 6 tháng. Theo các nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ đáp ứng qua việc giảm đau một phần khoảng 80%, và 20% số ca đáp ứng hoàn toàn. Samarium-153 (EDTMP) cho tỉ lệ đáp ứng khoảng 85%, và có hiệu quả nhất trong ung thư vú và ung thư tuyến tiền liệt. Rad-223 được chỉ định trong mCRPC có di căn xương, dựa trên nghiên cứu ALSYMCA

vì cải thiện OS khoảng 3.6 tháng và giảm các biến cố liên quan đến xương hơn BPP; trong khi đó độc tính và chất lượng cuộc sống chấp nhận được theo ghi nhận của nghiên cứu REASSURE.

Tác dụng phụ của dược chất phóng xạ là ức chế tủy có khả hồi và cơn flare đau xương gặp ở 10 - 20% trường hợp. Về chống chỉ định cần tuân thủ bao gồm: tổng trạng kém, sống còn < 2 tháng, di căn lan tỏa mô mềm, tiểu cầu < 60k/uL, bạch cầu < 2.5k/uL, đông máu nội mạch lan tỏa trong 1 tháng vừa qua có hóa trị ức chế tủy hoặc trong 2 tháng có xạ trị nửa người, đe dọa hoặc đã gãy xương bệnh lý do di căn hoặc chèn ép tủy.

Bảng: Các đặc điểm khác nhau của các dược chất phóng xạ dùng trong ung thư tuyến tiền liệt có di căn xương.

Đặc điểm	Rh-186	Sm-153	Sr-89	Ra-223
T ½ (ngày)	3,8	1,9	50,5	11,4
Yếu tố giúp liên kết	Ligand Biphosphonate	Ligand Lexidronam	Tính tương đồng với Ca^{2+}	Tính tương đồng với Ca^{2+}
Hạt phóng xạ	1 hạt β	1 hạt β 1 hạt γ	1 hạt β	4 hạt α 2 hạt β
Sản phẩm phân hủy ổn định	^{186}Os	^{153}Eu	^{89}Y	^{207}Pb
Năng lượng giải phóng tối đa (MeV)	-	0,81	1,46	5,64
Độ sâu xuyên mô trung bình (mm)	-	2,5	5,5	< 0,1
Liều chuẩn	1295 MBq	37 MBq/kg	1,5 – 2,2 MBq/kg	50 – 250 kBq/kg
FDA thông qua	-	Giảm đau xương	Giảm đau xương	Cải thiện sống còn toàn bộ
Đối tượng ung thư tuyến tiền liệt nên được sử dụng	Di căn xương gây đau	Di căn xương dạng tạo xương	Di căn xương gây đau	CRPC với di căn xương có triệu chứng và không có di căn tạng

(Nguồn: Wissing et al. Radium-223 Chloride: Extending Life in Prostate Cancer Patients by Treating Bone Metastases. Clin Cancer Res. 2013)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Coleman, R.E., Croucher, P.I., Padhani, A.R. et al. Bone metastases. Nat Rev Dis Primers 6, 83 (2020).
2. Croucher, P. I., McDonald, M. M. & Martin, T. J. Bone metastasis: the importance of the neighbourhood. Nat. Rev. Cancer 16, 373–386 (2016).
3. Chirgwin J.M., Roodman G.D. (2014) Pathophysiology of Bone Metastases. In: Vassiliou V., Chow E., Kardamakis D. (eds) Bone Metastases. Cancer Metastasis - Biology and Treatment, vol 21. Springer, Dordrecht.
4. Dizdarevic S et al. Interim analysis of the REASSURE (Radium-223 alpha Emitter Agent in non-intervention Safety Study in mCRPC popUlation for long-teRm Evaluation) study: patient characteristics and safety according to prior use of chemotherapy in routine clinical practice. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019 May;46(5):1102-1110.
5. Florencio-Silva R, Sasso GR, Sasso-Cerri E, Simões MJ, Cerri PS. Biology of Bone Tissue: Structure, Function, and Factors That Influence Bone Cells. Biomed Res Int. 2015;2015:421746.
6. Fornetti, J., Welm, A. L. & Stewart, S. A. Understanding the bone in cancer metastasis. J. Bone Min. Res. 33, 2099–2113 (2018).
7. Hosseini, H. et al. Early dissemination seeds metastasis in breast cancer. Nature 540, 555–558 (2016).
8. Kihira S, Koo C, Lee A, Aggarwal A, Pawha P, Doshi A. Reduction of Radiation Dose and Scanning Time While Preserving Diagnostic Yield: A Comparison of Battery-Powered and Manual Bone Biopsy Systems. AJNR Am J Neuroradiol. 2020 Mar;41(3):387-392.
9. Łukaszewski B et al. Diagnostic methods for detection of bone metastases. Contemp Oncol (Pozn). 2017;21(2):98-103. doi: 10.5114/wo.2017.68617.
10. Luo et al. Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone-related Diseases A Systematic Review and Meta-analysis. Cochrane Lib. 2021.
11. Lyman et al. Oxford American Handbook of Oncology – 2nd Edition. Oxford University Press. 2015.
12. Macedo et al. Bone Metastases: An Overview. Oncol Rev. 2017.
13. Mishra, A., Shiozawa, Y., Pienta, K. J. & Taichman, R. S. Homing of cancer cells to the bone. Cancer Microenviron. 4, 221–235 (2011).
14. Niederhuber et al. Abeloff's Clinical Oncology 6th edition. Elsevier. 2020.
15. Svensson E, Christiansen CF, Ulrichsen SP, Rørth MR, Sørensen HT. Survival after bone metastasis by primary cancer type: a Danish population-based cohort study. BMJ Open. 2017 Sep 11;7(9):e016022.
16. Willeumier et al. An easy-to-use prognostic model for survival estimation for patients with symptomatic long bone metastases. J. Bone Jt. Surg. Am. 2018, 100, 196–204.
17. Wissing et al. Radium-223 Chloride: Extending Life in Prostate Cancer Patients by Treating Bone Metastases. Clin Cancer Res. 2013.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, CẬN LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ SỚM ĐIỀU TRỊ BỆNH LÝ NHIỀU KHỐI U ÁC TÍNH NGUYÊN PHÁT TẠI KHOA NGOẠI TỔNG HỢP QUÁN SÚT TỪ 1/2020-12/2020

Lương Công Chánh¹, Kim Văn Vụ¹, Nguyễn Tiến Trung¹, Phan Quang Đạt¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu này nhằm nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả bước đầu điều trị bệnh lý nhiều khối u ác tính nguyên phát.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả, đối tượng nghiên cứu gồm 20 bệnh nhân được chẩn đoán nhiều khối u ác tính nguyên phát được điều trị tại Khoa Ngoại tổng hợp Quán Sứ bệnh viện K từ tháng 1 năm 2020 đến tháng 12 năm 2020.

Kết quả: Từ 1/2020-12/2020 có 20 bệnh nhân nhiều khối u ác tính được chẩn đoán và điều trị, kết quả thu được như sau:

- Tỷ lệ bệnh nhiều khối u ác tính nguyên phát là 1,1%.
- Tuổi trung bình 60,2±13,1 (39-97) tuổi. Tỷ lệ nam/nữ: 3/2.
- Đau bụng chiếm tỷ lệ 55%, nuốt vướng, nuốt khó: 35%, khó tiêu: 20%.
- Vị trí ung thư hay gặp nhất là ung thư hệ thống tiêu hóa 72,5%, hô hấp 10%. Ung thư biểu mô tuyến 50%, ung thư biểu mô vảy 22,5%.
- Phân loại nhiều khối u ác tính: đồng thời (55%), không đồng thời (45%).

- Phẫu thuật điều trị khối u ở thời điểm hiện tại :75%.

- Phẫu thuật triệt căn (40%), phẫu thuật tạm thời (35%).

Kết luận: Nghiên cứu của chúng tôi bước đầu thấy rằng: ung thư đường tiêu hóa và hô hấp hay gặp bệnh lý nhiều khối u ác tính, đặc biệt ở đối tượng nam giới > 50 tuổi. Ung thư biểu mô tuyến và ung thư biểu mô vảy gặp với tỷ lệ cao, vì vậy, cần sàng lọc và theo dõi chặt chẽ đối tượng này để phát hiện sớm bệnh lý nhiều khối u ác tính.

Từ khóa: nhiều khối u ác tính nguyên phát

SUMMARY

CLINICAL, PARACLINICAL FEATURES AND EARLY RESULTS OF TREATMENT OF MULTIPLE PRIMARY MALIGNANCIES IN QUAN SU GENERAL SURGERY DEPARTMENT FROM 1/2020 TO 12/2020

Objective: This study aims to review the clinical, paraclinical features and evaluate the early results of treatment of patients with multiple primary malignancies in Quan Su general surgery department.

Methods: This is a descriptive study, 20 patients with multiple primary malignancies who underwent treatment in Quan Su general surgery department from January 2020 to December 2020 were included.

Results:

- The rate of multiple primary malignancies was 1,1%.

¹Khoa Ngoại Quán Sứ bệnh viện K

Tác giả liên hệ: Lương Công Chánh

SĐT: 0914561977

Email: chanhngbvnn@gmail.com

Ngày nộp bài: 25/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

- The mean age was $60,2 \pm 13,1$ years (39-97). The male-to-female ratio was 3/2.
- Abdominal pain rate was 55%, dysphagia (35%), indigestion (20%).
- The most common cancer sites were digestive system cancers (72.5%), respiratory cancer (10%). Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were 50% and 22,5% respectively.
- Classification of multiple primary malignancies: synchronous (55%), metachronous (45%).
- Surgery to treatment for current multiple primary malignancies was 75%
- Radical surgery and temporary surgery were 40% and 35% respectively.

Conclusions: Our study showed that patients with digestive and respiratory tumors were more likely to develop MPM. In particular, older people (>50 years old) and men were high-risk populations. Adenocarcinoma and squamous cell carcinoma were at high rates. Therefore, careful surveillance and follow-up are especially important in these patients.

Keywords: multiple primary malignancies

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiều khối u ác tính nguyên phát (Multiple Primary Malignancies - MPM) được định nghĩa là hai hoặc nhiều hơn hai khối u ác tính khác biệt nhau, phát sinh độc lập với nhau trong cùng một cơ quan hoặc các cơ quan khác nhau, khi đã loại trừ được các di căn của bệnh ác tính nguyên phát. Thuật ngữ này ban đầu được Billroth đề cập vào năm 1889, sau đó được định nghĩa bởi Warren và Gates vào năm 1932 [1],[2], [3],[4]. Tỷ lệ mắc bệnh được ước tính khoảng 1- 5% trong tất cả các bệnh lý ung thư. Trong những năm gần đây, có sự gia

tăng tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán MPM. Điều này có thể được giải thích: cùng với sự phát triển của khoa học kỹ thuật, sự tiến bộ trong chẩn đoán, việc ứng dụng các phương pháp mới trong điều trị bệnh lý ung thư, thời gian sống của bệnh nhân được cải thiện rõ rệt, chính vì vậy có sự gia tăng tỷ lệ bệnh lý này.

Xuất phát từ thực tế lâm sàng, nhằm tìm hiểu rõ hơn về tình trạng bệnh, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm mục tiêu: Nhận xét một số đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả bước đầu điều trị bệnh lý nhiều khối u ác tính nguyên phát tại khoa Ngoại Quán Sứ từ 1/ 2020 - 12/2020.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng

Các bệnh nhân được chẩn đoán MPM được điều trị tại Khoa Ngoại tổng hợp Quán Sứ bệnh viện K từ tháng 1/2020 - 12/2020 có đủ tiêu chuẩn sau (theo tiêu chuẩn và phân loại của Warren và Gate năm 1932 đã được quốc tế công nhận)

1. Có ≥ 2 khối u khác biệt nhau (Khác nhau về GPB)
2. Khối u ở cùng một cơ quan, tổ chức hay ở cơ quan, tổ chức khác nhau
3. Các khối u được phát hiện đồng thời hoặc không đồng thời với nhau.
4. Có hồ sơ bệnh án hay giấy ra viện đầy đủ rõ ràng.

1. Phương pháp nghiên cứu

2.2 Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu

2.3. Nội dung nghiên cứu

- Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, vị trí

tổn thương, chẩn đoán giai đoạn

- Phân loại MPM đồng thời, không đồng thời (Warren và Gates 1932): MPM đồng thời: khi khối u ác tính thứ 2 được phát hiện trong vòng 6 tháng kể từ khi phát hiện khối u ác tính nguyên phát đầu tiên. MPM không đồng thời: khi khối u ác tính thứ 2 được phát hiện sau 6 tháng kể từ khi phát hiện khối u ác tính nguyên phát đầu tiên.

- Phẫu thuật: Phẫu thuật đồng thời, phẫu thuật khối u hiện tại.

2.4. Phân tích và xử lý số liệu

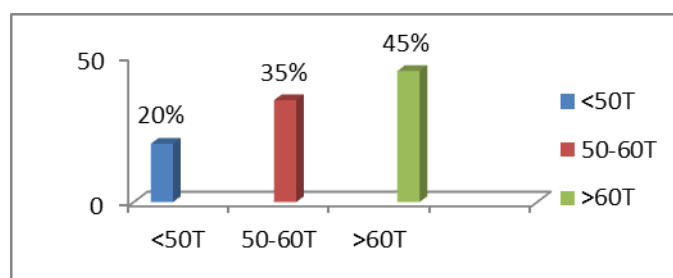
Các biến số được thu thập và được xử lý bằng phần mềm SPSS 20.0.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 1/2020 đến 12/2020, tại Khoa Ngoại tổng hợp Quán Sứ có 20 bệnh nhân MPM trong số 1812 bệnh nhân ung thư được điều trị (tỷ lệ 1,1%), kết quả thu được như sau:

3.1 Đặc điểm chung của bệnh nhân

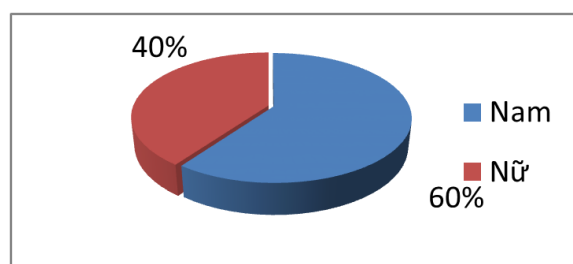
Tuổi.



Biểu đồ 1: Phân bố theo độ tuổi

Tuổi trung bình $60,2 \pm 13,1$ (39-97) tuổi

Giới tính: Nam 12, nữ 08



Biểu đồ 2: Phân bố theo giới

3.2 Triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng

Triệu chứng lâm sàng

Bảng 1: Tần suất xuất hiện các triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng	N	Tỷ lệ %
Đau bụng	11	55
Nuốt vướng	7	35
Đầy bụng, khó tiêu	4	20
Khó đại tiện	4	20

Ỉa máu	3	15
Khó thở	3	15
Nôn	2	10

Đau bụng là triệu chứng hay gặp, chiếm tỷ lệ 55%

Vị trí tổn thương, giai đoạn và GPB của khối u

Bảng 2: Vị trí tổn thương, giai đoạn và GPB của khối u

Khối u thứ 1			Khối u thứ 2		
Vị trí	Giai đoạn	GPB	Vị trí	Giai đoạn	GPB
KHH	T3N1M0	SCC	KĐT	T3N0M0	AC
KTQ	T4N1M0	SCC	KDD	T3N0M0	AC
KHH	T2N1M0	SCC	KĐT	T4N0M0	AC
KDD	T3N0M0	AC	K gan	T1N0M0	HCC
KDD	T3N0M0	MAC (mucinous adenocarcinoma)	KĐT	T2N0M0	AC
KPQ	T2N2M0	NSCLC(Non small cell lung cancer)	KDD	T3N0M0	AC
K thận	T2N0M0	CCRCC(clear cell renal cell carcinoma)	KTT	T4N1M0	AC
KCTC	T1N0M0	SCC	KTT	T4N1M0	AC
KPQ	T2N1M0	IAC (Invasive adenocarcinoma)	KHH	T3N1M0	SCC
K giáp	T1N0M0	AC	KTQ	T3N1M0	SCC
K giáp	T1N0M0	AC	KTQ	T4N1M0	SCC
KĐT	T3N0M0	AC	K vú	T2N1M0	IBC
K vú	T1N0M0	IBC (Invasive breast carcinoma)	KDD	T1N0M0	AC
KTT	T2N0M0	AC	KHH	T2N1M1	SCC
K phổi	T2N1M0	NSCLC	KTQ	T4N1M0	SCC
KTT	T2N0M0	AC	KDD	T3N0M0	SRCC
KDD	T3N0M0	SRCC(Signet-ring cell carcinoma)	KTT	T2N0M0	AC
KDD	T3N1M0	AC	KTQ	T4N1M0	SCC
K phổi	T2N1M0	NSCLC	KDD	T3N0M0	AC
K phổi	T2N1M1	NSCLC	KTQ	T3N1M1	SCC

Phân loại nhiều khối u ác tính - Đồng thời: (55%)

- Không đồng thời: (45%)

3.2.4. Manh mối để chẩn đoán được khối u thứ 2

Sàng lọc: 4 (20%), khám định kỳ: 10 (50%), biểu hiện lâm sàng: 6 (30%)

3.2.5. Khoảng thời gian từ khi phát hiện u thứ nhất đến khi u thứ 2 được chẩn đoán (< 1 năm (60%), 1-3 năm (25%), > 5 năm (15%). Khoảng thời gian trung bình $32,2 \pm 60,3$ tháng.

3.3. Điều trị khối u hiện tại

Bảng 3: Điều trị khối u hiện tại

Điều trị khối u hiện tại		N	Tỷ lệ %
Phẫu thuật	PT đơn thuần	02	10,0
	PT+HC	07	35,0
	PT+ HC+ XT	06	30,0
Hóa xạ trị		01	5,0
Không điều trị		04	20,0

3.4. Loại phẫu thuật

Bảng 4: Loại phẫu thuật

Loại phẫu thuật	N	Tỷ lệ %
Mở thông dạ dày	05	25,0
Cắt dạ dày	03	15,0
Cắt dạ dày + cắt gan	01	5,0
Cắt dạ dày + PT Miles	01	5,0
Cắt đại tràng	02	10,0
Làm HMNT	01	5,0
PT Patey	01	5,0
Mở thông hồng tràng	01	5,0

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc Điểm Lâm Sàng, Cận Lâm Sàng

4.1.1. Tuổi

MPM có thể xảy ra ở nhiều lứa tuổi khác nhau. Các kết quả nghiên cứu cho thấy hơn 75% trường hợp MPM gặp ở người trên 50 tuổi. Nghiên cứu của Meng (2017) [4], 77,6% các trường hợp MPM xảy ra ở người ≥ 50 tuổi.

Biểu đồ 1 cho thấy: Tuổi trung bình $60,2 \pm 13,1$ tuổi, lớn nhất 97 tuổi, nhỏ nhất 39 tuổi. Độ tuổi > 60 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất 45%, độ tuổi ≥ 50 tuổi chiếm tỷ lệ 80%.

4.1.2. Giới

Nghiên cứu ở các quốc gia khác nhau cho thấy tỷ lệ nam nữ bị MPM cũng khác nhau. Nghiên cứu của Akashi Ikubo (2019)[6] về tình trạng MPM ở bệnh nhân ung thư tiêu hóa cho thấy nam giới (72,6%), nữ (28,4%).

Nghiên cứu của Meng [4] cho thấy nam giới (60,9%), nữ (39,1%). Biểu đồ 2 cho thấy: tỷ lệ nam 60%, nữ 40%.

4.1.3. Triệu chứng lâm sàng

Với đặc điểm là khoa điều trị bệnh của cơ quan tiêu hóa là chủ yếu, vì vậy các triệu chứng lâm sàng hay gặp là các biểu hiện của hệ thống tiêu hóa.

Bảng 1 cho thấy: đau bụng là triệu chứng thường gặp chiếm tỷ lệ 55%, nuốt vướng, nuốt khó (35%), đầy bụng khó tiêu 20%. Các triệu chứng của giai đoạn muộn gặp với tỷ lệ thấp hơn (khó thở: 15%, nôn: 10%..)

Bệnh cảnh lâm sàng của ung thư cơ quan tiêu hóa thường không điển hình, ngay cả khi ung thư đã xâm lấn. Trong nghiên cứu có 20% số bệnh nhân hoàn toàn không có biểu hiện lâm sàng, phát hiện bệnh qua khám sàng lọc.

4.1.4. Vị trí tổn thương và GPB của khối u

Meng (2017)[4] phân tích đặc điểm lâm sàng của 161 trường hợp MPM thấy rằng:

Ung thư biểu mô tuyến là loại hay gặp (49,3%), ung thư biểu mô vảy (26,1%), ung thư biểu mô tế bào chuyển tiếp (6,2%), ... Hệ thống tiêu hóa là cơ quan hay gặp MPM (39,1%), tiết niệu- sinh dục (24,5%), hô hấp (17,1%). Trong MPM đồng thời, 3 hệ thống hay gặp là tiêu hóa (48,7% trong đó dạ dày 17,3%), tiết niệu- sinh dục (21,8%) và hô hấp (15,4%). Đối với MPM không đồng thời, vị trí cơ quan hay gặp là tiết niệu- sinh dục (32,5%), tiêu hóa (27,7%), phổi (22,9%), vú (15,6%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy: ung thư biểu mô tuyến chiếm tỷ lệ cao 50%, ung thư

biểu mô vảy 22,5%, ung thư không tế bào nhỏ 7,5%. Ung thư hay gặp nhất là hệ thống tiêu hóa 72,5%, hô hấp 10%, ung thư vú và ung thư tuyến giáp chiếm tỷ lệ 5,0%.

4.1.5. Phân loại MPM

Zhihe Liu (2015) [5] nghiên cứu đặc điểm 152 trường hợp MPM cho thấy: Tỷ lệ MPM là 0,99%. MPM đồng thời (33,6%), MPM không đồng thời (66,4%).

Meng (2017)[4] phân tích đặc điểm của 161 trường hợp MPM cho thấy: Tỷ lệ MPM là 1,0%. MPM đồng thời (48,4%), MPM không đồng thời (51,6%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy:

- Tỷ lệ MPM là 1,1%.
- Phân loại MPM: MPM đồng thời: (55%), không đồng thời: (45%).

4.1.6. Mạnh mẽ để chẩn đoán được khối u thứ 2

Nghiên cứu của Akashi Ikubo (2019)[6] cho thấy: Trong số MPM đồng thời có 93,9% các trường hợp được phát hiện qua sàng lọc. Đối với MPM không đồng thời, phát hiện bệnh trong thời gian theo dõi (45,7%) và biểu hiện lâm sàng (34,0%).

Kết quả nghiên cứu cho thấy: khối u thứ 2 được chẩn đoán qua sàng lọc: (20%), khám định kỳ: (50%), biểu hiện lâm sàng: (30%).

4.1.7. Khoảng thời gian từ khi phát hiện khối u thứ 1 đến khi khối u thứ 2 được chẩn đoán.

Các nghiên cứu về bệnh lý khác nhau cũng cho kết quả khác nhau về khoảng thời gian từ khi phát hiện khối u thứ 1 đến khi khối u thứ 2 được chẩn đoán.

Nghiên cứu của Zhihe Liu (2015) [5] cho thấy: Thời gian trung bình từ khi phát hiện khối u thứ 1 đến khi khối u thứ 2 được chẩn đoán là 43,1 tháng.

Nghiên cứu của Meng (2017)[4] với nhóm MPM không đồng thời, khoảng thời này là 60 (7-360) tháng. Nghiên cứu của Akashi Ikubo (2019)[6]: trong số bệnh nhân MPM không đồng thời, có 49,4% số bệnh nhân được chẩn đoán trong vòng 36 tháng.

Kết quả nghiên cứu cho thấy: Khoảng thời gian từ khi phát hiện u thứ nhất đến khi u thứ 2 được chẩn đoán < 1 năm là (60%), 1-3 năm (25%), > 3-5 năm (0%), > 5 năm là (15%). Khoảng thời gian trung bình 32,2±60,3 tháng. Trong nhóm MPM không đồng thời, khoảng thời gian trung bình để phát hiện là 69 (7-240) tháng.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Điều trị khối u ở thời điểm hiện tại

Kết quả nghiên cứu (bảng 3) cho thấy: Bệnh nhân chấp nhận điều trị sau khi khối u thứ 2 được chẩn đoán (80%). Phẫu thuật điều trị khối u ở thời điểm hiện tại (75%), trong đó: phẫu thuật đơn thuần (10%), phẫu thuật kết hợp điều trị hóa chất sau mổ (35%), phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị sau mổ (30%).

Điều trị hóa xạ trị 5%. 04 BN từ chối điều trị tiếp (20%).

Nghiên cứu của Meng (2017) [4] cho thấy: (89,5%) chấp nhận điều trị sau khi ung thư thứ 2 được chẩn đoán. Trong nhóm MPM không đồng thời có 28,9% chỉ chấp nhận 1 phương pháp phẫu thuật, 27,7% chấp nhận điều trị toàn diện (phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị) và 41% chấp nhận hóa chất hoặc

xạ trị đơn thuần. Trong nhóm MPM đồng thời, 50% chấp nhận phẫu thuật bao gồm cả phẫu thuật đơn thuần và phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị. Có 11,5% không chấp nhận bất kỳ phương pháp điều trị nào.

Theo Akashi Ikubo (2019)[6] : Phẫu thuật là phương pháp điều trị chủ yếu cho các khối u hiện tại. Tỷ lệ phẫu thuật triệt căn ở nhóm ung thư ống tiêu hóa cao hơn nhóm ung thư gan mật tụy (63,6% so với 44,4%). Phẫu thuật khối u đồng thời được thực hiện 54,8% đối với ung thư ống tiêu hóa.

4.2.2. Loại phẫu thuật

Bảng 4 cho thấy: phẫu thuật điều trị khối u ở thời điểm hiện tại chiếm tỷ lệ 75%, trong đó: phẫu thuật triệt căn 40% bao gồm: cắt dạ dày, cắt đại tràng, cắt gan, phẫu thuật Miles, phẫu thuật Patey. Phẫu thuật tạm thời 35%, bao gồm: mở thông dạ dày, mở thông hồng tràng, làm hậu môn nhân tạo.

Các kết quả nghiên cứu[4],[5],[6] cũng cho thấy: phẫu thuật là biện pháp chủ yếu để điều trị nhiều khối u ác tính nguyên phát, tuy nhiên, tỷ lệ phẫu thuật triệt căn phụ thuộc vào vị trí của khối u, với các khối u ở ống tiêu hóa thường có tỷ lệ phẫu thuật triệt căn cao hơn ở các vị trí khác.

4.2.3. Tai biến, biến chứng và tử vong:

Nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào có tai biến, biến chứng hay tử vong trong 30 ngày sau điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua 20 trường hợp MPM được chẩn đoán và điều trị tại khoa Ngoại Quán Sứ từ 1/2020-12/2020, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.

- Tuổi trung bình 60,2±13,1(39-97) tuổi, tỷ lệ nam/nữ: 3/2.
 - Đau bụng là triệu chứng hay gặp (55%), nuốt khó (35%), đầy bụng khó tiêu(20%).
 - Tỷ lệ MPM là 1,1%.
 - Ung thư hệ thống tiêu hóa là vị trí hay gặp (72,5%), hô hấp (10%), ung thư biểu mô tuyến chiếm (50%), ung thư biểu mô vảy (22,5%).
 - Phân loại nhiều khối u ác tính: đồng thời (55%), không đồng thời (45%).
 - Chẩn đoán khối u thứ 2: khám sàng lọc (20%), khám định kỳ (50%), biểu hiện lâm sàng (30%).
- 2. Kết quả điều trị.**
- Phẫu thuật điều trị khối u ở thời điểm hiện tại (75%), trong đó: phẫu thuật đơn thuần (10%), phẫu thuật kết hợp điều trị hóa chất sau mổ (35%), phẫu thuật kết hợp hóa xạ trị sau mổ (30%).
 - Phẫu thuật triệt căn (40%), phẫu thuật tạm thời (35%).
 - Bệnh nhân từ chối điều trị (20%).
 - Không có tai biến, biến chứng hay tử vong.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Testori A, Cioffi U, De Simone M, et al. (2015), "Multiple primary synchronous malignant tumors", BMC Res Notes, 8:730. 10.1186/s13104-015-1724-5, 1-4.
2. Li F, Zhong WZ, Niu FY, et al. (2015), "Multiple primary malignancies involving lung cancer", BMC Cancer, 15:696.10.1186/s12885-015-1733-8, 1-8.
3. Bittorf B, Kessler H, Merkel S, et al. (2001), "Multiple primary malignancies: an epidemiological and pedigree analysis of 57 patients with at least three tumours", Eur J Surg Oncol, 27, 10.1053/ejso.2001.1112, 302-313.
4. Meng Lv, PhD, Xiao Zhang, MD, Yanwei Shen, PhD, et al. (2017), "Clinical analysis and prognosis of synchronous and metachronous multiple primary malignant tumors", Medicine 96:17, 1-8.
5. Zhihe Liu¹, Chunshui Liu¹, Wei Guo et al. (2015), "Clinical Analysis of 152 Cases of Multiple Primary Malignant Tumors in 15,398 Patients with Malignant Tumors", Plos one| DOI:10.1371/journal.pone.0125754 May 6, 1-8.
6. Akashi Ikubo, Shohei Matsufuji et al. (2019), "Clinical Features, Prognosis, Diagnostic Approaches and Treatment of Multiple Primary Malignancies in the Digestive System", Anticancer research 39, 6863-6870.

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ TIÊM XƠ DỊ DẠNG TĨNH MẠCH NÔNG TYPE I, II DƯỚI DSA

Lê Đỗ Đạt¹, Nguyễn Đình Hương¹, Trần Lê Quyên¹, Nguyễn Hồng Y¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II bằng tiêm xơ trực tiếp bởi Polidocanol dưới DSA.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 46 bệnh nhân dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II trên hình ảnh chụp DSA được điều trị tiêm xơ bằng Aetoxisclerol 2% (Polidocanol) liều từ 2 - 4ml cho mỗi lần tiêm, từ 01/2019 đến tháng 03/2022, tại khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

Kết quả: 46 bệnh nhân, độ tuổi trung bình: 33.5 ± 15.9 , thấp nhất là 9 tuổi, cao nhất là 62 tuổi. Nữ giới: 73.9%, nam giới: 26.1%. Lý do vào viện: Đau là lý do chính (52.2%); tái phát sau phẫu thuật (28.3%) và sưng phồng da (13.1%). Số lần tiêm xơ trung bình: 2.19 ± 1.7 (ít nhất là 1 lần, nhiều nhất là 7 lần). Hiệu quả điều trị đánh giá trên cộng hưởng từ: khỏi hoàn toàn chiếm 39.1%, đáp ứng tốt chiếm 50%, trung bình chiếm 10.9%, không đáp ứng 0%. 100% bệnh nhân sau điều trị đều giảm triệu chứng đau. Tai biến sau can thiệp: 100% có phản ứng viêm tại chỗ, tự khỏi 78.3%, dùng thuốc NSAIDS 21.7%. Không có biến chứng chảy máu, hoại tử da hay tử vong.

Kết luận: Tiêm xơ điều trị u máu dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II là phương pháp điều trị hiệu

quả, an toàn. Là phương pháp được chỉ định hàng đầu khi mà phẫu thuật không thể điều trị triệt để, nguy cơ tái phát cao, để lại sẹo, tàn phá mô lớn.

SUMMARY

OUTCOME EVALUATION OF DSA- GUIDED SCLEROTHERAPY IN TREATING SUPERFICIAL VASCULAR MALFORMATION TYPE I, II

Objective:

Evaluation of treatment outcomes of superficial vascular malformation type I, II by DSA-guided Polidocanol foam injection sclerotherapy

Materials and method: 46 patients with superficial vascular malformation type I, and II were treated with DSA-guided sclerotherapy by Aetoxisclerol 2% (Polidocanol) with a dose from 2-4 ml each time, from January 2019 to March 2022, in Diagnostic Imaging Department – Hanoi Oncology Hospital.

Results: 46 patients with an average age of 33.5 ± 15.9 years, the lowest age was 9 years and the highest age was 62 years. Female patients and male patients were 73.9% and 26.1% respectively. Reasons for hospitalization included pain (main reason with 52.2%), post-surgery recurrence (28.3%), and swelling (13.1%). The average times of sclerotherapy were 2.19 ± 1.7 (at least 1 time and 7 times at most). The efficiency of treatment evaluated by nuclear magnetic resonance: excellent response (39.1%), good response (50%), average response (10.9%), and no response (0%). 100% of patients after treatment had pain reduction. The local

¹Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Tác giả liên hệ: Lê Đỗ Đạt

SĐT: 0369 778 790

Email: dat.hmu.108@gmail.com

Ngày nộp bài: 26/07/2022

Ngày phản biện: 05/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

inflammatory reaction appeared in all cases, the self-recovering ratio was 78.3%, and the taking NSAIDs medicine ratio was 21.7%. No patients had bleeding, skin necrosis, or death.

Conclusion: Sclerotherapy in treating superficial vascular malformation type I, II is an effective treatment method with high safety. This effective method is the first choice when the surgery cannot treat absolutely, high risk of recurrence, leaving scars, big tissue destruction.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dị dạng tĩnh mạch là nhóm bệnh lý phổ biến nhất trong dị dạng mạch máu, chiếm 44-64%, có tính chất bẩm sinh lành tính do những sai sót trong quá trình hình thành mạch máu từ thời kỳ phôi thai, thường được phát hiện vào thập kỷ thứ 2 của cuộc đời [1]. Cấu trúc chứa các kênh mạch, được lót bởi lớp nội mô mỏng, đôi khi có huyết khối. Cùng với dị dạng mao mạch, bạch huyết tạo thành nhóm dị dạng mạch máu có dòng chảy thấp [2].

Dị dạng tĩnh mạch xuất hiện từ thời kỳ sơ sinh do sự phát triển bất thường từ thời kỳ bào thai và không tự thoái triển nếu không được điều trị. Tổn thương tiếp tục phát triển theo tuổi đời của bệnh nhân và đặc biệt phát triển mạnh mẽ vào tuổi dậy thì, khi có sự thay đổi về hormone hoặc nhiễm trùng. Triệu chứng phụ thuộc vào kích thước và vị trí liên quan. Màu sắc da phụ thuộc vào độ sâu của tổn thương, từ không có màu tới màu tím.

Tiến triển tự nhiên thường chậm và khá ổn định theo thời gian, hình thái và kích thước thay đổi theo tư thế, chèn ép vào các cơ quan lân cận gây đau và hạn chế vận động. Dị dạng tĩnh mạch có thể xuất hiện ở bất kỳ vị trí nào trên cơ thể, nhưng chủ yếu ở trong các mô mềm.

Chỉ những dị dạng tĩnh mạch có triệu chứng hoặc gây ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống (thẩm mỹ) mới cần yêu cầu điều trị.

Tiêm xơ là phương pháp tiêm một chất gây tổn thương không hồi phục lớp nội mạc mạch máu trong đó cồn tuyệt đối là chất được sử dụng phổ biến trong tiêm xơ qua da. Các biến chứng tại chỗ như hoại tử da, loét hay tổn thương thần kinh cũng được nhắc đến. Từ sau khi sử dụng polidocanol (Lauromacron 400), các dị dạng tĩnh mạch được điều trị nhiều hơn, giảm thiểu các biến chứng. Phân loại dị dạng tĩnh mạch của Puig năm 2003 [3] dựa vào chụp mạch số hóa xóa nền để áp dụng phương pháp điều trị cụ thể cho từng thể bệnh, từ đó ngày càng có nhiều báo cáo trên thế giới đánh giá hiệu quả của phương pháp tiêm xơ đối với thể bệnh type I, II.

Việt Nam hiện chưa có nhiều báo cáo về phương pháp điều trị này, đặc biệt về nhóm tuýp I, II. Do đó chúng tôi thực hiện đề tài “Đánh giá kết quả điều trị tiêm xơ u máu dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II dưới DSA” với mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II bằng tiêm xơ trực tiếp bởi Polidocanol dưới DSA.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 46 bệnh nhân dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II (theo phân loại của Puig năm 2003 [3]), được điều trị tiêm xơ bằng Aetoxisclerol 2% (Polidocanol) liều từ 2 - 4ml, từ 01/2019 đến tháng 03/2022, tại khoa Chẩn đoán hình ảnh – Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

- Tiêu chuẩn lựa chọn:
 - Bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng: sưng, đau, hạn chế vận động, biến dạng gây

ảnh hưởng thẩm mỹ...ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống.

- Bệnh nhân được khám lâm sàng, siêu âm Doppler mạch, cộng hưởng từ và chọc hút tế bào dưới hướng dẫn siêu âm cho chẩn đoán xác định dị dạng tĩnh mạch phần mềm cơ thể (đầu-cổ, chi trên, chi dưới, thân mình). Chụp DSA khối dị dạng mạch máu bằng đường qua da xếp loại type I, II theo phân loại dị dạng tĩnh mạch của Puig năm 2003 [3].

- Tiêu chuẩn loại trừ:

- Tổn thương đã huyết khối hoàn toàn.
- Có chống chỉ định can thiệp: dị ứng với thuốc cản quang, đang có rối loạn đông máu hay rối loạn huyết động, suy gan thận, có thai.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: 46 bệnh nhân, chọn mẫu thuận tiện, can thiệp không nhóm chứng, hồi cứu và tiến cứu.

Quy trình can thiệp

- Phương tiện: phòng chụp mạch, máy siêu âm, máy chụp mạch DSA.

- Chất gây xơ: Aetoxisclerol 2% (Polidocanol) liều từ 2 - 4ml.

- Sử dụng kim 18G, đâm kim qua da dưới hướng dẫn siêu âm vào ổ dị dạng tĩnh mạch. Chụp ổ dị dạng bằng thuốc cản quang cho tới khi hiện hình tĩnh mạch dẫn lưu.

- Đánh giá phân loại thể dị dạng tĩnh mạch theo phân loại Puig: chọn type I,II để tiêm xơ:

- Tuýp I: dị dạng đơn độc không có tĩnh mạch dẫn lưu.

- Tuýp II: dị dạng dẫn lưu về tĩnh mạch bình thường

- Tuýp III: dị dạng dẫn lưu về tĩnh mạch loạn sản

- Tuýp IV: dị dạng là tĩnh mạch loạn sản

- Aetoxisclerol 2% (Polidocanol) (ống 2ml) trộn 1:1 với khí tạo hỗn hợp bột-khí. Quá trình bơm có thể kết hợp garo hoặc ép tĩnh mạch dẫn lưu.

Theo dõi, đánh giá sau điều trị:

- Kiểm tra sau đợt tiêm xơ 1 tháng bằng khám lâm sàng, siêu âm, MRI: đánh giá mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng:

- Trường hợp còn triệu chứng lâm sàng và/hoặc còn tổn thương trên hình ảnh, tiếp tục tiêm xơ đợt tiếp theo.

- Trường hợp hết triệu chứng và/hoặc hết tổn thương tiếp tục theo dõi, hẹn khám lại sau 3 tháng.

- Chụp cộng hưởng từ đánh giá kết quả điều trị: mức độ cải thiện kích thước 6 tháng sau đợt tiêm xơ cuối cùng.

- Đánh giá kết quả điều trị về hình ảnh trên cộng hưởng từ: Mức độ đáp ứng sau điều trị: khỏi hoàn toàn (kích thước tổn thương giảm $\geq 90\%$), đáp ứng tốt (giảm 50-90%), đáp ứng trung bình (10-50%) và không đáp ứng ($<10\%$).

III. KẾT QUẢ

3.1. Một số đặc điểm lâm sàng của dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II:

Độ tuổi trẻ tuổi và trung bình (20 – 40 tuổi) chiếm 60.9%: tuổi thấp nhất là 9, cao nhất là 62, trung bình là 33.5 ± 15.9 .

Nữ giới chiếm 73.9%, nam giới chiếm 26.1%.

Có 13/46 bệnh nhân (28.3%) dị dạng tĩnh mạch tái phát sau phẫu thuật.

Vị trí đầu mặt cổ: 26/46 bệnh nhân (56,5%); vị trí ở các chi: 14/46 bệnh nhân (30,4%); vị trí thân mình: 6/46 bệnh nhân (13,1%).

Lí do bệnh nhân vào viện: đau (52.2%); sưng (chiếm 13.1%), tái phát sau phẫu thuật

(chiếm 28.3%); lý do khác (thâm mỹ biến đổi màu sắc da) (chiếm 6.4%).

Vào viện vì đau ở mức độ trung bình (3-6 điểm): 30/40 tổn thương (75%), 4 tổn thương (10%) biểu hiện mức độ đau nặng (7-10 điểm); có 6 tổn thương (15%) có điểm đau ở mức độ nhẹ (0-2 điểm).

Điểm đau trung bình: $5,45 \pm 1,5$, với điểm nhỏ nhất là 2, lớn nhất là 8, giá trị hay gặp nhất là 4.

3.2. Kết quả điều trị tiêm xơ dị dạng tĩnh mạch tuỷ I, II dưới DSA:

92 đợt tiêm xơ cho 46 bệnh nhân: ít nhất là 1 lần gặp ở 21/46 tổn thương (chiếm 46%); tiêm xơ nhiều nhất là 7 lần gặp ở 1 tổn thương (chiếm 2%, do tổn thương lớn và lan tỏa, tiêm nhiều vị trí). Số lần tiêm xơ trung bình 2.19 ± 1.7 lần/tổn thương.

Điểm đau sau điều trị 1 tháng – 3 tháng- 6 tháng – trên 6 tháng: giảm điểm đau trung bình sau điều trị so với trước điều trị, từ 5,45 xuống 0,64. Với $p < 0,01$ với kiểm định 2 phía, sự thay đổi điểm đau trước và sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99 %.

Đánh giá kết quả điều trị về hình ảnh trên cộng hưởng từ: Mức độ đáp ứng sau điều trị: khỏi hoàn toàn (kích thước tổn thương giảm >90%), đáp ứng tốt (giảm 50- 90%), đáp ứng trung bình (10-50%) và không đáp ứng (<10%).

18/46 tổn thương (39.1%) khỏi hoàn toàn; 23/46 (50%) đáp ứng ở mức độ tốt, 5/46 (10.9%) đáp ứng ở mức độ trung bình và không có trường hợp nào không đáp ứng.

Các biến chứng trong và ngay sau can thiệp: 0 trường hợp.

Các biến chứng xảy ra sau can thiệp: Đau hiệu sung: 100% bệnh với thời gian từ 1 ngày đến 7 ngày (78.3% tự khỏi; 21.7% cần dùng tới chống viêm). Không ghi nhận các

biến chứng khác xảy ra sau can thiệp (chảy máu, hoại tử da, liệt dây thần kinh, tăng áp động mạch phổi, rối loạn nhịp tim....).

IV. BÀN LUẬN

4.1 Một số đặc điểm lâm sàng của dị dạng tĩnh mạch nông tuỷ I, II:

Nghiên cứu trên 46 bệnh nhân dị dạng tĩnh mạch nông được điều trị tiêm xơ bằng Aetoxisclerol 2% (Polidocanol) liều từ 2 - 4ml, độ tuổi trung bình: 33.5 ± 15.9 , thấp nhất là 9 tuổi, cao nhất là 62 tuổi, chủ yếu gặp trong độ tuổi trẻ tuổi và trung bình (20-40 tuổi chiếm 60.9%). Với nữ giới chiếm đa số 73.9%, nam giới chiếm 26.1%. Đau là lý do chính khiến bệnh nhân vào viện, chiếm 52.2%. Tiếp sau đó là nguyên nhân tái phát sau phẫu thuật chiếm 28.3% và sung chiếm 13.1%. Tái phát sau phẫu thuật trong nghiên cứu (28.3%) là một trong các nguyên nhân khiến người bệnh nhập viện điều trị, ở các trường hợp này, việc phẫu thuật thường để lại sẹo xấu, ảnh hưởng tới thẩm mỹ đặc biệt các khối u nằm ở các vị trí như vùng đầu mặt cổ.

4.2. Giá trị của MRI trong chẩn đoán và đánh giá hiệu quả điều trị dị dạng tĩnh mạch nông tuỷ I, II:

Cộng hưởng từ mạch (MRA) có ích trong lập bản đồ hệ thống tĩnh mạch và có thể thay thế được vai trò chẩn đoán của chụp mạch trong nhiều trường hợp [4], nhưng không phải tuyệt đối. Nó cho phép đánh giá mức độ lan rộng của tổn thương và mối liên quan về mặt giải phẫu với các cấu trúc xung quanh. Việc xếp loại type dị dạng tĩnh mạch chính xác cần dựa vào chụp mạch DSA.

Cộng hưởng từ có độ nhạy 100% và độ đặc hiệu từ 24% đến 33% trong phân biệt giữa dị dạng tĩnh mạch với tổn thương không phải dị dạng tĩnh mạch. Cộng hưởng từ sau

tiêm thuốc giúp tăng độ đặc hiệu của chẩn đoán lên 95% [4]. Độ phân giải tốt về không gian và thời gian cho phép cải thiện tầm nhìn trong đánh giá sự lan rộng của tổn thương.

Trên Cộng hưởng từ: dị dạng tĩnh mạch biểu hiện là khối thủy máu, có vách, không có hiệu ứng khối, tín hiệu thấp đến trung bình trên T1W, thậm chí có thể tăng nhẹ tín hiệu nếu trong tổn thương chứa mỡ, huyết khối cũng có thể tăng tín hiệu, trong khi các nốt giảm tín hiệu nhỏ có thể là vôi hoá, tăng trên T2W và STIR, không có dòng chảy trên các chuỗi xung Spin Echo, có thoái hoá mỡ xung quanh tổn thương, có thể có phù nề xung quanh khi có huyết khối với các ổ dưới da, không ngấm thuốc thì động mạch hoặc tĩnh mạch sớm, ngấm thuốc chậm, dần dần và lan toả ở thì muộn [5].

Để đưa ra quyết định điều trị, việc nhận ra được đây là dị dạng mạch máu có dòng chảy thấp quan trọng hơn so với việc phân định chính xác được đây là dị dạng tĩnh mạch, bạch mạch hay mao mạch [4]. Dị dạng mạch máu có dòng chảy thấp không xuất hiện tín hiệu dòng chảy trên xung SE. Đôi khi, các vách xơ, huyết khối hoặc sỏi tĩnh mạch có thể bị nhầm với các tín hiệu dòng chảy. Khi đó, hình ảnh sau tiêm thuốc đối quang từ hoặc trên các chuỗi xung GRE có thể giúp ích trong chẩn đoán phân biệt.

Theo dõi sau điều trị có vai trò vô cùng quan trọng. Một lượng đáng kể các bệnh nhân sẽ tái phát trở lại sau điều trị, đặc biệt ở nhóm bệnh nhân nữ, có thai hoặc các bệnh nhân trẻ tuổi đang ở giai đoạn dậy thì hoặc thay đổi hormone sẽ có nguy cơ tái phát hoặc kéo dài thời gian điều trị. Cộng hưởng từ là phương pháp phù hợp nhất để đánh giá hiệu quả sau điều trị tiêm xơ [6].

Bệnh nhân điều trị tiêm dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II, được chụp cộng hưởng từ sau

đợt tiêm xơ cuối cùng 6 tháng để đánh giá lại hiệu quả điều trị. Đánh giá sự thay đổi về kích thước (chiều ngang lớn nhất x chiều dài lớn nhất x bề dày lớn nhất/ 2). Qua đó đáp ứng điều trị được chia thành 4 mức độ: khối hoàn toàn (tổn thương giảm trên 90% kích thước sau điều trị), tốt (giảm 50-90%), trung bình (giảm 10-50%), không đáp ứng (giảm dưới 10%).

4.3. Giá trị của DSA trong điều trị dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II

Chụp mạch là phương pháp hỗ trợ quan trọng trong các trường hợp yêu cầu can thiệp. Đâm kim trực tiếp qua da vào khối dị dạng, bơm thuốc cản quang rồi chụp giúp phân loại thể dị dạng tĩnh mạch, từ đó lựa chọn phương pháp điều trị phù hợp nhất.

Có thể được sử dụng như một biện pháp chẩn đoán trong những trường hợp dị dạng tĩnh mạch không điển hình. Chụp mạch qua da thường được thực hiện như một bước ban đầu của tiêm xơ. Thường sử dụng kim bướm hoặc kim lùn 18G đâm trực tiếp vào khối dị dạng mạch dưới hướng dẫn của siêu âm. Kim được kết nối với xi lanh chứa thuốc cản quang qua một dây nối ngắn, sau đó bắt đầu bơm thuốc cản quang và ta thu được hình ảnh tĩnh mạch trên màn huỳnh quang. Dựa vào hình ảnh thu được khi tiến hành các thăm dò, các đặc điểm dị dạng tĩnh mạch được mô tả một cách chính xác, hệ thống tĩnh mạch dẫn lưu có thể được thể hiện đầy đủ. Đây là phương pháp rất hữu ích để chẩn đoán dị dạng tĩnh mạch và phân loại tổn thương. Trong những trường hợp phù hợp, chụp mạch kết hợp với các phương pháp gây tắc mạch qua đường ống thông, tiêm xơ cho phép điều trị hiệu quả hơn với sự giảm nguy cơ chảy máu và nguy cơ tái phát [7].

4.4. Hiệu quả điều trị dị dạng tĩnh mạch nông tuýp I, II bằng Aetoxisclerol 2%

(Polidocanol) và các tai biến trong, sau can thiệp:

4.4.1. Hiệu quả điều trị

46 bệnh nhân dị dạng tĩnh mạch nông tuỷ I, II được điều trị tiêm xơ bằng Aethoxysclerol 2% (Polidocanol) liều từ 2 - 4ml: Số lần tiêm xơ trung bình 2.19 ± 1.7 lần/tổn thương, ít nhất là 1 lần, nhiều nhất là 7 lần. 100% bệnh nhân có đáp ứng với điều trị, trong đó: 50% bệnh nhân đáp ứng tốt, 39.1% bệnh nhân khỏi hoàn toàn, 10.9% đáp ứng ở mức độ trung bình.

Điểm đau sau điều trị 1 tháng – 3 tháng- 6 tháng – trên 6 tháng: có sự giảm rõ rệt về điểm đau trung bình sau điều trị so với trước điều trị, từ 5,45 xuống 0,64. Với $p < 0,01$ với kiểm định 2 phía, sự thay đổi điểm đau trước và sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99 %.

4.4.2. Biến chứng trong và sau can thiệp:

Các biến chứng trong và ngay sau can thiệp: ngay sau khi ngừng bơm hỗn hợp bột-khí gây xơ: 0 trường hợp có biểu hiện tức nặng ngực, 0 trường hợp có biểu hiện ho khan. 0 bệnh nhân có các biến chứng nghiêm trọng ảnh hưởng tới các chỉ số sinh tồn: mạch, nhiệt độ, huyết áp, nhịp thở.

Các biến chứng xảy ra sau can thiệp: 100% bệnh nhân sau tiêm xơ có biểu hiện sưng, viêm tại chỗ với thời gian từ 1 ngày đến 7 ngày, 78.3% tự khỏi mà không cần thuốc và 21.7% cần dùng tới NSAIDS. Không ghi nhận các biến chứng khác xảy ra sau can thiệp (chảy máu, hoại tử da, liệt dây thần kinh, tăng áp động mạch phổi, rối loạn nhịp tim....).

Qua đó ta thấy Polidocanol là chất gây xơ hiệu quả, hầu như không đau, biến chứng ít. Một số nghiên cứu khác trên thế giới có ghi nhận phản ứng dị ứng hiếm khi xảy ra,

tan máu cũng hiếm gặp, chủ yếu là gây hoại tử hoặc loét nếu thuốc rò rỉ ra da hoặc niêm mạc.

Aethoxysclerol là một chất ôn hoà hơn cồn tuyệt đối (Ethanol) [8] và hay được sử dụng nhiều nhất ở các nước châu Âu. Dược chất này thường được sử dụng trong tiêm xơ điều trị giãn tĩnh mạch ở chi dưới và thực quản. Nó bao gồm 95% hydroxypolyethoxydodecane, hoạt động như một chất tẩy rửa, gây mất nước cấp tính tế bào nội mô, dẫn đến tổn thương mạch máu. Tiêm xơ bằng Polidocanol gần như là phương pháp không đau do nó có tác dụng gây tê, vì vậy gây mê toàn thân là không cần thiết. Polidocanol có thể sử dụng đơn độc trong điều trị các tổn thương nhỏ, nằm nông thuộc tuỷ I, II hoặc phối hợp với Ethanol điều trị các tổn thương lớn thuộc tuỷ III, IV. Tổng liều thuốc đưa vào phụ thuộc vào vị trí, kích thước tổn thương và tuổi của bệnh nhân. Đối với các trường hợp tổn thương không đáp ứng hoàn toàn, cần tiêm lặp lại sau 1-2 tuần nhưng không quá 5 tuần liên tiếp [8].

Polodocanol có thể được trộn với khí để làm giảm liều thuốc và tăng diện tích tiếp xúc với tổn thương. Tỷ lệ đáp ứng sau điều trị khi tiêm xơ sử dụng hỗn hợp bột-khí cao hơn so với dạng dung dịch. Một biến chứng khác có thể xảy ra khi tiêm xơ sử dụng hỗn hợp bột-khí đó là đột quỵ do các bọt khí đi qua ống động mạch (patent ductus arteriosus-PDA). Độ tập trung của Polidocanol khoảng 2,5–4% tùy thuộc vào kích cỡ và động học của tổn thương. Độ tập trung cao 3–4% sử dụng cho các dị dạng mạch trong cơ, độ tập trung thấp 0,25–0,5% sử dụng cho các ổ dị dạng mạch lớn ở ngoại biên. Polidocanol 1–2% được sử dụng để gây tắc phần tồn dư sau điều trị [9].

V. KẾT LUẬN

Tiêm xơ điều trị u máu dị dạng tĩnh mạch nông tuỷ I, II dưới hướng dẫn của DSA bằng Aetoxisclerol 2% (Polidocanol), là phương pháp điều trị rất hiệu quả và an toàn cao, đảm bảo tính thẩm mỹ, ít xâm lấn; là phương pháp được lựa chọn chỉ định điều trị đầu tiên. Phẫu thuật điều trị dị dạng tĩnh mạch type I, II có tỷ lệ tái phát là 28,3%, để lại sẹo. Nghiên cứu cho thấy tính hiệu quả cao của phương pháp, giúp bác sỹ lâm sàng và bác sỹ khám bệnh nắm bắt rõ các vấn đề chẩn đoán và điều trị tiêm xơ u máu, từ đó đưa ra các chỉ định điều trị tốt hơn cho bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **White, C.L., et al.,** Low-flow vascular malformation pitfalls: from clinical examination to practical imaging evaluation—part 1, lymphatic malformation mimickers. *American Journal of Roentgenology*, 2016. 206(5): p. 940-951.
2. **Hein, K.D., et al.,** Venous malformations of skeletal muscle. *Plastic and reconstructive surgery*, 2002. 110(7): p. 1625-1635.
3. **Puig, S., et al.,** Classification of venous malformations in children and implications for sclerotherapy. *Pediatric radiology*, 2003. 33: p. 99-103.
4. **Herborn, C.U., et al.,** Comprehensive time-resolved MRI of peripheral vascular malformations. *American Journal of Roentgenology*, 2003. 181(3): p. 729-735.
5. **Flors, L., et al.,** MR imaging of soft-tissue vascular malformations: diagnosis, classification, and therapy follow-up. *Radiographics*, 2011. 31(5): p. 1321-1340.
6. **Behraves, S., et al.,** Venous malformations: clinical diagnosis and treatment. *Cardiovascular diagnosis and therapy*, 2016. 6(6): p. 557.
7. **Lee, B.-B., et al.,** Consensus document of the International Union of Angiology (IUA)-2013 current concepts on the management of arterio-venous malformations. *Int Angiol*, 2013. 32(1): p. 9-36.
8. **Mimura, H., et al.,** Polidocanol sclerotherapy for painful venous malformations: evaluation of safety and efficacy in pain relief. *Eur Radiol*, 2009. 19(10): p. 2474-80.
9. **Yamaki, T., et al.,** Prospective randomized efficacy of ultrasound-guided foam sclerotherapy compared with ultrasound-guided liquid sclerotherapy in the treatment of symptomatic venous malformations. *Journal of vascular surgery*, 2008. 47(3): p. 578-584.

ĐẢM BẢO CHẤT LƯỢNG QA&QC SỬ DỤNG HỆ THỐNG SUNCHECK CHO MÁY GIA TỐC TUYẾN TÍNH TẠI BỆNH VIỆN K

Lê Văn Tình¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mục đích của việc đảm bảo chất lượng và kiểm soát chất lượng (QA/QC) trong xạ trị là để đảm bảo rằng các thông số hoạt động cơ bản của hệ thống máy gia tốc (Baseline values) không vượt qua giới hạn cho phép so với thời điểm chấp nhận và đưa vào vận hành sử dụng (CAT/Commissioning). Các chương trình đảm bảo chất lượng này phải mang tính liên kết và toàn diện (end to end).

Đối tượng, phương pháp nghiên cứu: Trong báo cáo này, chúng tôi đưa ra quy trình thực hiện và các kết quả khi làm việc đối với hệ thống SUNCHECK của hãng Sun Nuclear. Các kết quả được thu thập và phân tích khi thực hiện trên máy gia tốc tuyến tính VersaHD bao gồm:

Kết quả: Field Size/ Flatness & Symmetry QA (Y Flatness= 103,24%; X Flatness= 103,73%; Y Symmetry= 0,81%; X Symmetry = 0,85%; Y radiation Fz= 9,94cm; X radiation Fz= 10,02cm; Penumbra= 6,04mm); Winston-Lutz Isocenter QA (Maximum delta= -1,24mm; Maximum total delta= 1,47mm; 3D X offset= -0,21mm mm; 3D Y offset= 0,29mm; 3D Z offset= -0,25mm); MLC Picket Fence QA (Maximum magnitude leaf gap position error= 1,72mm; Maximum magnitude leaf gap width

error= 2,22mm); Star Shot QA (ISO Gantry= 0,54mm; ISO Collimator= 0,51mm; ISO Couch= 0,84mm).

Kết luận: Hệ thống SUNCHECK là một hệ thống QA/QC tự động, toàn diện, hoàn toàn đáp ứng được quy trình đảm bảo chất lượng các hệ thống máy xạ trị kỹ thuật cao.

Từ khóa: QA/QC, Flatness, Symmetry, Isocenter, MLC, SUNCHECK

SUMMARY

APPLYING SUNCHECK QA&QC TOOLKIT TO THE LINEAR ACCELERATOR AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Purpose: The purpose of quality assurance and quality control (QA/QC) in radiation therapy is to ensure that the basic operating parameters of the accelerator system (Baseline values) do not exceed acceptable limits (compared with those at the time being accepted and put into operation (CAT/Commissioning)). These quality assurance programs should be coherent and comprehensive.

Subject and method: In this report, we present the implementation process and clinical results of Sun Nuclear's SUNCHECK system. Clinical results collected and analyzed using the VersaHD linear accelerator are presented below

Results: Field Size/ Flatness & Symmetry QA (Y Flatness = 103,24%; X Flatness = 103,73%; Y Symmetry = 0,81%; X Symmetry = 0,85%; Y radiation Fz = 9,94cm; X radiation Fz = 10,02cm; Penumbra = 6,04mm); Winston-Lutz Isocenter QA (Maximum delta = -1,24mm; Maximum total delta = 1,47mm; 3D X offset = -

¹Khoa Vật Lý xạ trị - Bệnh viện K

Tác giả liên lạc: Lê Văn Tình

SĐT: 0947877977

Email: tinhbvk@gmail.com

Ngày nộp bài: 30/06/2022

Ngày phản biện: 01/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

0,21mm mm; 3D Y offset = 0,29mm; 3D Z offset = -0,25mm); MLC Picket Fence QA (Maximum magnitude leaf gap position error = 1,72mm; Maximum magnitude leaf gap width error = 2,22mm); Star Shot QA (ISO Gantry = 0,54mm; ISO Collimator = 0,51mm; ISO Couch = 0,84mm).

Conclusion: The SUNCHECK system is a comprehensive, automatic QA/QC system that fully adapts to the quality assurance process of high-tech radiotherapy machine systems.

Keywords: QA/QC, Flatness, Symmetry, Isocenter, MLC, SUNCHECK

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Cùng với sự phát triển của các kỹ thuật xạ trị, ngày nay chúng ta đã không còn xa lạ với các phương pháp điều trị điều biến liều hiện đại như IMRT, VMAT, IGRT... Tuy nhiên đó cũng là thách thức đối với các nhà vật lý y tế và các nhóm chuyên gia trong lĩnh vực xạ trị khi phải đưa ra các quy trình đảm bảo chất lượng trước khi ứng dụng các phương pháp điều trị, công nghệ và trang thiết bị vào điều trị lâm sàng.

Mục đích của việc đảm bảo chất lượng và kiểm soát chất lượng (QA/QC) trong xạ trị là để đảm bảo rằng các thông số hoạt động cơ bản của hệ thống máy gia tốc (Baseline values) không vượt qua giới hạn cho phép so với thời điểm chấp nhận và đưa vào vận hành sử dụng (CAT /Commissioning). Vì xạ trị là một quy trình phức tạp, bao gồm nhiều bước liên quan nên các chương trình đảm bảo chất lượng này phải mang tính liên kết và toàn diện (end to end).

Hiện nay, tại khoa Vật lý Xạ trị bệnh viện K, ngoài thực hiện đảm bảo chất lượng hàng tuần cho xạ trị VMAT bằng các nhiệm vụ được khuyến nghị bởi Ling et al⁽¹⁾ trên hệ thống SUNCHECK của hãng SunNuclear.

Các công cụ đảm bảo chất lượng máy gia tốc SNC Machine được sử dụng để kiểm tra hoạt động cơ khí, hình học và tính chất chùm tia điều trị. Để đánh giá tính toàn diện, độ chính xác và khả năng đáp ứng các quy trình đảm bảo chất lượng phức tạp, việc mô tả để đưa ra quy trình thực hiện cũng như thu thập và phân tích các kết quả lâm sàng khi thực hiện trong khoảng thời gian đủ dài là cần thiết.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Các bài kiểm tra được thực hiện trên máy gia tốc tuyến tính VersaHD theo tuần trong khoảng thời gian 6 tháng từ tháng 12 năm 2021 đến tháng 6 năm 2022. Các kế hoạch phát tia được tạo trên hệ thống lập kế hoạch điều trị MONACO (v5.14.11) theo hướng dẫn sử dụng SNC Machine. Là một phần mềm chính trong hệ thống SUNCHECK, SNC Machine cung cấp các bài kiểm tra cho các thông số cơ bản của máy gia tốc. Các bài kiểm tra này được phân tích tự động và hoàn toàn tương thích với nội dung của TG-142 nhưng có thể linh hoạt tùy chỉnh giới hạn phù hợp với từng trung tâm. Nội dung tiến hành cụ thể bao gồm:

- Đảm bảo chất lượng các thông số cơ bản của chùm tia (kích thước trường sáng, trường xạ, tính đối xứng, tính phẳng): Field Size/ Flatness & Symmetry QA
- Kiểm tra độ đồng tâm của máy gia tốc: Winston-Lutz Isocenter QA
- Đảm bảo chất lượng MLC: MLC Picket Fence QA
- Xác định độ di lệch tâm xạ: Star Shot QA.

2.2 Phương pháp nghiên cứu

Tiến hành nghiên cứu thực nghiệm với các quy trình đảm bảo chất lượng hệ thống máy xạ trị dựa trên tiêu chuẩn TG-142^{(2),(3)}.

Phân tích và xử lý số liệu: dữ liệu các phép đo được phân tích và xử lý trực tiếp trên hệ thống SNC Machine

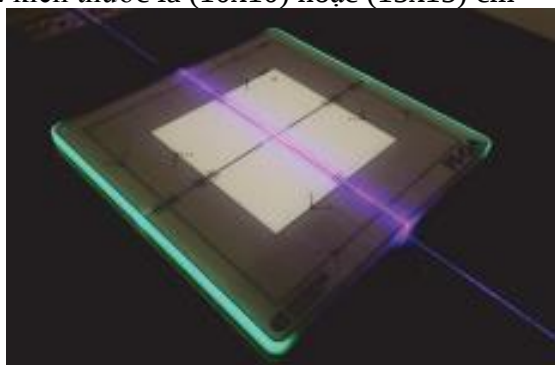
- Quy trình thực hiện:

➤ **Field Size/ Flatness & Symmetry QA** được sử dụng để xác định sự đồng dạng của trường xạ và trường sáng. Đồng thời đánh giá độ phẳng, tính đối xứng và vùng bán dạ của chùm tia. Có thể sử dụng đối với cả trường đối xứng và bất đối xứng⁽⁴⁾.

Setup:

- Sử dụng hình ảnh EPID định dạng DICOM, chế độ chụp During/ Integrated/ Single Exposure
- Sử dụng Phantom SNC FS-QA⁽⁵⁾
- MUs 10, SSD 100 cm, thiết lập tại isocenter

Đối với trường đối xứng: có thể sử dụng 2 kích thước là (10x10) hoặc (15x15) cm



Hình 1: Setup SNC FS-QA theo crosshair

Field Size setup	
Light Field X1 (cm)	Light Field X2 (cm)
5	7
Light Field Y1 (cm)	Light Field Y2 (cm)
5	7

Hình 2: Trường chiếu bất đối xứng

Đối với trường bất đối xứng: yêu cầu đảm bảo các viên bi BallBearing ở các góc phần tư thứ nhất của phantom và isocenter phải ở trong trường chiếu.

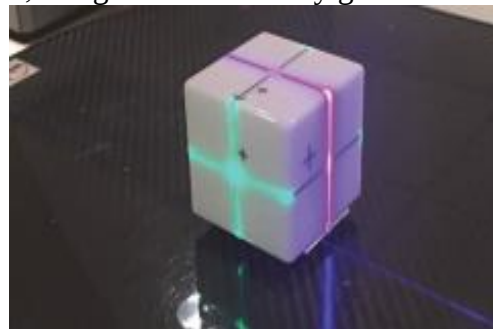
Giới hạn kiểm tra⁽⁶⁾

- Trùng khớp của trường xạ và trường sáng đối xứng/ bất đối xứng: 2 mm/1 mm
- Flatness/ Symmetry: 1%
- Kích thước trường xạ đối xứng/ bất đối xứng: 2mm/1 mm

➤ **Winston-Lutz Isocenter QA** được sử dụng để xác độ trùng khớp của tâm xạ và tâm cơ khí của máy gia tốc khi Collimator, bàn điều trị hoặc cả 2 đồng thời xoay. Các hình ảnh ghi nhận được phân tích độ lệch theo trục tọa độ U, V và sử dụng phép biến đổi tọa độ để tìm độ lệch X, Y, Z trong một thang đo cụ thể (ví dụ, IEC 1217)⁽⁴⁾.

Setup:

- Đặt phantom SNC Winston-Lutz tại isocenter, cross-hairs của phantom trùng laser 3 chiều. Laser cần được hiệu chỉnh về vị trí, trùng với tâm của máy gia tốc⁽⁵⁾



Hình 4: Setup SNC Winston-Lutz

- EPID: hình ảnh định dạng DICOM, chế độ chụp During/ Integrated/ Single Exposure, MUs 10 cho mỗi trường chiếu.
- Thông số các trường chiếu:

Bảng 1: Thông số các trường chiếu

Gantry	Collimator	Couch	Field Size/Cone
0	0	0	3 x 3
90	0	0	3 x 3
270	0	0	3 x 3
180	0	0	3 x 3
0	0	90	3 x 3
0	0	270	3 x 3
0	90	0	3 x 3
0	270	0	3 x 3

Giới hạn kiểm tra⁽⁶⁾:

- Theo TG -142, đối với máy gia tốc điều trị điều biến liều thông thường, sai khác vị trí tâm điều trị không quá 2mm

- Đối với máy gia tốc có điều trị SRS/SBRT, sai khác vị trí tâm điều trị không quá 1mm

➤ **MLC Picket Fence QA** được sử dụng để kiểm tra vị trí các lá MLC bằng cách tìm tâm của mỗi picket hoặc strip và sau đó tính toán sự khác biệt giữa tâm của mỗi picket và mỗi cặp lá. Nếu sự khác biệt nằm ngoài giới hạn về khoảng cách lá MLC, lá đó sẽ báo lỗi. Có thể thực hiện MLC Picket Fence ở các góc Gantry khác nhau (0 °, 90 °, 180 ° và 270 °).

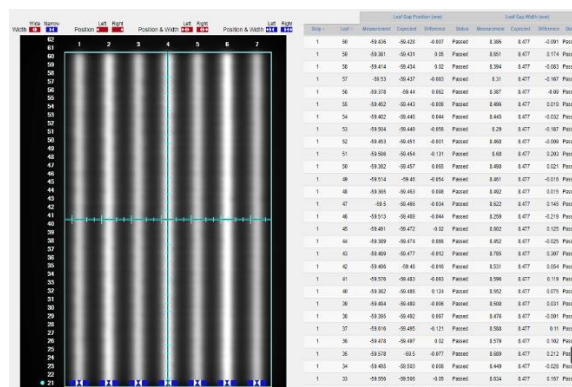
Setup:

- Plan IMRT với ít nhất 3 picket, độ rộng từ 0.5 đến 2 cm. Nghiên cứu này sử dụng 7 picket với độ rộng 1cm.

- Hình ảnh EPID integrated định dạng DICOM, chế độ chụp During/Integrated

- Kiểm tra cài đặt Image Registration sao cho cross hair nằm ở giữa hình ảnh theo 2 chiều trên dưới và trái phải(4).

Giới hạn kiểm tra: Vị trí các lá chì không sai khác quá 1 mm⁽⁶⁾



Hình 5: Phân tích lá chì Ficket Fence

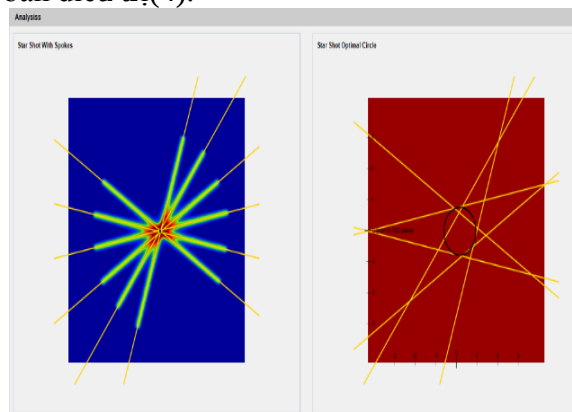
➤ **Star Shot QA** được sử dụng để xác định độ di lệch tâm bức xạ do một thành phần cơ học riêng biệt: Gantry, Collimator, Couch.

Setup:

- Kế hoạch tạo trên TPS (MONACO) với tối thiểu 4 đường MLC kích thước 0.5 cm, chiều dài 10 cm, cắt nhau với mỗi góc cách nhau ít nhất 200

- EPID: hình ảnh định dạng DICOM, chế độ chụp During/ Integrated, MUs 10

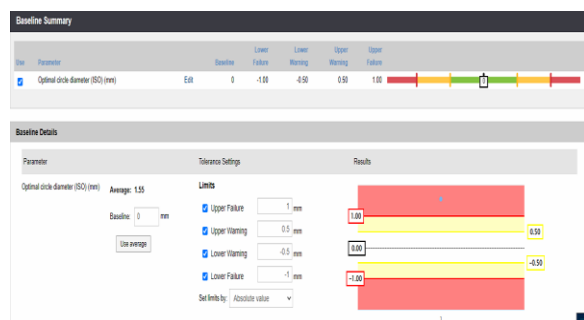
- Film: Đối với ISO Couch, cố định Gantry và Collimator, film ghi nhận đặt trên bàn điều trị(4).



Hình 6: Phân tích Star Shot

Giới hạn kiểm tra:

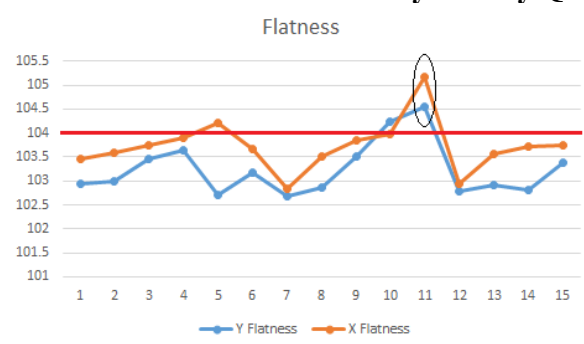
Gantry/Collimator/Couch: ± 1 mm⁽⁶⁾



Hình 7: Đặt giới hạn cho ISO

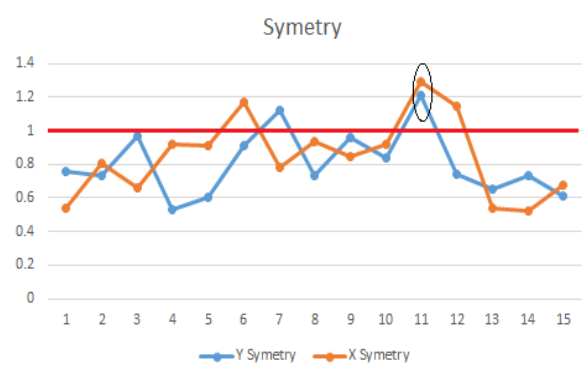
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

➤ Field Size/ Flatness & Symmetry QA



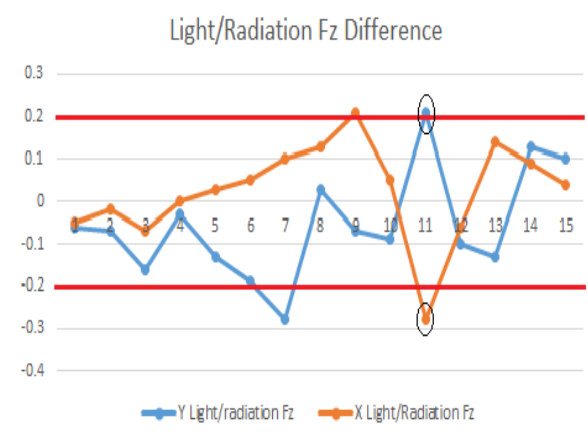
Biểu đồ 1: Flatness của trường đối xứng (10x10)cm

Nhận xét: Trung bình Flatness tính theo trục Y là 103,24% trong đó có 2 lần vượt giới hạn cho phép (104%) lần lượt là 104,23% và 104,54% ở lần 11. Trung bình Flatness tính theo trục X là 103,73% trong đó cũng có 2 lần vượt giới hạn cho phép lần lượt là 104,21% và 105,17% ở lần 11.



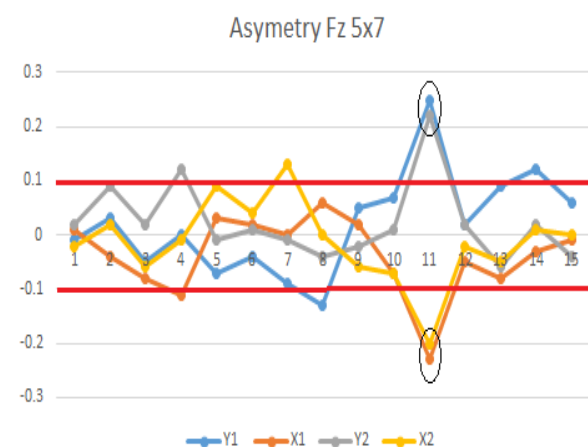
Biểu đồ 2: Symetry của trường đối xứng (10x10)cm

Nhận xét: Trung bình Symetry tính theo trục Y là 0,81% trong đó có 2 lần vượt giới hạn cho phép (1%) lần lượt là 1,12% và cao nhất ở lần thứ 11 với 1,21%. Trung bình Flatness tính theo trục X là 0,85% trong đó có 3 lần vượt giới hạn cho phép lần lượt là 1,17%; 1,29% (lần 11) và 1,15%.



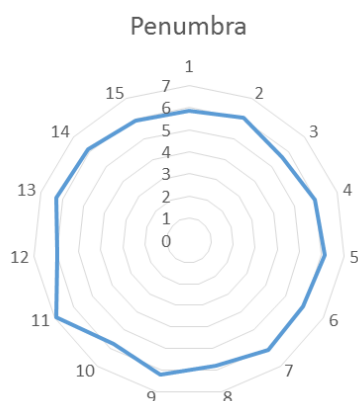
Biểu đồ 3: Độ trùng khớp giữa trường sáng và trường xạ (10x10) cm

Nhận xét: Giá trị lý tưởng đối với trục X, Y là 10cm, sai số cho phép là 0,2cm. Sai khác theo trục Y có 2 giá trị vượt giới hạn cho phép là -0,28cm và 0,21cm (lần 11). Tương tự, 2 giá trị vượt giới hạn đối với trục X lần lượt là 0,22cm và -0,27cm (lần 11).



Biểu đồ 4: Độ trùng khớp giữa trường sáng và trường xạ bất đối xứng

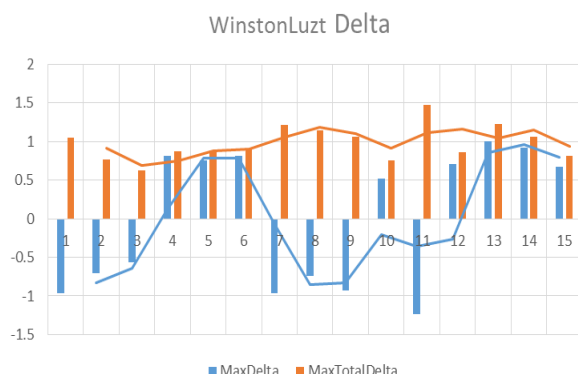
Nhận xét: Giá trị lý tưởng Y1 và X1 là 5 cm, với Y2, X2 là 7cm; sai số cho phép đối với mỗi đại lượng là 0,1 cm. Đa số các giá trị đều nằm trong hoặc vượt giới hạn cho phép không đáng kể. Tuy nhiên ở lần 11 cho sự sai khác tăng đột biến, lần lượt Y1, X1, Y2, X2 là 5,25cm; 4,77cm; 7,22cm; 6,8cm tương ứng với 0,25cm; -0,23cm; 0,22cm; -0,2cm sự khác biệt giữa trường sáng và trường xạ.



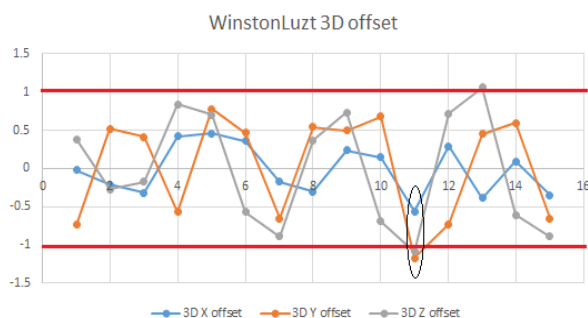
Biểu đồ 5: Giá trị vùng bán dạ qua các lần kiểm tra

Nhận xét: Giá trị vùng bán dạ tính theo khoảng cách tại điểm liều 80% và 20% và lấy giá trị lớn nhất theo các trục. Trung bình của vùng bán dạ là 6,04mm và không có sự khác biệt quá nhiều giữa các lần đo.

➤ Winston-Lutz Isocenter QA



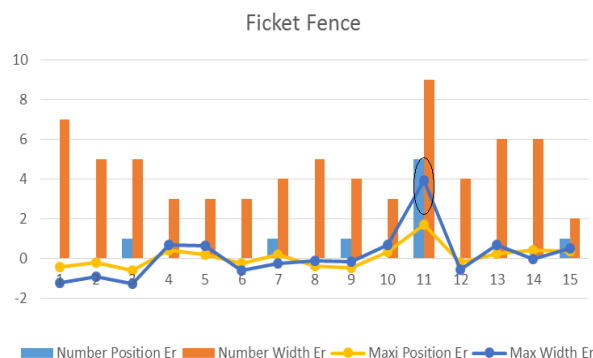
Biểu đồ 6: Giá trị Maxium Delta và Maxium Total Delta



Biểu đồ 7: Độ trùng khớp tâm xạ và tâm cơ khí theo 3 trục

Nhận xét: Hầu hết các giá trị đều nằm trong giới hạn cho phép về độ trùng khớp tâm xạ và tâm cơ khí là 1mm. Tuy nhiên ở lần đo thứ 11, giá trị có sự sai khác lớn. Cụ thể, 3D X offset là -0,56mm; 3D Y offset là -1,17mm; 3D Z offset là -1,09mm. Sai số theo trục X có xu hướng ổn định và thấp hơn 2 trục Y và Z.

➤ MLC Picket Fence QA

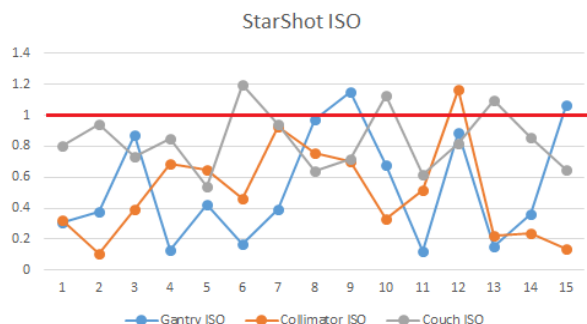


Biểu đồ 8: Các thông số đánh giá MLC Picket Fence

Nhận xét: Tiêu chuẩn đánh giá 1mm được áp dụng cho cả lỗi về vị trí gap và độ rộng gap. Tuy nhiên, có thể thấy số lỗi về vị trí gap nhỏ hơn tương đối nhiều so với số lỗi về độ rộng của gap. Số lỗi lớn nhất về vị trí gap là 5, tương ứng sai số lớn nhất lỗi về vị trí gap là 1,72mm với SD 0,76mm. Số lỗi lớn nhất về độ rộng gap là 9, tương ứng sai số lớn nhất lỗi về độ rộng gap là 2,22mm với SD 0,52mm. Các leaf lỗi thường xảy ra ở xa

isocenter do hiệu suất làm việc kém hơn và ít được hiệu chuẩn hơn.

➤ Star Shot QA



Biểu đồ 9: Giá trị ISO theo các thành phần cơ học riêng biệt

Nhận xét: Trung bình ISO theo Gantry là 0,54mm; Collimator là 0,51mm; Couch là 0,84mm. ISO Couch cũng cho nhiều giá trị vượt giới hạn cho phép (1mm) nhất với 3 lần, cao nhất là 1,2mm. Tuy giới hạn cho phép của Couch và Gantry, Collimator^{(2), (3)} đều là 1⁰, nhưng độ chia nhỏ nhất của Couch là 1⁰ còn Gantry và Collimator là 0,1⁰. Vì vậy, sai số khi dịch chuyển Couch là lớn hơn Gantry và Collimator.

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy các sai khác trong các bài kiểm tra đảm bảo chất lượng cho máy gia tốc thường được kiểm soát trong giới hạn cho phép. Ngoài nguyên nhân do suy giảm chất lượng theo thời gian được phát hiện, các sai khác đột biến cũng được hiệu chỉnh kịp thời. Một ví dụ có thể dễ dàng nhận ra trong nghiên cứu, tại lần đo thứ 11, các sai khác trong các bài kiểm tra tăng một cách bất thường. Nguyên nhân được tìm ra do sau khi thay nguồn UV, việc calib lại MLC chưa được hoàn thành dẫn đến việc nhận diện vị trí các leaf không đúng. Điều này dẫn đến 1 loạt các sai khác về kích thước trường chiếu, độ trùng tâm... Sau khi được

hiệu chỉnh, các thông số này đã được đưa về giá trị đúng, đánh giá sai khác đã nằm trong giá trị cho phép.

V. KẾT LUẬN

Sau một thời gian thực hiện đảm bảo chất lượng QA&QC cho máy gia tốc tuyến tính tại Bệnh viện K, có thể thấy hệ thống SUNCHECK nói chung hay SNC Machine nói riêng là một hệ thống QA/QC tự động, toàn diện, hoàn toàn đáp ứng được cho các hệ thống máy xạ trị kỹ thuật cao như SRS, SBRT/SRT. Bên cạnh đó, xây dựng một quy trình QA/QC cho hệ thống máy gia tốc VersaHD của bệnh viện cũng đã được hoàn thành và đưa vào sử dụng thường quy. Điều này không chỉ nâng cao tính chính xác và hiệu quả trong điều trị bệnh nhân, mà còn đảm bảo an toàn cho các nhân viên y tế trong quá trình công tác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ling CC, Zhang P, Archambault Y, et al. Commissioning and quality assurance of RapidArc radiotherapy delivery system. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;72(2):575–81.
2. Klein EE, Hanley J, Bayouth J, et al. Task Group 142 report: Quality assurance of medical accelerators, Med Phys. 2009;36:4197–212
3. Physical aspects of quality assurance in radiation therapy. American Association of Physicists in Medicine Task Group Report 13. American Institute of Physics, New York. 1984.
4. SunCHECK Machine User Guide, Includes SNC Machine and SNC Routine, Comprehensive Machine QA, Sun Nuclear GmbH.
5. SNC Phantoms™ User's Guide, Professional TG-142 Imaging QA and Constancy Phantoms, Sun Nuclear GmbH.
6. SNC Machine™ Work Aids, Automated TG-142 Solution, Model 1146, Sun Nuclear GmbH.

ĐÁNH GIÁ SAI SỐ THIẾT LẬP TƯ THẾ BỆNH NHÂN TRONG XẠ TRỊ UNG THƯ PHỔI SỬ DỤNG HỆ THỐNG CONEBEAM CT/XVI TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Công Huyền*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá sai số thiết lập tư thế bệnh nhân trong xạ trị ung thư phổi sử dụng hệ thống Conebeam CT/XVI kiểm tra trước điều trị và từ đó đề xuất khoảng cách tối ưu giữa CTV và PTV.

Đối tượng và phương pháp: 28 bệnh nhân tuân theo tiêu chuẩn lựa chọn với tần suất chụp 5 buổi điều trị/1 lần chụp. Dựa vào kết quả so sánh giữa 2 hình ảnh Conebeam CT và CT tham chiếu tính toán sai số đặt bệnh nhân bằng cả 2 phương pháp thủ công và tự động. Từ đó nghiên cứu tính toán được sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ). Khoảng cách giữa CTV-PTV là một hàm của một giá trị sai số hệ thống và ngẫu nhiên này.

Kết quả: Sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên theo từng hướng (x, y, z) lần lượt là: [(0,06cm; 0,06cm; 0,09cm)] và [(0,2cm; 0,2cm; 0,2cm)]; Khoảng cách giữa CTV-PTV theo các hướng x, y, z theo công thức ICRU62, Stroom, VanHerk có giá trị lần lượt là: [(0,22cm, 0,22cm, 0,25cm)]; [(0,47cm, 0,46cm, 0,54cm)]; (0,58cm, 0,57cm, 0,66cm)].

Kết luận: Chụp kiểm tra tư thế bệnh nhân và trường chiếu trước khi xạ trị sử dụng hệ thống Conebeam CT/XVI là một phương pháp đáng tin cậy và hiệu quả cải thiện độ chính xác trong quá

trình xạ trị. Với tần suất chụp 5 buổi điều trị/1 lần chụp có thể giảm khoảng mở giữa CTV và PTV để giảm biến chứng trên mô lành.

Từ khóa: Sai số đặt bệnh nhân, xạ trị ung thư phổi, Conebeam CT/XVI, sai số và biên.

SUMMARY

EVALUATION OF PATIENT SET-UP ERRORS IN LUNG CANCER RADIATION THERAPY USING CONEBEAM CT/XVI AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Purpose: To evaluate patient set-up errors in lung cancer radiation therapy using pre-radiotherapy Conebeam CT/XVI and then propose optimal margins for CTV-PTV.

Subject and method: 28 eligible patients were included in the study with CBCT frequency of 5 sessions/1 scan. Based on the comparison between two images gained from Conebeam CT and reference CT, the patient placement error was calculated by both manual and automatic methods. The systematic error (Σ), random error (σ) were calculated. CTV-PTV margins are a direct function of these errors.

Results: Population systematic (Σ) and random errors (σ) were: [(0.06cm; 0.06cm; 0.09cm)] and [(0.2cm; 0.2cm; 0.2cm)] in x, y, z direction respectively. CTV-PTV margins in x, y, z direction using ICRU62, Vanherk, Stroom's formulae were [(0.22cm, 0.22cm, 0.25cm)]; [(0.47cm, 0.46cm, 0.54cm)]; (0.58cm, 0.57cm, 0.66cm)] respectively.

Conclusion: Pre-radiotherapy patient set-up examination using Conebeam CT/XVI system is

*Khoa Xạ Lồng ngực - Bệnh viện K

Tác giả liên lạc: Nguyễn Công Huyền

SĐT: 0913066488

Email: huyenhvn78@gmail.com

Ngày nộp bài: 30/06/2022

Ngày phản biện: 30/09/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

a reliable and effective method to improve accuracy in radiotherapy. At the frequency of 5 sessions/1 scan, Conebeam CT/XVI can shorten the margins of CTV-PTV, thus decreasing the complications on normal tissues.

Keywords: Set-up errors, lung cancer, ConebeamCT/XVI, errors and margins

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong quá trình xạ trị, sự di lệch của trường chiếu xạ là một trong những nguyên nhân quan trọng làm giảm hiệu quả điều trị. Di lệch trường chiếu trên 5mm có thể làm giảm tới 10 -15% khả năng kiểm soát khối u. Để bù lại những sai số về thiết lập tư thế bệnh nhân trong quá trình xạ trị, các tác giả trên thế giới đã đề xuất mở rộng CTV với một biên độ phù hợp thành PTV, độ lớn của biên độ này phụ thuộc vào sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên xảy ra trong quá trình xạ trị, các sai số này thay đổi theo từng quy trình điều trị của từng trung tâm xạ trị. Tuy nhiên, việc mở rộng CTV đồng nghĩa với việc tăng tỷ lệ biến chứng mô lành lân cận.

Vì các lý do trên, một nhiệm vụ quan trọng để nâng cao chất lượng xạ trị trong quá trình điều trị cho bệnh nhân đó là thiết lập tư thế bệnh nhân chính xác trước khi phát tia điều trị, từ đó làm giảm những sai lệch của trường chiếu xạ trị từ đó làm tăng tỷ lệ kiểm soát khối u và giảm tỷ lệ biến chứng mô lành. Để đạt được yêu cầu đó, đòi hỏi phải có một quy trình kỹ thuật kiểm tra tư thế bệnh nhân cũng như trường chiếu điều trị trước khi phát tia. Chụp ConeBeam CT/XVI trước khi điều trị bệnh nhân sẽ tiến hành chụp kiểm tra để đánh giá vị trí, tư thế bệnh nhân điều trị. Các hệ thống này sẽ chụp hình ảnh tư thế của bệnh nhân trước buổi điều trị, sau đó thông qua hệ thống phần mềm, các hình ảnh này sẽ được so sánh với hình ảnh tham chiếu

là hình ảnh CT chụp mô phỏng, dựa vào các cấu trúc giải phẫu như mốc xương, dấu chì... Việc đánh giá, kiểm tra trường chiếu điều trị trước khi phát tia điều trị là một quy trình quan trọng không thể thiếu trong điều trị hàng ngày đối với các bệnh nhân ung thư phổi để đảm bảo chất lượng xạ trị.

Mặt khác, trong xạ trị, do các sai số trong và ngoài cơ thể bệnh nhân, nên khi lập kế hoạch xạ trị, từ thể tích bia lâm sàng CTV, bác sĩ và kỹ sư vật lý sẽ phải tiến hành cộng thêm mép đường biên về các hướng khác nhau để tạo ra thể tích lập kế hoạch xạ trị PTV, khi đó đảm bảo CTV luôn nằm trong PTV. Theo các nghiên cứu trên thế giới, biên từ CTV tới PTV theo các hướng là một hàm của sai số đặt bệnh nhân^{[2] [3] [5] [6]}.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

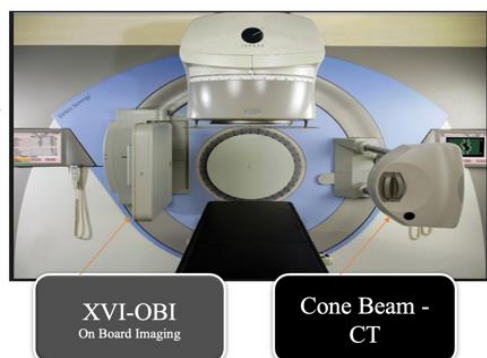
- Bệnh nhân ung thư phổi có chỉ định xạ trị được chụp Conebeam CT/XVI trước điều trị.

- **Tiêu chuẩn chọn mẫu:** Bệnh nhân tỉnh táo, phối hợp và tuân thủ tốt các y lệnh của nhân viên y tế khi cố định, mô phỏng, xạ trị.

- **Tiêu chuẩn loại trừ:** Bệnh nhân thể trạng quá yếu không thể cố định được trong khi thực hiện các thủ thuật y tế.

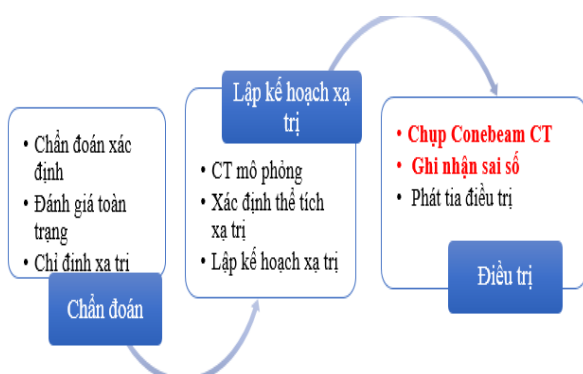
2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả.
- Tổng số 28 bệnh nhân trong giai đoạn nghiên cứu, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn, được chụp Conebeam CT trong quá trình điều trị. Sau 5 buổi điều trị/1 lần chụp.
- Thiết bị sử dụng trong nghiên cứu:
 - + Máy gia tốc xạ trị có hệ thống kiểm tra hình ảnh Conebeam CT.



Hình 1: Hệ thống máy gia tốc có gắn hệ thống Conbeam CT

- + Hệ thống lập kế hoạch xạ trị Monaco.
- + Các số liệu được nhập và xử lý bằng phần mềm Excel, STATA.
- + Sử dụng kiểm định Student t'test để đánh giá độ tin cậy
- + Các thiết bị cố định bệnh nhân.
- Sơ đồ nghiên cứu:



❖ Quy trình nghiên cứu:

Dữ liệu về hình ảnh của bệnh nhân sau khi chụp CT mô phỏng sử dụng cho nghiên cứu phải được chấp thuận bởi bác sĩ xạ trị và kỹ sư lập kế hoạch để đảm bảo hình ảnh của bệnh nhân thu được đúng ý đồ của bác sĩ xạ trị, tư thế bệnh nhân cố định tốt, không lệch hay nghiêng. Tại lát lựa chọn làm tâm mô phỏng ta phải thu nhận được tất cả các dấu chỉ mà ta đã đánh dấu khi làm CT mô phỏng trước đó.

Các vùng thể tích lâm sàng và tổ chức nguy cấp được bác sĩ xạ trị xác định đầy đủ. Xác định thể tích xạ trị dựa trên lâm sàng, phim MRI, PET/CT và được mô phỏng lại bằng máy CT mô phỏng. Sử dụng phần mềm tính liều Monaco, các thể tích điều trị được vẽ trên từng slide.

Hàng ngày, bệnh nhân được thiết lập lên bàn điều trị theo đúng tư thế và cố định như khi chụp CT mô phỏng. Toàn bộ bệnh nhân được cố định bằng thiết bị cố định Wing-Step cho phần thân trên (ngực) (Hình 2) và giá cố định phần chân Pro-Step (Hình 3) của hãng Elekta.



Hình 2: Thiết bị giá đỡ vùng ngực

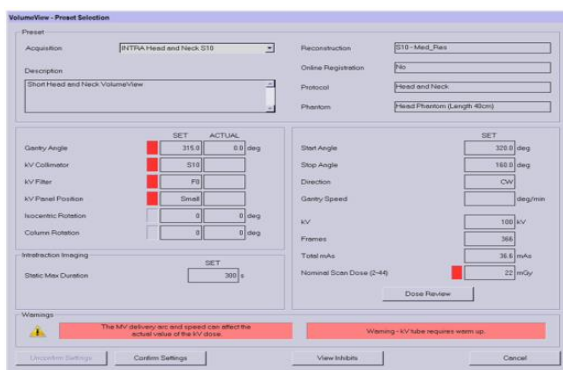


Hình 3: Thiết bị giá đỡ cố định chân

❖ Quy trình chỉnh sửa tư thế bệnh nhân trước điều trị:

- Bệnh nhân được chụp CT mô phỏng và chuyển sang TPS Monaco tạo hình ảnh tham chiếu và xuất hình ảnh tham chiếu sang máy XVI thông qua mạng kết nối DICOM.

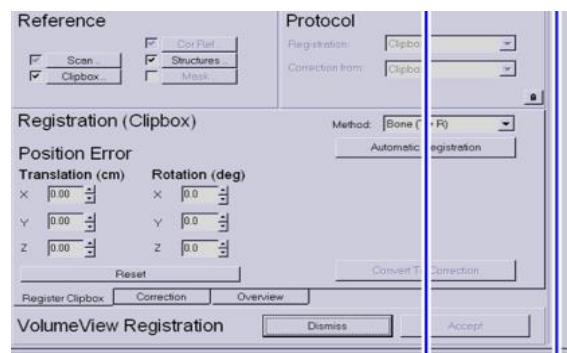
- Set up, đặt bệnh nhân trên bàn máy điều trị.
- Kéo/mở đầu phát tia kV (chạy warm up đầu kV trước mỗi ngày điều trị nếu có sử dụng CBCT).
- Kéo Panel chứa detector dùng cho nguồn kV vào vị trí sẵn sàng.
- Quay thử Gantry kiểm tra an toàn tránh va chạm trong quá trình ghi hình ảnh.
- Mở máy cài đặt XVI, nhập tên đăng nhập và mật khẩu.
- Lựa chọn tên bệnh nhân đã được xuất từ TPS trước đó trong ô dữ liệu Patient, lựa chọn trường chiếu trong ô Treatment và Load dữ liệu trường chiếu, click nút Load field trong cửa sổ nhìn.
- Cửa sổ Volumeview – Preset Selection xuất hiện: click chọn giá trị/ lựa chọn cho các tham số:
 - Acquisition/vị trí giải phẫu muốn chụp hình.
 - Gantry angle/Vị trí góc gantry bắt đầu quay.
 - kV Collimator: loại collimator cho đầu phát kV
 - kV Filter: Bộ lọc cho đầu phát Kv



Hình 3: Cửa sổ VolumeView-Preset Selection

- Bấm enable kV để scan hình ảnh.
- Cửa sổ iGUIDE Incorrect Mode xuất hiện, click No.

- Cửa sổ Volume View Reconstruction xuất hiện, click lựa chọn loại bàn điều trị trong phần Protocol. Method lựa chọn Grey Value (T + R) và click nút Automatic Registration chờ cho hình ảnh tham chiếu và hình ảnh kV từ CBCT tự động làm trùng khớp nhau. Click nút Stop automatic registration khi đã thực hiện xong việc trùng khớp hình ảnh.
- Quan sát giá trị X, Y Z, ở phần Position Error là giá trị sai lệch do đặt bệnh nhân so với hình ảnh tham chiếu từ kế hoạch điều trị chuyển sang.
- Nếu sai số bé hơn 3mm (hoặc 5mm, tùy tiêu chuẩn chấp nhận) có thể chấp nhận việc đặt bệnh nhân là chính xác và bấm nút phải tia điều trị. Nếu sai số cao hơn tiêu chuẩn cho phép, click chọn nút Convert To correction, hệ thống tự động tính toán giá trị bàn cần phải dịch chuyển theo:
 - Longitudinal: bàn vào trong – ra ngoài;
 - Lateral: Bàn dịch chuyển sang phải hoặc trái.
 - Vertical: Bàn dịch chuyển theo phương thẳng đứng: Lên bàn - xuống bàn.



Hình 4: Sai số đặt bệnh nhân sau khi chụp Conebeam CT

- Và click nút Accept, sẽ xuất hiện của sổ Table Move Assistant hiện các thông số của bàn, nhấn đồng thời phím Enable và Phím biểu tượng hình bàn điều trị bệnh nhân

ở Panel để dịch chuyển bàn tự động từ ngoài phòng điều khiển. Khi bàn chuyển xong, tại cửa sổ Table Move Assistant giá trị Set và Actual bằng nhau, đồng thời màu đỏ thể hiện sai số ở các giá trị bàn biến mất. Kết thúc dịch chuyển bàn, bấm nút điều trị bệnh nhân.

- Các thông số về sự di lệch theo cả 3 chiều: vào trên – dưới, trái phải, trước – sau sẽ được ghi lại, từ đó các chỉ số về độ lệch trung bình (m), độ lệch chuẩn (SD), sai số ngẫu nhiên (σ), sai số hệ thống (Σ) sẽ được tính theo các công thức tương ứng.

- Độ mở margin từ CTV ra PTV cũng được tính dựa theo công thức ICRU62, Stroom, Van Herk.

- Sai số đặt bệnh nhân được xác định là sai số giữa việc điều trị thực tế và việc lập kế hoạch gồm 2 thành phần: sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ). Với mỗi bệnh nhân, sai số hệ thống (Σ) và sai số ngẫu nhiên (σ) được tính toán theo cả 3 hướng: Trái phải (x), trên dưới (y), trước sau (z).

• Sai số hệ thống:

+ Sai số trung bình của bệnh nhân p:

$$m_p = \frac{1}{n_p} \sum_{i=1, n_p} \mu_{(PI-DRR), i}$$

+ Sai số trung bình của nhóm P bệnh nhân:

$$m_{overall} = \frac{1}{N} \sum_{p=1, P} n_p \cdot m_p,$$

+ Sai số hệ thống của nhóm P bệnh nhân:

$$\Sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{1}{N(P-1)} \sum_{p=1, P} n_p (m_p - m_{overall})^2}.$$

Sai số ngẫu nhiên:

+ Sai số ngẫu nhiên của từng bệnh nhân:

σ

$$\sigma_{rand, p} = \sqrt{\frac{1}{n_p} \sum_{i=1, n_p} (\mu_{(PI-DRR), i} - m_p)^2}.$$

Sai số ngẫu nhiên của nhóm P bệnh nhân theo từng hướng:

$$\sigma_{set-up} = \sqrt{\frac{P}{N-P} \sum_{p=1, P} \sigma_{rand, p}^2 (n_p - 1)}.$$

Trong đó:

N: tổng số bệnh nhân

n_p : số ảnh của bệnh nhân p

+ **Độ mở Margin từ CTV sang PTV:**

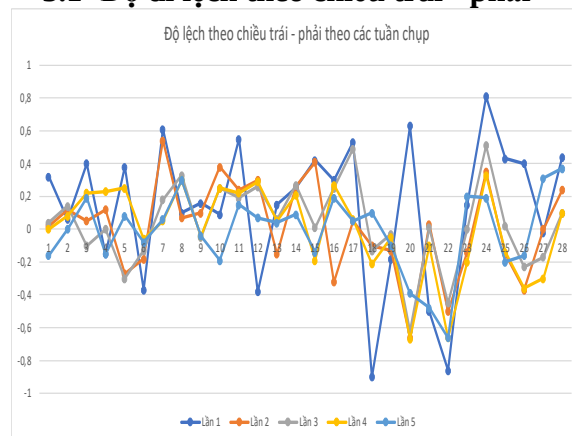
Theo ICRU 62: $SM = \sqrt{\Sigma^2 + \sigma^2}$

Theo Stroom: $SM = 2\Sigma + 0.7\sigma$

Theo Van Herk: $SM = 2.5\Sigma + 0.7\sigma$

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

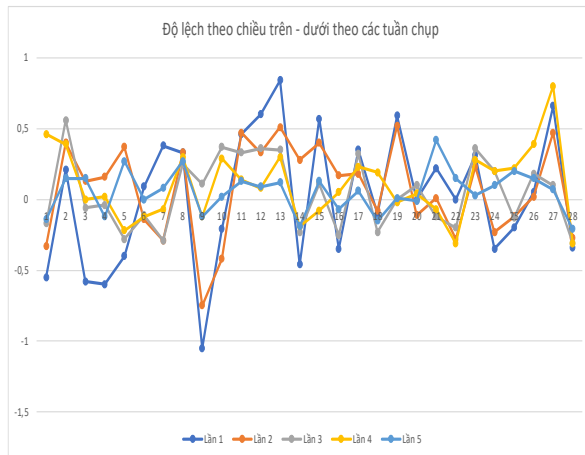
3.1 Độ di lệch theo chiều trái - phải



Biểu đồ 3.1: Phân bố di lệch chiều trái - phải qua 5 lần chụp

Nhận xét: Trong 140 lần chụp đánh giá, nhận thấy có 5 lần (3,57%) có tỷ lệ sai số thiết lập theo chiều trái - phải trên 0,5 cm ngay trong lần đầu tiên chụp đánh giá. Các di lệch có xu hướng giảm ở các lần chụp tiếp theo. Có 1 bệnh nhân (0,71%) có mức độ di lệch trung bình lớn hơn 0,5 cm. Di lệch lớn nhất theo chiều trái - phải ở một lần chụp là 0,86 cm, nhỏ nhất là 0 cm.

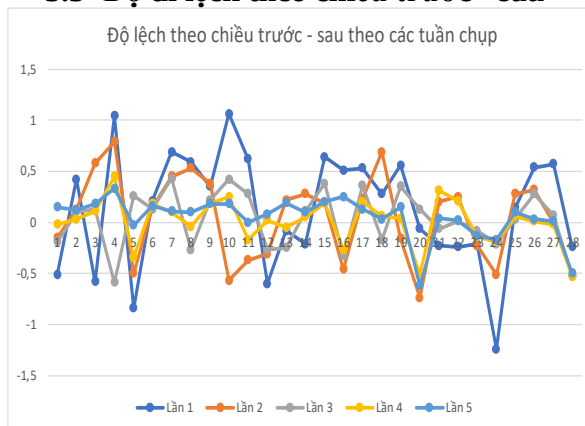
3.2 Độ di lệch theo chiều trên - dưới



Biểu đồ 3.2: Phân bố di lệch chiều trên - dưới qua 5 lần chụp

Nhận xét: Trong 140 lần đánh giá, có 14 lần (10%) vượt quá 0,5 cm theo chiều trên - dưới. Có 1 lần (0,71%) sai số vượt quá 1cm, đều xảy ra vào lần chụp đầu tiên. Di lệch lớn nhất theo chiều trên - dưới ở một lần chụp là 1,05 cm, nhỏ nhất là 0 cm.

3.3 Độ di lệch theo chiều trước - sau



Biểu đồ 3.3: Phân bố di lệch chiều trước - sau qua 5 lần chụp

Nhận xét: Trong 140 lần đánh giá, có 10 lần (7,14%) vượt quá 0,5 cm theo chiều trước-sau và 3 lần (2,14%) vượt quá 1 cm xảy ra trong các lần chụp đầu tiên. Các di lệch này có xu hướng giảm tại các lần chụp tiếp theo, các di lệch theo chiều trước-sau (Z) có sự thăng giáng không nhiều do cân nặng

của bệnh nhân không thay đổi nhiều trong quá trình điều trị.

3.4 Sai số và độ mở biên CTV-PTV

Bảng 3.1: Sai số ngẫu nhiên, sai số hệ thống và độ mở biên CTV-PTV 6 lần chụp

Chiều	Bảng sai số ngẫu nhiên và hệ thống		Độ mở biên CTV-PTV		
	δ	Σ	ICRU62	Stroom	Van Herk
X(mm)	0,06	0,2	0,22	0,47	0,58
Y(mm)	0,06	0,2	0,22	0,46	0,57
Z(mm)	0,09	0,2	0,25	0,54	0,66

Nhận xét: Từ độ di lệch của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu, các sai số hệ thống và ngẫu nhiên được tính theo chiều di lệch trái - phải, trước - sau và trên - dưới lần lượt là: 0,06 cm; 0,06 cm; 0,09 cm và 0,2 cm; 0,2 cm; 0,2 cm. Từ các sai số ngẫu nhiên và hệ thống thu được từ việc đánh giá liên quan đến quá trình thiết lập tư thế bệnh nhân, dựa theo công thức của Van Herk độ mở CTV-PTV theo 3 chiều trái - phải, trên - dưới, trước - sau lần lượt là: 0,58cm, 0,57 cm, 0,66 cm. Theo công thức của Stroom là 0,47 cm, 0,46 cm, 0,54 cm và theo ICRU62 là 0,2 cm, 0,2 cm, 0,2 cm.

IV. BÀN LUẬN

4.1 Độ di lệch của bệnh nhân

Qua các lần đánh giá, độ di lệch trung bình cao nhất của bệnh nhân theo chiều trên - dưới là 0,5 cm, theo các chiều trái - phải, trước - sau lần lượt là 0,6 cm và 0,4 cm. Các di lệch theo chiều trước - sau không có sự chênh lệch nhiều do nhóm bệnh nhân nghiên cứu có chỉ số cân nặng không thay đổi nhiều trong quá trình điều trị. Các sai số này cũng phù hợp với một số nghiên cứu trước đây của Hawkin và cs [7], Yamashita và cs [8].

4.2 Sai số ngẫu nhiên và hệ thống

Các sai số ngẫu nhiên và hệ thống chỉ được đánh giá đầy đủ sau mỗi buổi điều trị, các sai số thu được trong nghiên cứu phù hợp với các đánh giá của tác giả Hawkin và cs [7].

4.3 Độ mở biên CTV-PTV

Hiện nay trong thực hành lâm sàng điều trị ung thư phổi có thực hiện độ mở từ GTV sang CTV bằng cách cộng thêm 0,6 cm đối với ung thư biểu mô tế bào vảy, thêm 0,88 cm đối với ung thư biểu mô tuyến và các tuýp giải phẫu bệnh khác. Từ CTV sang ITV là từ 0,3 cm đến 1,5 cm, tùy theo chiều trái - phải, trước - sau, trên - dưới, tùy theo vị trí, kích thước khối u, độ xâm lấn khối u vào thành ngực, trung thất thì chiều trên - dưới được mở với biên lớn nhất. Từ ITV mở thêm 0,5 cm được PTV, độ mở biên này phù hợp với hướng dẫn của IAEA. Đối với ung thư phổi từ GTV mở thêm từ 0,9 – 1,2 cm được CTV vì thể tích CTV sẽ chứa từ 90% đến 100% tổn thương vì di căn từ khối u. Tác giả Van Herk trong nghiên cứu sự di động khối u phổi trong xạ trị cũng đưa ra kết quả, di động lớn nhất theo chiều trên - dưới lên đến 1,8 cm.

Dựa trên kết quả của nghiên cứu này, có thể thấy độ mở biên từ CTV – PTV từ các công thức của Stroom, ICRU62 và Van Herk với cả 3 chiều dịch chuyển đảm bảo liều chiếu xạ được phân bố theo đúng kế hoạch xạ trị.

V. KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

Kết quả nghiên cứu sai số đặt bệnh nhân ung thư phổi sử dụng hệ thống Conebeam CT/XVI tại Bệnh viện K cho thấy:

Tổng số 28 bệnh nhân với 140 phép đo kiểm tra trước điều trị, tất cả 28 bệnh nhân đều được sử dụng thiết bị hỗ trợ cố định phần ngực và chân. Thông thường độ di lệch bệnh nhân lớn nhất vào lần chụp đầu tiên theo cả 3 hướng khác nhau. Điều này được giải thích vì lần chụp đầu tiên thường có sai số đặt bệnh nhân lớn hơn ngưỡng hành động action level nên bệnh nhân sẽ được xét lại tâm điều trị theo đúng tọa độ mới. Các lần chụp tiếp theo sẽ sử dụng tâm điều trị mới đã được hiệu chỉnh nên độ di lệch ít đi.

Di lệch trên - dưới là di lệch xảy ra với tần suất và biên độ lớn nhất trong nghiên cứu, các nghiên cứu trước đây cũng chỉ ra việc kiểm soát di lệch trên - dưới là khó nhất.

Với mỗi bệnh nhân, cả sai số hệ thống và sai số ngẫu nhiên chỉ có thể đánh giá đầy đủ sau khi kết thúc các buổi điều trị. Việc đánh giá độ di lệch của tư thế bệnh nhân trong những buổi điều trị đầu tiên sử dụng hệ thống Conebeam CT có thể ước lượng được sai số hệ thống và chỉnh sửa sai số này nhờ quy trình chỉnh sửa Offline. Tuy nhiên vì sự giới hạn của số lượng chụp đánh giá nên luôn tồn tại những sai số hệ thống không nhất định trong việc thiết lập tư thế bệnh nhân.

Vai trò của các thiết bị cố định cũng đóng góp quan trọng đến chất lượng điều trị bệnh nhân xạ trị, đặc biệt trong ung thư vùng ngực. Toàn bộ bệnh nhân trong nghiên cứu được sử dụng thiết bị cố định vùng ngực và chân, điều này giúp bệnh nhân thoải mái cũng như hạn chế di động trong quá trình điều trị.

Với tần suất chụp 1 tuần/lần (5 buổi điều trị) thì các đánh giá về thiết lập tư thế bệnh

nhân ung thư phổi tại Bệnh viện K đều trong giới hạn cho phép.

Chụp kiểm tra tư thế bệnh nhân bệnh nhân trước khi xạ trị sử dụng hệ thống Conebeam CT là một phương pháp đáng tin cậy và hiệu quả cải thiện độ chính xác trong quá trình xạ trị cho bệnh nhân ung thư phổi nói riêng và xạ trị ung thư nói chung.

Cần tiến hành quy trình chụp một cách thường quy (ít nhất 1 lần/1 tuần) đối với các bệnh nhân ung thư có chỉ định xạ trị để nâng cao hiệu quả điều trị và giảm tỷ lệ biến chứng do xạ trị. Bên cạnh đó cần tính đến yếu tố thời gian trung bình thực hiện chụp kiểm tra đánh giá bằng Conebeam CT đối với từng bệnh nhân.

Sự thay đổi cân nặng có liên quan đến tần số các lần di lệch theo cả 3 chiều, tuy nhiên cần nghiên cứu thêm về mối tương quan giữa sự thay đổi cân nặng nhiều ít và yếu tố cố định bệnh nhân.

Hướng nghiên cứu tiếp theo: Đối với ung thư phổi thì việc cố định bệnh nhân là rất quan trọng, di động ngực - bụng là rất lớn nên xạ trị cần cố định bệnh nhân thật cẩn thận và tránh di lệch. Trong thời gian tới, có thể nghiên cứu sử dụng phương tiện ép bụng kết hợp với các cố định ngực bụng để cho quá trình xạ trị là chính xác. Đồng thời phát triển nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để có kết quả có ý nghĩa hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Commision on Radiation Units and Measurements, ICRU Report 62**

(1999) Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (Supplement to ICRU report 50).

2. **Stroom JC1, de Boer HC, Huizenga H, Visser AG (1999)** Inclusion of geometrical uncertainties in radiotherapy treatment planning by means of coverage probability.
3. **The Royal College of Radiologist Institute of Physics and Engineering in Medicine society and College of Radiographers:** On target: ensuring geometric accuracy in radiotherapy.
4. **Van Herk M (2004)** Errors and margins in radiotherapy. *Semin Radiat Oncol*, 14: 52-64.
5. **Van Herk M, Remeijer P, Rasch C, Lebesque JV (2000):** The probability of correct target dosage: dose-population histograms for deriving treatment margins in radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(4):1121-35.
6. **Moore K, Paterson C, Hicks J, Harrow S, McJury M.** Stereotactic ablative body radiotherapy for non-small cell lung cancer: setup reproducibility with novel arms-down immobilisation. *Br J Radiol*. 2016; 6: 20160227.
7. **Hawkins M.A., Aitken A., Hansen V.N., McNair H.A., Tait D.M. (2011):** Set-up errors in radiotherapy for oesophageal cancers – is electronic portal imaging or conebeam more accurate? *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2011; 98: 249-254.
8. **Yamashita H., Haga A., Hayakawa Y. (2010):** Patient setup error and day-to-day esophageal motion error analyzed by cone-beam computed tomography in radiation therapy. *Acta Oncol*. 2010; 49: 485-490.

XẠ TOÀN NÃO BẢO TỒN HỒI HẢI MÃ (WBRT-HA) BẰNG KỸ THUẬT ĐIỀU BIẾN THỂ TÍCH VMAT TẠI BỆNH VIỆN K

Nguyễn Thanh Bình¹, Vũ Thị Lệ¹, Đỗ Anh Tú¹,
Nguyễn Thị Thu Nhung¹, Tạ Mạnh Cường¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Để mô tả kinh nghiệm lập kế hoạch xạ trị của chúng tôi đối với bệnh nhân ung thư di căn não đa ổ, có chỉ định xạ trị giảm nhẹ, dự phòng toàn não (WBRT) bảo tồn hồi hải mã.

Đối tượng nghiên cứu: Là những bệnh nhân ung thư di căn não đa ổ được chỉ định xạ giảm nhẹ, sử dụng mặt nạ nhiệt cố định vùng đầu cổ với tư thế nằm ngửa, hai tay xuôi theo thân người.

Phương pháp nghiên cứu: Dựa trên 20 trường hợp di căn não có chỉ định xạ toàn não WBRT. Mỗi bệnh nhân sẽ được lập 02 kế hoạch với các kỹ thuật khác nhau: 3DCRT, VMAT trên hệ thống lập kế hoạch Monaco v5.11.03. Đánh giá kế hoạch, so sánh phân bố liều lượng PTV, chỉ số đồng dạng CI, chỉ số đồng nhất HI, liều tới cơ quan nguy cấp.

Kết quả: Từ tháng 5 năm 2020 đến tháng 6 năm 2022, có 20 bệnh nhân đã được lập kế hoạch theo kỹ thuật 3DCRT và VMAT, kết quả nghiên cứu đã chứng minh rằng liều lượng bức xạ đến vùng hồi hải mã giảm đáng kể khi sử dụng VMAT so với 3DCRT. Các kế hoạch kỹ thuật VMAT có D100% trung bình là 7,35Gy giảm đáng kể so với kế hoạch kỹ thuật 3DCRT

(30,05Gy). Các kế hoạch VMAT có Dmax trung bình ở hồi hải mã là 17,2Gy tương ứng 30,7 Gy đối với kỹ thuật 3DCRT. Kết quả liều trung bình Dmean đối với hồi hải mã là 9,75Gy khi sử dụng VMAT thấp hơn đáng kể so với con số 30.4Gy đối với kỹ thuật 3DCRT. Các tổ chức nguy cấp (OARs) ngoài hồi hải mã, cả 2 kỹ thuật cho thấy không có sự khác biệt nhiều.

Kết luận: VMAT cho di căn não đã được chứng minh giảm liều đáng kể đối với vùng hồi hải mã so với kỹ thuật truyền thống 3DCRT, từ đó giảm biến chứng thần kinh cho bệnh nhân, giúp cải thiện chất lượng sống cho bệnh nhân sau điều trị.

Từ khóa: Hồi hải mã, điều biến thể tích VMAT, xạ trị toàn não, xạ toàn não tránh hồi hải mã

SUMMARY

VOLUMETRIC MODULATED ARC THERAPY (VMAT) FOR HIPPOCAMPUS-AVOIDANCE WHOLE-BRAIN RADIATION THERAPY AT VIETNAM NATIONAL CANCER HOSPITAL

Objectives: To describe our radiotherapy planning experience for cancer patients with brain metastases who are indicated whole brain radiation therapy (WBRT) in the protection of hippocampus as palliative treatment.

Subjects: Brain metastasis patients who had WBRT indication, using a thermal mask that fixed head and neck with supine position.

¹Bệnh viện K

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thanh Bình

SĐT: 0904685880

Email: ntbinh.nci@gmail.com

Ngày nộp bài: 01/07/2022

Ngày phản biện: 29/09/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Method: For each patient, 02 plans were made with different techniques: 3DCRT and VMAT on the MONACO treatment planning system version v5.11.03. We then evaluated the plans, and compared the dose distribution of PTV, Conformity index CI, Homogeneity index HI, OARs.

Results: From May 2020 to June 2022, there were 20 patients whose treatments were planned using 3DCRT and VMAT techniques. The results of the study demonstrated that radiation dose to the hippocampus was significantly reduced when using VMAT compared to 3DCRT. VMAT plans showed an average D100% of 7.35Gy which was significantly lower than that of 3DCRT with 30,05Gy. The VMAT plans had an average Dmax in hippocampus of 17,2Gy when compared to 30.7 Gy of 3DCRT. The resulting mean dose (Dmean) to the hippocampus was 9,75Gy for VMAT, which was significantly lower than 30.4Gy for the 3DCRT. Regarding other OARs, both techniques showed not much difference.

Conclusion: VMAT for brain metastases has been proved to significantly reduce the dose to the hippocampus when compared with the conventional 3DCRT technique, thus, reducing neurological complications, and contributing to improve patient quality of life after treatment.

Keywords: Hippocampus, Volumetric modulated arc therapy, Whole brain radiation therapy, Whole brain radiation therapy – Hippocampal Avoidance, WBRT-HA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Di căn não là loại u nội sọ thường gặp nhất ở người lớn, tỷ lệ mắc bệnh ngày càng tăng do phương pháp chẩn đoán bằng các kỹ thuật hình ảnh mới, và phương pháp điều trị

toàn thân hiệu quả hơn giúp kéo dài thời gian sống của bệnh nhân ung thư.

Hầu hết các loại ung thư đều có thể di căn đến não, trong đó ung thư thường có di căn não là ung thư phổi (40-50%), ung thư vú (10-25%), u ác tính (5-20%), ung thư thận và ung thư đường ruột...

Di căn não được coi là một dấu hiệu tiên lượng xấu, vì vậy xạ trị toàn não (WBRT) là phương pháp điều trị được sử dụng, giúp giảm nhẹ và dự phòng, giảm xác suất tái phát sau phẫu thuật cắt bỏ di căn hoặc xạ phẫu. Các tác dụng phụ lâu dài và có hại bao gồm suy giảm nhận thức, sa sút trí tuệ, được chứng minh ở 11% bệnh nhân sống sót hơn 12 tháng, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chất lượng cuộc sống của họ.

Hồi hải mã là phần não chịu trách nhiệm chính cho việc học và ghi nhớ. Các ký ức ngắn hạn được lưu trữ trong hồi hải mã, và khi các đoạn ký ức nhất định được nhắc đi nhắc lại trong một khoảng thời gian ngắn, chúng cuối cùng sẽ được truyền đến não và trở thành ký ức vĩnh viễn.

Người ta đưa ra giả thuyết rằng các tế bào gốc thần kinh (NSC) trong hồi hải mã rất nhạy cảm với bức xạ, viêm nhiễm bức xạ khiến hồi hải mã bị thương. Khi hồi hải mã bị thương, một phần hoặc toàn bộ ký ức bị mất, tùy thuộc vào mức độ tổn thương của hồi hải mã.

Đối với những bệnh nhân ung thư di căn não có chỉ định xạ toàn não WBRT, việc bảo vệ hồi hải mã ngày càng được quan tâm hơn ngoài việc bảo vệ thủy tinh thể, mắt và các cơ quan nguy cấp khác. Kỹ thuật xạ trị

VMAT sử dụng thuật toán tính toán ngược, dựa trên thông số yêu cầu về liều điều trị, liều tới các OARs đưa vào hệ thống, việc tối ưu hóa sẽ được thực hiện và cho kết quả gần nhất với yêu cầu. Với ưu điểm đó, VMAT cho phân bố liều tốt hơn vào PTV và giảm liều đáng kể tới các cơ quan nguy cấp. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng kỹ thuật VMAT để bảo tồn hồi hải mã nâng cao chất lượng sống cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Là những bệnh nhân ung thư được chỉ định xạ giảm nhẹ toàn não (WBRT), sử dụng mặt nạ nhiệt 3 điểm cố định vùng đầu cổ với tư thế nằm ngửa, hai tay xuôi theo thân người.

Tiêu chuẩn chọn mẫu.

Bệnh nhân có chỉ định xạ toàn não (WBRT) trong giai đoạn 5/2020-6/2022 tại trung tâm xạ trị quốc gia.

Bệnh nhân tỉnh táo, phối hợp và tuân thủ tốt các y lệnh của nhân viên y tế khi cố định, mô phỏng, xạ trị.

Tiêu chuẩn loại trừ.

Những bệnh nhân có chỉ định xạ toàn não (WBRT) nhưng không hợp tác được với nhân viên y tế trong quá trình thực hiện các y lệnh.

Bệnh nhân thể trạng quá yếu không thể cố định được trong khi thực hiện các thủ thuật y tế.

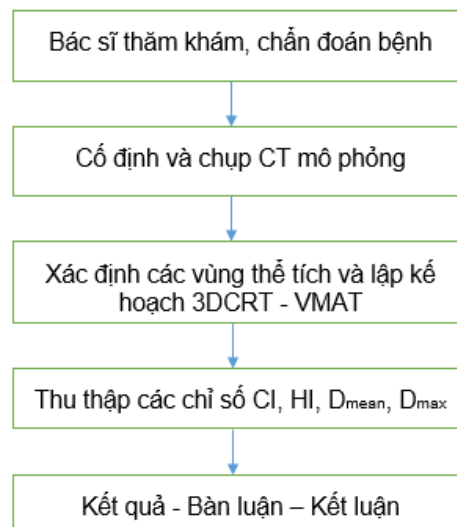
Phương pháp nghiên cứu:

Nghiên cứu mô tả, thực nghiệm

Cỡ mẫu:

Chọn tất cả bệnh nhân trong giai đoạn nghiên cứu, phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn

Sơ đồ nghiên cứu.



Xác định tư thế và mô phỏng bệnh nhân

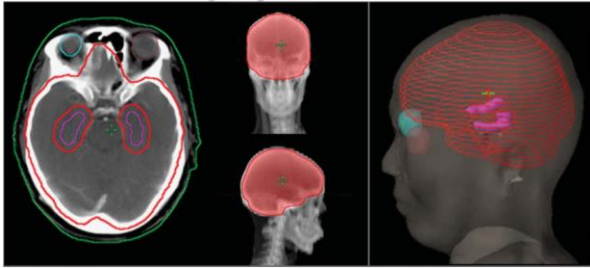
Bệnh nhân được cố định nằm ngửa, tùy thuộc thể trạng, sự phối hợp của bệnh nhân, và chỉ định của bác sĩ. Sử dụng mặt nạ nhiệt 3 điểm cố định, đánh dấu Marker (tâm mô phỏng) trên mặt nạ bệnh nhân. Chụp CT Mô phỏng 1 lần scan với độ dày lát cắt 3mm.



Hình 1: Bệnh nhân cố định nằm ngửa.

Xác định các vùng thể tích [4]

- CTV: Toàn bộ não tới C1 (nếu không có di căn hố sau) hoặc tới C2 (nếu di căn hố sau).
- PTV: CTV+5mm không bao gồm PRV của hồi hải mã.
- OARs: Thủy tinh thể, nhãn cầu, thần kinh thị, thân não, vùng tránh hồi hải mã PRV (hồi hải mã +5mm).



Hình 2: PTV-HA và OARs (đường màu tím biểu thị hồi hải mã, đường màu đỏ biểu thị PTV-HA).

Chỉ định liều [4]

Chỉ định tổng liều cho xạ toàn não (WBRT) là 30Gy trong 10 buổi. Các tiêu chí chấp nhận kế hoạch được liệt kê trong bảng dưới (Bảng 1)

Bảng 1: Giới hạn liều các vùng thể tích theo RTOG 0933. Tổng liều 30Gy trong 10 buổi.

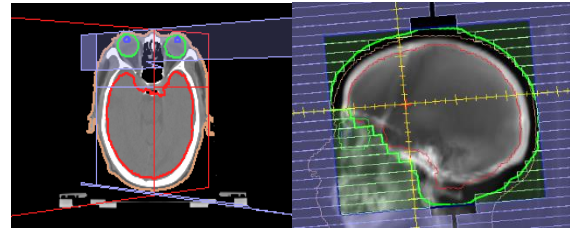
RTOG 0933 protocol	Per protocol	Acceptable variation	Unacceptable deviation
Whole brain PTV	D _{2%} < 37.5 Gy	D _{2%} = 37.5 Gy	D _{2%} > 40 Gy
	D _{98%} > 25 Gy	D _{98%} < 25 Gy	V ₃₀ < 90%
Hippocampus	D _{100%} < 9 Gy	D _{100%} = 10 Gy	D _{100%} > 10 Gy
	D _{max} < 16 Gy	D _{max} = 17 Gy	D _{max} > 17 Gy
Optic nerves and optic chiasm	D _{max} < 37.5 Gy	D _{max} = 37.5 Gy	D _{max} > 37.5 Gy

Lập kế hoạch xạ trị

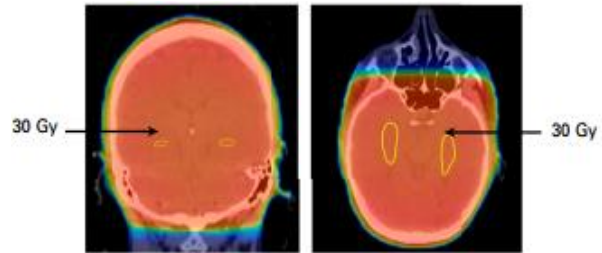
Tất cả 40 kế hoạch được lập trên phần mềm Monaco v5.11.03 trong đó: 20 kế hoạch 3DCRT (WBRT), 20 kế hoạch VMAT (WBRT-HA). Các kế hoạch được lập với mức năng lượng photon 6MV, suất liều 800 MU/phút trên máy gia tốc Versa HD với hệ thống MLC Agility gồm 160 lá, kích thước mỗi lá 0,5cm.

Lập kế hoạch xạ trị 3DCRT (WBRT)

Dùng 2 trường đối bên góc gantry là 90° và 270°. Góc collimator 0°. Kích thước trường chiếu mở rộng bao phủ toàn bộ PTV não.



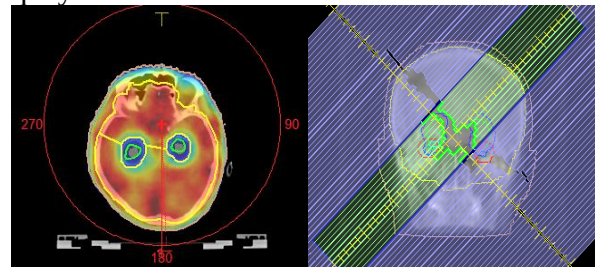
Hình 3: Mô tả trường chiếu xạ toàn não 3DCRT.



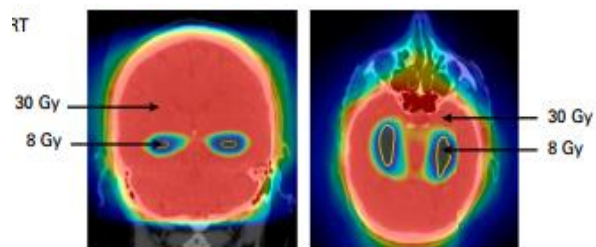
Hình 4: Phân bố liều xạ toàn não 3DCRT.

Lập kế hoạch xạ trị VMAT bảo tồn hồi hải mã (WBRT-HA) [2]

Tất cả các kế hoạch VMAT đều được thiết kế 2 cung với góc collimator được lựa chọn quay 45°



Hình 5: Mô tả trường chiếu xạ toàn não VMAT.



Hình 6: Phân bố liều xạ toàn não VMAT (WBRT-HA)

Kết quả

Các kế hoạch sau khi được thực hiện xong, tiến hành thu thập dữ liệu trên hệ thống lập kế hoạch xạ trị Monaco v5.11.03. Tiến hành lập bảng và xử lý kết quả theo các tiêu chuẩn nghiên cứu.

Các số liệu và chỉ số nghiên cứu [1] [2]

Chỉ số đồng dạng CI: Là tỉ số giữa thể tích bao phủ bởi đường đồng liều tham chiếu mà theo ICRU là đường đồng liều 95% và thể tích mục tiêu được chỉ định là thể tích lập kế hoạch PTV.

$$CI = \frac{V_{RI}}{TV}$$

Trong đó:

+ V_{RI} : là thể tích đường đồng liều tham chiếu.

+ TV: Thể tích PTV

Chỉ số đồng nhất HI:

$$\frac{D_2 - D_{98}}{D_{Rx}}$$

$$HI = \frac{D_2 - D_{98}}{D_{Rx}} \times 100\%$$

Trong đó:

+ D_2 : Là giá trị liều hấp thụ gần với giá trị D_{max} mà 2% thể tích PTV nhận được.

+ D_{98} : Là giá trị liều hấp thụ gần với giá trị liều D_{min} mà 98% thể tích PTV nhận được.

+ D_{Rx} : Là giá trị liều chỉ định tới thể tích PTV

Tiêu chuẩn đặt ra so sánh như sau:

- Chỉ số HI: Tiệm cận 0 thể hiện sự phân bố liều hấp thụ trong tới vùng thể tích quan tâm rất đồng đều. Do đó chỉ số HI càng tiến về 0 sẽ cho chất lượng xạ trị tốt nhất.

- Chỉ số CI: Giá trị lý tưởng cho mỗi kế hoạch là 1, chỉ số CI càng gần 1, mức độ đồng liều theo thể tích vùng được chỉ định càng cao.

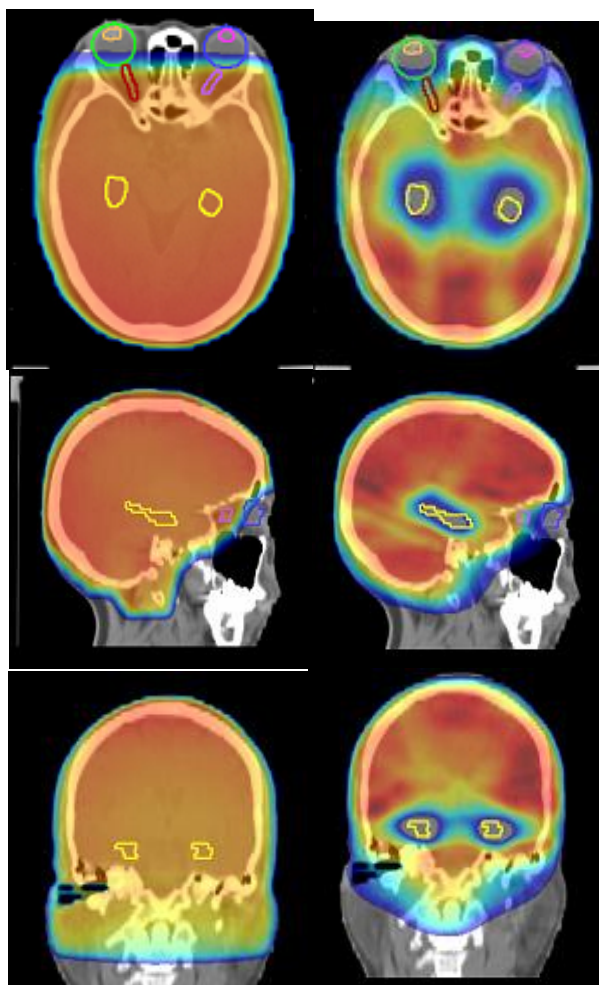
III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 2. Giá trị trung bình chỉ định phân bố tới PTV

PTV-HA	3DCRT	VMAT
D2 Gy	32,2 ± 0,39	34,2 ± 0,21
D98 Gy	28,8 ± 0,34	25 ± 0,01
D _{mean} Gy	30,8 ± 0,25	31,1 ± 0,17
D50 Gy	30,9 ± 0,25	31,6 ± 0,08

Nhận xét: Bảng 2 cho ta thấy rằng giá trị liều hấp thụ gần với giá trị liều D_{min} mà 98% thể tích PTV nhận được khi sử dụng kỹ thuật 3DCRT (28,8 Gy) cao hơn so với VMAT (25Gy).

Bên cạnh đó các giá trị trong bảng D2, D_{mean}, D50 giữa 2 kỹ thuật không có sự khác biệt quá nhiều.



Hình 7: So sánh phân bố liều giữa 3DCRT và VMAT

Bảng 3: Giá trị trung bình chỉ số CI và HI

Chỉ số	3DCRT	VMAT
CI	$1,3 \pm 0,04$	$1,1 \pm 0,06$
HI	$0,1 \pm 0,01$	$0,3 \pm 0,01$

Nhận xét:

Bảng 3 cho ta thấy rằng không có sự khác biệt nhiều giữa hai kỹ thuật, khả năng cho sự phân bố đồng đều và đồng nhất nào là như nhau.

Bảng 4: Giá trị trung bình liều xạ phân bố tới OARs

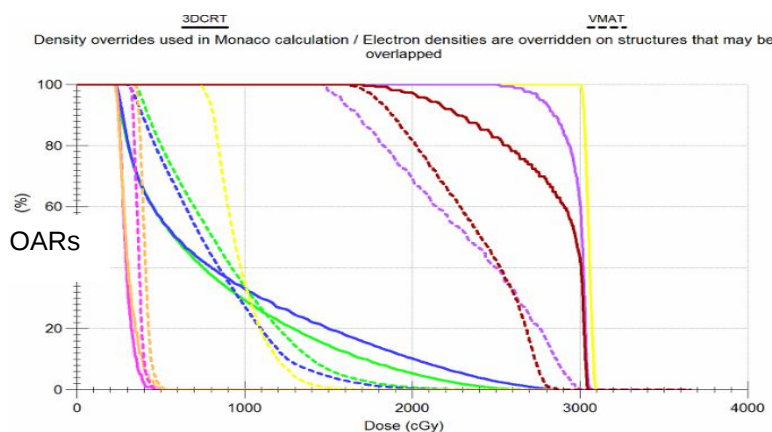
OARs	Chỉ số về liều Gy	3DCRT	VMAT
Hippocampus	D _{max}	$30,7 \pm 0,28$	$17,2 \pm 0,35$
	D ₂	$30,6 \pm 0,26$	$14,2 \pm 0,45$
	D ₁₀₀	$30,05 \pm 0,25$	$7,35 \pm 0,42$
	D _{mean}	$30,4 \pm 0,18$	$9,7 \pm 0,36$

Lt Len	D _{max}	4,1 ± 0,4	4,5 ± 0,5
Rt Len	D _{max}	4,3 ± 0,67	4,6 ± 0,67
Lt eye	D _{max}	28,1 ± 0,60	26,8 ± 0,58
Rt eye	D _{max}	26,9 ± 0,63	25,7 ± 0,48
Lt Optic Nerves	D _{max}	30,7 ± 0,29	30,6 ± 0,36
Rt Optic Nerves	D _{max}	30,6 ± 0,26	31,1 ± 0,39
Optic Chiasm	D _{max}	27,7 ± 0,51	34,5 ± 0,29

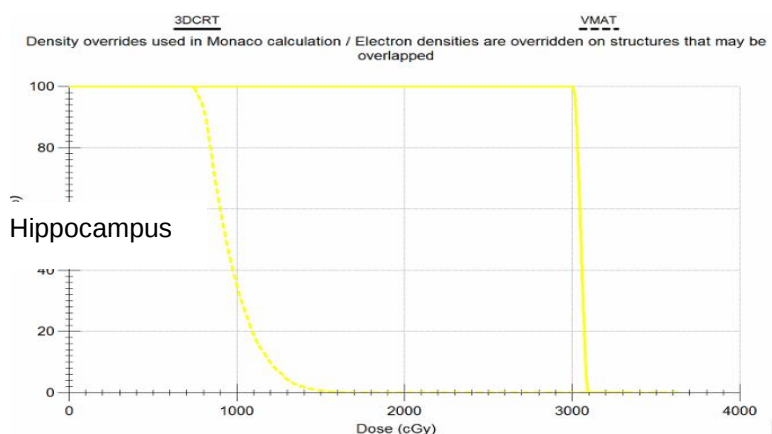
Nhận xét:

Từ Bảng 4, kết quả nghiên cứu chỉ ra rằng VMAT vượt trội hơn hẳn 3DCRT trong việc bảo vệ hồi hải mã. Tất cả các chỉ số D_{max}, D_{mean}, D₂, D₁₀₀ của hồi hải mã ở kỹ thuật VMAT đều thấp hơn rất nhiều so với 3DCRT.

Về giá trị phân bố liều tới các tổ chức OARs khác, nhóm tác giả thấy không có sự khác biệt nhiều.



Hình 8: So sánh DVH giữa 3DCRT và VMAT (nét liền 3DCRT, nét đứt đoạn VMAT)



Hình 9: So sánh DVH giữa 3DCRT và VMAT (nét liền 3DCRT, nét đứt đoạn VMAT)

IV. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy giá trị liều hấp thụ gần với giá trị liều Dmin mà 98% thể tích PTV nhận được khi sử dụng VMAT (25Gy) thấp hơn so với 3DCRT (28,8Gy). Tất cả các chỉ số Dmax, Dmean, D2, D100 của hồi hải mã ở kỹ thuật VMAT đều thấp hơn rất nhiều so với 3DCRT. Lý giải cho sự khác biệt này do hồi hải mã nằm trong PTV, để cân bằng giữa PTV và hồi hải mã, VMAT phải điều biến cường độ, sắp xếp các segment, thay đổi trọng số... sao cho đủ liều vào PTV mà hồi hải mã vẫn được bảo vệ. Kết quả thu được từ nghiên cứu, mặc dù VMAT cho giá trị D98 thấp hơn nhưng đảm bảo tiêu chí đánh giá kế hoạch (Bảng 1).

Trong nghiên cứu này, dựa trên các tiêu chí chấp nhận kế hoạch được liệt kê trong Bảng 1 và trên kết quả thu được bằng cách đánh giá các chỉ số, cho thấy rằng VMAT có thể đáp ứng rất tốt về các yêu cầu lâm sàng, phân bố liều tới u được đảm bảo mà vẫn bảo vệ được hồi hải mã, giảm biến chứng thần kinh, và tăng chất lượng sống cho bệnh nhân sau điều trị.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu nhóm tác giả thấy rằng các kế hoạch VMAT cho di căn não giảm liều đáng kể đối với vùng hồi hải mã so với kỹ thuật truyền thống 3DCRT, điều đó giúp giảm thiểu các biến chứng thần kinh, cải thiện tốt chất lượng sống cho bệnh nhân sau điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Adams Hei Long Yuen, et al. (2020).** Volumetric modulated arc therapy (VMAT) for hippocampal-avoidance whole brain radiation therapy: planning comparison with Dual-arc and Split-arc partial-field techniques.
2. **Jun Li, et al. (2015).** Comparison between Dual Arc VMAT and 7F-IMRT in the protection of hippocampi for patients during whole brain radiotherapy.
3. **Paul D. Brown, et al. (2020).** Hippocampal Avoidance During Whole-Brain Radiotherapy Plus Memantine for Patients With Brain Metastases: Phase III Trial NRG Oncology CC001.
4. **RTOG 0933;** A phase II trial of hippocampal avoidance during whole brain radiotherapy for brain metastases.

GIÁ TRỊ CỦA CỘNG HƯỞNG TỪ TIỂU KHUNG TRONG CHẨN ĐOÁN UNG THƯ TUYẾN TIỀN LIỆT ĐỐI CHIẾU VỚI KẾT QUẢ SINH THIẾT QUA ĐƯỜNG TRỰC TRÀNG DƯỚI HƯỚNG DẪN SIÊU ÂM

Nguyễn Đình Hương¹, Nguyễn Văn Thiệu¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của ung thư tuyến tiền liệt và kết quả của sinh thiết qua đường trực tràng.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 56 trường hợp sinh thiết tuyến tiền liệt qua đường trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm, có kết quả giải phẫu bệnh từ 04/2019 đến tháng 02/2022.

Kết quả: 56 bệnh nhân, độ tuổi trung bình 69,8. 44 trường hợp cho kết quả ung thư (78,6%), viêm (3,6%), quá sản lành tính (21,4%). Lâm sàng: tiểu khó (79,5%); thăm trực tràng: Sn (34,1%), Sp (75%), Acc (83,3%). Nồng độ PSA huyết thanh (PSA tt): 54 trường hợp (96,4%) >10ng/ml, 2 trường hợp (3,6%) <10ng/ml, PSA trung bình (440,97ng/ml), ung thư TTL có PSA tăng (95,5%). Hình ảnh MRI tuyến tiền liệt: trọng lượng phì đại >30gr (91,1%); tổn thương ở 1 thùy (34,1%), tổn thương ở 2 thùy (65,9%); vị trí ngoại vi (68,2%), trung tâm (31,8%); thâm nhiễm mỡ quanh tuyến (70,5%); xâm lấn túi tinh, trực tràng hay gặp nhất (25%); đặc điểm tổn thương: T2 giảm tín hiệu (83,3%), T2FS giảm tín hiệu (93,2%), DWI tăng tín hiệu (100%), ngấm thuốc mạnh (95,5%), ngấm thuốc ít (4,5%).

Chẩn đoán ung thư của MRI tiểu khung: Sn 91,3%, Sp 58,3%, Acc 89,4%. Biến chứng: phải can thiệp (0%), không biến chứng (76,7%), đau (17,9%), tiểu máu (3,6%), xuất tinh ra máu (1,8%).

Kết luận: CHT tiểu khung có độ phân giải cao, giá trị chẩn đoán chính xác cao, là phương pháp thường quy đánh giá tổn thương tuyến tiền liệt, định hướng vị trí sinh thiết. Kỹ thuật sinh thiết TTL là một kỹ thuật khó, phức tạp, có thể có tai biến, cần thực hiện nghiêm ngặt theo quy trình kỹ thuật nhằm đạt hiệu quả cao nhất, tai biến ít nhất.

SUMMARY

VALUES OF PELVIS MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN THE DIAGNOSTIC OF PROSTATE CANCER COMPARE TO RESULTS OF TRANSRECTAL ULTRASOUND- GUIDED BIOPSIES

Purpose: to investigate some clinical and paraclinical features of prostate cancer and results of the transrectal ultrasound-guided biopsy.

Materials and methods: 56 cases of transrectal ultrasound-guided prostatic biopsy which had anatomical pathology results, from 04/2019 to 02/2022.

Results: 56 patients had a mean age of 69,8 years. There were 44 cases cancer prostate (78,6%), inflammation (3,6%), benign prostate hyperplasia (21,4%). Dysuria ratio was 79,5%, rectal examination were: Sn (34,1%), Sp (75%),

¹Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Văn Thiệu

SĐT: 0362 778 870

Email: thieunv1992@gmail.com

Ngày nộp bài: 26/07/2022

Ngày phản biện: 30/09/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

Acc (83,3%). Serum PSA level (PSA tt) was >10ng/ml in 54 cases (96,4%), <10ng/ml in 2 cases (3,6%), average PSA was 440,97ng/ml with 95,5% cases having PSA increase. Pelvis MRI features had: hyperplasia >30gr (91,1%); a lobe (34,1%), both lobes (65,9%); peripheral zone (68,2%), central zone (31,8%); periprostatic fat invasion (70,5%); rectal and seminal vesicle invasion (25%); T2 hypointense (83,3%), T2FS hypointense (93,2%), DWI hyperintense (100%), enhancement (95,5%). Diagnostic values of pelvis MRI in Sn, Sp, and Acc were 91,3%, 58,3%, and 89,4% respectively. Biopsy complications included need intervention (0%), not complication (76,7%), pain (17,9%), hematuria (3,6%), haemospermia (1,8%).

Conclusion: Pelvis MRI has high-resolution images, high diagnostic value, and is a regular selection method for assessing prostate, guide located biopsy. Transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate is a difficult procedure, complicated, and potentially dangerous, which should be strictly followed according to the technical process in order to achieve the highest efficiency and the least adverse effects.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư tuyến tiền liệt (UTTTL) là ung thư có tần suất mới mắc đứng hàng thứ 2 và tần suất tử vong đứng hàng thứ 5 tính riêng cho nam giới trên toàn thế giới [1]. Tại Mỹ, ung thư tuyến tiền liệt là ung thư có tần suất mới mắc đứng hàng thứ nhất và gây chết đứng hàng thứ 2 (chỉ sau ung thư phổi) tính riêng cho nam giới [2], người ta ước tính trong số nam giới đang sống, cứ 7 người thì có 1 người sẽ được chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt (15,3%), và cứ 38 người thì có 1 người sẽ chết vì bệnh lý này (2,6%) [3].

Tại Việt Nam ung thư tuyến tiền liệt có tỉ lệ tăng nhanh trong những năm vừa qua, theo

số liệu của viện ung thư quốc gia và bệnh viện Ung Bướu TPHCM, loại ung thư này đã chiếm thứ 8 vào năm 2002 và thứ 4 vào năm 2007, theo nghiên cứu của Vũ Lê Chuyên và cộng sự (2012) tiến hành nghiên cứu ở 1098 ở người đàn ông > 50 tuổi tại khu vực Thành phố Hồ Chí Minh thì tỉ lệ ung thư tuyến tiền liệt là 3% [4]. Chẩn đoán xác định cần dựa vào thăm trực tràng, PSA huyết thanh, kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt, trong đó kết quả sinh thiết là chẩn đoán quyết định. Sinh thiết có vai trò quyết định trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt, tuy nhiên kết quả sinh thiết phụ thuộc vào phương pháp, kỹ thuật sinh thiết. Có nhiều phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt, ngày nay trên thế giới và tại Việt Nam chủ yếu sinh thiết tuyến tiền liệt qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm. Theo EAU (2008), sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán mô bệnh học tuyến tiền liệt. [5]

Tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, phương pháp sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn của siêu âm qua trực tràng được thực hiện từ năm 2017 đã đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán và điều trị bệnh ung thư tuyến tiền liệt. Việc chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt đã giúp theo dõi và điều trị được tích cực hơn, kéo dài thời gian sống cho bệnh nhân.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: 56 bệnh nhân được sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn siêu âm qua đầu dò trực tràng, tại Bệnh viện ung bướu Hà Nội. Thời gian từ tháng 4/2019 đến tháng 2/2022. Bệnh nhân được chụp CHT tiểu khung trước thủ thuật. Các bệnh nhân có chỉ định chụp CHT tiểu khung đánh giá tuyến tiền liệt, có tổn thương nghi ngờ được chỉ định sinh thiết qua đường trực

tràng dưới hướng dẫn siêu âm. Có đầy đủ thông tin bệnh án, có kết quả giải phẫu bệnh sau sinh thiết.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tiền cứu, mô tả so sánh. Sử dụng bệnh án mẫu để thu thập các thông tin nghiên cứu: kết quả CHT; giải phẫu bệnh sau sinh thiết.

➤ Nhận định kết quả CHT trước sinh thiết.

➤ Quy trình sinh thiết tuyến tiền liệt dưới hướng dẫn siêu âm:

- Nhịn ăn, chuẩn bị sạch đại trực tràng trước sinh thiết

- Xác định vị trí sinh thiết bằng siêu âm, đối chiếu với kết quả CHT

- Giảm đau: tiền mê, giảm đau tại chỗ, lắp máy theo dõi

- Chuẩn bị dụng cụ vô khuẩn: đầu dò, kim sinh thiết, băng gạc, parafin...

- Sát khuẩn ống hậu môn bằng betadin.

- Định vị kim sinh thiết vào vị tổn thương nghi ngờ, lấy bệnh phẩm, cho bệnh phẩm vào lọ đựng dung dịch cố định.

- Nhét gạc cầm máu sau khi lấy đủ bệnh phẩm, nằm bất động bắt chéo chân, chuyển bệnh nhân về khoa điều trị theo dõi tiếp.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm chung: lứa tuổi hay gặp ung thư tuyến tiền liệt là 70-79 (38,6%).

3.2. Triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng:

Tiểu khó là triệu chứng thường gặp nhất (79.5%). Trong khi đó, tiểu máu ít gặp nhất (6.8%)

Thăm trực tràng nghi ngờ ung thư TTL là 18/56 bệnh nhân và sinh thiết phát hiện 15 bệnh nhân đạt tỉ lệ 83,3% trường hợp ung thư.

Trong nhóm nghiên cứu, bệnh nhân được chỉ định sinh thiết có PSA cao >10ng/ml có 54 bệnh nhân chiếm 96,4%.

Giá trị PSA trung bình của các bệnh nhân ung thư: 440,97ng/ml.

Có 22,22% bệnh nhân có xét nghiệm PSA >10ng/ml được chỉ định sinh thiết cho kết quả âm tính (không ung thư).

Tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có kết quả sinh thiết không ung thư đều có PSA tăng >10ng/ml.

Bảng: liên quan giữa độ ác tính của ung thư với giá trị của PSA.

Gleason PSA	6		7		8-10		Tổng	
	N	TL %	N	TL %	N	TL %	N	TL %
<10	0	0	1	5,9	1	4	2	4,5
10-20	0	0	0	0	2	8	2	4,5
>20	2	100	16	94,1	22	88	40	91
Tổng	2	100	17	100	25	100	44	100

3.3. Đặc điểm hình ảnh và giá trị của cộng hưởng từ tiểu khung:

Ung thư chiếm tỉ lệ cao ở nhóm bệnh nhân có trọng lượng tuyến từ 30-100gr (42 trường hợp chiếm 95,5%).

Trong nhóm ung thư, tổn thương cả hai thùy trên hình ảnh có 29 trường hợp (65,9%)

Vùng ngoại vi chiếm 68,2%, vùng trung tâm 31,8%.

Có 31 bệnh nhân chiếm 70,5% có thâm nhiễm vỏ bao tuyến tiền liệt

Vị trí xâm lấn hay gặp ở túi tinh và trực tràng (11 trường hợp chiếm 25%). Di căn hạch chậu 6 trường hợp (13,6%)

Đặc điểm hình ảnh trên các chuỗi xung:

Chuỗi xung	Tăng tín hiệu		Giảm tín hiệu		Tổng
T2	9 (16,7%)		35 (83,3%)		44
T2FS	3 (6,8%)		41(93,2%)		44
Ngấm thuốc	+	42 (95,5%)	+/-	2 (4,5%)	44
DIFFUSION	44 (100%)		0		44

Giá trị của chụp CHT phát hiện UTTTL là: Sn: 91,3%; Sp: 58,3%; Acc: 89,4%

Biến chứng sau sinh thiết 23,2% (13 bệnh nhân), trong đó đau ở 10 bệnh nhân (17,9%). Có 43 bệnh nhân chiếm 76,7% bệnh nhân không có biến chứng.

IV. BÀN LUẬN

4.1. Nhóm tuổi:

Trong 44 bệnh nhân được sinh thiết có kết quả ung thư, độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $69,8 \pm 8,3$ trẻ tuổi nhất là 51 tuổi, cao nhất 89 tuổi, tập trung nhiều ở lứa tuổi từ 60-79 tuổi chiếm 65,9%. So với một số nghiên cứu ở nước ngoài BN trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi có tuổi trung bình cao hơn, tác giả Gore tuổi trung bình của 369 BN được sinh thiết 6 mẫu là 61,4 (56-67 tuổi), Philip (2004) thực hiện sinh thiết TTL cho 445 BN có tuổi trung bình 64,5%, Shim và cộng sự (2007) thực hiện sinh thiết TTL cho 516 BN ở Hàn Quốc có tuổi trung bình $64,1 \pm 7,8$ [8].

4.2. Triệu chứng lâm sàng

Triệu chứng của ung thư tuyến tiền liệt giai đoạn đầu giống như triệu chứng của tăng sản tuyến tiền liệt là các biểu hiện rối loạn đường tiểu dưới, giai đoạn muộn xuất hiện các triệu chứng của di căn vào xương, đau cột sống, khung chậu. Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi triệu chứng lâm sàng chủ

yếu là có rối loạn đường tiểu trong đó hay gặp nhất là tiểu khó, có 35/44 bệnh nhân có triệu chứng này chiếm 79,5%, tiểu máu là triệu chứng ít gặp nhất có 3 bệnh nhân chiếm 6,8%.

4.3. Kết quả thăm trực tràng:

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 18/56 bệnh nhân nghi ngờ ung thư chiếm tỉ lệ 32,1% và trong số những bệnh nhân thăm trực tràng nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt kết quả sinh thiết có 15 trường hợp ung thư. Trong số 38 BN thăm trực tràng không thấy TTL có bất thường, kết quả sinh thiết phát hiện 29 BN ung thư tuyến tiền liệt.

Qua đó chúng tôi xác định được độ nhạy và độ đặc hiệu của thăm trực tràng để chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt là độ nhạy 34,1%, độ đặc hiệu 75% và giá trị chẩn đoán 83.3%.

Trong nghiên cứu của Vũ Lê Chuyên (2012) với 65 bệnh nhân có thăm trực tràng bình thường được sinh thiết vì gia tăng PSA, phát hiện được 5 trường hợp ung thư, chiếm 7,7% [11]. Với 157 bệnh nhân có thăm trực

tràng bất thường được sinh thiết, phát hiện 28 trường hợp ung thư, chiếm 17,83% . Kết quả này cho thấy, nếu nghi ngờ ung thư khi thăm trực tràng thì khả năng bệnh nhân bị ung thư gia tăng đáng kể.

Trước khi phương pháp siêu âm tuyến tiền liệt phát triển thì phương pháp duy nhất để khám thực thể tuyến tiền liệt chỉ là thăm khám tuyến này bằng ngón tay gián tiếp qua thành trước của trực tràng và đánh giá theo chủ quan, với phương pháp này khi người thầy thuốc cảm nhận thấy bất kỳ cảm giác có nốt hoặc cục hoặc bất kỳ cảm giác rắn hoặc không đều nào ở tuyến tiền liệt đều có thể nghi ngờ đó là các dấu hiệu của ung thư tuyến tiền liệt.

Trên thực tế thăm trực tràng là một triệu chứng chủ quan phụ thuộc vào kinh nghiệm bác sỹ và giai đoạn của khối u. Một nguyên nhân nữa cũng có thể là do đặc điểm của nhân ung thư nếu nằm ở vùng chuyển tiếp sâu trong tuyến thì khi thăm trực tràng chúng ta không thể phát hiện được.

4.4. Hình ảnh chụp cộng hưởng từ tuyến tiền liệt:

Trong nghiên cứu của chúng tôi 100% bệnh nhân được chụp cộng hưởng từ TTL có tiêm thuốc đối quang từ. Về trọng lượng tuyến tiền liệt trong nhóm bệnh nhân sinh thiết, có 5 bệnh nhân có trọng lượng TTL <30mg chiếm 8,9%, trong số đó có 2 trường hợp cho kết quả ung thư, 3 trường hợp lành tính. Trong nhóm bệnh nhân có kết quả giải phẫu bệnh ung thư, có 42 trường hợp phì đại tuyến tiền liệt chiếm 95,5%. Như vậy, nhóm bệnh nhân ung thư đa chiếm tỉ lệ khá cao trong số bệnh nhân có phì đại TTL.

Với số lượng và vị trí tổn thương phát

hiện trên cộng hưởng từ có 15 bệnh nhân tương ứng 34,1% có tổn thương ở một bên, còn lại có 29 bệnh nhân có tổn thương ở hai bên ứng với 65,9%. Trong đó thì vùng ngoại vi là vùng hay gặp nhất chiếm 30 bệnh nhân tương ứng 68,2%.

Giá trị của chụp CHT phát hiện UTTL, trong số 47 trường hợp trên hình ảnh CHT có nghi ngờ, sinh thiết phát hiện 42 trường hợp ung thư, độ nhạy của phương pháp là 91,3%. Trong số 9 bệnh nhân không nghi ngờ trên hình ảnh CHT, có 7 trường hợp cho kết quả sinh thiết lành tính, độ đặc hiệu đạt 58,3%. Giá trị chẩn đoán đúng của CHT là 89,4%.

Kết quả sinh thiết: Trong nhóm nghiên cứu của chúng tôi, số bệnh nhân được chỉ định và thực hiện thủ thuật là 56 trường hợp, trong số đó có 44 trường hợp cho kết quả giải phẫu bệnh ung thư chiếm 78,6%, có 12 bệnh nhân chiếm 21,4% bệnh nhân cho kết quả phì đại TTL, trong số này có 2 bệnh nhân có kèm theo tình trạng viêm.

4.5. Biến chứng sau sinh thiết:

Đau là triệu chứng thường gặp sau sinh thiết, có 10 bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu chiếm 17,9%, chủ yếu là bệnh nhân có cảm giác đau ít. Việc phối hợp tốt với bác sỹ gây mê hồi sức và giảm đau tại chỗ góp phần làm giảm đau cho bệnh nhân. Trong nhóm bệnh nhân được sinh thiết, không gặp trường hợp nào có biến chứng nặng như nhiễm trùng, chảy máu nặng mà phải can thiệp thủ thuật để điều trị.

V. KẾT LUẬN

CHT tiểu khung có giá trị cao trong đánh giá tổn thương nghi ngờ ung thư tuyến tiền liệt, giúp định hướng vị trí sinh thiết. Sinh thiết tuyến tiền liệt qua đường trực tràng là kỹ

thuật giúp xác định tổn thương nghi ngờ tuyến tiền liệt, nhưng có biến chứng, cần nắm vững kỹ thuật, thực hiện đúng quy trình nhằm đạt độ chính xác cao, giảm biến chứng xảy ra.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **J Ferlay et al (2015)**, "Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012", *Int J Cancer*, 136(5), E359-
2. **R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal (2015)**, "Cancer statistics, 2015", *CA Cancer J Clin*, 65(1), 5-29.
3. **A. J Stephenson, E. A. Klein (2016)**, "Epidemiology, Etiology, and Prevention of Prostate Cancer", *Campbell-Walsh Urology*, 2543-2564.
4. **Vũ Lê Chuyên, Đào Quang Oánh, Đỗ Anh Toàn (2012)**, "Khảo sát tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới trên 50 tuổi đến khám tại bệnh viện Bình Dân", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 16(1), 335-342.
5. **MD J.Stephen Jone (2008)**, "Minimizing pain and optimizing patient experience during prostate biopsy", *Prostate biopsy (Chapter 11)*, 124 -128.
6. **Heidenreich A., G. Aus, associates (2008)**, "Guidelines on prostate cancer", *Guideline Eroupean Association of Urology 2008 editon*.
7. **K.K Hodge, Mc Neal J.E, T.A Stamey (1989)**, "Random systematic versus directed ultrasound guided transrectal core biopsies of the prostate", *The Journal of Urology*, Vol 142, 71-75.
8. **J Philip(2004)**, "Effect of peripheral biopsies in maximising early prostate cancer detection in 8, 10 or 12-core biopsy regimens", *BJU Int*, 93(9)(18), 1218-
9. **Eichler K (2006)**, "Diagnostic value of systematic biopsy methods in the investigation of prostate cancer", a systematic review. *J Urol*, 175(5)(20), 1605-
10. **Samis S et al (2013)**, "Optimal techniques of prostate biopsy and specimen hanling", *American Urologycal Association, Inc, advancing Urology*.
11. **Vũ Lê Chuyên và các cộng sự (2010)**, "Tầm soát ung thư tuyến tiền liệt - Kết quả bước đầu tại bệnh viện Bình Dân", *Y Học TP. Hồ Chí Minh*, 14(1), 534-538.
12. **“ Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư tuyến tiền liệt”, Bộ Y Tế (2020)**
13. **Vũ Văn Ty, Nguyễn Văn Học và cộng sự (2010)**, "Kết quả sinh thiết tiền liệt tuyến qua trực tràng dưới hướng dẫn của siêu âm", *Tạp chí Y Học TPHCM*, phụ bản 1, 543-549.
14. **Nguyễn Tuấn Vinh, Vũ Văn Ty và cộng sự (2010)**, "Tầm soát ung thư tiền liệt tuyến, kết quả bước đầu tại bệnh viện Bình Dân", *Hội nghị thường niên bệnh viện Bình Dân lần thứ 15*.
15. **Phan Văn Hoàng, Nguyễn Văn Học và Nguyễn Chí Phong (2010)**, "Sinh thiết tuyến tiền liệt 12 mẫu qua ngã trực tràng tại bệnh viện Bình Dân", *Tạp chí Y học thành phố Hồ Chí Minh*.
16. **Nguyễn Lan Hương (2018)**, “Nghiên cứu giá trị sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm qua đường trực tràng trong chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt”, luận văn thạc sỹ y học chuyên ngành chẩn đoán hình ảnh
17. **Lê Tuấn Khuê (2012)**, “Đánh giá kết quả sớm của phẫu thuật nội soi ngoài phúc mạc cắt tuyến tiền liệt tận gốc”
18. **Vũ Văn Ty (2012)**, “So sánh kết quả sinh thiết tuyến tiền liệt 6 mẫu với 12 mẫu qua ngã trực tràng dưới hướng dẫn siêu âm”

TÌNH TRẠNG DINH DƯỠNG VÀ KHẨU PHẦN ĂN CỦA NGƯỜI BỆNH PHẪU THUẬT TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI NĂM 2020

Nguyễn Thị Loan¹, Đỗ Tất Cường¹, Trần Thị Năm¹,
Trần Châu Quyên¹, Bùi Thị Kim Huế¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả tình trạng dinh dưỡng và khẩu phần ăn của người bệnh ung thư có chỉ định phẫu thuật (PT) tại Bệnh viện Ung bướu Hà Nội.

Phương pháp: nghiên cứu quan sát tiến cứu từ tháng 5 đến tháng 7 năm 2020. Người bệnh ≥ 18 tuổi, được đánh giá tình trạng dinh dưỡng bằng nhân trắc và PG-SGA trước và ngày thứ 3 sau phẫu thuật. Khẩu phần ăn (đường miệng, đường ruột và tĩnh mạch) được đánh giá hàng ngày liên tục từ trước phẫu thuật cho tới sau phẫu thuật 7 ngày.

Kết quả: Tổng số 152 người bệnh (106 nữ), tuổi trung bình $50 \pm 13,7$. Nhìn chung tỉ lệ % nhu cầu năng lượng và protein sau mổ đáp ứng $> 50\%$, có xu hướng tăng dần từ ngày thứ 1 và cao nhất vào ngày thứ 4 sau mổ. Ở nhóm cần nuôi dưỡng tĩnh mạch tới ngày thứ 5 sau PT, tỉ lệ nguy cơ cao và SDD là 83,8% so với tỉ lệ chung là 26,6% và năng lượng/protein khẩu phần cải thiện chậm từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 7. Người bệnh phẫu thuật đường ung thư tiêu hóa có tỉ lệ SDD cao nhất. 48% người bệnh có giảm cân sau PT.

Kết luận: Người bệnh có nguy cơ hoặc suy dinh dưỡng trước mổ cần hỗ trợ nuôi tĩnh mạch nhiều hơn và dài ngày hơn. Cần theo dõi việc

nuôi dưỡng người bệnh sau phẫu thuật để can thiệp kịp thời nhằm giảm tỉ lệ suy dinh dưỡng sau phẫu thuật.

SUMMARY

NUTRITION STATUS AND DIETARY INTAKE OF PERIOPERATIVE PATIENTS UNDERGOING MAJOR SURGERY AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL

Purpose: To describe nutritional status and the dietary intake of perioperative patients undergoing major surgery at Hanoi Oncology Hospital.

Materials and Methods: This prospective, observational study was conducted from May to July 2020. Indicated surgery patients of 18 years of age or older waiting for operation were assessed nutritional status using Patient Generated Subjective Global Assessment (PGSGA) preoperatively. Anthropometric measurements were measured for each patient preoperatively and at the 3rd postoperative day (POD3). The 24 hours dietary recalls were collected from the preoperative day until the day the patient was discharged.

Results: A total of 152 patients (106 females), mean aged 50 ± 13.7 were included. In general, dietary intake covers $> 50\%$ of the energy and protein requirement, gradually increased from POD1 to POD4. Among the group remaining in PN support until POD5, the prevalence of high risk and actual malnutrition was 83.8% compared to 26.6% in general and

¹Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Loan

SĐT: 0982321262

Email: loanbvubhn@gmail.com

Ngày nộp bài: 01/07/2022

Ngày phản biện: 05/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

energy/protein intake slightly increased from POD5 to POD7. Gastrointestinal cancer patients were at the highest risk of malnutrition. 48% of patients had postoperative weight loss.

Conclusion: Patients with malnutrition prior to surgery had higher need and received parenteral nutrition support for a longer time. Dietary intakes before and after surgery should be monitored in order to intervene immediately to reduce malnutrition rates postoperatively.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật (PT) gây ra stress đối với cơ thể. Phẫu thuật ảnh hưởng tới tình trạng dinh dưỡng của người bệnh bởi nhiều yếu tố như nhịn ăn trước và sau phẫu thuật, tăng năng lượng chuyển hóa. Ngoài ra các biến chứng sau mổ cũng có thể tác động tới dinh dưỡng của người bệnh như sốt, nhiễm trùng, tắc ruột, rò miệng nổi. Sau phẫu thuật, tình trạng dinh dưỡng của người bệnh bị suy giảm và còn tiếp tục suy giảm khi người bệnh điều trị hoá xạ trị. Người bệnh có thể bị giảm tới gần 10% cân nặng sau phẫu thuật 8 tuần (1,2). Hỗ trợ dinh dưỡng sớm và đầy đủ cho người bệnh ung thư (UT) phẫu thuật là một trong những khâu quyết định đến sự phục hồi của người bệnh. Chế độ dinh dưỡng tốt trước phẫu thuật làm giảm tỷ lệ biến chứng và tử vong sau phẫu thuật. Với người bệnh bị suy dinh dưỡng (SDD), việc hỗ trợ dinh dưỡng từ 7 – 10 ngày trước phẫu thuật giúp kết quả sau phẫu thuật được cải thiện rõ ràng (3,4). Chế độ dinh dưỡng đầy đủ cả trước và sau phẫu thuật sẽ góp phần làm tăng sức chịu đựng của người bệnh cho cuộc mổ và hồi phục nhanh sức khoẻ sau phẫu thuật. Do đó, việc hiểu về tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư phẫu thuật đóng vai trò rất quan trọng để có một chế độ chăm sóc dinh dưỡng hợp lý trong việc cải thiện tình trạng

SDD, hạn chế quá trình sụt cân, giúp người bệnh nâng cao khả năng chống đỡ và đáp ứng với phương pháp điều trị.

Để nâng cao chất lượng chăm sóc điều trị người bệnh UT phẫu thuật và hạn chế các biến chứng, giảm chi phí y tế cũng như thời gian nằm viện cho người bệnh liên quan đến dinh dưỡng, nghiên cứu này được tiến hành với 2 mục tiêu (1) *đánh giá tình trạng dinh dưỡng của người bệnh ung thư trước phẫu thuật và (2) mô tả đặc điểm nuôi dưỡng người bệnh trước và sau phẫu thuật.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Người bệnh tại các khoa Ngoại của Bệnh viện Ung bướu Hà Nội ≥ 18 tuổi, được thông qua mổ để điều trị ung thư và thực hiện phẫu thuật tại khoa Phẫu thuật Gây mê hồi sức; loại trừ những đối tượng trong tình trạng cấp cứu, huyết động không ổn định, người mắc bệnh lý tâm thần hoặc người nhà không thể hợp tác, trước mổ không thể đứng vững trên bàn cân hoặc không đáp ứng được các tiêu chuẩn kỹ thuật của đo chiều cao người trưởng thành.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian nghiên cứu từ tháng 1- tháng 10/2020

- Địa điểm: Tại các khoa Phẫu thuật Gây mê hồi sức, Ngoại theo yêu cầu, Ngoại Đầu cổ, Ngoại Vú phụ khoa, Ngoại tổng hợp.

Phương pháp nghiên cứu: Tiến cứu, mô tả cắt ngang

Cỡ mẫu nghiên cứu: áp dụng công thức ước tính một tỉ lệ:

Cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỉ lệ.

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

Trong đó:

N: Cỡ mẫu cho nghiên cứu

$Z^2_{1-\alpha/2}$: hệ số tin cậy. Chọn độ tin cậy 95% thì trị số tương ứng là 1,96

p: tỉ lệ chính xác của công thức ước tính trước đó. Tỷ lệ người bệnh ung thư có nguy cơ bị suy dinh dưỡng theo PG- SGA lấy từ nghiên cứu trước đó ($p = 0.541$) [53].

□: Mức chính xác tương đối, được chọn là 0,15

Cỡ mẫu tính được là: 144 BN. Cộng thêm tỷ lệ người bệnh bỏ cuộc hoặc có vấn đề khác ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu. Cỡ mẫu cuối cùng thu thập là 152.

Quy trình nghiên cứu

- Thu thập thông tin người bệnh được

duyet mổ qua các buổi duyệt mổ của bệnh viện (thứ 2,4,6 hàng tuần)

- Liên lạc với đối tượng, giải thích về nội dung và mục đích nghiên cứu

- Tiến hành đánh giá dinh dưỡng:

+ Thu thập số liệu nhân trắc:

Cân nặng được đo bằng cân điện tử Tanita (BC-541N) với độ chính xác 100g, cân trước khi mổ và ngày thứ 3 sau mổ (buổi sáng, sau khi đại tiểu tiện). Chiều cao đo bằng thước đo chiều cao di động SECA với độ chính xác 1mm. Chỉ số BMI được tính dựa vào cân nặng /chiều cao² (kg/m²). Người bệnh được phân loại là thiếu cân, bình thường, thừa cân hoặc béo phì theo chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới (WHO) (5,6):

Bảng 1. Phân loại BMI theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO)

Phân loại	Cut-off chung theo WHO	Cut-off dành cho người Châu Á
Thiếu cân	BMI , 18,5	BMI , 18,5
Bình thường	$18,5 \leq \text{BMI} \leq 25$	$18,5 \leq \text{BMI} \leq 22,99$
Thừa cân	BMI > 25	$23 \leq \text{BMI} \leq 24,99$
Béo phì	BMI ≥ 30	BMI ≥ 25

Vòng cánh tay và vòng bắp chân được đo bằng thước dây không co giãn (sản xuất bởi UNICEF) và được đo bên không thuận với độ chính xác 1mm, cùng thời điểm với đo cân nặng. Vòng cánh tay được đo qua điểm chính giữa xương cánh tay và vòng bắp chân được đo ở vị trí to nhất của bắp chân khi cẳng chân đặt vuông góc với đùi.

Khẩu phần ăn 24 giờ qua: được thực hiện bởi các dinh dưỡng viên theo kỹ thuật thu thập số liệu 24 giờ qua. Ghi nhận khẩu phần bao gồm cả ăn bằng đường miệng, các hỗ trợ qua đường tiêu hóa và dịch truyền tĩnh mạch.

Đánh giá chủ quan tổng thể dựa vào người bệnh (Patient generated subjective global

assessment score- PG-SGA): gồm 2 phần, được lần lượt thực hiện bởi người bệnh và dinh dưỡng viên. Bốn tiêu chí đầu tiên bao gồm đánh giá sụt cân, các triệu chứng ảnh hưởng tới dinh dưỡng, khẩu phần ăn và khả năng hoạt động thể lực được người bệnh thực hiện và đánh dấu vào các ô tương ứng. Sau đó dinh dưỡng viên đánh giá tình trạng bệnh và những mối liên quan với nhu cầu dinh dưỡng, chuyển hóa và các thăm khám thể chất. Phân loại PG-SGA được đưa ra tùy thuộc kết quả đánh giá theo thang phân loại (A : dinh dưỡng tốt; B: nghi ngờ có suy dinh dưỡng hoặc suy dinh dưỡng; C: suy dinh dưỡng nặng). Đồng thời, tổng số điểm đánh

giá cũng chỉ ra mức độ cần can thiệp với người bệnh (0-1: chưa cần can thiệp dinh dưỡng; 2-3: cần tư vấn dinh dưỡng; 4-8: cần can thiệp dinh dưỡng; ≥ 9 : cần can thiệp dinh dưỡng tích cực).

Thay đổi cân nặng được định nghĩa là sự thay đổi tổng số cân nặng trong một khoảng thời gian. Sự thay đổi này có thể là tăng (dương tính, nếu tăng cân) hoặc giảm (âm tính, nếu sụt cân) hoặc không đổi (bằng 0). Tương tự như vậy, sự thay đổi vòng cánh tay hoặc vòng bắp chân là tăng (nếu kết quả dương tính) hoặc giảm (nếu kết quả âm tính) hoặc không đổi (bằng 0).

- 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. Giá trị năng lượng và các chất sinh nhiệt được tính toán bằng phần mềm khẩu phần do Viện Dinh dưỡng xây dựng, dựa vào Bảng thành phần các chất dinh dưỡng trong thực phẩm Việt Nam năm 2017 (7). Giá trị dinh dưỡng

của khẩu phần so với nhu cầu dinh dưỡng khuyến nghị cho người bệnh ung thư (8).

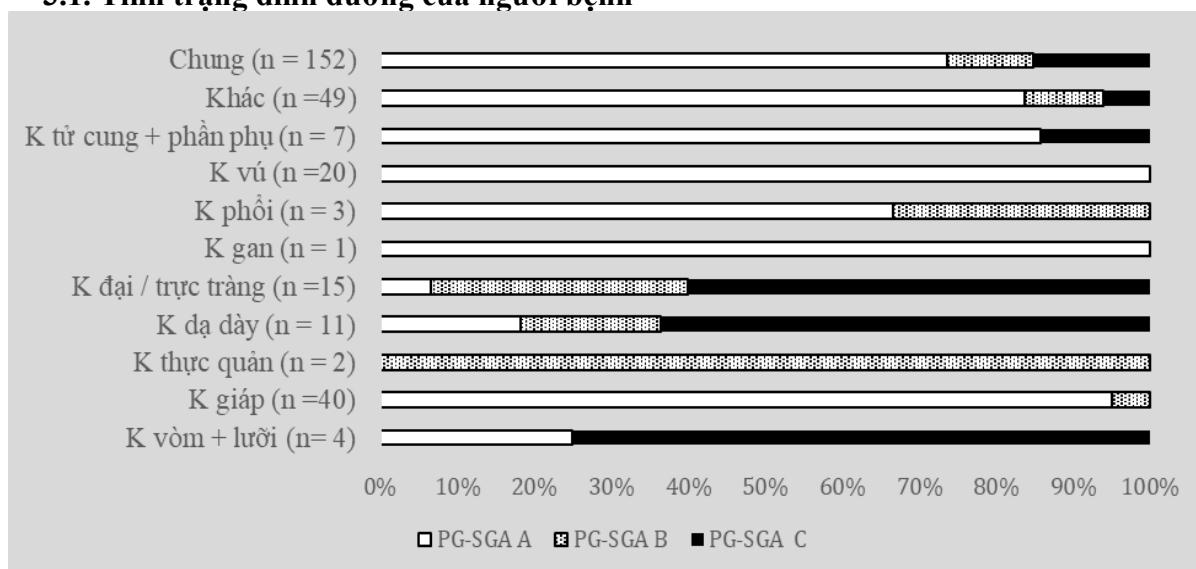
Các biến liên tục được kiểm định phân bố chuẩn bằng Kolmogorov–Smirnov test. Với những biến liên tục, số liệu được trình bày dưới dạng mean $\pm$ SD và so sánh giữa các nhóm bằng Student's t-test. Số liệu phân bố không chuẩn được trình bày dạng median và so sánh giữa các nhóm bằng test Mann–Whitney. Các biến phân loại được tính theo tỉ lệ % và phân tích giữa các nhóm sử dụng χ^2 -test. Thống kê được coi là có ý nghĩa khi giá trị $p < 0,05$. Tất cả số liệu được phân tích sử dụng phần mềm SPSS 16.0 cho windows.

Nghiên cứu tuân thủ các khía cạnh đạo đức của nghiên cứu và đã được Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh của Bệnh viện Ung bướu Hà Nội thông qua.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Có tổng số 152 bộ số liệu được đưa vào phân tích xử lý cuối cùng, trong đó có 106 nữ và độ tuổi trung bình là 50 ± 13.7 .

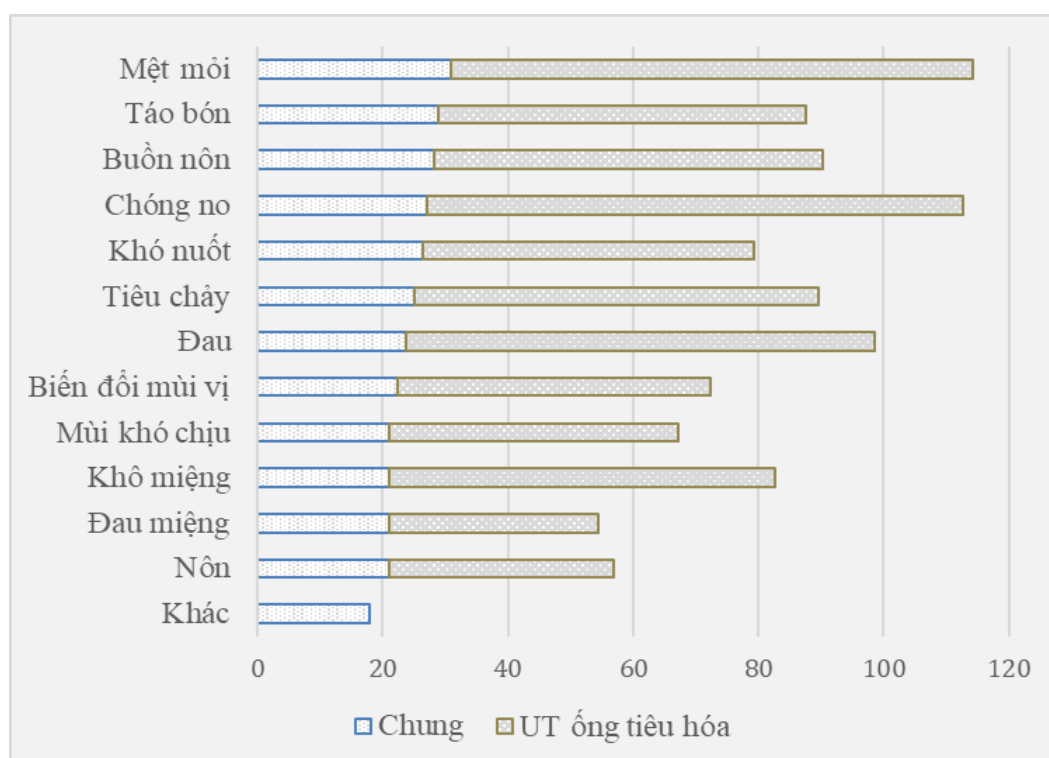
3.1. Tình trạng dinh dưỡng của người bệnh



Hình 1. Phân loại tình trạng dinh dưỡng người bệnh trước phẫu thuật theo PG-SGA

Nhận xét: Hình 1 cho thấy phân loại PG-SGA C chiếm tỉ lệ cao trong ung thư vòm họng và lưỡi (75%), dạ dày (63,6%) và đại/trực tràng (60,6%). Ngược lại, nhóm ung thư vú và giáp có phân loại PG-SGA A chiếm ưu thế với tỉ lệ gần 100%.

Phân tích tỉ lệ % của các triệu chứng ảnh hưởng tới kết quả đánh giá PG-SGA, kết quả cho thấy nhóm có phân loại PG-SGA C chiếm tỉ lệ cao (ung thư vòm họng và lưỡi, dạ dày và đại/trực tràng) bị ảnh hưởng bởi các triệu chứng gây cản trở khẩu phần ăn cao hơn rõ rệt tỉ lệ chung (Hình 2).



Hình 2. Tỉ lệ % ảnh hưởng của các triệu chứng đến khẩu phần ăn trước phẫu thuật theo đánh giá PG-SGA.

Bảng 1. So sánh sự thay đổi về cân nặng, vòng cánh tay và vòng bắp chân trước và sau phẫu thuật 3 ngày.

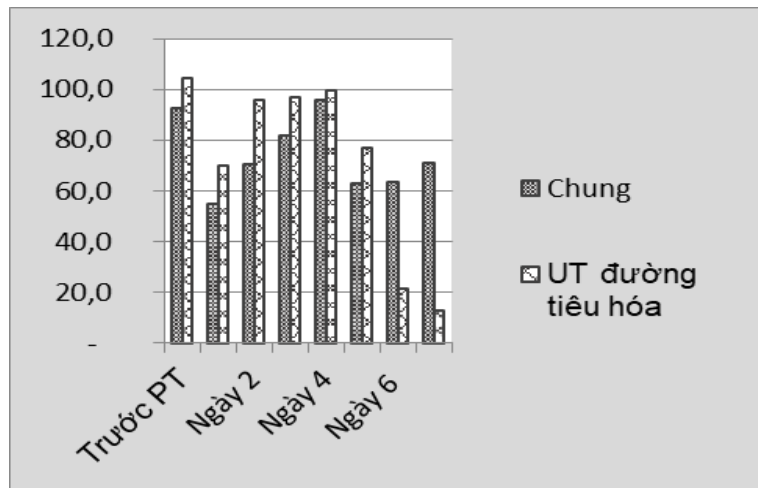
Sự thay đổi (D0- POD3)	Chung		Nhóm ung thư đại-trực tràng, dạ dày và vòm họng	
	Mean $\pm$ SD	P	Mean $\pm$ SD	p
Cân nặng (kg)	0,52 $\pm$ 0,96	p < 0,01	1,04 $\pm$ 1,1	p < 0,01
VCT (cm)	0,08 $\pm$ 0,52	p > 0,05	0,26 $\pm$ 0,69	p > 0,05
VBC (cm)	0,19 $\pm$ 0,38	p < 0,01	0,16 $\pm$ 0,38	p < 0,01

Sau phẫu thuật 3 ngày, cân nặng và vòng bắp chân có sự thay đổi rõ rệt ($p < 0,01$), tuy nhiên chỉ số vòng cánh tay thay đổi không có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$) với toàn bộ đối tượng nghiên cứu và nhóm có phân loại PG-SGA C chiếm tỉ lệ cao (ung thư vòm họng và lưỡi, dạ dày và đại/trực tràng). Phân tích sự khác biệt về thay đổi cân nặng, vòng cánh tay và vòng bắp chân giữa nhóm có nhóm có phân loại PG-SGA C có tỉ lệ thấp với nhóm

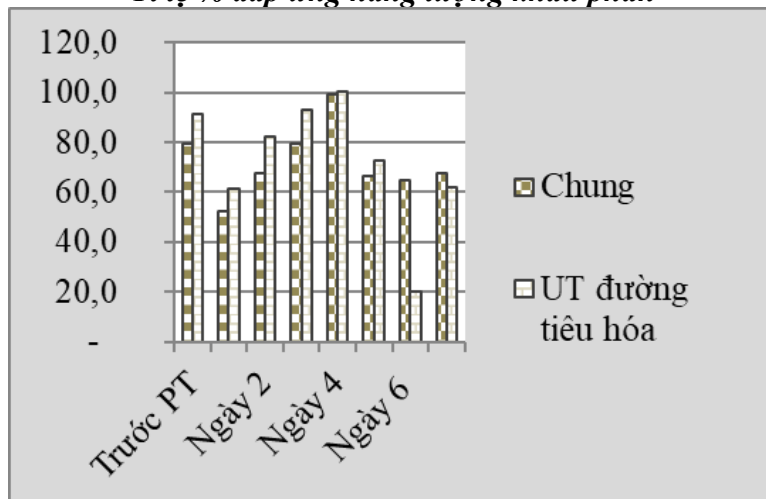
có tỉ lệ cao, kết quả cho thấy nhóm ung thư vòm họng và lưỡi, dạ dày và đại/trực tràng có thay đổi cao hơn với $p < 0,01$.

3.2. Đặc điểm khẩu phần ăn của người bệnh

Phân tích khẩu phần ăn 24 giờ qua của người bệnh liên tục từ ngày trước phẫu thuật (D0) cho tới ngày thứ 7 sau mổ (D7). Nhìn chung, khẩu phần ăn của người bệnh đạt $> 60\%$ nhu cầu năng lượng protein (Hình 3).



Tỉ lệ % đáp ứng năng lượng khẩu phần



Tỉ lệ % đáp ứng protein khẩu phần

Hình 3. Tỉ lệ % đáp ứng năng lượng và protein khẩu phần

Ở khẩu phần chung, năng lượng giảm rõ rệt ngay đầu sau mổ, tăng dần từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 4 và lại giảm dần từ ngày thứ 5 và 6, nhưng tăng trở lại vào ngày thứ 7. Trong khi đó, nhóm có tỉ lệ PG-SGA C cao (ung thư vòm họng và lưỡi, dạ dày và đại/trực tràng) có năng lượng khẩu phần giảm mạnh vào ngày thứ 6 và 7. Với biểu đồ về khẩu phần protein khẩu phần, tỉ lệ chung cho thấy diễn biến song hành với năng lượng khẩu phần. Tuy nhiên, ở nhóm có tỉ lệ PG-SGA C cao (ung thư vòm họng và lưỡi, dạ dày và đại/trực tràng), trong khi năng lượng khẩu phần giảm mạnh vào ngày thứ 6 và 7 thì hàm lượng protein chỉ giảm ở ngày thứ 6 rồi tăng rất mạnh trở lại vào ngày thứ 7.

IV. BÀN LUẬN

Tuổi trung bình của người bệnh là $50 \pm 13,7$, trong tổng 152 người có tới 106 là nữ. Tỷ lệ người bệnh có nguy cơ SDD cao ở nhóm ung thư họng và lưỡi là (75%), dạ dày (63,6%) và đại/trực tràng (60,6%). Nhóm ung thư vú và giáp có tình trạng dinh dưỡng tốt hơn với tỷ lệ gần 100% PG-SGA A. Sau phẫu thuật 3 ngày có tình trạng giảm cân và chu vi vòng bắp chân ($p < 0,01$).

Tỉ lệ % nhu cầu năng lượng và protein sau mổ đáp ứng $> 50\%$, có xu hướng tăng dần từ ngày thứ 1 và cao nhất vào ngày thứ 4 sau mổ. Ở nhóm cần nuôi dưỡng tĩnh mạch tới ngày thứ 5 sau PT, tỉ lệ nguy cơ cao và SDD là 83,8% so với tỉ lệ chung là 26,6% và năng lượng/protein khẩu phần cải thiện chậm từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 7. Người bệnh phẫu thuật đường ung thư tiêu hóa có tỉ lệ SDD

cao nhất. 48% người bệnh có giảm cân sau PT. Điều này có thể được giải thích trong thực hành lâm sàng, 100% người bệnh được hỗ trợ nuôi bằng đường tĩnh mạch sau mổ, sau đó giảm dần vào ngày thứ 2 và ngừng hẳn vào ngày thứ 3 nếu vết mổ liền tốt, đồng thời người bệnh có thể được chuyển điều trị ngoại trú. Trong nghiên cứu này có 42% người bệnh được chuyển điều trị ngoại trú sau 3 ngày theo dõi tại các khoa Ngoại. Việc tiếp tục hỗ trợ nuôi tĩnh mạch chỉ áp dụng với những trường hợp cần tiếp tục hỗ trợ dinh dưỡng. Vào ngày thứ 7 sau mổ, 85% số người bệnh còn lại được xuất viện hoặc theo dõi ngoại trú. Phân tích số liệu ở nhóm người cần theo dõi tại các khoa Ngoại sau phẫu thuật 3 ngày, có tới 83,8% người bệnh trước phẫu thuật có nguy cơ hoặc có suy dinh dưỡng (PG-SGA B hoặc C) so với tỉ lệ 26,6% tổng số người bệnh nói chung.

Các nghiên cứu trước đây đã cho thấy sự giảm số đo vòng bắp chân có liên quan với giảm khối cơ nói chung của cơ thể khi sử dụng phân tích điện trở kháng sinh học, do đó hiện tượng sụt giảm số đo vòng bắp chân trong nghiên cứu này phản ánh hiện tượng mất khối cơ sau mổ. Thêm vào đó, các nghiên cứu cũng đã chỉ ra sụt giảm khối cơ có liên quan với tiên lượng xấu hơn ở người bệnh ung thư. Sau phẫu thuật, cơ thể trải qua giai đoạn liền vết thương. Suy mòn ung thư là hiện tượng giảm khối cơ và khối mỡ không mong muốn, ảnh hưởng xấu tới tiên lượng tử vong và hiệu quả điều trị ung thư. Do đó, bảo tồn khối cơ sau phẫu thuật là một thách thức, bởi cho tới nay chưa có phương

thức điều trị hoặc can thiệp đặc hiệu nào giúp giải quyết tình trạng này. Đồng thời, Hình 3 cho thấy sự sụt giảm năng lượng và protein khẩu phần của người bệnh sau mổ, đặc biệt ở nhóm phải lưu tại khoa Ngoại > 4 ngày sau mổ gợi ý vai trò đảm bảo dinh dưỡng cho nhóm người bệnh này.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Nghiên cứu này chỉ ra những người bệnh có suy dinh dưỡng trước mổ cần theo dõi tại các khoa Ngoại và cần hỗ trợ nuôi tĩnh mạch dài hơn. Người bệnh cần được đánh giá dinh dưỡng trước phẫu thuật và theo dõi khẩu phần ăn sau phẫu thuật để phối hợp can thiệp kịp thời nhằm làm giảm suy dinh dưỡng sau mổ và hỗ trợ bảo tồn khối cơ. Nhóm người bệnh phẫu thuật đường tiêu hóa cần được theo dõi chặt chẽ hơn các nhóm phẫu thuật khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Edington J, Kon P, Martyn CN.** Prevalence of malnutrition after major surgery. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*. 1997;10(2):111–6.
2. **Beaton J, Carey S, Solomon M, Young J.** Preoperative and postoperative nutritional status of patients following pelvic exenteration surgery for rectal cancer. *e-SPEN Journal*. 2013 Aug 1;8(4):e164–8.
3. **Jian ZM, Cao JD, Zhu XG, Zhao WX, Yu JC, Ma EL, et al.** The impact of alanyl-glutamine on clinical safety, nitrogen balance, intestinal permeability, and clinical outcome in postoperative patients: a randomized, double-blind, controlled study of 120 patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1999 Oct;23(5 Suppl):S62–66.
4. **Bozzetti F, Gianotti L, Braga M, Di Carlo V, Mariani L.** Postoperative complications in gastrointestinal cancer patients: the joint role of the nutritional status and the nutritional support. *Clin Nutr*. 2007 Dec;26(6):698–709.
5. **A healthy lifestyle - WHO recommendations** [Internet]. [cited 2020 Oct 02]. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>
6. **WHO Expert Consultation.** Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet*. 2004 Jan 10;363(9403):157–63.
7. **Viện Dinh dưỡng.** Bảng Thành phần thực phẩm Việt Nam. Nhà xuất bản y học 2007.
8. **Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al.** ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*. 2017 Feb 1;36(1):11–48.

KHẢO SÁT MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ LO LẮNG CỦA NGƯỜI BỆNH TRƯỚC PHẪU THUẬT TẠI KHOA NGOẠI ĐẦU CỔ BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI NĂM 2020

Phạm Thị Ngọc Ánh*, Đàm Trọng Nghĩa**

TÓM TẮT

Mục tiêu: Nghiên cứu được tiến hành với 2 mục tiêu:

1. Khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến sự lo lắng của người bệnh (NB) trước phẫu thuật (PT) tại khoa Ngoại đầu cổ.

2. Nhu cầu được cung cấp thông tin của người bệnh trước phẫu thuật

Đối tượng, phương pháp: Mô tả cắt ngang trên tất cả người bệnh nằm điều trị tại khoa Ngoại đầu cổ trước khi mổ. Phỏng vấn trực tiếp người bệnh bằng bộ công cụ thiết kế sẵn dựa theo thang đo Likert. Số liệu xử lý bằng phần mềm IBM SPSS Statistics 20.

Kết quả: Trong 292 NB tham gia nghiên cứu nữ chiếm tỉ lệ cao hơn nam, độ tuổi 30 - dưới 50 là nhiều nhất, đa số ở ngoại thành, trình độ THCS chiếm 41.8%, nông dân và nghề nghiệp tự do tới 66.4%, chủ yếu có BHYT. NB có chẩn đoán ung thư chiếm 50.7%. Tỷ lệ NB lo lắng về kết quả PT chiếm 6,2%, tỷ lệ NB lo lắng về thời gian hồi phục và rủi ro sau PT chiếm 5,5%, và 5,1% người bệnh lo lắng về tình trạng đau sau phẫu

thuật. Về nhu cầu được cung cấp thông tin: 71,9% NB có mong muốn được cung cấp thông tin từ phẫu thuật viên, và 64,7% mong muốn được điều dưỡng cung cấp thông tin. 67,5% mong muốn được cung cấp thông tin về kíp mổ, phẫu thuật viên chính. Tỷ lệ người bệnh quan tâm đến thời gian dự kiến ca phẫu thuật và những nội dung người bệnh cần chuẩn bị trước phẫu thuật chiếm 67,1%.

Kết luận: Tình trạng ăn uống, tình trạng giấc ngủ, thái độ của NVYT và không khí buồng bệnh là các yếu tố ảnh hưởng đến sự lo lắng của người bệnh. Phần lớn người bệnh có nhu cầu được cung cấp thông tin về kíp mổ, thời gian dự kiến và những lưu ý trước phẫu thuật. Người bệnh muốn được tư vấn trực tiếp từ bác sỹ phẫu thuật chiếm tỷ lệ cao.

Từ khóa: Sự lo lắng của NB, trước PT.

SUMMARY

SURVEY ON PATIENTS'S PREOPERATIVE ANXIETY AT THE HEAD AND NECK SURGERY DEPARTMENT, HANOI ONCOLOGY HOSPITAL 2020

Objects: To investigate patients' anxiety before operation and their demand for being provided information preoperatively at the Head and neck surgery department of Hanoi Oncology Hospital.

Subjects and methods: cross-sectional study with all the hospitalized preoperative patients at Head and neck surgery department. Patients were interviewed using structured questionnaire

*Điều dưỡng trưởng khoa Ngoại đầu cổ - Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

**Trưởng khoa Ngoại đầu cổ - Bệnh viện Ung bướu Hà Nội

Tác giả liên hệ: Phạm Thị Ngọc Ánh

Số điện thoại: 0387639298

Email: phamanh0311@gmail.com

Ngày nộp bài: 25/07/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

developed from Likert Scale. Data were analyzed by IBM SPSS Statistic 20 software.

Results: 292 patients were included in the study, with majority being female, the 30-to-50-year-old group had the highest proportion; Most patients live in the countryside, secondary school education accounted for 41.8%, farmers and free jobs accounted for 66.4%. Most patients have public medical insurance. Patients diagnosed with cancer accounted for 50.7%. 6.2% of patients expressed their worry about the operation result, 5.5% worried about complication and recovering time after operation, 5.1% worried about postoperative pain. Patients were interested in being provided information by surgeons (71.9%) and nurses (64.7%) about surgical team and the principal surgeon (67.5%); 67.1% patients were interested in expected duration of the operation and in patients' necessary preparation before operation.

Conclusions: Patients' diet and sleeping status, medical staff's behavior and ward environment are related factors of patients' anxiety. Most patients have demand of being provided information on surgical team, expected duration of the operation, and what should be noticed and prepared preoperatively. High proportion of them preferred being counselled by surgeons

Key words: patients' anxiety, preoperative.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Phẫu thuật là một phương pháp điều trị gây sang chấn và có ảnh hưởng nhất định tới người bệnh. Để đảm bảo an toàn cho bệnh nhân, kiểm soát được tai biến, hạn chế biến chứng có thể xảy ra trong và sau phẫu thuật thì công tác chuẩn bị trước phẫu thuật là rất quan trọng, đặc biệt chuẩn bị về tâm lý của người bệnh - một trong những yếu tố quyết định thành công của cuộc mổ [1],[2].

Yếu tố tinh thần của người bệnh có vai trò quan trọng và có tác động đến hiệu quả của quá trình khám chữa bệnh. Muốn nâng cao hiệu quả điều trị và chăm sóc, cán bộ y tế cần quan tâm nhận định, đánh giá những diễn biến tâm lý, sự lo lắng của người bệnh ngay khi bắt đầu điều trị đến khi kết thúc điều trị. Nhân viên y tế cần lưu ý cung cấp thông tin dễ hiểu, phù hợp với khả năng tiếp nhận thông tin của người bệnh. Điều dưỡng là người nâng đỡ tinh thần và giúp người bệnh giảm đau buồn, giảm sợ hãi để duy trì và hồi phục niềm tin cho người bệnh [3]

Nhằm nâng cao chất lượng chăm sóc của điều dưỡng, đặc biệt là chuẩn bị tốt về tinh thần cho người bệnh trước phẫu thuật, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: khảo sát một số yếu tố ảnh hưởng đến sự lo lắng của người bệnh trước phẫu thuật và mô tả nhu cầu được cung cấp thông tin của người bệnh trước phẫu thuật tại khoa Ngoại đầu cổ.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu: Tất cả các BN nằm điều trị tại khoa Ngoại Đầu cổ và có can thiệp PT từ ngày 28/5/2020 đến 30/6/2020

- **Tiêu chuẩn lựa chọn:**

+ Người bệnh >18 tuổi có chỉ định phẫu thuật

+ Người bệnh tỉnh táo, tiếp xúc tốt

- **Tiêu chuẩn loại trừ:**

+ Người bệnh mô cấp cứu

Mẫu và phương pháp chọn mẫu:

- N = 292 người bệnh. Cỡ mẫu tối thiểu = 143, được tính theo công thức ước lượng 1 tỷ lệ với P = 76% theo nghiên cứu của Ramsay và cộng sự [4]

Nghiên cứu lấy toàn bộ những bệnh nhân đủ tiêu chuẩn lựa chọn

- Phương pháp nghiên cứu: Mô tả cắt ngang.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1 Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

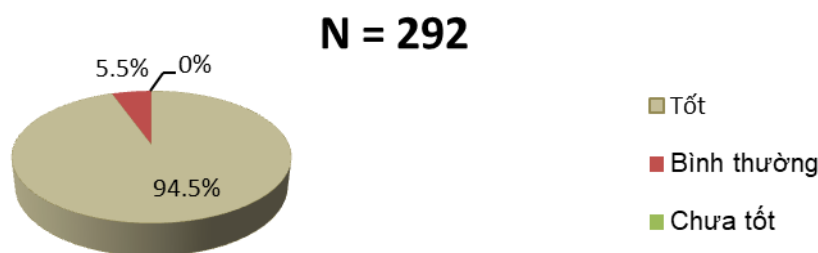
Bệnh nhân nữ giới chiếm 79,1% cao hơn nam giới 20,9%; nhóm tuổi 30 đến dưới 50 chiếm tỷ lệ cao nhất 44,9%. Bệnh nhân ngoại thành chiếm số đông 73,3%; trình độ học vấn trung học cơ sở chiếm 41,8%. Bệnh nhân có nghề nghiệp nông dân và nghề nghiệp tự do là 66,4%; người có BHYT chiếm 93,8%. Bệnh nhân được khảo sát là bệnh

nhân ung thư chiếm 50,7%; bệnh nhân có tình trạng khỏe mạnh, sinh hoạt bình thường chiếm 96,6%.

3.2 Các yếu tố ảnh hưởng đến sự lo lắng của người bệnh trước phẫu thuật

Về môi trường điều trị

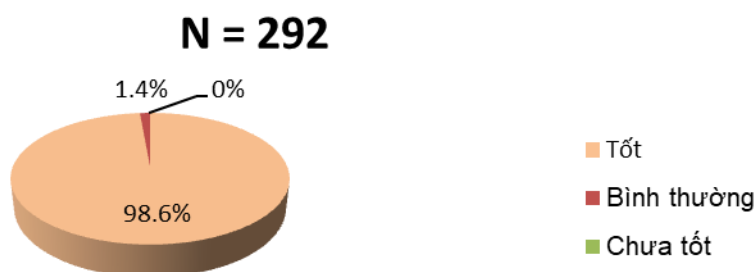
Người bệnh đánh giá khá cao về môi trường điều trị của khoa. Vệ sinh buồng bệnh sạch sẽ, thoáng mát chiếm tới 91,1%; trang thiết bị, máy móc hiện đại, đầy đủ chiếm 82,5%; không khí buồng bệnh vui vẻ, thoải mái chiếm 89,7%; thủ tục hành chính đơn giản, nhanh chóng chiếm 90,1%.



Biểu đồ 1. Đánh giá môi trường điều trị

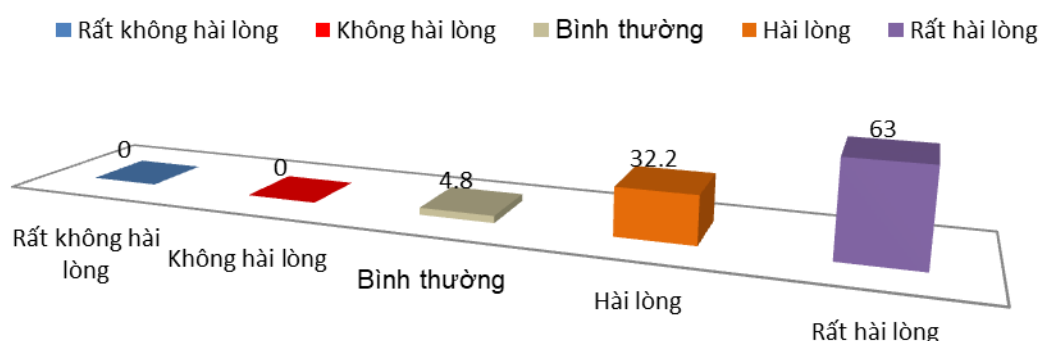
Về công tác chuẩn bị người bệnh trước phẫu thuật

Người bệnh được NVYT chủ động giải thích về thuốc và xét nghiệm khi thực hiện chiếm 94,5%; giải thích chuẩn bị trước khi phẫu thuật đầy đủ, rõ ràng chiếm 96,6%; được hướng dẫn GDSK cụ thể, tỉ mỉ chiếm 99,3%; được thông báo ngày giờ, thông tin cần thiết và chuẩn bị tâm lý trước phẫu thuật chiếm 98,3%. Tuy nhiên vẫn có một vài bệnh nhân đánh giá chỉ được hướng dẫn, giải thích qua loa trước phẫu thuật.



Biểu đồ 2. Đánh giá công tác chuẩn bị người bệnh trước phẫu thuật

Về thái độ của NVYT đối với họ



Biểu đồ 3

Nhận xét: Về thái độ của nhân viên y tế, 63% bệnh nhân rất hài lòng; 32,2% hài lòng và không có bệnh nhân nào không hài lòng.

Về tình trạng ăn ngủ của người bệnh

Đa số người bệnh ăn uống bình thường chiếm 97,3% ăn kém và không ăn được chủ yếu do bệnh lý về họng miệng. Ngủ bình thường chiếm 83,2% còn lại là khó ngủ; nguyên nhân gây mất ngủ cho người bệnh phần lớn do lo lắng, hồi hộp chiếm 43,9%.

Bảng 1: Tình trạng lo lắng của người bệnh

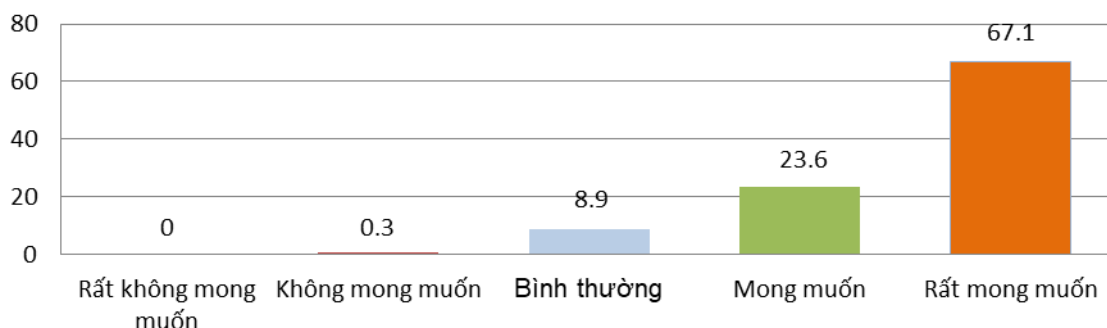
Nội dung	Mức độ lo lắng				
	Không lo lắng %	Lo lắng ít %	Lo lắng %	Lo lắng nhiều %	Rất lo lắng %
Sợ bị gây mê, không thể tỉnh lại	42.1	31.8	20.9	1.7	3.4
Tử vong	48.6	20.9	23.3	2.4	4.1
Kết quả phẫu thuật	37.0	26.7	27.1	2.4	6.2
Sai lầm phẫu thuật	45.9	31.2	16.4	1.4	4.1
Sợ cởi bỏ trang phục	69.9	20.5	7.5	0.3	0.7
Tiếp xúc với mùi bệnh viện	67.5	21.9	7.5	1.0	1.4
Đau	38.7	30.8	21.9	5.1	3.1
Kinh tế	47.9	30.8	13.0	4.1	3.8
Không được bác sỹ giải mổ	47.3	27.4	19.5	1.7	3.4
Sợ bị gây mê	52.1	25.3	16.8	2.4	2.7
Thời gian hồi phục	33.2	34.9	21.9	3.8	5.5
Rủi ro	34.6	34.2	22.3	3.4	5.5
Không được ĐD chăm sóc tận tình	52.4	26.0	18.2	1.4	1.4
Ảnh hưởng tới công việc	41.8	31.2	20.2	1.4	4.5

Nhận xét: NB rất lo lắng về kết quả PT chiếm 6,2%; thời gian hồi phục và rủi ro sau PT đều chiếm 5,5%; NB lo lắng nhiều về đau sau PT 5,1%.

Bảng 2: Mức độ mong muốn được cung cấp thông tin phẫu thuật

Nội dung	Mức độ mong muốn				
	Rất không muốn %	Không muốn %	Bình thường %	Muốn %	Rất muốn %
Thông tin về tình trạng bệnh tật	3.8	0.7	7.5	23.3	64.4
Thông tin về kíp PT, PTV chính	1.7	0.7	6.8	22.3	67.5
Thông tin về thời gian dự kiến ca PT	2.4	0.3	7.9	21.6	67.1
Thông tin về kinh phí cho ca PT	1.0	2.1	15.8	23.6	56.5
Thông tin về phương pháp vô cảm	1.0	2.4	15.8	22.3	55.1
Thông tin về biến chứng rủi ro có thể xảy ra	1.7	1.4	12.3	20.9	63.4
Cách thức tiến hành cuộc PT	0.7	1.4	15.1	21.9	59.6
Những lưu ý trước khi PT	0.3	0.3	7.2	24.0	67.1
Thông tin về tình trạng bệnh tật	3.8	0.7	7.5	23.3	64.4
Người cung cấp thông tin					
Phẫu thuật viên	0.7	0	4.8	20.2	71.9
Điều dưỡng	0	0.3	6.5	21.9	64.7
Gia đình, bạn bè	0.3	1.0	15.1	21.2	47.9
Cán bộ công tác xã hội	0.7	2.4	16.1	21.2	43.8
Bệnh nhân đã mổ trước đó	0.7	2.7	16.1	24.3	41.1

Nhận xét: Người bệnh rất mong muốn được cung cấp thông tin về kíp mổ, người mổ chính chiếm 67,5%; thông tin về thời gian dự kiến ca phẫu thuật và những lưu ý trước phẫu thuật đều 67,1%. Nhu cầu của người bệnh rất mong muốn được phẫu thuật viên là người cung cấp thông tin chiếm 71,9% sau đó tới điều dưỡng chiếm 64,7%



Biểu đồ 4 : Nhu cầu mong muốn được hỗ trợ tâm lý của NB

Nhận xét: Có tới 67,1% người bệnh được nghiên cứu rất mong muốn được hỗ trợ về tâm lý trước phẫu thuật.

Thời điểm mong muốn được cung cấp thông tin PT

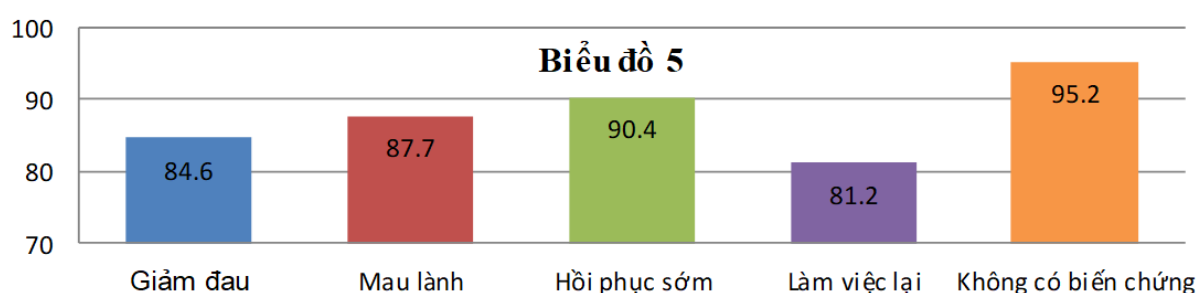
Người bệnh rất muốn được cung cấp thông tin phẫu thuật bất cứ lúc nào khi cần thiết chiếm 65,1% và cung cấp thông tin ngay sau khi có kế hoạch phẫu thuật chiếm 61,6%. Còn lại là vào các thời điểm khác

Bảng 3. Hình thức mong muốn được cung cấp thông tin PT

Nội dung	Mức độ mong muốn				
	Rất không mong muốn %	Không mong muốn %	Bình thường %	Muốn %	Rất muốn %
Tư vấn trực tiếp từ bác sĩ	0	0	2.4	16.1	79.5
Tập trung các bệnh nhân mổ có kế hoạch rồi tư vấn	0.3	2.7	6.5	14.7	49.0
Tư vấn qua sách báo tranh ảnh, video về bệnh tật	0.3	3.4	8.9	17.5	44.2
Những chia sẻ từ bệnh nhân đã PT thành công	0	1.7	5.1	18.5	52.4

Nhận xét: NB muốn được bác sĩ là người tư vấn, cung cấp thông tin phẫu thuật trực tiếp cho họ chiếm 79,5%

Những mong muốn sau phẫu thuật



Nhận xét: bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều mong muốn không có biến chứng gì xảy ra sau phẫu thuật chiếm 95,2% và được hồi phục sớm chiếm 90,4%

3.3 Các yếu tố liên quan

- Vệ sinh buồng bệnh không có mối tương quan với tình trạng giấc ngủ với $P = 0.086 (> 0.05)$

- Tình trạng ăn uống và tình trạng giấc ngủ của bệnh nhân có mối tương quan chặt chẽ với nhau với $P = 0,001 (<0.05)$

- Tình trạng giấc ngủ có mối tương quan với mức độ lo lắng về kết quả phẫu thuật với $P = 0,001 (< 0.05)$

- Đối tượng KCB không có mối tương quan với mức độ lo lắng về kinh tế của người bệnh vì $P = 0.785 (> 0.05)$

- 100% bệnh nhân cảm thấy lo lắng hồi hộp có mối tương quan chặt chẽ với không khí buồng bệnh với $P = 0.001 (< 0.05)$

- Mức độ mong muốn của NB về nhu cầu được cung cấp thông tin chuẩn bị trước phẫu thuật cũng có mối tương quan với $P = 0.01 (< 0.05)$

- Giải thích trước phẫu thuật cũng có mối tương quan với mức độ lo lắng về kết quả phẫu thuật của người bệnh với $P = 0.019 (< 0.05)$

- Đánh giá của người bệnh về thái độ của NVYT có mối tương quan với mức độ mong muốn người cung cấp thông tin trước phẫu thuật là điều dưỡng với $P = 0.002 (< 0.05)$

IV. BÀN LUẬN

Trong 292 bệnh nhân tham gia nghiên cứu nữ giới chiếm tỉ lệ cao 79.1%, độ tuổi 30 - dưới 50 chiếm tỉ lệ nhiều nhất 44.9%, trình độ THCS chiếm 41.8%, nghề nghiệp là nông dân và nghề nghiệp tự do có tỉ lệ cao 66.4%. Bệnh nhân có chẩn đoán ung thư chiếm 50.7%, hầu hết đều khỏe mạnh sinh hoạt bình thường 96.6%. So với nghiên cứu của BVĐK An Phú tỷ lệ nữ 74.84% đông hơn nam; tuổi 18 - 30 của họ cao nhất 53.37%, phần lớn sống bằng nghề nông 63.80%, chủ yếu ở nông thôn 81.59% [7]

Vấn đề tâm lý người bệnh trước mổ:

Qua khảo sát cho thấy đánh giá của bệnh nhân về môi trường điều trị và công tác chuẩn bị trước phẫu thuật khá tốt, điều này chứng tỏ việc giải thích của nhân viên y tế tại khoa Ngoại đầu cổ cho người bệnh là tương đối hiệu quả. Người bệnh được giải thích trước mổ chiếm 96.6% tương đương với nghiên cứu của Đoàn Quốc Hưng tại khoa phẫu thuật tim mạch bệnh viện Việt Đức cho thấy mức độ giải thích về phẫu thuật đạt tỷ lệ 9.8% [8], nghiên cứu của Bùi Thị Thu tỷ lệ

bệnh nhân được tư vấn, giải thích về tình trạng bệnh, phương pháp phẫu thuật trước mổ là 91,3% . Vẫn còn một số bệnh nhân đánh giá chỉ ở mức bình thường và giải thích còn qua loa nên nhân viên trong khoa cần cố gắng hơn nữa trong việc nắm bắt tâm lý người bệnh để họ nhận được sự thoải mái nhất, tin tưởng hơn trong công tác điều trị.

Biểu đồ 3 cho thấy tỷ lệ người bệnh rất hài lòng về thái độ của NVYT là 63%, hài lòng chiếm 32,2%. Mức độ đánh giá của người bệnh về vấn đề này khá tốt, là động lực để toàn thể nhân viên trong khoa cố gắng duy trì thái độ giao tiếp ứng xử với người bệnh, thân nhân người bệnh và phấn đấu hơn nữa để làm đúng trách nhiệm của mình trong sự nghiệp chăm sóc sức khỏe nhân dân. Tương đương với nghiên cứu của Viện tim mạch – BV Bạch Mai mức độ hài lòng của NB về NVYT là 77% [8].

Hầu hết bệnh nhân đều ăn uống bình thường chiếm 97.3%, trường hợp ít bệnh nhân không ăn được hay ăn uống kém là do bệnh lý. Ngủ bình thường chiếm 83.2%, chủ yếu nguyên nhân gây mất ngủ là vì lo lắng, hồi hộp cho cuộc mổ chiếm 19.9% còn lại do một số yếu tố khác. Ăn uống kém hay giấc ngủ không đủ đều ảnh hưởng đến tâm lý của người bệnh khi tới ngày mổ, người bệnh sẽ rất mệt mỏi, yếu ớt; đặc biệt với người có tuổi, bệnh nhân lo sợ sẽ có thể dẫn đến mạch nhanh, huyết áp tăng và còn phải hoãn mổ nếu biểu hiện này vượt quá kiểm soát. Tỷ lệ ăn – ngủ này cao hơn so với nghiên cứu của Viện tim mạch – BV Bạch Mai ăn uống bình thường là 87.4%, ngủ bình thường là 41.4% [8]; và nghiên cứu của BVĐK Định Quán đa số bệnh nhân ăn ngủ bình thường 69.38%.

Việc nâng đỡ tâm lý cho bệnh nhân từ lâu đã được đặt ra, nhằm giúp bệnh nhân mau chóng lành bệnh, hòa nhập cuộc sống để

dàng sau điều trị. Tùy theo từng trường hợp mà có tác động tâm lý thích hợp. Đối với bệnh cần can thiệp phẫu thuật người NVYT phải chuẩn bị thật chu đáo vì bệnh nhân thường sợ đau đớn, và lo sợ kết quả của cuộc mổ.

Lo lắng là tâm trạng thường thấy ở mỗi người bệnh khi có chỉ định phải phẫu thuật. Mức độ lo lắng của mỗi người cũng tùy từng cá nhân, không ai giống ai.

Bảng 1 cho ta thấy người bệnh lo lắng về nhiều vấn đề 6.2% là tỷ lệ cao nhất người bệnh rất lo lắng về kết quả phẫu thuật, 27.1% ở mức độ có lo lắng, điều này thấy được thành công của cuộc mổ, an toàn người bệnh vẫn được quan tâm hàng đầu. Tỷ lệ mức độ người bệnh có lo lắng về tai biến tử vong, thời gian hồi phục và rủi ro sau phẫu thuật tương đương nhau, khoảng 30%. Lo lắng nhiều về đau sau phẫu thuật chỉ ở 5.1%, có lo lắng lại ở mức 21.9%, theo kết quả của BV ĐK Ba Tri tỷ lệ lo lắng về đau chiếm 58%, nhiều hơn so với bệnh viện chúng ta [7]. Căn cứ bảng này thấy rằng mặc dù các vấn đề mà người bệnh lo lắng thì tỷ lệ phần trăm lo lắng của người bệnh nhỏ hơn so với không lo lắng và lo lắng ít, nguyên nhân có thể do kiến thức hiểu biết của người bệnh hiện nay tiến bộ hơn, họ tìm hiểu kỹ hơn. Nhưng không phải vì thế mà vấn đề tâm lý của bệnh nhân có thể xem nhẹ để bỏ qua vì nếu vẫn còn vấn đề bệnh nhân lo lắng thì nhiệm vụ của nhân viên y tế, đặc biệt là điều dưỡng vẫn cần có trách nhiệm để quan tâm, động viên chăm sóc họ một cách tốt nhất, toàn diện nhất.

Xuất phát từ những lo lắng, băn khoăn thì những mong muốn của người bệnh về hỗ trợ tâm lý và cung cấp các thông tin cần thiết trước khi tiến hành phẫu thuật là nhu cầu hết sức cần thiết và đáng quan tâm. Kể cả những bệnh nhân không lo lắng hay lo lắng ít vẫn

mong muốn được đáp ứng nhu cầu này. Biểu đồ 4 cho ta thấy bệnh nhân rất mong muốn và mong muốn được hỗ trợ tâm lý trước phẫu thuật chiếm tới 90.8%. Việc làm này không những đóng góp sự thành công cho cuộc mổ mà còn giúp người bệnh được giải đáp, chọn lọc được các thông tin chính thống khi mà trên mạng xã hội lan tràn các bài báo, bài viết khiến cho người bệnh hoang mang. Từ đó bệnh nhân và thân nhân có thể hiểu rõ về tình trạng bệnh tật của mình, những tai biến và nguy hiểm có thể xảy ra trước - trong - và sau phẫu thuật, cũng như để họ biết được hướng điều trị mà an tâm, tin tưởng.

Từ bảng 2 ta thấy mong muốn của người về thông tin trước phẫu thuật khá cao, đặc biệt là rất mong muốn về thông tin kịp mổ/người mổ chính 67.5%; tương tự rất mong muốn thông tin về thời gian dự kiến ca phẫu thuật và những lưu ý trước khi phẫu thuật là 67.1%. Đối tượng mà bệnh nhân tin tưởng muốn được cung cấp thông tin nhất là phẫu thuật viên chiếm 71.9%, sau đó là từ điều dưỡng khoa chiếm 64.7%. Với các chỉ số có được qua khảo sát, chúng tôi nhận thấy khi bệnh nhân chuẩn bị mổ việc quan tâm, động viên, giải thích của điều dưỡng và các nhân viên y tế để chia sẻ, giúp họ vượt qua được các lo sợ là hết sức cần thiết và quan trọng.

Người bệnh trước phẫu thuật luôn có nhu cầu được hỗ trợ tâm lý dù ít hay nhiều, trong nghiên cứu của chúng tôi tỉ lệ rất mong muốn là 67,1%.

Về thời điểm được cung cấp thông tin người bệnh rất mong muốn được cung cấp thông tin bất cứ khi nào khi cần thiết chiếm 65,1% và ngay sau khi có kế hoạch phẫu thuật chiếm 61.6%, mong muốn này là hợp lý vì có những người bệnh lần đầu tiên phải nằm viện, họ không hiểu quy định bệnh viện

ra sao, bác sĩ có quan tâm tới họ hay không, hơn nữa bệnh tật của họ thế nào, có nguy hiểm không, bệnh ung thư này có sống được lâu không... Trong thời gian chờ mổ, tâm lý mọi người bệnh đều muốn được mổ sớm nhưng tới khi có lịch mổ, chuẩn bị lên bàn mổ họ lại lo lắng về rủi ro, về kết quả của cuộc phẫu thuật, hay mình sẽ phải làm gì, chuẩn bị gì để cuộc mổ được thành công. Tư vấn, cung cấp thông tin đúng thời điểm sẽ giải tỏa được tâm lý hoang mang, lo lắng cho người bệnh.

Theo bảng 3 thì hình thức tư vấn thông tin phẫu thuật từ bác sĩ phẫu thuật chiếm 79.5% mức độ rất mong muốn của người bệnh. Được lắng nghe tư vấn trực tiếp người mổ và điều trị cho mình bất kể người bệnh nào cũng cảm thấy thoải mái và tin tưởng hơn.

Ở biểu đồ 5, sau phẫu thuật hầu hết người bệnh đều mong muốn không có biến chứng xảy ra chiếm tỷ lệ 95.2%; hồi phục sớm 90.4% để giảm thiểu được tổn kém về kinh tế cũng như rút ngắn được thời gian nằm viện; mau lành 87.7% để sớm làm việc trở lại 81.2% hoặc tham gia các hoạt động xã hội khác. Mong muốn giảm đau sau mổ chiếm 84.6%, trong khi ở bàn luận trên lo lắng về đau lại có tỷ lệ nhỏ hơn nhiều, có lẽ do NB đã tìm hiểu được các phương pháp giảm đau và giảm đau sau phẫu thuật là vấn đề các bác sĩ đều lưu ý, họ cũng biết được từ các bệnh nhân trước đó đều được giảm đau sau mổ.

Các yếu tố liên quan đến tâm lý bệnh nhân:

Trong cuộc sống mọi yếu tố không gian, sự vật đều có tác động qua lại, tác động tới tâm lý của con người dù nhiều hay ít, có tính tích cực hay tính tiêu cực.

Bữa ăn giấc ngủ luôn gắn liền với nhau, có tác động tương hỗ lẫn nhau kể cả đối với người lành chứ không riêng gì người bệnh.

Ăn ngủ kém không có lợi cho sức khỏe, ảnh hưởng tới tâm lý người bệnh, tăng sự lo lắng trước phẫu thuật, nghiên cứu đã cho thấy mối tương quan này.

Người bệnh khó ngủ, ngủ kém sẽ suy nghĩ nhiều, tăng lo lắng đặc biệt vào ngày trước mổ. Ngược lại người bệnh lo lắng quá nhiều sẽ không ngủ được, ảnh hưởng sức khỏe, người có bệnh nội khoa như tim mạch có thể mạch tăng, huyết áp tăng phải hoãn mổ.

Không khí buồng bệnh có thoải mái, vui vẻ, không gian sạch sẽ thoáng đãng, người bệnh có chia sẻ giao lưu chuyện trò mới bớt đi căng thẳng, lo âu. Người mổ trước truyền lại kinh nghiệm cho người mổ sau. Điều dưỡng buồng cũng có vai trò quan trọng trường hợp này, điều dưỡng nắm bắt được tâm lý NB tốt hỏi han, chia sẻ và giúp đỡ NB giải đáp những băn khoăn, hạn chế những lo lắng, sợ hãi không cần thiết.

Giải thích, thăm khám bệnh nhân trước mổ là việc làm cần thiết đầu tiên cho tất cả các hoạt động chăm sóc ngoại khoa tiếp theo. Qua đây, người NVYT hiểu rõ được bệnh lý ngoại khoa cũng như các hoạt động phẫu thuật sẽ diễn ra, biết được tiền sử bệnh tật của gia đình và bệnh nhân, thói quen và tình trạng sức khỏe hiện tại. Trên cơ sở đó, đánh giá được một cách chính xác bệnh tật và các nguy hiểm có thể xảy ra cũng như đề xuất khám bổ sung, cho NB và người nhà viết cam kết PT. Những lời giải thích và động viên phù hợp sẽ giúp bệnh nhân hiểu, tin tưởng và hợp tác với thầy thuốc. Phần lớn người bệnh đều mong muốn được giải thích đầy đủ, rõ ràng trước phẫu thuật. Những thông tin về cuộc mổ, cần chuẩn bị những gì, lưu ý những gì... nhờ đó sẽ hạn chế được lo lắng, đem lại tin tưởng cho kết quả PT.

Vai trò của điều dưỡng là không nhỏ trong công tác cung cấp thông tin trước mổ cho

NB, nếu bác sĩ là người trực tiếp điều trị thì điều dưỡng lại là người trực chăm sóc. Kể cả trước hay sau mổ thì điều dưỡng là người tiếp xúc nhiều nhất, thường xuyên nhất, và ta thấy mối tương quan khá chặt chẽ giữa điều dưỡng với công tác giải thích trước PT.

V. KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu khảo sát tâm lý 292 người bệnh trước phẫu thuật tại khoa Ngoại đầu cổ - Bệnh viện Ung bướu Hà Nội chúng tôi đưa ra một số kết luận như sau:

- Tình trạng ăn uống, tình trạng giấc ngủ, thái độ của NVYT và không khí buồng bệnh là các yếu tố ảnh hưởng đến sự lo lắng của người bệnh.

- Phần lớn người bệnh có nhu cầu được cung cấp thông tin về kíp mổ, thời gian dự kiến và những lưu ý trước phẫu thuật

Kiến nghị với khối ngoại:

- + Việc tư vấn đầy đủ thông tin cho bệnh nhân trước mổ là cần thiết và quan trọng.

Đề xuất mỗi khoa cần bố trí phòng tư vấn riêng cho người bệnh trước mổ.

- + Điều dưỡng thường xuyên nhắc nhở cho các nhân viên mình thực hiện tốt quy trình chuẩn bị bệnh nhân trước mổ.

- + Nhân viên khoa phòng, nhất là điều dưỡng cần tăng cường, quan tâm hơn nữa về công tác tư vấn - giáo dục sức khỏe cho bệnh nhân, đặc biệt bệnh nhân chuẩn bị làm thủ thuật, phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế (2011)**, Thông tư 07/2011/TT-BYT ngày 26/11/2011 “Hướng dẫn công tác chăm sóc người bệnh trong bệnh viện”.
2. **Nguyễn Tiến Thành (2009)**, Đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn vết mổ của người bệnh sau phẫu thuật tại bệnh viện Hữu nghị Việt Đức, Đề tài nghiên cứu khoa học cấp cơ sở năm 2009.
3. **“Tư vấn trước mổ- Quyền của người bệnh”**- Tuổi trẻ Online.
Tuoitre.vn/tin/song-khoe/20141029/tu-van-truoc-mo/664372html.
4. **Ramsay, M.A.E.(1972)**. A survey of pre-operative fear. *Anaesthesia*, 27(4), 396-402
5. **Bệnh viện Đa khoa Ba Tri (2013)**, Nghiên cứu về khảo sát tâm lý bệnh nhân trước phẫu thuật tại khoa Ngoại tổng hợp .
6. **Đoàn Quốc Hưng và cộng sự** , Nhận xét quy trình chuẩn bị bệnh nhân trước mổ tim hở có chuẩn bị ở người trưởng thành tại khoa PTTM-LN- BV Hữu Nghị Việt Đức, Tạp chí tim mạch học Việt Nam.
7. **Thái Hoàng Để, Dương Thị Mỹ Thanh (2011)**. Đánh giá tâm lý bệnh nhân trước và sau phẫu thuật tại Bệnh viện đa khoa huyện An Phú. Kỷ yếu Hội nghị Khoa học bệnh viện An Giang – Số tháng 10/2011.
8. **Phí Thị Nguyệt và cộng sự (2015)**. Khảo sát tâm lý người bệnh trước phẫu thuật tim hở tại đơn vị Phẫu thuật tim mạch – Bệnh viện Bạch Mai. Báo cáo tổng kết năm 2014.

MÔ HÌNH BỆNH UNG THƯ CỦA NGƯỜI BỆNH ĐIỀU TRỊ NỘI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN UNG BƯỚU HÀ NỘI GIAI ĐOẠN 2017 – 2019

Nguyễn Thị Ngọc Hà¹, Bùi Vinh Quang¹, Nguyễn Công Bình¹,
Phạm Anh Tuấn¹, Lê Thị Ngọc Bích¹, Phạm Thị Thu Hà¹

TÓM TẮT

Xác định mô hình bệnh ung thư là việc làm rất cần thiết trong công tác quản lý bệnh viện, là mục tiêu quan trọng cho việc lập kế hoạch và định hướng phát triển bệnh viện phù hợp. Nghiên cứu nhằm mục tiêu mô tả mô hình bệnh ung thư của người bệnh điều trị nội trú tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội giai đoạn 2017 – 2019. Nghiên cứu hồi cứu số liệu được thu thập từ hệ thống phần mềm và bệnh án, thực hiện 22.245 người bệnh điều trị nội trú, nhập viện lần đầu tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội từ năm 2017 đến năm 2019. Kết quả cho thấy, bệnh ung thư chiếm tỉ lệ 57,3% trong số người bệnh nhập viện. Năm bệnh ung thư phổ biến nhất ở hai giới lần lượt là ung thư giáp 27,8%, ung thư phế quản phổi 13,2%, ung thư vú 9,7%, ung thư gan và đường mật trong gan 6,5%, ung thư dạ dày 6,5%. Năm bệnh ung thư phổ biến ở nam giới gồm ung thư phổi 22,3%, ung thư gan và đường mật 12,1%, ung thư thực quản 11,4%, ung thư dạ dày 9,2%, ung thư giáp 6,45%. Năm loại ung thư phổ biến ở nữ giới gồm ung thư giáp 46%, ung thư vú 17,8%, ung thư phổi 5,4%, ung thư cổ tử cung 4,8%, ung thư dạ dày 4,3%. Trong đó, ung thư giai đoạn I chiếm tỉ lệ cao nhất 38,9 %. Kết luận: Nghiên cứu này giúp cung cấp thêm thông tin để bệnh viện có kế hoạch đầu tư trang thiết bị, phát triển

nguồn nhân lực chất lượng cao nhằm đáp ứng nhu cầu khám, chữa bệnh của người dân.

SUMMARY

INPATIENTS' CANCER PATTERN AT HANOI ONCOLOGY HOSPITAL IN 2017-2019

Determining the cancer pattern is critically important, since it helps appropriately plan and navigate the hospital development. The purpose of study is to describe the cancer pattern of inpatients treated at Hanoi Oncology Hospital in the period of 2017 - 2019. This is a retrospective study using data collected from the software system and medical records, involved 22,245 inpatients initially hospitalized at Hanoi Oncology Hospital from 2017 to 2019. The results showed that cancer accounted for 57.3% of hospitalized patients. The five most common cancers in both sexes are thyroid cancer 27.8%, bronchopulmonary cancer 13.2%, breast cancer 9.7%, hepatobiliary cancer 6.5%, gastric cancer 6.5%. Five common cancers among male patients include lung cancer 22.3%, hepatobiliary cancer 12.1%, esophageal cancer 11.4%, gastric cancer 9.2%, thyroid cancer 6.45%. The five most common cancers among female patients are thyroid cancer 46%, breast cancer 17.8%, lung cancer 5.4%, cervical cancer 4.8%, gastric cancer 4.3%. Overall, stage I cancer accounted for the highest proportion with 38.9%. In conclusion, this study helps to provide more information for the hospital to have a plan to invest in equipment and develop high-quality human resources to meet the medical examination and treatment demand.

¹Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Ngọc Hà

SĐT: 0989 856 810

Email: ngocha166107@gmail.com

Ngày nộp bài: 15/09/2022

Ngày phản biện: 07/10/2022

Ngày phê duyệt: 10/10/2022

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên thế giới và tại Việt Nam, với tỷ lệ mắc và tử vong ngày càng gia tăng. Trên toàn thế giới, số người bị mắc ung thư còn sống sau 5 năm chẩn đoán ước tính vào khoảng 50,5 triệu người [1]. Theo số liệu điều tra của GLOBOCAN năm 2020, Việt Nam có 182.563 ca mới mắc và 122.690 ca tử vong do ung thư, trong đó các loại ung thư phổ biến nhất ở hai giới lần lượt là ung thư gan 14,5%, ung thư phổi 14,4%, ung thư vú 11,8%, ung thư dạ dày 9,8%, ung thư đại trực tràng 9%; đối với nam, ung thư phổ biến nhất lần lượt là ung thư gan, phổi, dạ dày, đại trực tràng, tiền liệt tuyến; đối với nữ, ung thư phổ biến là ung thư vú, phổi, đại trực tràng, dạ dày, gan [2].

Tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, số lượng bệnh nhân đến khám và điều trị tại bệnh viện mỗi năm một tăng. Để đáp ứng nhu cầu phục vụ và phát triển bệnh viện bền vững, cần có thông tin tổng quát liên quan đến tỉ lệ bệnh, xu hướng tăng giảm các bệnh... Những thông tin này có ý nghĩa rất quan trọng, phần nào phản ánh hoạt động cũng như thế mạnh của bệnh viện, là cơ sở khoa học để bệnh viện điều chỉnh, phân bổ nguồn lực hợp lý trong tương lai, nâng cấp cơ sở vật chất, trang thiết bị, định hướng phát triển các kỹ thuật mũi nhọn, đặc biệt là phát triển nguồn nhân lực có trình độ chuyên môn cao, nhằm nâng cao chất lượng chăm sóc sức khỏe cho người dân.

Do đó, tìm hiểu mô hình bệnh ung thư người bệnh đến điều trị tại bệnh viện là việc làm cần thiết giúp cho việc lập kế hoạch phát triển bệnh viện trong tương lai và định hướng những nguồn đầu tư thích hợp. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đưa ra một bức tranh toàn cảnh về mô hình bệnh tật tại

bệnh viện nhằm mục tiêu: *Mô tả mô hình bệnh ung thư người bệnh điều trị nội trú tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội giai đoạn 2017 - 2019.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Thời gian thu thập số liệu và địa điểm nghiên cứu

- Thời gian: Từ tháng 01/2020 – tháng 03/2021

- Địa điểm: Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội

2. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 22.245 người bệnh có hồ sơ bệnh án đủ các tiêu chuẩn lựa chọn sau:

+ Người bệnh điều trị nội trú, nhập viện lần đầu trong thời gian ngày 01/01/2017 đến 31/12/2019 tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội.

+ Có đầy đủ các dữ liệu cần thiết theo mẫu phiếu nghiên cứu.

3. Mẫu và phương pháp chọn mẫu

Cỡ mẫu: Lấy mẫu toàn bộ người bệnh có đủ tiêu chuẩn lựa chọn.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu toàn bộ. Do tính chất của người bệnh ung thư đa phần là điều trị đa mô thức, một người bệnh có thể điều trị nhiều đợt, không chỉ ở một khoa tại bệnh viện nên trong nghiên cứu này chúng tôi tính số người bệnh chứ không tính số lượt điều trị để đảm bảo tính chính xác của mô hình bệnh tật.

4. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu: Mô tả hồi cứu

5. Phương pháp thu thập số liệu

Số liệu được thu thập thông qua nhóm điều tra viên gồm 5 thành viên. Tất cả các điều tra viên đều được tập huấn rất kỹ về cách thu thập số liệu, thống nhất trích dữ liệu từ phần mềm và có thể làm việc độc lập.

Trong trường hợp phát hiện thông tin thu thập trên phần mềm không khớp với thông tin trong hồ sơ bệnh án hoặc không có đủ

thông tin của cùng một đối tượng nghiên cứu, nhóm điều tra viên sẽ tiến hành lấy thông tin từ hồ sơ bệnh án.

Người bệnh có đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu và thu thập số liệu theo mẫu phiếu nghiên cứu. Phiếu thu thập thông tin bao gồm: họ tên, giới tính, năm sinh dương lịch, có BHYT, địa chỉ, nghề nghiệp, ngày vào viện đầu tiên, chẩn đoán xác định, mã bệnh theo ICD, kết quả Giải phẫu bệnh – Tế bào, phân loại TNM và giai đoạn bệnh.

6. Biến số, chỉ số

Các biến độc lập: tuổi, giới tính, có BHYT, địa chỉ, nghề nghiệp. Các biến phụ thuộc: chẩn đoán bệnh, mã bệnh, kết quả Giải phẫu bệnh – Tế bào, phân loại TNM và giai đoạn bệnh.

7. Xử lý và phân tích số liệu

Thông tin thu thập được làm sạch, mã hóa, phân tích bằng phần mềm SPSS 16.0. Sử dụng các thuật toán thống kê y học thông thường: Tính trung bình, độ lệch chuẩn, giá trị Min-Max, tỉ lệ %...

8. Đạo đức nghiên cứu

Nội dung nghiên cứu đã được sự chấp thuận, đồng ý Giám đốc bệnh viện, được thông qua hội đồng phê duyệt đề cương nghiên cứu và Hội đồng Đạo đức của Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội. Các số liệu, thông tin thu thập được chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu. Các số liệu trung thực và được giữ kín.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Sự phân bố bệnh nhân nhập viện theo nhóm bệnh

Nhóm bệnh	Năm 2017 (n=7.009)	Năm 2018 (n=7.408)	Năm 2019 (n=7.828)	2017-2019 (n=22.245)
Ung thư	3.530 (50,4%)	4.354 (58,8%)	4.864 (62,1%)	12.478 (57,3%)
U lành tính	2.596 (37,0%)	2.234 (30,2%)	2.017 (25,8%)	6.847 (30,8%)
U không xác định	484 (6,9%)	439 (5,9%)	531 (6,8%)	1.454 (6,5%)
Bệnh khác	399 (5,7%)	381 (5,1%)	416 (5,3%)	1.196 (5,4%)

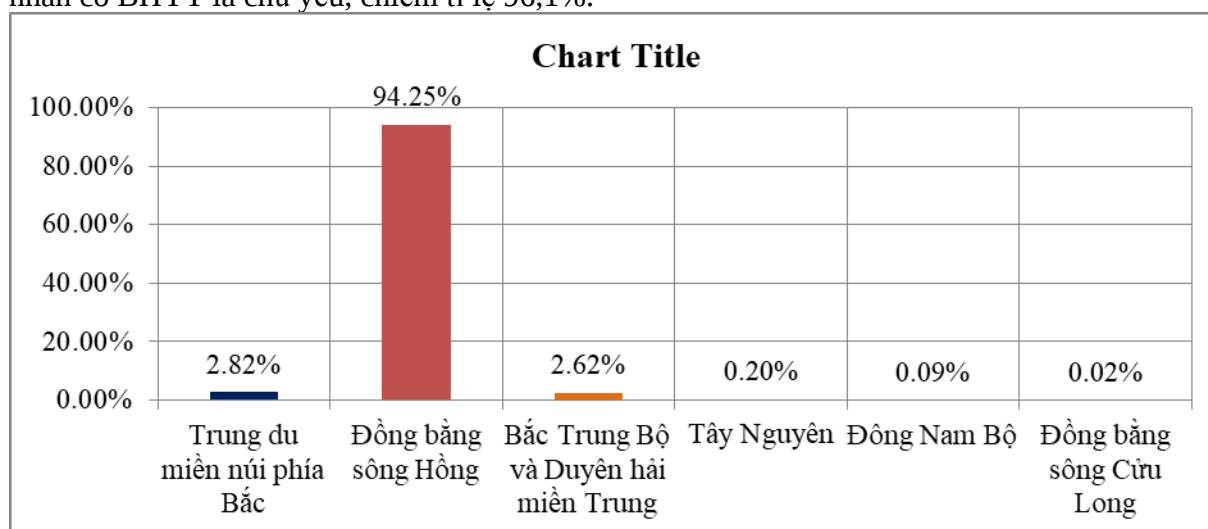
Tổng số bệnh nhân mới nhập viện tăng dần theo từng năm, nhiều nhất là năm 2019 là 7.828 BN, chiếm 35,2 %. Ung thư là nhóm bệnh lý chủ yếu, chiếm 57,3%. Bệnh u lành tính chiếm tỉ lệ 30,8%.

Bảng 2: Đặc điểm bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Biến số	Yếu tố	Đặc điểm
Giới tính	Nam	8582 (38,6%)
	Nữ	13663 (61,4%)
Nhóm tuổi	< 30	1150 (5,1%)
	30-39	2.205 (9,9%)
	40-49	3.668 (16,5%)
	50-59	5.628 (25,3%)
	60-69	5.663 (25,5%)
	≥ 70	3.931 (17,7%)

Nghề nghiệp	Nông dân	1.562 (7,0%)
	Công nhân	3.227 (14,5%)
	Hành chính sự nghiệp	1.001 (4,5%)
	Học sinh, sinh viên	364 (1,6%)
	Hưu trí	2.365 (10,6%)
	Tự do	6.177 (27,8%)
	Khác	7.549 (33,9%)
Tình trạng BHYT	Có BHYT	21.385 (96,1%)
	Không có BHYT	860 (3,9%)

Tỷ lệ BN nữ là 61,4%, nhiều hơn BN nam (38,6%). Tuổi nhỏ nhất 04 tuổi; Tuổi lớn nhất 104 tuổi. Tuổi trung bình 55,78. Phần lớn BN nhập viện ở lứa tuổi trên 40 (85%), nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là 50-69 tuổi. Tỷ lệ BN có nghề nghiệp tự do chiếm ưu thế 27,8%. Bệnh nhân có BHYT là chủ yếu, chiếm tỷ lệ 96,1%.



Biểu đồ 1: Phân bố người bệnh theo vùng miền

BN điều trị tại bệnh viện chủ yếu thuộc khu vực Đồng bằng sông Hồng (94,25%), bệnh nhân ở các vùng Tây Nguyên, Đông Nam Bộ, Đồng bằng sông Cửu Long chiếm tỷ lệ rất thấp, lần lượt là 0,2%, 0,09%, 0,02%.

Bảng 3. Sự phân bố bệnh nhân theo tỉnh thành

Địa phương	Năm 2017 (n=7.009)	Năm 2018 (n=7.408)	Năm 2019 (n=7.828)	2017-2019 (n=22.245)
Hà Nội	5.990 (85,5%)	6.291 (n=84,9)	6.571 (83,9%)	18.852 (84,7%)
Hải Dương	117 (1,7%)	123 (1,7%)	119 (1,5%)	359 (1,6%)
Thanh Hóa	90 (1,3%)	101 (1,4%)	117 (1,5%)	308 (1,4%)
Nam Định	112 (1,6%)	115 (1,6%)	72 (0,9%)	229 (1,3%)
Hải Phòng	49 (0,7%)	45 (0,6%)	101 (1,3%)	195 (0,9%)
Khác	651 (9,2%)	733 (9,8%)	848 (10,9%)	2.302 (10,1%)

Bệnh nhân nhập viện cư trú ở Hà Nội là chủ yếu chiếm 84,7%.

Bảng 4: Sự phân bố nhóm bệnh ung thư

Giới	Năm 2017 (n=3.530)	Năm 2018 (n=4.354)	Năm 2019 (n=4.864)
C00 – C14: U ác của môi, khoang miệng và hầu họng	257 (7,3%)	269 (6,2%)	323 (6,6%)
C15 – C26: U ác của cơ quan tiêu hóa	1.031 (29,2%)	1.241 (28,5%)	1.277 (26,3%)
C30 – C39: U ác của cơ quan hô hấp và trong lồng ngực	510 (14,4%)	650 (14,9%)	655 (13,5%)
C40 – C41: U ác của xương và sụn khớp	7 (0,2%)	7 (0,2%)	5 (0,1%)
C43 – C44: U hắc tố ác tính và các u ác tính khác của da	27 (0,8%)	35 (0,8%)	60 (1,2%)
C45 – C49: U ác của trung biểu mô và mô mềm	37 (1%)	54 (1,2%)	57 (1,2%)
C50 – C50: U ác của vú	356 (10,1%)	415 (9,5%)	463 (9,5%)
C51 – C58: U ác của cơ quan sinh dục nữ	167 (4,7%)	207 (4,8%)	223 (4,6%)
C60 – C63: U ác của cơ quan sinh dục nam	41 (1,2%)	39 (0,9%)	42 (0,9%)
C64 – C68: U ác của hệ tiết niệu	76 (2,2%)	83 (1,9%)	71 (1,5%)
C69 – C72: U ác của mắt, não và phần khác của hệ thần kinh trung ương	9 (0,3%)	17 (0,4%)	20 (0,4%)
C73 – C75: U ác của tuyến giáp và tuyến nội tiết khác	869 (24,6%)	1.163(26,7%)	1.524(31,3%)
C76 – C80: U ác của các cơ quan không xác định, thứ phát và khó xác định	57 (1,6%)	62 (1,4%)	47 (1%)
C81 – C96: U ác được khẳng định hoặc nghi ngờ nguyên phát của các mô lympho, mô tạo máu và mô liên quan	86 (2,4%)	112(2,6%)	97 (2%)

Trong 12.748 BN ung thư, nhóm bệnh u ác của tuyến giáp và tuyến nội tiết khác (C73-C75) có 3.556 BN, chiếm tỉ lệ cao nhất (27,9%) và tăng dần qua các năm, tiếp theo là nhóm bệnh u ác của cơ quan tiêu hóa (C15-C26) là 3.549 BN (27,8%), nhóm bệnh u ác của cơ quan hô hấp và trong lồng ngực (C30- C39) là 1.815 BN chiếm 14,2%, nhóm bệnh u ác của vú C50 là 1.234 BN (9,7%), nhóm bệnh u ác của môi, khoang miệng và hầu họng (C00- C14) là 849 BN (6,7%).

Bảng 5. Sự phân bố 5 bệnh ung thư thường gặp ở hai giới

Loại bệnh	Số BN (n)
Ung thư giáp	3.542 (27,8%)
Ung thư phế quản phổi	1.683 (13,2%)
Ung thư vú	1.234 (9,7%)
Ung thư gan và đường mật trong gan	830 (6,5%)
Ung thư dạ dày	830 (6,5%)
Ung thư khác	4.629 (36,3%)

Tính chung cả hai giới, ung thư giáp là ung thư phổ biến nhất, chiếm tỉ lệ 27,8%, đứng thứ hai là ung thư phế quản phổi (13,2%), thứ ba là ung thư vú (9,7%), tiếp theo là ung thư gan và đường mật trong gan, ung thư dạ dày (6,5%), ung thư thực quản (5,3%).

Bảng 6: Sự phân bố 05 bệnh ung thư thường gặp ở nam giới

Loại bệnh	Số BN (n=5.858)
Ung thư phổi	1.309 (22,3%)
Ung thư gan và đường mật trong gan	709 (12,1%)
Ung thư thực quản	667 (11,4%)
Ung thư dạ dày	537 (9,2%)
Ung thư giáp	376 (6,4%)
Ung thư khác	2.260 (38,6%)

Ở nam giới, ung thư phổi là bệnh phổ biến nhất (22,3%), thứ hai là ung thư gan, đường mật (12,1%), thứ ba là ung thư thực quản (11,4%), tiếp theo là ung thư dạ dày (9,2%), thứ năm là ung thư giáp (6,4%).

Bảng 7: Sự phân bố 05 bệnh ung thư thường gặp ở nữ giới

Loại bệnh	Số BN (n=6.890)
Ung thư giáp	3.166 (46,0%)
Ung thư vú	1.224 (17,8%)
Ung thư phổi	374 (5,4%)
Ung thư cổ tử cung	329 (4,8%)
Ung thư dạ dày	293 (4,3%)
Ung thư khác	1.504 (21,7%)

Ở nữ giới, ung thư giáp là bệnh phổ biến nhất (46%), thứ hai là ung thư vú (17,8%), thứ ba là ung thư phổi (5,4%), tiếp theo là ung thư cổ tử cung (4,8%), thứ năm là ung thư dạ dày (4,3%).

Bảng 8: Phân bố theo giai đoạn bệnh ung thư

Giai đoạn	Số BN (n=12.748)
I	4.962 (38,9%)
II	1.386 (10,9%)
III	1.619 (12,7%)
IV	3.156 (24,8%)
Tái phát/di căn	641 (5,0%)
Không xác định	984 (7,7%)

Trong 12.748 bệnh nhân ung thư, có 92,3% BN được xếp loại giai đoạn bệnh. Giai đoạn I: 38,9%, giai đoạn II chiếm tỉ lệ 10,9%, giai đoạn III là 12,7%, giai đoạn IV: 24,8%, giai đoạn tái phát/di căn 5%.

IV. BÀN LUẬN

Số bệnh nhân mới nhập viện tăng lên theo thời gian. Trong giai đoạn 2017- 2019, năm 2019 có số bệnh nhân mới nhập viện điều trị nội trú cao nhất, và ung thư là nhóm bệnh lý chủ yếu, chiếm 57,3%. Theo nghiên cứu của Bùi Diệu năm 2012 về cơ cấu bệnh nhân đến điều trị tại bệnh viện K từ năm 2007 đến 2011, số người bị ung thư chiếm 71%[4]. Qua kết quả nghiên cứu, chúng tôi cũng thấy phần nào thực trạng bệnh ung thư ngày càng gia tăng.

Chủ yếu bệnh nhân nhập viện điều trị là nữ giới, chiếm tỷ lệ 61,4%. Nữ mắc bệnh nhiều hơn nam. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như kết quả nghiên cứu của Nguyễn Văn Quy khi nghiên cứu về thực trạng bệnh nhân ung thư điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ giai đoạn 2014-2016 cho kết quả bệnh nhân nữ 60,3%[5], tác giả Bùi Diệu tại bệnh viện K về cơ cấu BN đến điều trị tại bệnh viện K từ năm 2005 đến 2009 cho thấy tỉ lệ nữ là 60,3%[6]. Lý giải điều này là do tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, bệnh lý ung thư giáp, ung thư vú chiếm tỉ lệ cao nhất, nên nữ giới chiếm tỉ lệ cao hơn nam giới.

Phần lớn BN nhập viện ở lứa tuổi trên 40 (85%), nhóm tuổi mắc bệnh cao nhất là 50-69 tuổi, chiếm 50,8%. Nhóm người lớn tuổi chiếm tỉ lệ cao là do đặc thù của bệnh viện là tiếp nhận điều trị các bệnh nhân ung thư là chủ yếu. Tuổi càng cao, nguy cơ mắc bệnh càng tăng.

Nghiên cứu sự phân bố bệnh nhân theo nhóm tuổi và giới tính, chúng tôi thấy duy nhất ở nhóm từ 70 tuổi trở lên, số lượng bệnh nhân nam cao hơn gấp 1,17 lần so với bệnh nhân nữ. Trong từng nhóm tuổi còn lại, số lượng bệnh nhân nữ cao hơn nam.

Bệnh nhân có BHYT chiếm tỉ lệ cao 96,1%. Kết quả bệnh nhân có tham gia BHYT trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn nhiều so với nghiên cứu của các tác giả Nguyễn Thị Mến (2014) với tỉ lệ bệnh nhân BHYT 66,05%. So với kết quả của Đinh Thị Lan Hương (2006) thì tỷ lệ người bệnh sử dụng BHYT 73,6%[7]. Điều này cho thấy tính hiệu quả của công tác tuyên truyền, vận động toàn dân sử dụng BHYT theo Nghị quyết số 21-NQ/TW của Đảng và Nhà nước. Người dân được nâng cao ý thức trong việc tham gia BHYT.

BN điều trị tại bệnh viện chủ yếu thuộc khu vực Đồng bằng sông Hồng (94,25%).

Bệnh nhân ở các vùng Tây Nguyên, Đông Nam Bộ, Đồng bằng sông Cửu Long chiếm tỉ lệ rất thấp. Trong đó, ở khu vực Đồng bằng sông Hồng, bệnh nhân nhập viện cư trú ở Hà Nội là chủ yếu chiếm 84,7%. Lý giải điều này là do phân tuyến của Bảo hiểm Y tế. Bệnh nhân sống ở khu vực Hà Nội có bảo hiểm y tế được chuyển đúng tuyến từ các cơ sở y tế trong Hà Nội tới bệnh viện. Đồng thời do các BN ở Hà Nội có vị trí địa lý thuận lợi cho việc đi lại nên việc BN tới khám và điều trị tại bệnh viện cao hơn.

Đánh giá tỉ lệ mắc theo nhóm bệnh ung thư dựa vào phân loại ICD-10, chúng tôi thấy nhóm bệnh u ác của tuyến giáp và tuyến nội tiết khác chiếm tỉ lệ cao nhất và tăng dần qua các năm. Nhóm bệnh u ác hệ tiết niệu, sinh dục, thần kinh trung ương, hệ lympho chiếm tỉ lệ thấp hơn.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, tính chung cả hai giới, 5 loại bệnh ung thư phổ biến đứng đầu là ung thư giáp, ung thư phế quản phổi, ung thư vú, ung thư gan và đường mật trong gan, ung thư dạ dày. Theo thống kê Ghi nhận ung thư 2018 tại Việt Nam, 5 loại bệnh ung thư thường gặp nhất ở hai giới là ung thư gan, ung thư phổi, ung thư vú, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng.

Từ kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 5 loại ung thư phổ biến ở nam giới gồm ung thư phổi (22,3%), ung thư gan, đường mật (12,1%), ung thư thực quản (11,4%), ung thư dạ dày (9,2%), ung thư giáp (6,4%). Ở nữ giới, ung thư giáp là bệnh phổ biến nhất (46%), thứ hai là ung thư vú (17,8%), thứ ba là ung thư phổi (5,4%), tiếp theo là ung thư cổ tử cung (4,8%), thứ năm là ung thư dạ dày (4,3%). So sánh với các nghiên cứu trước đây tại Việt Nam thấy rằng tỉ lệ mắc các loại ung thư đã có sự khác biệt. Theo nghiên cứu của Nguyễn Mạnh Tuấn và cộng sự năm

2013-2014 tại bệnh viện đa khoa Trung Ương Thái Nguyên, năm loại ung thư phổ biến ở nam là ung thư phổi (8,54%), ung thư gan (8,54%), ung thư đại tràng (7,95%), ung thư dạ dày (6,89%), ung thư hầu mũi (5,7%) và ở nữ giới ung thư vú là phổ biến nhất (21,49%), ung thư đại tràng (9,57%), ung thư phổi (7,16%), ung thư hạch lympho (5,74%), ung thư dạ dày (4,96%) [8].

Ung thư giáp là ung thư phổ biến nhất. Điều này không chỉ ghi nhận tại Bệnh viện Ung Bướu Hà Nội mà còn ở nhiều bệnh viện khác. Do công tác truyền thông ngày càng nâng cao, người dân đã có thói quen khám sức khỏe định kỳ, tầm soát phát hiện sớm ung thư. Mặt khác là do việc ứng dụng rộng rãi các phương tiện chẩn đoán u tuyến giáp trong cộng đồng, đặc biệt là siêu âm. Ung thư phổi là bệnh lý thường gặp thứ hai ở hai giới, đứng đầu ở nam giới, đứng thứ ba ở nữ giới. Đây vẫn là bệnh ung thư nguy hiểm số một vì thường phát hiện muộn, điều trị khó khăn và tiên lượng kém. Ung thư vú đứng thứ hai ở nữ giới sau ung thư giáp. Ung thư vú có thể phát hiện sớm ở giai đoạn đầu khoảng 50%, là loại ung thư dễ điều trị, tỉ lệ chữa khỏi cao bằng phương pháp điều trị phẫu thuật.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, giai đoạn I chiếm tỉ lệ cao nhất 38,9%. Tỉ lệ bệnh nhân ung thư ở giai đoạn muộn ($\geq$ giai đoạn III) là 42,5%. Kết quả này của chúng tôi thấp hơn kết quả của tác giả Trần Văn Thuấn khi khảo sát giai đoạn bệnh ở người bệnh ung thư đến khám và điều trị thấy rằng tỉ lệ bệnh nhân ung thư được xếp giai đoạn III- IV là 65,5%[9]. Ung thư ngày càng được phát hiện sớm hơn. Lý giải điều này là do công tác truyền thông nâng cao nhận thức cộng đồng về phòng chống bệnh ung thư ngày càng phổ biến, người dân đã có thói quen khám sức

khỏe định kỳ, tầm soát phát hiện sớm ung thư nói chung, qua đó ngày càng tăng tỷ lệ phát hiện bệnh và phát hiện ở giai đoạn sớm hơn. Đồng thời đó là trình độ của cán bộ y tế ngày một nâng cao. Người bệnh ung thư càng phát hiện ở giai đoạn sớm thì khả năng chữa khỏi bệnh càng cao. Do đó, để tăng khả năng phát hiện sớm ung thư thì vấn đề giáo dục sức khỏe cũng cần được quan tâm và đẩy mạnh hơn nữa, đòi hỏi sự phối hợp của đa ngành trong công tác phòng chống ung thư.

V. KẾT LUẬN VÀ KHUYẾN NGHỊ

Tại bệnh viện Ung Bướu Hà Nội, bệnh ung thư là chủ yếu. Nữ mắc bệnh nhiều hơn nam, chủ yếu cư trú tại Hà Nội. Năm loại bệnh ung thư phổ biến nhất là ung thư giáp, ung thư phế quản phổi, ung thư vú, ung thư gan và đường mật trong gan, ung thư dạ dày. Năm loại ung thư phổ biến ở nam giới gồm ung thư phổi, ung thư gan và đường mật, ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư giáp. Năm loại ung thư phổ biến ở nữ giới gồm ung thư giáp, ung thư vú, ung thư phổi, ung thư cổ tử cung, ung thư dạ dày. Bệnh nhân ung thư giai đoạn I chiếm tỉ lệ cao nhất.

Việc ghi nhận mô hình bệnh ung thư chính xác tại bệnh viện giúp cung cấp thêm thông tin để bệnh viện có những định hướng đúng đắn trong công tác quản lý, xây dựng kế hoạch triển khai các hoạt động đồng bộ, chủ động trong công tác xây dựng dự án phòng chống bệnh ung thư hiệu quả, đầu tư trang thiết bị, phát triển nguồn nhân lực chất lượng cao nhằm đáp ứng nhu cầu khám, chữa bệnh của người dân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **International Agency for Research on Cancer (2020)**, Globocan 2020 – World.
2. **International Agency for Research on Cancer (2020)**, Globalcan 2020 – VietNam.
3. **Thái Bình (2016)**, Tỷ lệ tử vong vì ung thư của Người Việt thuộc top cao trên thế giới, truy cập ngày 23/02/2021, tại trang web: <http://bachmai.gov.vn/en/tin-tuc-va-su-kien/tin-trong-nganh-menuleft-34/1911-ty-le-tu-vong-vi-ung-thu-cua-nguoi-viet-thuoc-top-cao-tren-the-gioi-1911.html>.
4. **Bùi Diệu và cộng sự (2012)**, "Nhận xét cơ cấu bệnh nhân điều trị tại bệnh viện K giai đoạn 2007-2011", Tạp chí ung thư học Việt Nam (2), tr. 13-16.
5. **Nguyễn Văn Quy và cộng sự (2018)**, "Thực trạng bệnh nhân ung thư điều trị tại bệnh viện Ung Bướu Cần Thơ giai đoạn 2014-2016", Tạp chí ung thư học Việt Nam (3), tr. 17-23.
6. **Bùi Diệu và cs (2010)**, "Cơ cấu bệnh nhân đến điều trị tại bệnh viện K trong 5 năm từ 2005 đến 2009", Tạp chí ung thư học Việt Nam, tháng 01/2020, Trang 57-61.
7. **Đinh Thị Lan Hương (2006)**, "Đánh giá tình hình hoạt động của bệnh viện YHCT tỉnh Yên Bái 2000-2004", Trường Đại học Y Hà Nội.
8. **Nguyễn Mạnh Tuấn và cộng sự (2016)**, "Thực trạng bệnh nhân ung thư đến khám và điều trị tại bệnh viện đa khoa Trung Ương Thái Nguyên năm 2013- 2014", Tạp chí Ung thư học Việt Nam, 2016, Trang 86- 90.
9. **Trần Văn Thuận và cs (2018)**, "Khảo sát giai đoạn bệnh ở người bệnh ung thư đến khám và điều trị tại một số cơ sở chuyên khoa ung bướu năm 2014", Tạp chí ung thư học Việt Nam, 2018, trang 174-178.